(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0051358**

(51)[2020.01] **C07D 491/048**; C07D 491/052; A61K 47/64; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2022-00731

(22) 09/07/2020

(86) PCT/US2020/041411 09/07/2020

(87) WO 2021/007435 14/01/2021

(30) 62/872,643 10/07/2019 US; 63/040,859 18/06/2020 US

(45) 25/09/2025 450

(43) 25/08/2022 413A

(73) Cybrexa 2, Inc. (US)
5 Science Park, 395 Winchester Avenue, New Haven, Connecticut 06511, United States of America

(72) MARSHALL, Daniel Richard (US); CSENGERY, Johanna Marie (US); MAGUIRE, Robert John (US); VOLKMANN, Robert A. (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT LÀ THỂ LIÊN HỢP PEPTIT CỦA CHẤT GÂY ĐỘC TẾ BÀO DÙNG LÀM CHẤT TRỊ LIỆU VÀ DƯỢC PHẨM BAO GỒM HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-00731

(57) Sáng chế đề cập đến thể liên hợp peptit của các chất gây độc tế bào như chất ức chế topoisomeraza I mà hữu ích cho việc điều trị các bệnh như ung thư. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các thể liên hợp peptit của các chất gây độc tế bào như các chất ức chế topoisomeraza I mà hữu ích để điều trị các bệnh như ung thư. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư là nhóm các bệnh được đặc trưng bởi sự kiểm soát sai lệch đối với sự phát triển của tế bào. Tỷ lệ mắc bệnh ung thư hàng năm được ước tính là hơn 1,6 triệu người chỉ tính riêng ở Hoa Kỳ. Mặc dù phẫu thuật, xạ trị, hóa trị và hooc-môn được sử dụng để điều trị ung thư, nhưng nó vẫn là nguyên nhân gây tử vong thứ hai ở Hoa Kỳ. Ước tính có khoảng 600.000 người Mỹ sẽ chết vì ung thư mỗi năm.

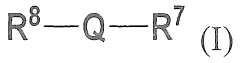
Điều trị ung thư ở người bằng cách sử dụng toàn thân các dược chất thường có tác dụng làm chậm hoặc chấm dứt sự sao chép không được kiểm soát là một đặc tính của tế bào ung thư. Một nhóm tác nhân như vậy là chất ức chế topoisomeraza I. Enzym topoisomeraza 1 có chức năng làm giãn ADN siêu xoắn và làm giảm các ràng buộc xoắn ADN và đóng vai trò quan trọng trong quá trình điều hòa phiên mã. Xem Li, M., Genomics Proteomics Bioinformatics 14 (2016), 166-171. Topoisomeraza I cần thiết cho sự phát triển trong hệ động vật có vú do các chức năng năng động học của nó trong quá trình sao chép và phiên mã ADN. Tuy nhiên, do vai trò trực tiếp của nó trong quá trình điều hòa phiên mã, nên rối loạn chức năng topoisomeraza I có thể dẫn đến các chức năng tế bào bất thường. Xem Li, M., Genomics Proteomics Bioinformatics 14 (2016), 166-171. Do đó, một số bệnh ở người như ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh và bệnh tự miễn, có liên quan đến hoạt tính và sự điều hòa topoisomeraza I.

Các chất ức chế topoisomeraza I đã được phát triển và tiếp tục được phát triển như các chất chống ung thư. Cụ thể, chất ức chế topoisomeraza I được sử dụng rộng rãi để điều trị ung thư đại trực tràng, dạ dày và các bệnh ung thư khác. Xem Ogitani, Bioorg.

Med. Chem. Lett. 26 (2016), 5069-5072. Mặc dù các chất ức chế topoisomeraza I hữu ích trong điều trị ung thư, các hợp chất này cũng có tác dụng phụ, bao gồm giảm bạch cầu trung tính và tiêu chảy nặng. Việc phân phối ưu tiên các chất ức chế topoisomeraza đến các mô bệnh này có thể tránh những tác dụng phụ nghiêm trọng này. Do đó, có nhu cầu phân phối chọn lọc hơn các chất ức chế topoisomeraza I đến mô bệnh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất, ngoại trừ các đối tượng khác, hợp chất có Công thức (I):



(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các nhóm cấu thành biến đổi được định nghĩa ở đây.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng (ví dụ, ung thư) bằng cách cho người hoặc động vật khác cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng được đặc trưng bởi các mô bị bệnh có tính axit hoặc thiếu oxy.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này trong việc sản xuất thuốc để sử dụng trong trị liệu. Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất được mô tả ở đây để sử dụng trong trị liệu.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp tổng hợp các hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian hữu ích trong các phương pháp này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện đồ thị về nồng độ trong huyết tương của hợp chất 11 và exatecan được giải phóng sau khi dùng liều IV duy nhất 5 mg/kg của hợp chất 11 ở chuột (dữ liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình ± SEM).

FIG. 2 thể hiện đồ thị về nồng độ peptit trong khối u và tủy xương sau khi dùng liều IP duy nhất 10 mg/kg của hợp chất 11 ở chuột (dữ liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình ± SEM).

FIG. 3 thể hiện biểu đồ về tổng số lượng tủy xương từ xương đùi của chuột trụi lông mang khối u sau khi dùng liều 2,6 và 5,2 μmol/kg hợp chất 11(tương đương với 10, 20 mg/kg thể liên hợp) hoặc exatecan tự do (tương đương với 1,15 và 2,3 mg/kg exatecan 1) được dùng một lần mỗi ngày trong bốn ngày (dữ liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình ± SEM).

FIG. 4A thể hiện dạ dày của chuột trụi lông mang khối u được cắt sau khi dùng liều chất dẫn thuốc hoặc 5,2 μmol/kg hợp chất 11(tương đương 20 mg/kg thể liên hợp) hoặc exatecan tự do (tương đương 2,3 mg/kg exatecan) được dùng một lần mỗi ngày trong bốn ngày.

FIG. 4B thể hiện dạ dày của chuột trụi lông mang khối u tại chỗ sau khi dùng liều 5,2 μmol/kg hợp chất 11 (tương đương thể liên hợp 20 mg/kg) hoặc exatecan tự do (tương đương 2,3 mg/kg exatecan) được dùng một lần mỗi ngày trong bốn ngày.

FIG. 5A thể hiện đồ thị về thể tích khối u trung bình do dùng các lượng đẳng mol exatecan tự do hoặc hợp chất 11 ở chuột trụi lông mang khối u đại trực tràng vùng sườn HCT116. Các con vật được cho dùng liều một lần mỗi ngày bốn lần mỗi tuần trong đường tiêu hóa trong ba tuần.

FIG. 5B biểu thị đường cong sống sót Kaplan Meier do dùng liều với các lượng đẳng mol exatecan tự do hoặc hợp chất 11 ở chuột trụi lông mang khối u đại trực tràng vùng sườn HCT116.

FIG. 6A cho thấy hiệu quả tác nhân đơn lẻ của hợp chất 11 trên chuột trụi lông mang khối u ung thư dạ dày vùng sườn âm tính MKN45 HER2. Các con vật được cho dùng liều một lần mỗi ngày bốn lần mỗi tuần trong đường tiêu hóa trong hai tuần.

FIG. 6B biểu thị đường cong sống sót Kaplan Meier do dùng liều với các lượng đẳng mol exatecan tự do hoặc hợp chất 11 ở chuột trụi lông mang khối u ung thư dạ dày vùng sườn âm tính MKN45 HER2.

FIG. 7A thể hiện đồ thị về thể tích khối u trung bình do dùng hợp chất 11 ở chuột SCID mang khối u ung thư vú vùng sườn do JIMT-1 HER2 gây ra. Các con vật được cho dùng liều một lần mỗi ngày bốn lần mỗi tuần trong đường tiêu hóa trong ba tuần.

FIG. 7B thể hiện đồ thị về phần trăm thay đổi trọng lượng cơ thể ở chuột SCID mang khối u ung thư vú vùng sườn do JIMT-1 HER2 gây ra được cho dùng liều hợp chất 11.

FIG. 8A thể hiện đồ thị về thể tích khối u trung bình ở chuột trụi lông mang khối u ung thư vú bộ ba âm tính vùng sườn MDA-MB-231 được cho dùng liều hợp chất 11. Các con vật được cho dùng liều một lần mỗi ngày bốn lần mỗi tuần trong đường tiêu hóa trong ba tuần.

FIG. 8B thể hiện đồ thị về phần trăm thay đổi trọng lượng cơ thể so với ngày 0 ở chuột trụi lông mang khối u ung thư vú bộ ba âm tính vùng sườn MDA-MB-231 được cho dùng liều hợp chất 11.

FIG. 9A thể hiện đồ thị về khối lượng khối u trung bình của chuột trụi lông mang khối u ung thư vú bộ ba âm tính vùng sườn MDA-MB-231 được cho dùng liều hợp chất 11 và talazoparib. Các con vật được cho dùng liều hợp chất 11 một lần mỗi ngày bốn lần mỗi tuần trong đường tiêu hóa trong ba tuần và talazoparib một lần mỗi ngày trong 18 ngày theo đường miệng.

FIG. 9B thể hiện đồ thị về phần trăm thay đổi trọng lượng cơ thể so với ngày 0 của chuột trụi lông mang khối u ung thư vú bộ ba âm tính vùng sườn MDA-MB-231 được cho dùng liều hợp chất 11 và talazoparib.

FIG. 10 thể hiện biểu đồ về sự thoái biến của hợp chất 11 và hợp chất 29 do điều trị với glutathion 10 mM trong 16 giờ. Như được thể hiện trên FIG. 10, hợp chất 29 được giải phóng nhanh hơn nhiều so với hợp chất 11 trong điều kiện tiếp xúc tương tự với gluathion.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

$R^8—Q—R^7$ (I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^7 là peptit;

R^8 là gốc hướng đích topoisomeraza I phân tử nhỏ, mà liên kết với topoisomeraza I; và

Q là nhóm cầu nối, mà liên kết cộng hóa trị với gốc R^7 và R^8.

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

$R^8—Q—R^7$ (I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^7 là peptit có khả năng phân phối chọn lọc R^8Q- qua màng tế bào có lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy có độ pH nhỏ hơn khoảng 6,0;

R^8 là gốc hướng đích topoisomeraza I phân tử nhỏ, mà liên kết với topoisomeraza I; và

Q là nhóm cầu nối, mà liên kết cộng hóa trị với gốc R^7 và R^8.

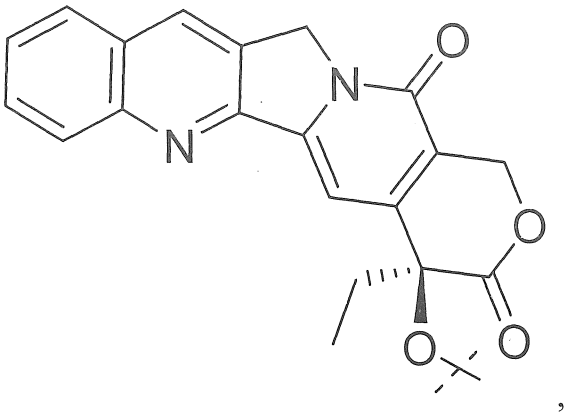
Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):

$R^8—Q—R^7$ (I)

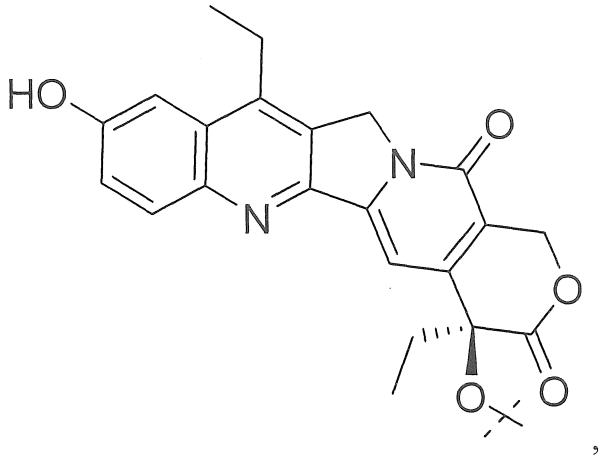
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^7 là peptit;

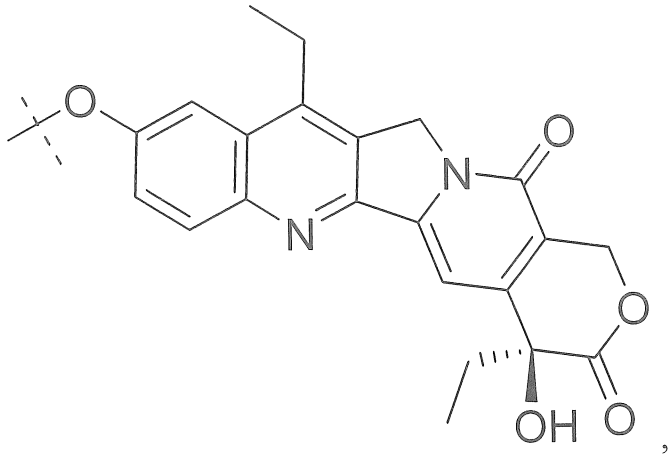
R^8 được chọn từ nhóm gồm có:

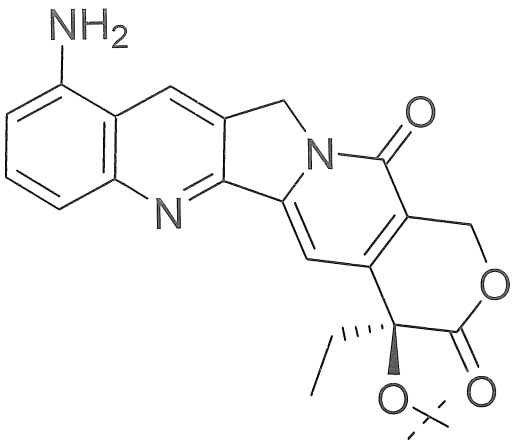


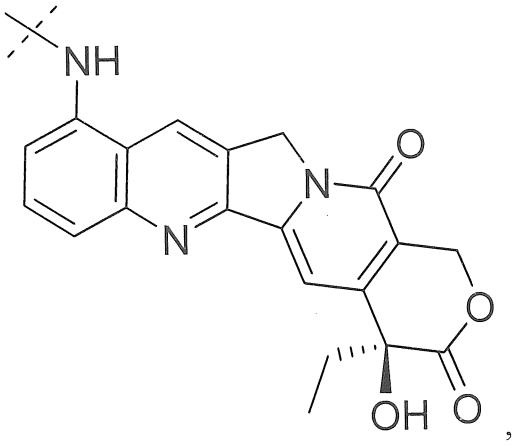
,

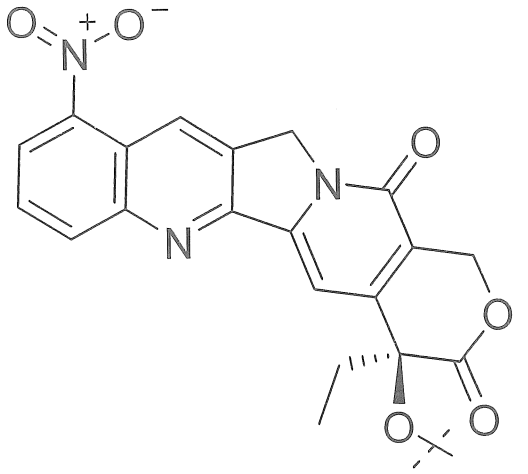


,

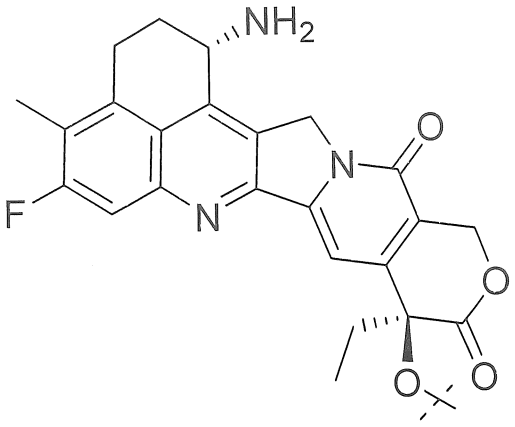




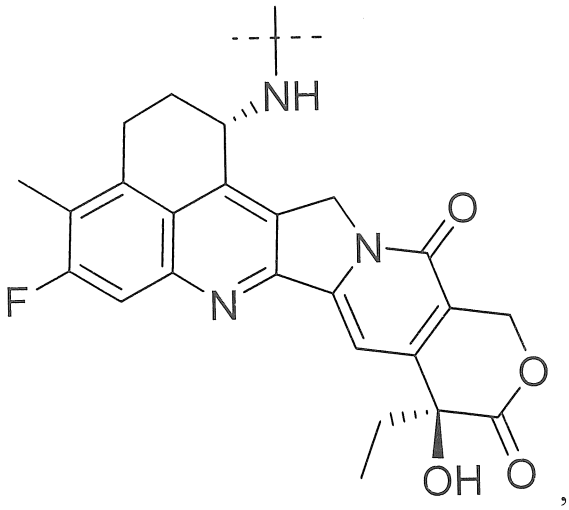




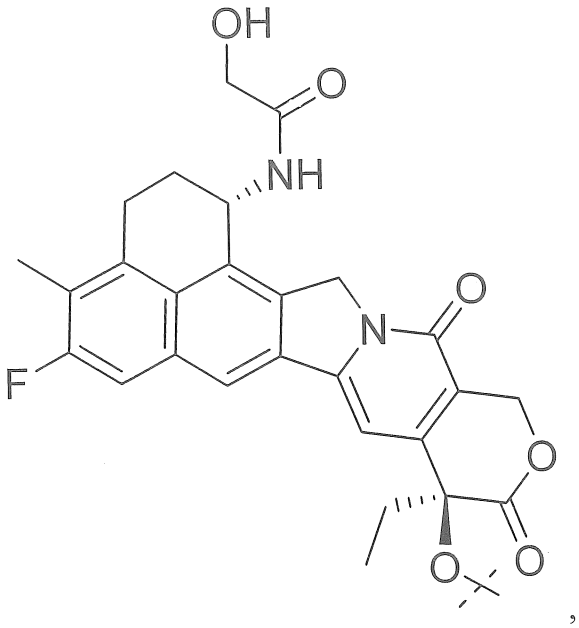
,

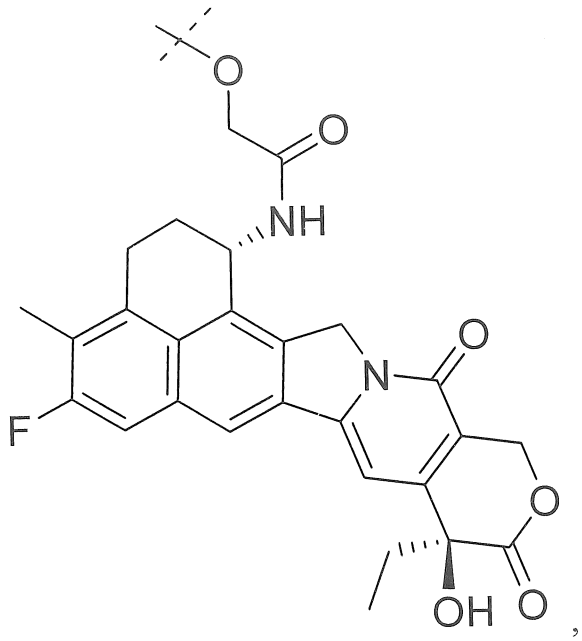


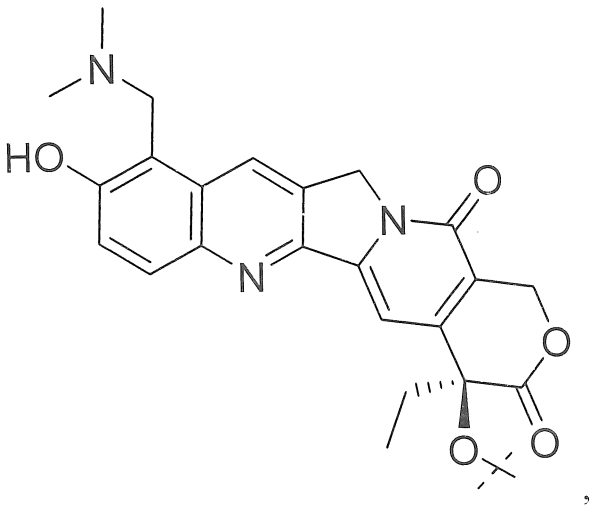
,

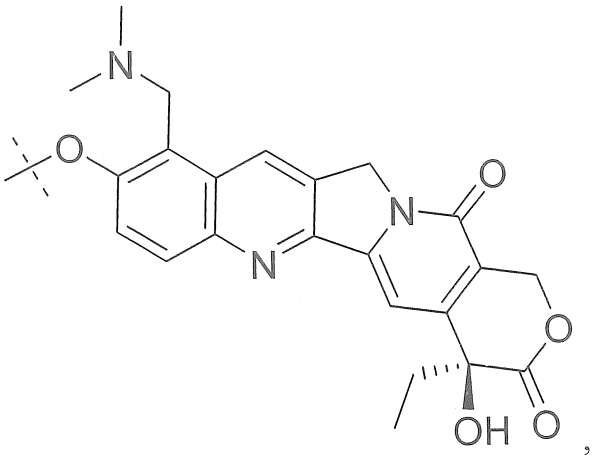


,

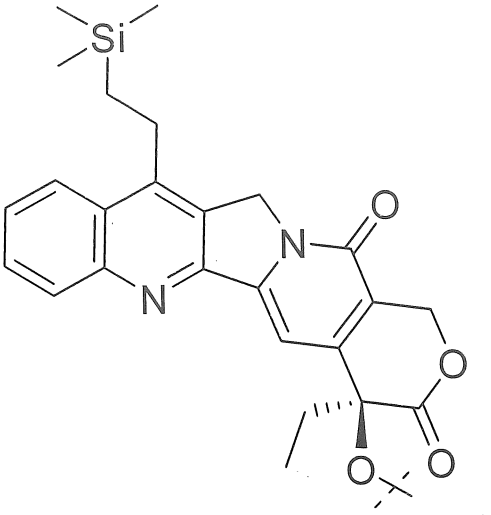




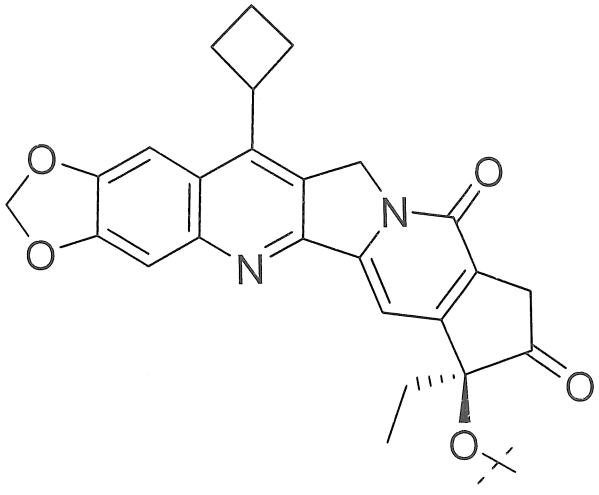




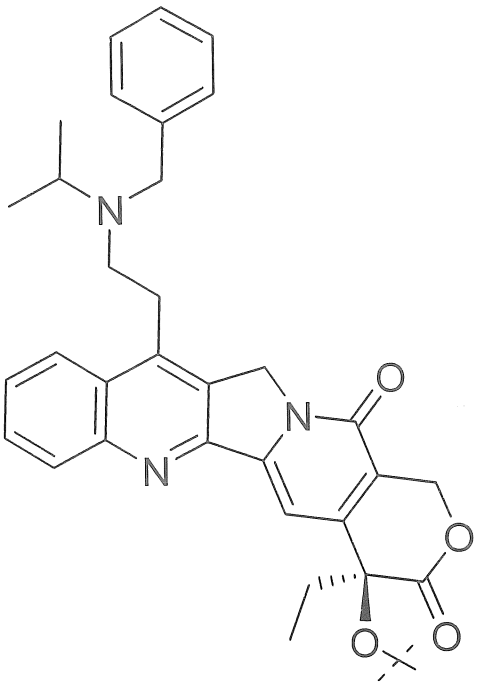
,



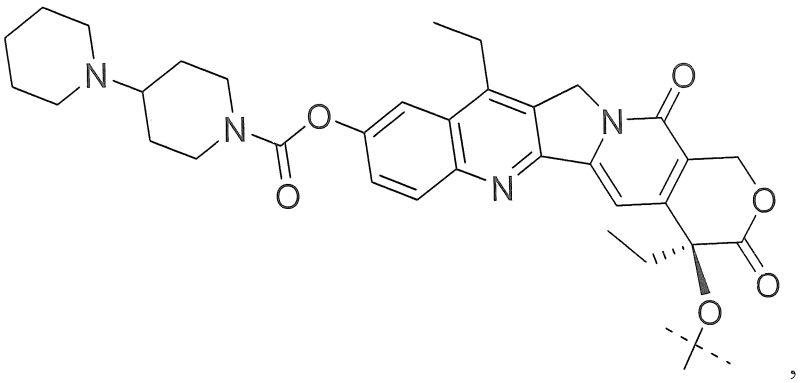
,



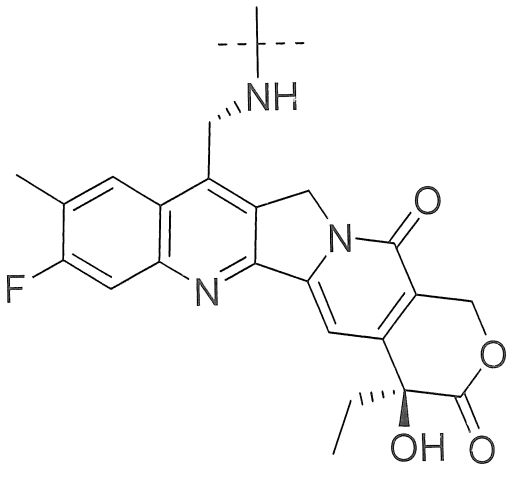
,



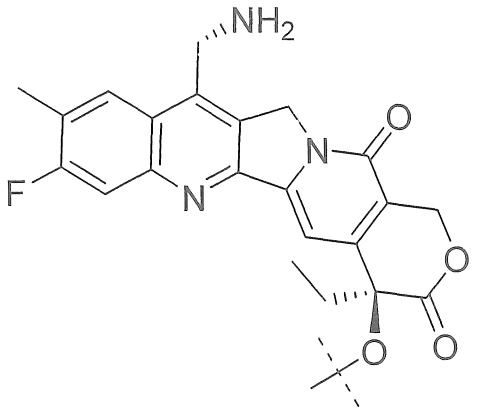
,



,



, và



;

Q là nhóm cầu nối, mà liên kết cộng hóa trị với gốc R^7 và R^8.

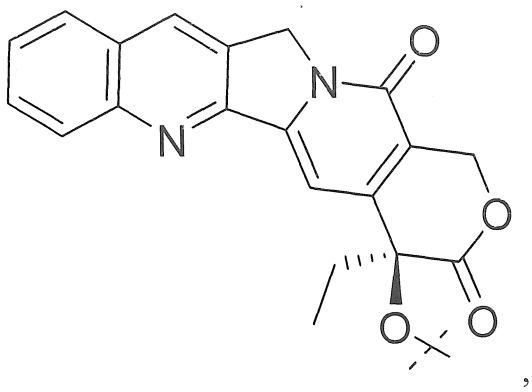
Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):

$R^8—Q—R^7$ (I)

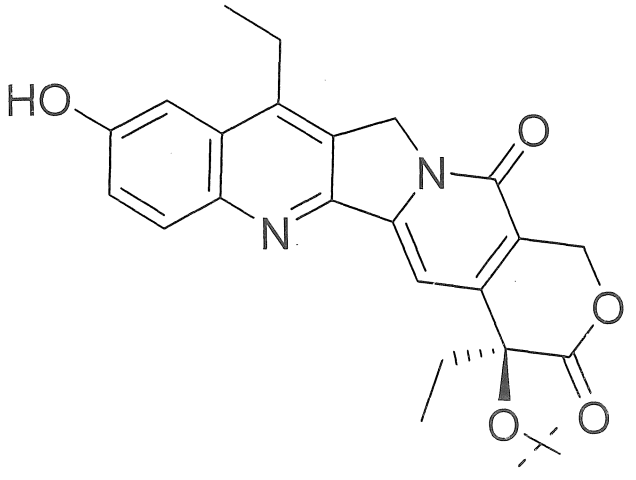
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^7 là peptit;

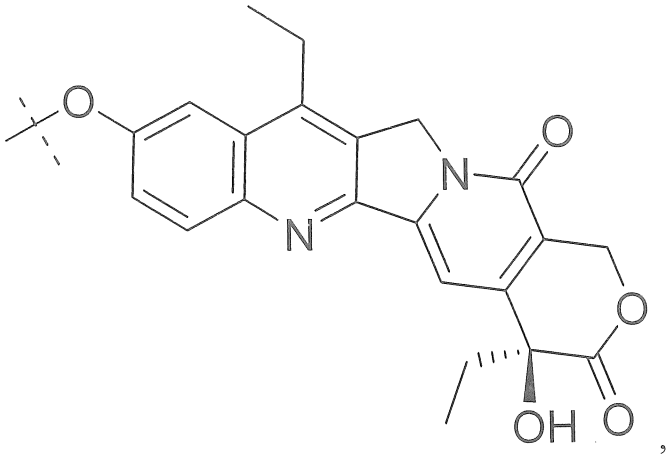
R^8 được chọn từ nhóm gồm có:



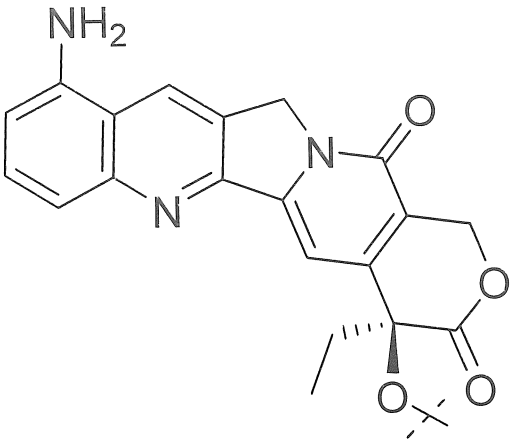
,



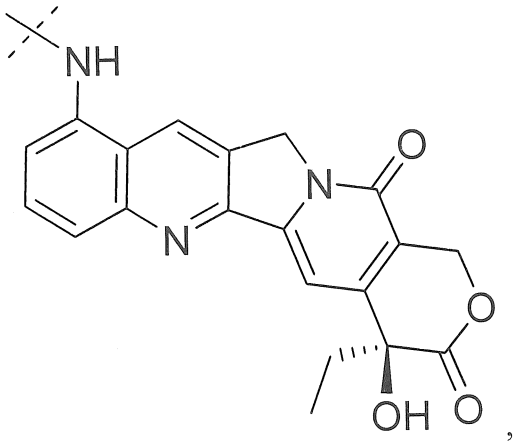
,



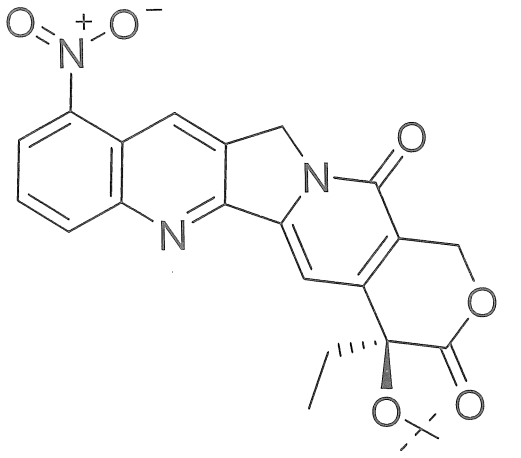
,



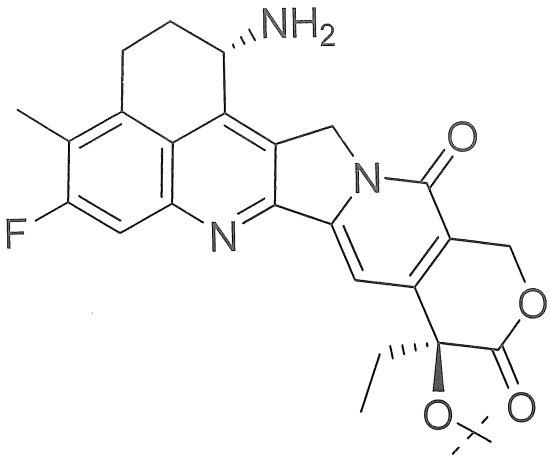
,



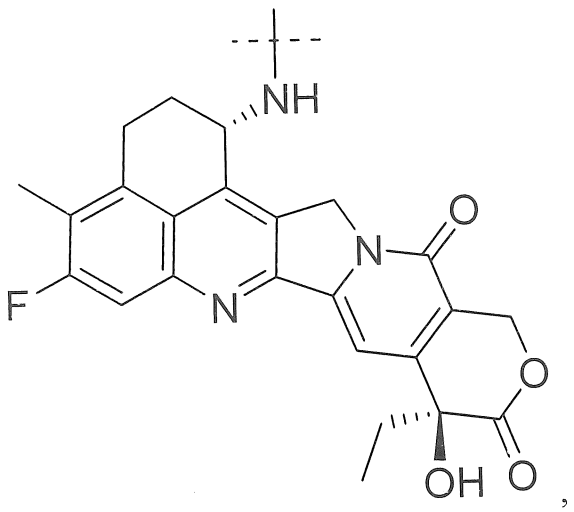
,



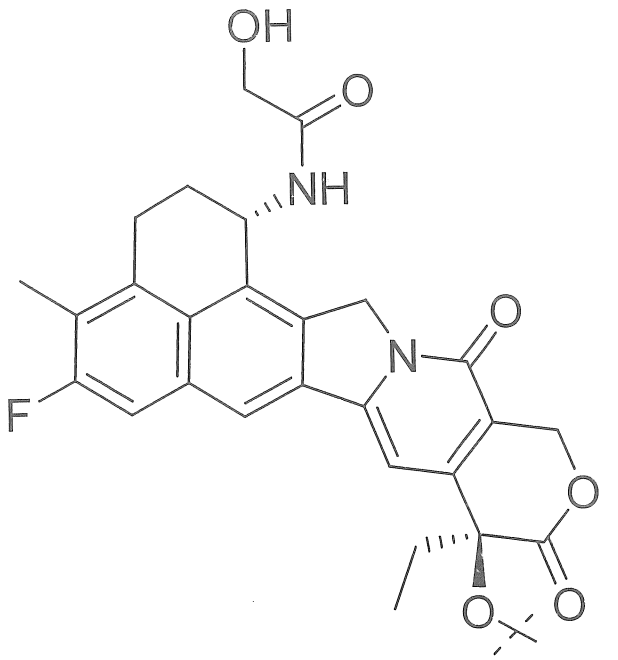
,



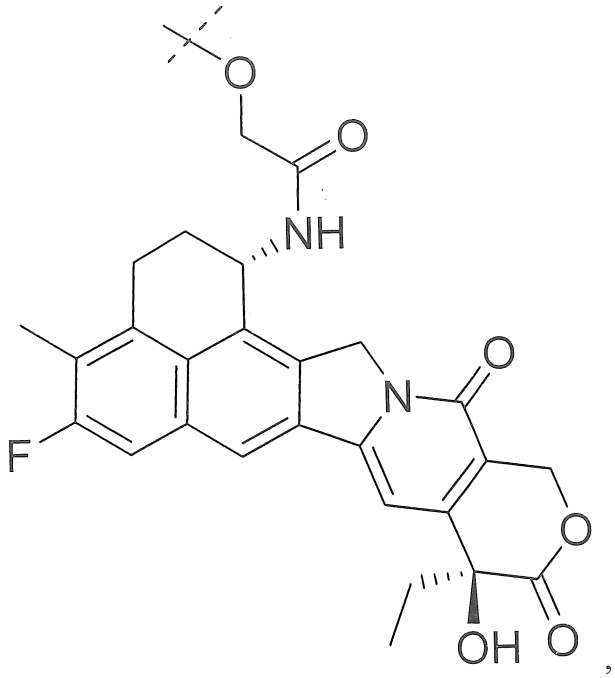
,



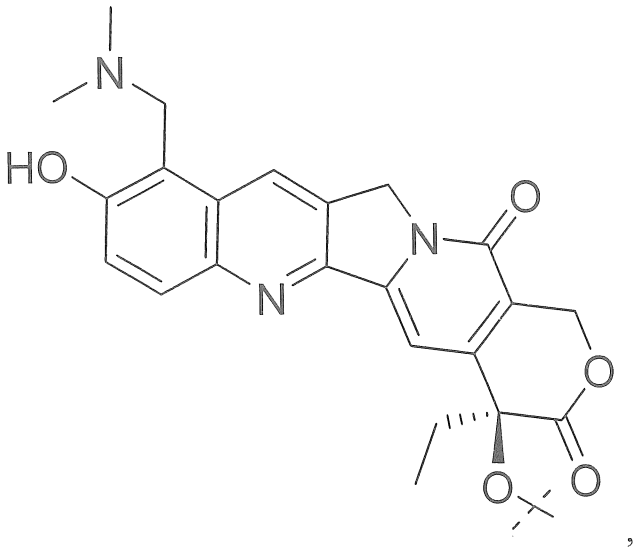
,


OH
O
NH
O
N
F
O
O
O

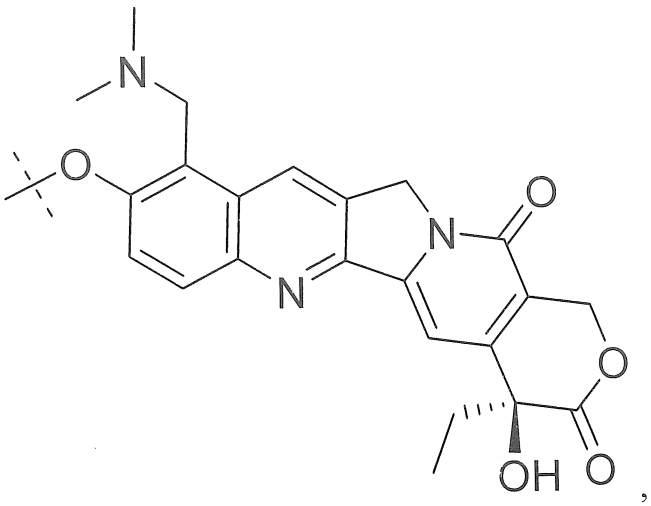
,


O
O
NH
O
N
F
O
OH
O

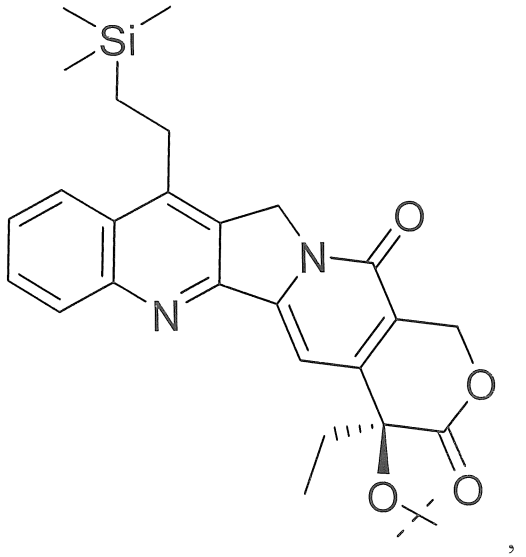
,



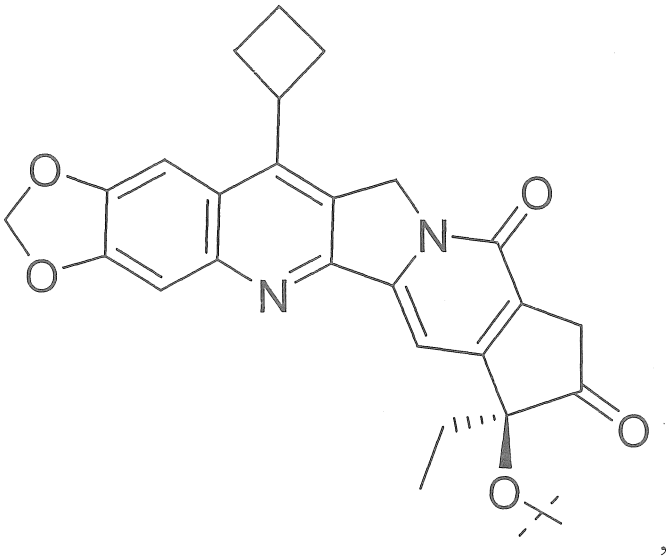
,



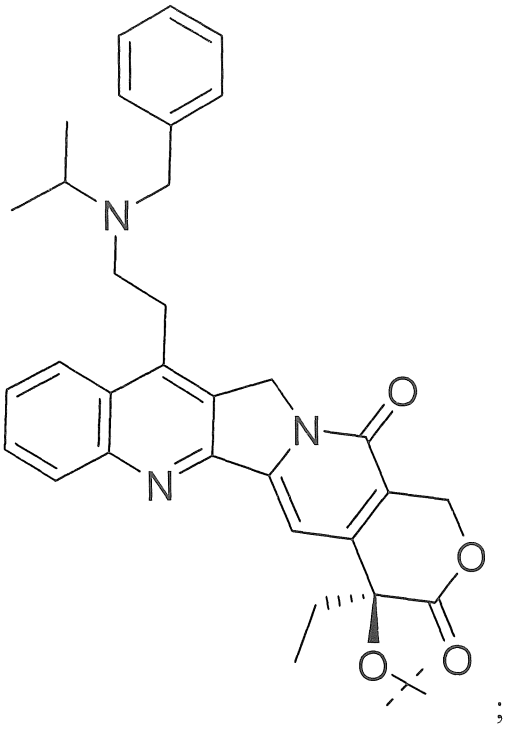
,



,



,



; và

Q là nhóm cầu nối, mà liên kết cộng hóa trị với gốc R^7 và R^8.

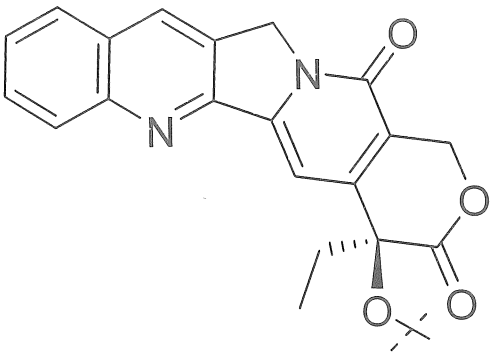
Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):

$R^8—Q—R^7$ (I)

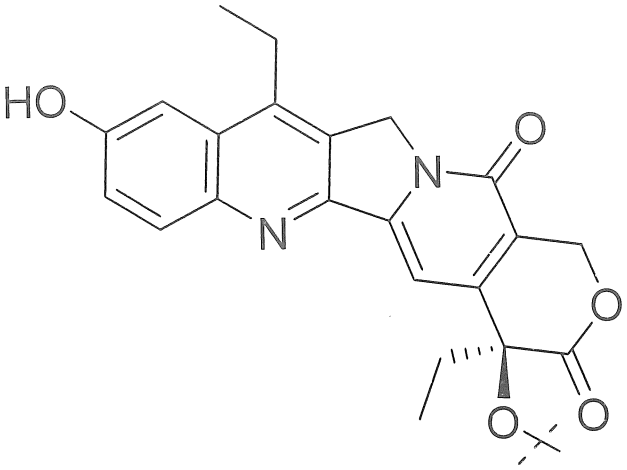
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^7 là peptit;

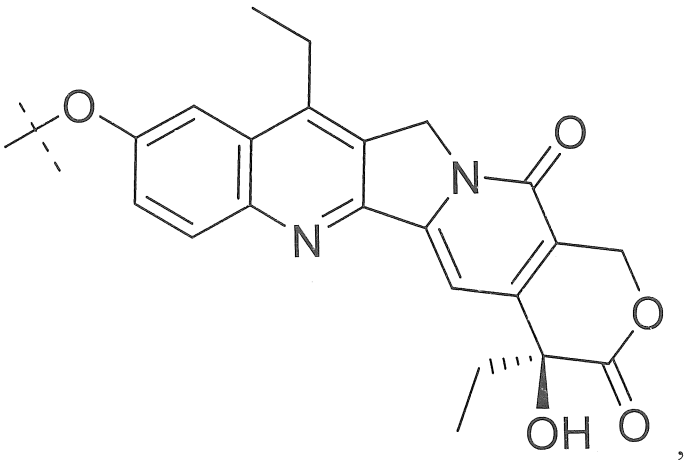
R^8 được chọn từ nhóm gồm có:


O
N
N
O
O
O
O

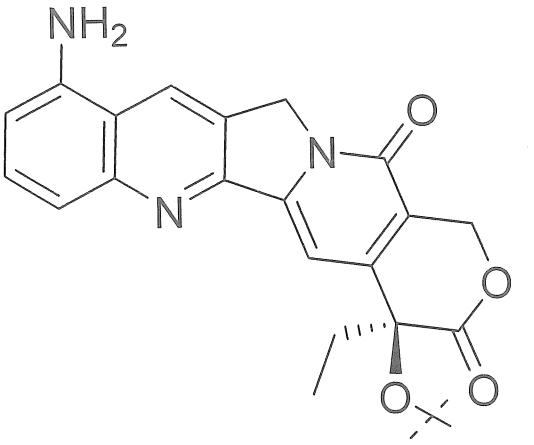
,


HO
O
N
N
O
O
O

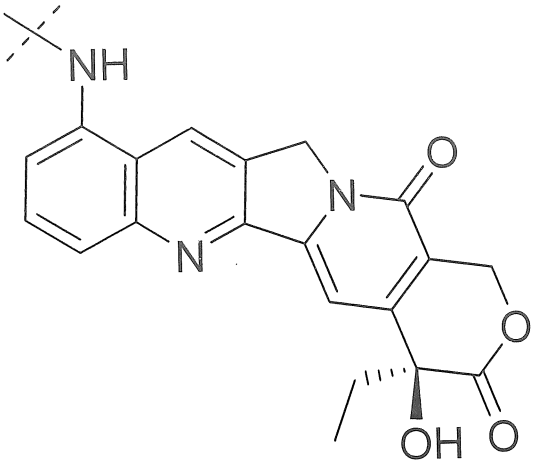
,


O
O
N
N
O
OH
O

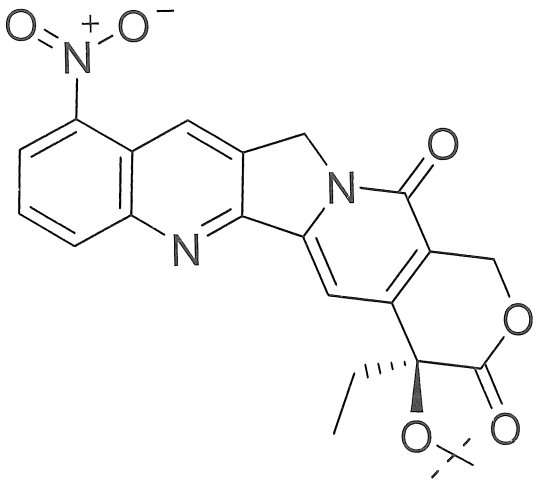
,


NH2
O
N
N
O
O
O
O

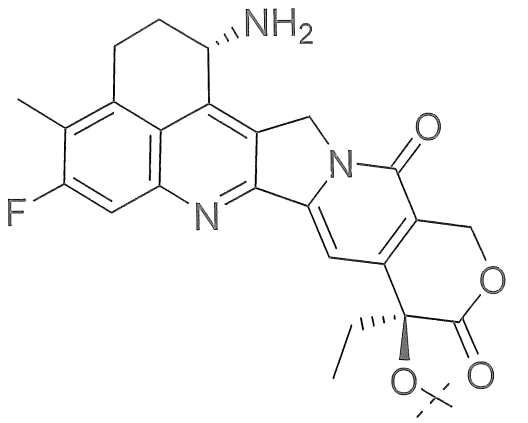
,


NH
O
N
N
O
OH
O

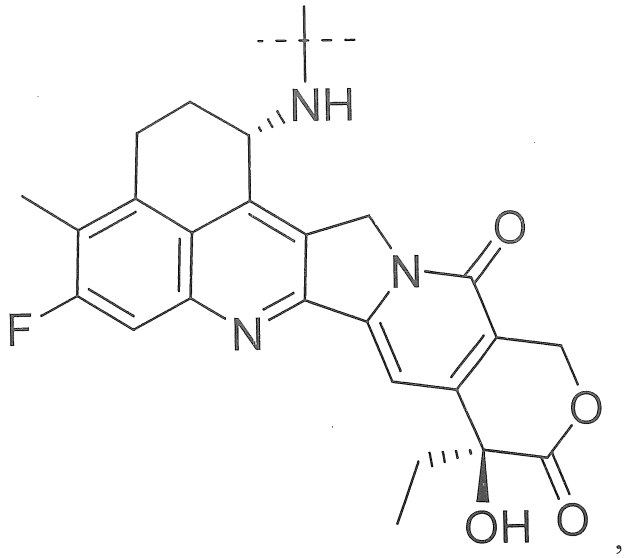
,


O
+
N
O
−
O
N
N
O
O
O
O

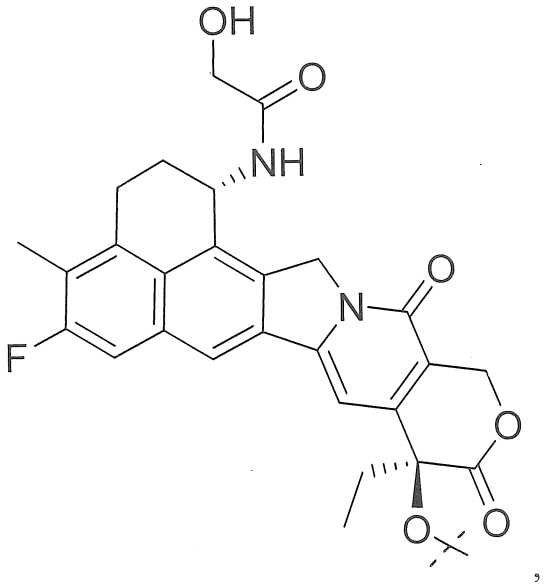
,


NH2
O
N
F
N
O
O
O
O

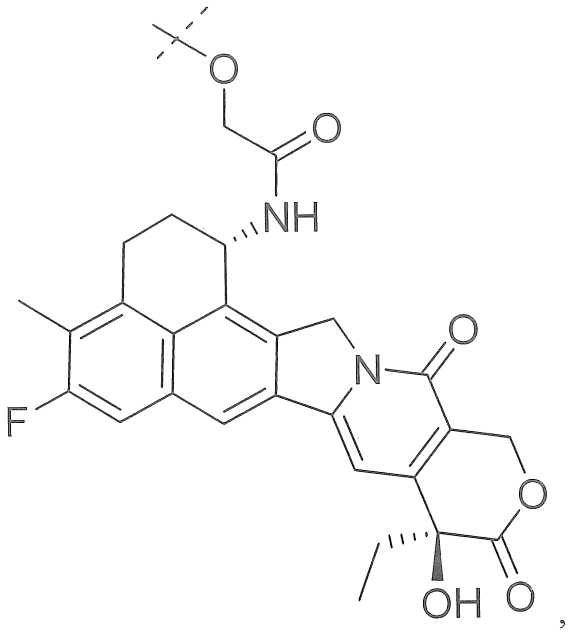
,


NH
O
N
F
N
O
OH
O

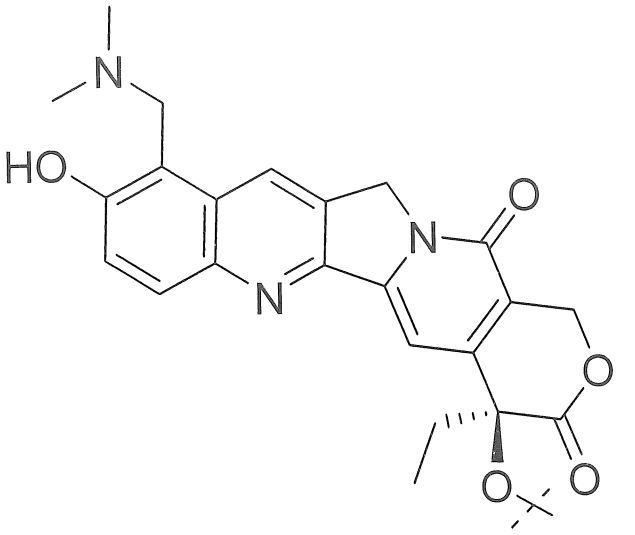
,


OH
O
NH
O
N
F
O
O
O

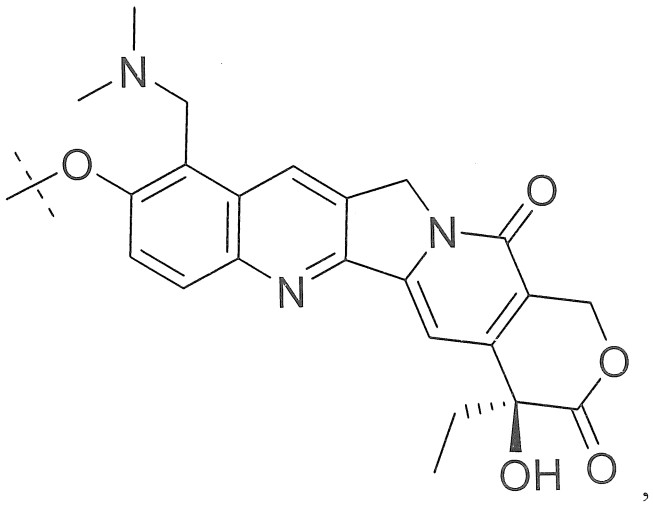
,



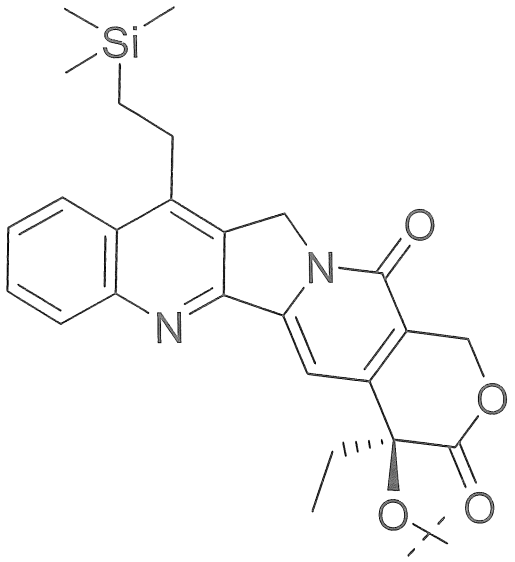
,



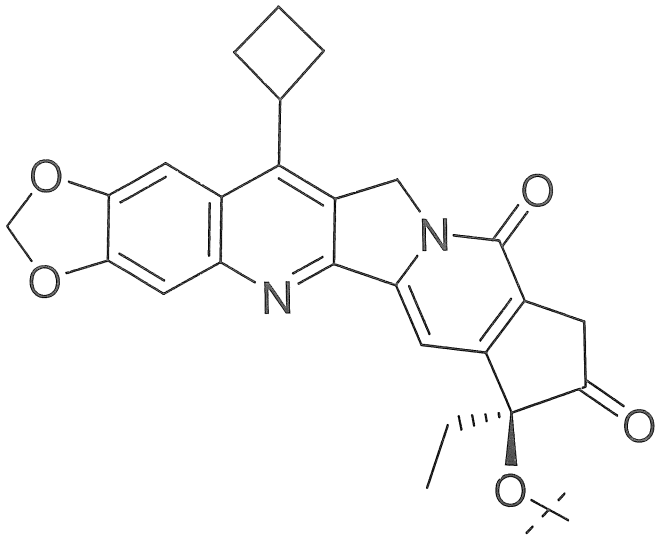
,



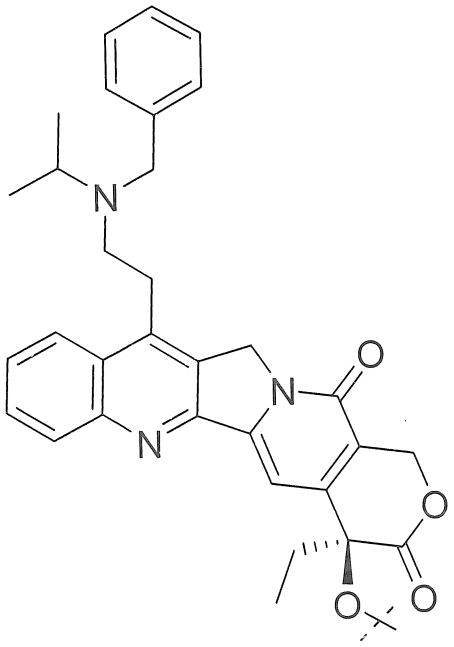
,


Si
O
N
N
O
O
O
O

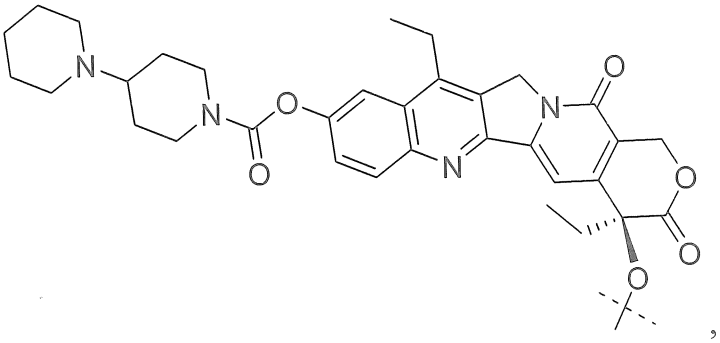
,


O
O
O
N
N
O
O

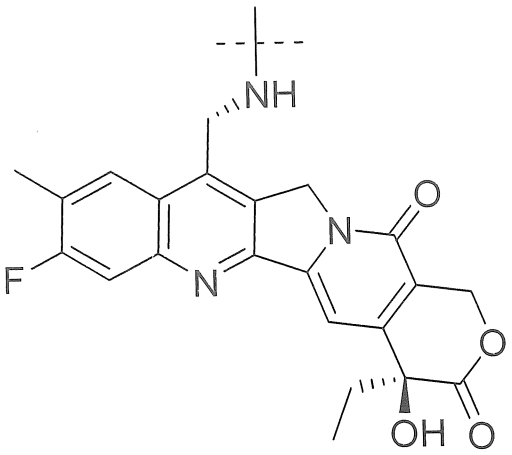
,


N
O
N
N
O
O
O

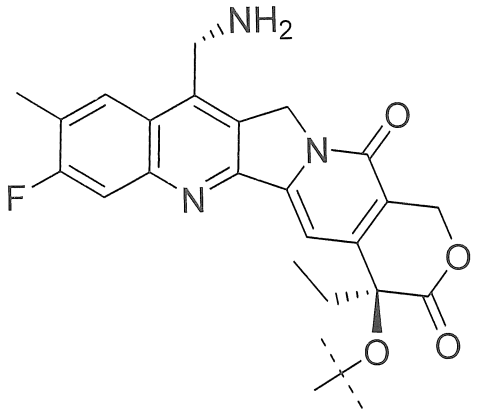
,



,

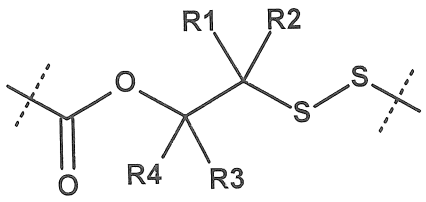


, và

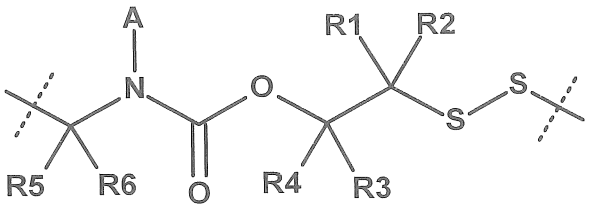


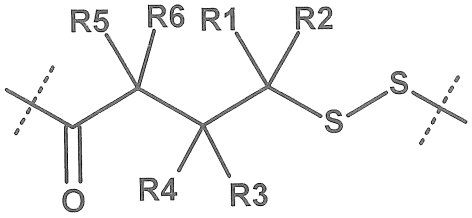
;

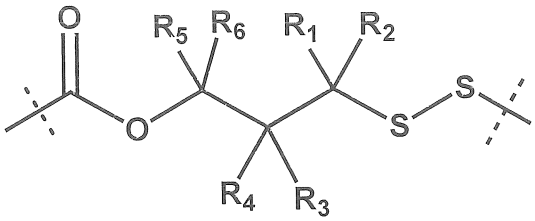
Q được chọn từ nhóm gồm có

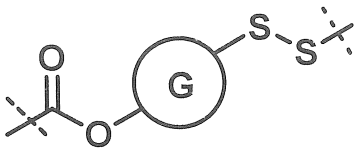


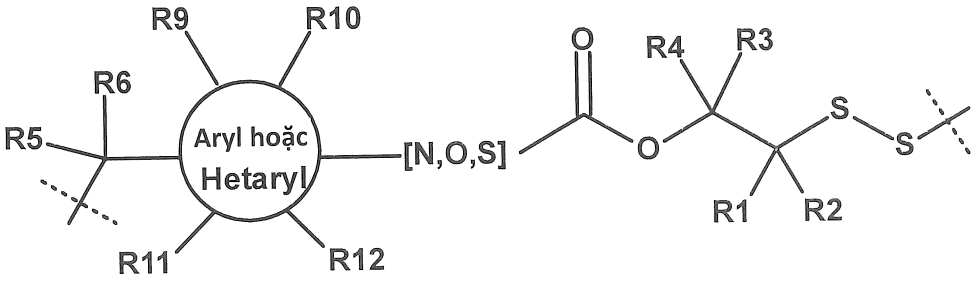
,

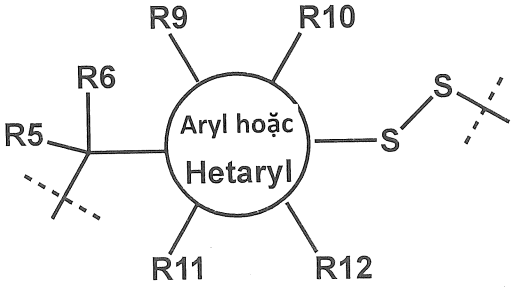

A
N
O
R1
R2
S
S
R5
R6
O
R4
R3
,

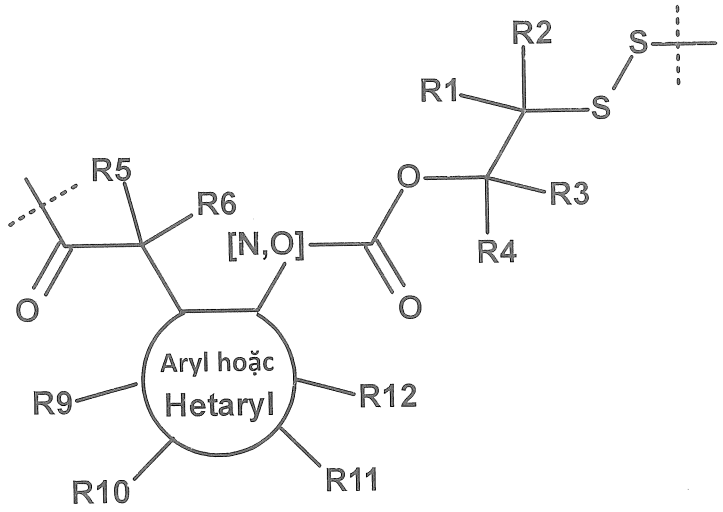

R5
R6
R1
R2
S
S
O
R4
R3
,


O
R5
R6
R1
R2
S
S
O
R4
R3
,

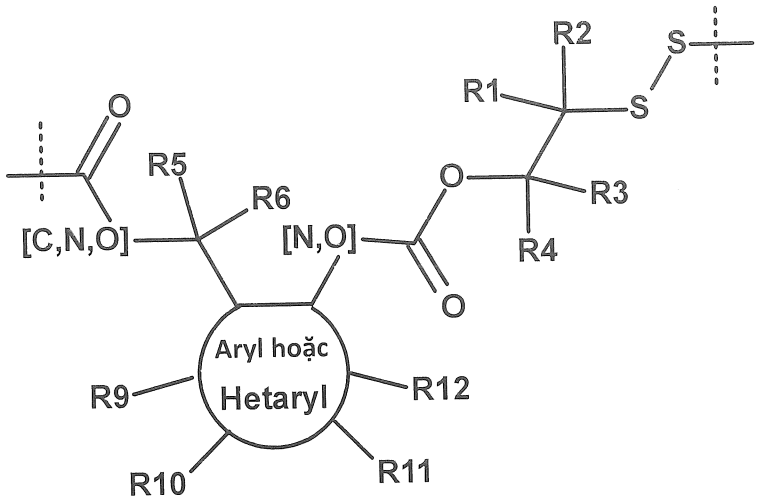

S
S
O
G
O
,


R9
R10
R6
R5
Aryl hoặc
Hetaryl
[N,O,S]
R11
R12
O
R4
R3
S
S
O
R1
R2
,

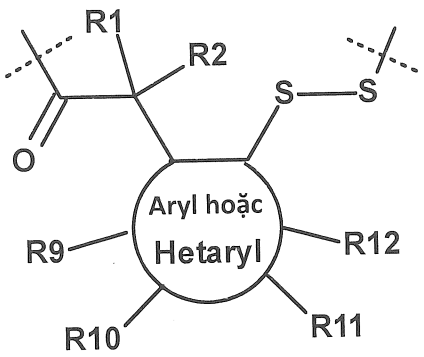

R9
R10
R6
R5
Aryl hoặc
Hetaryl
S
S
R11
R12
,


R2
S
R1
S
R5
O
R3
R6
[N,O]
R4
O
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

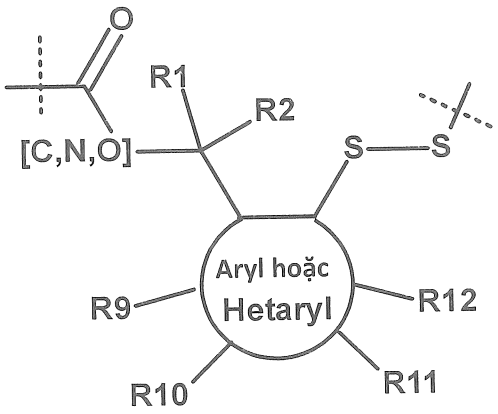
,


R2
S
R1
S
O
R5
O
R3
R6
[C,N,O]
[N,O]
R4
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

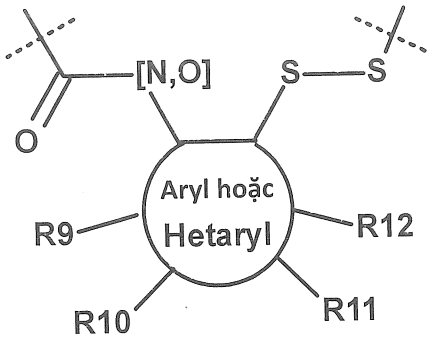
,


R1
R2
S
S
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

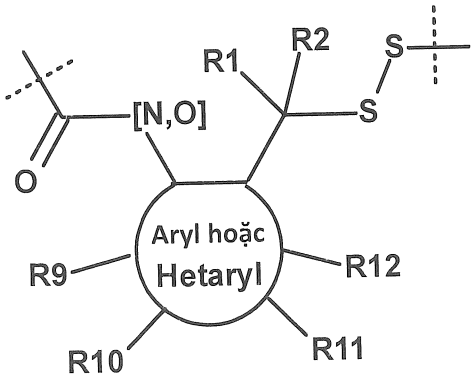
,


O
R1
R2
[C,N,O]
S
S
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

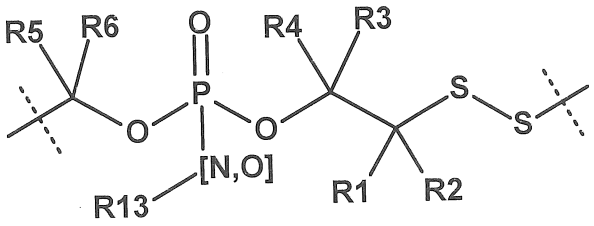
,


[N,O]
S
S
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

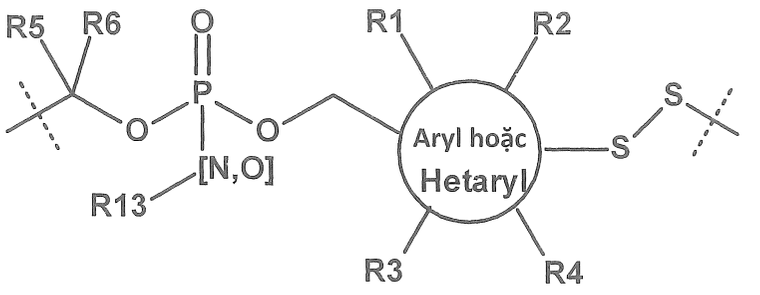
,


R1
R2
S
[N,O]
S
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

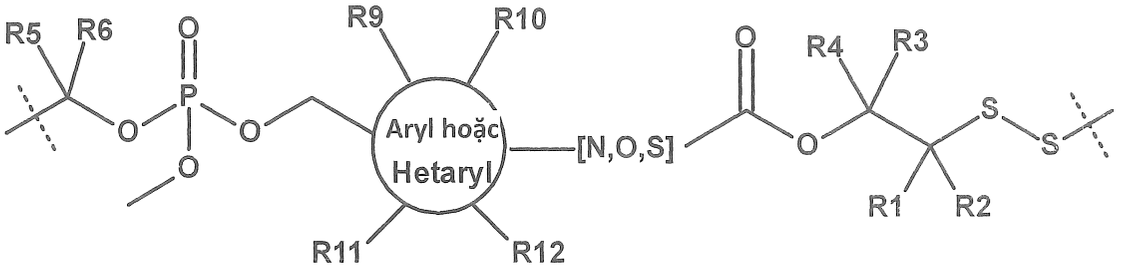
,


R5
R6
O
R4
R3
P
S
S
O
O
[N,O]
R13
R1
R2

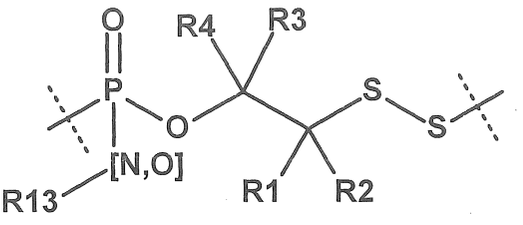
,



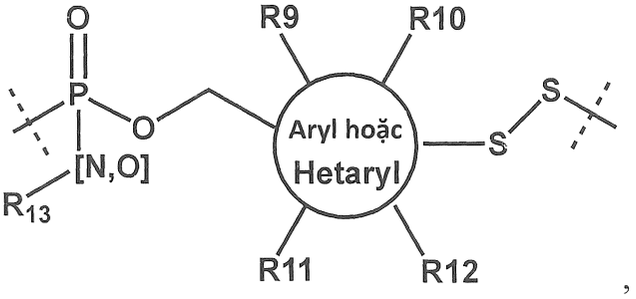
,



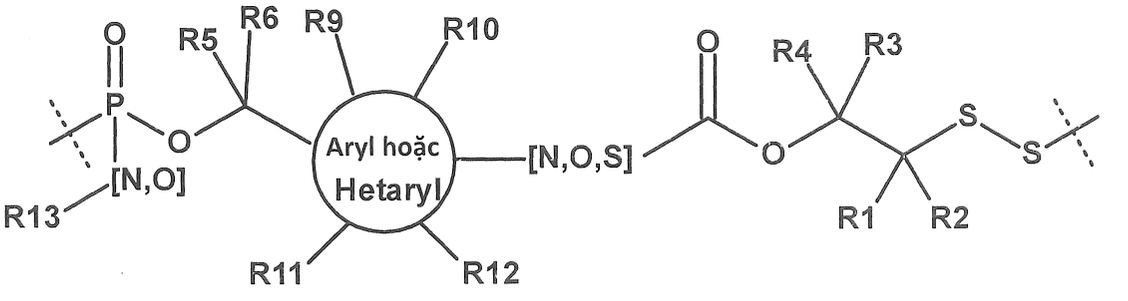
,



,



,



;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{10}, R^{11}, và R^{12} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$,

$NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh nêu trên, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{ai}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^1 và R^3 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^2 và R^3 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{13} là H hoặc C_{1-6} alkyl;

A là H hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, CN, NO_2, và CO_2CH_3; trong đó C_{1-6} alkyl và C_{2-6} alkenyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi OH, CN, NO_2, hoặc CO_2CH_3;

Aryl hoặc Hetaryl là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S;

Vòng G là nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

[N, O, S] là NH, O, hoặc S;

[N, O] là NH hoặc O;

[C, N, O] là CR^XR^Y, NH, hoặc O; và

mỗi nhóm R^X và R^Y độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl.

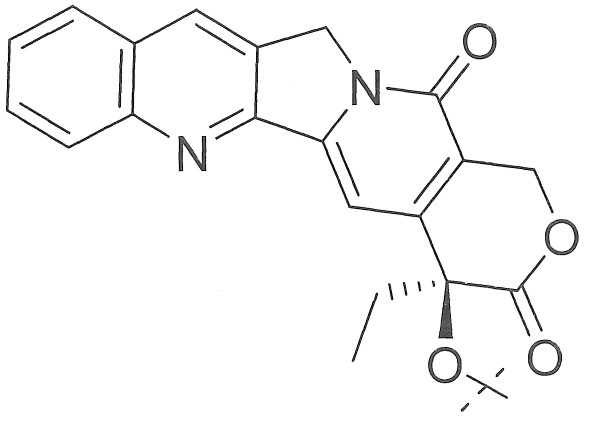
Sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):

$$R^8—Q—R^7 \quad (I)$$

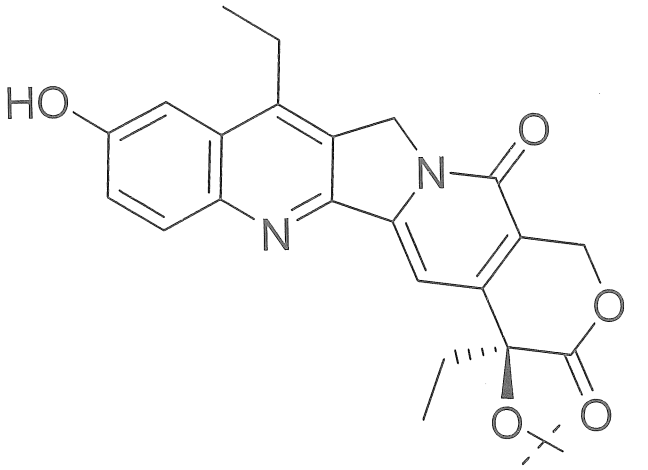
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^7 là peptit;

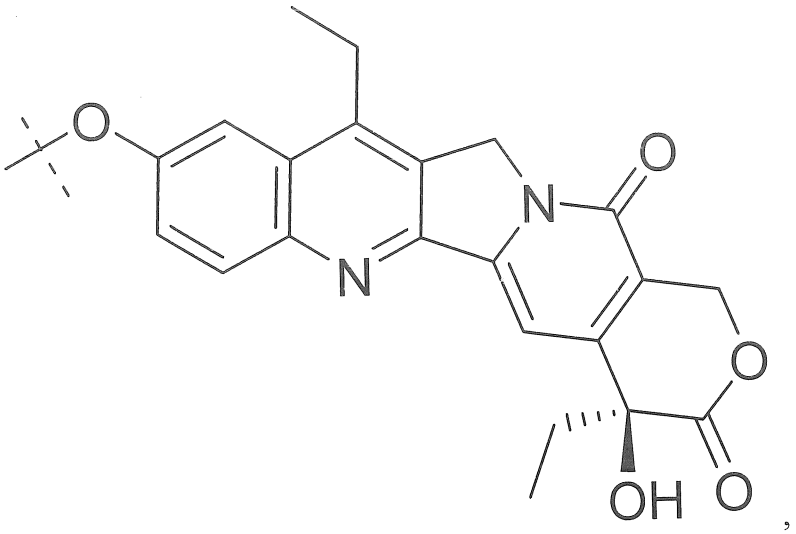
R^8 được chọn từ nhóm gồm có:



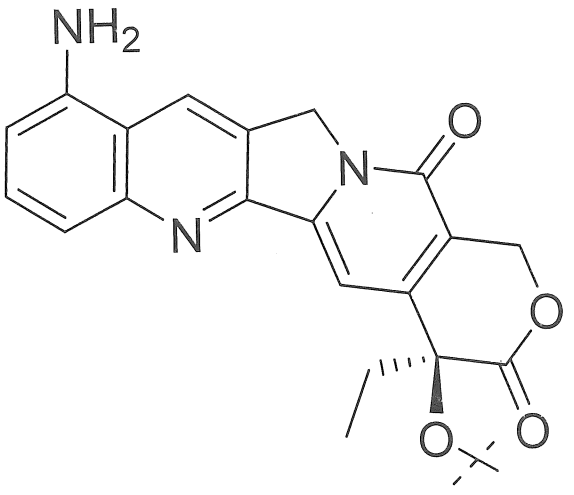
,


HO
N
N
O
O
O
O

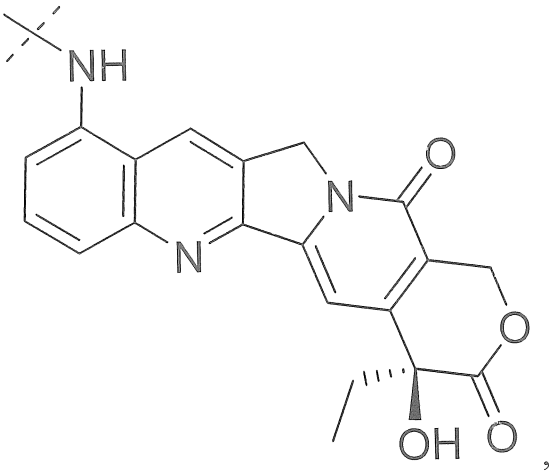
,


O
N
N
O
O
OH
O

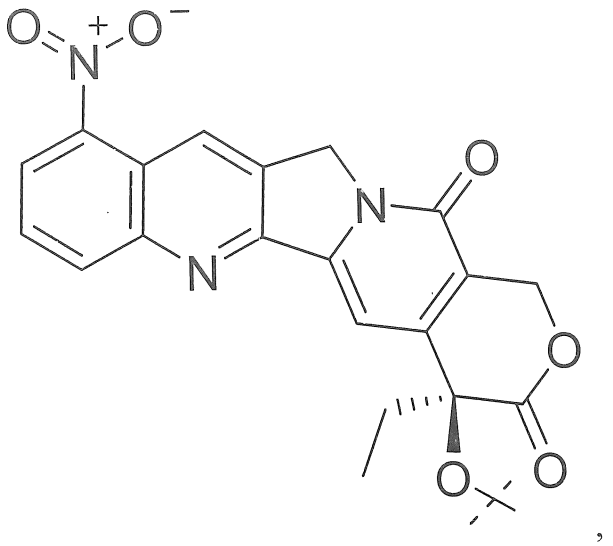
,


NH2
N
N
O
O
O
O

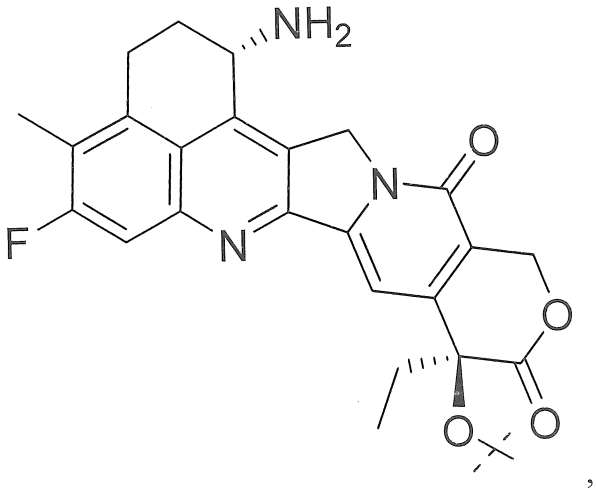
,



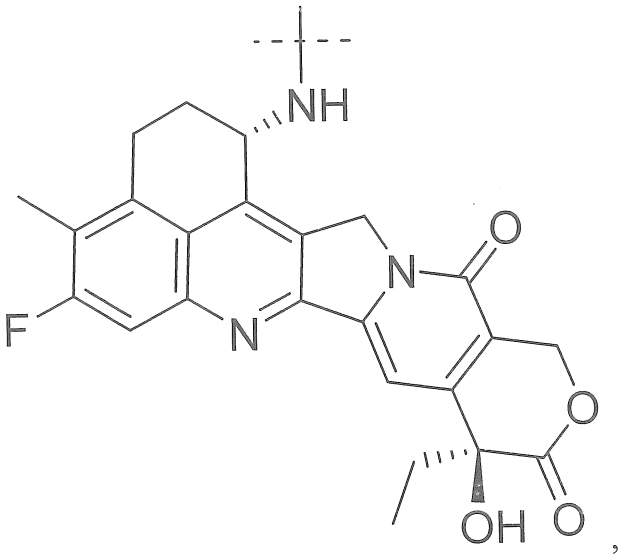
,



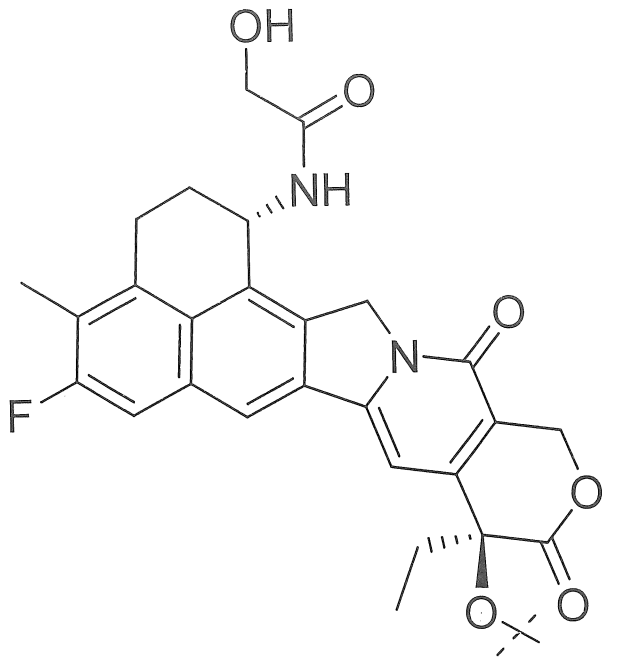
,



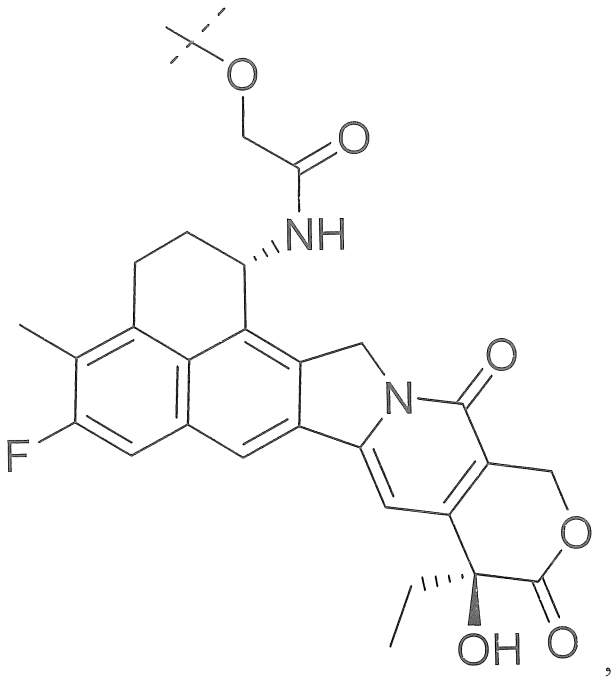
,



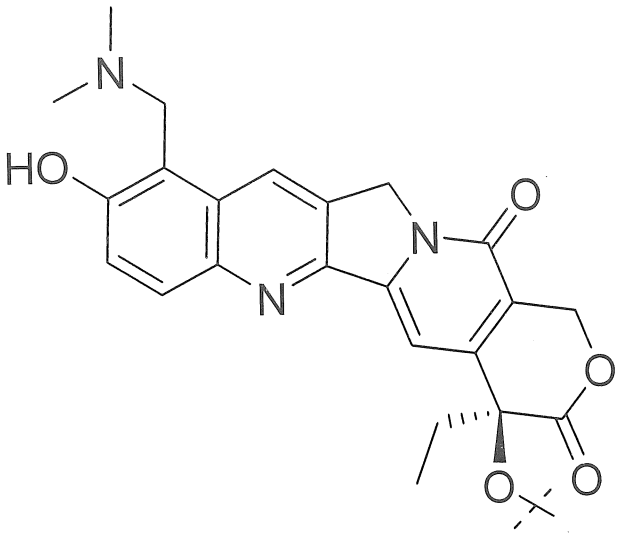
,



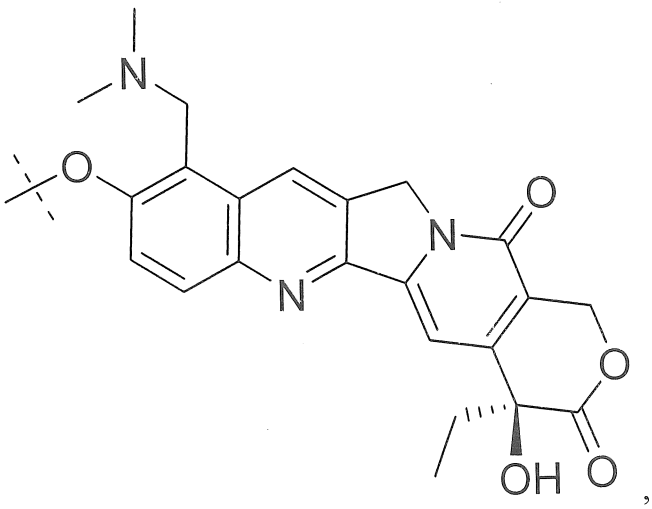
,



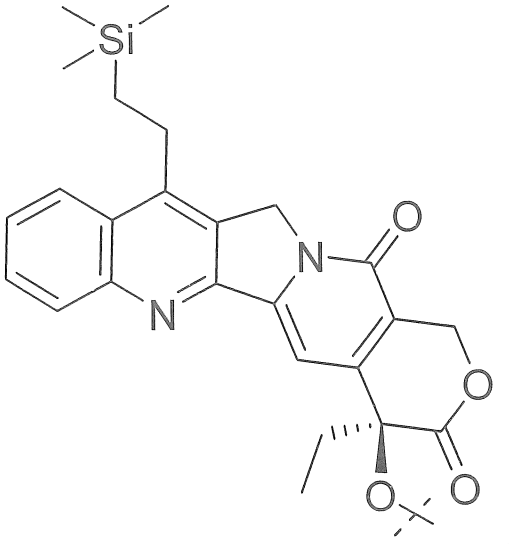
,



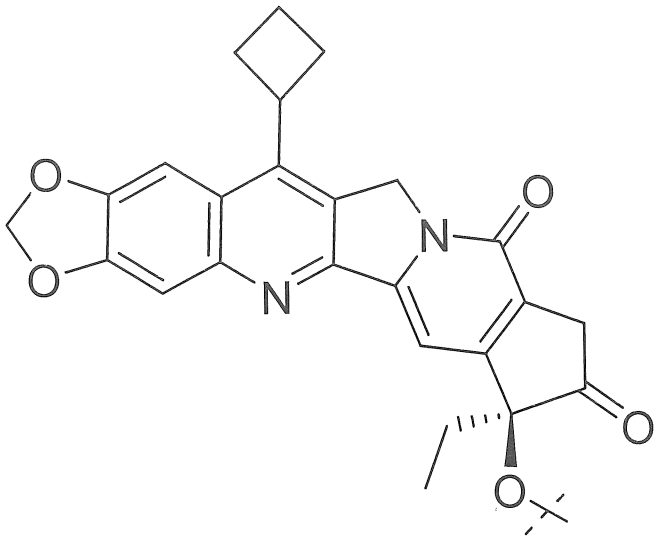
,



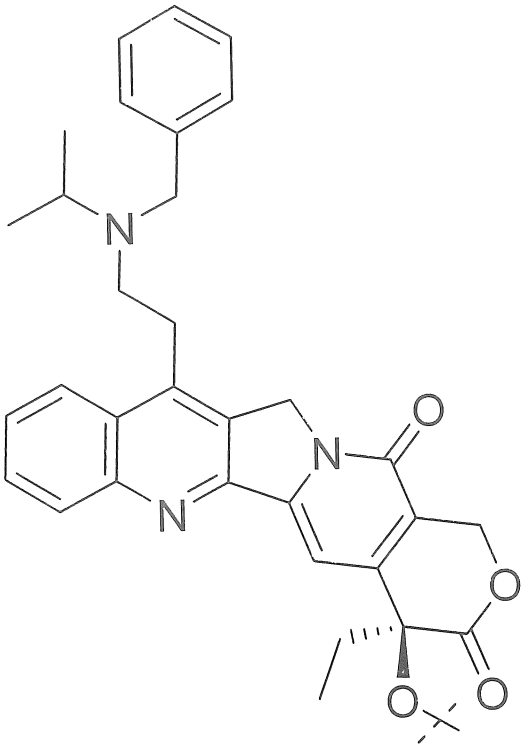
,


Si
N
O
N
O
O
O
O

,

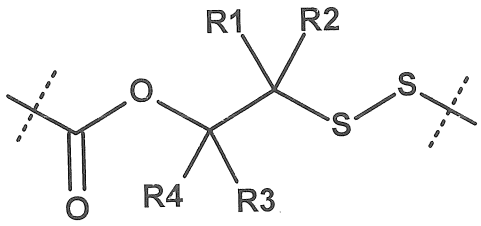

O
O
N
N
O
O
O

,

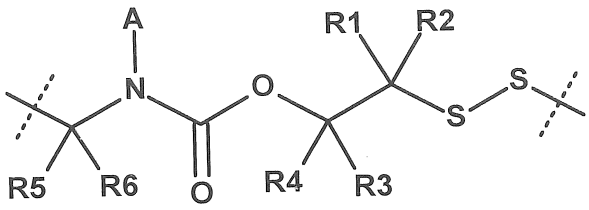


;

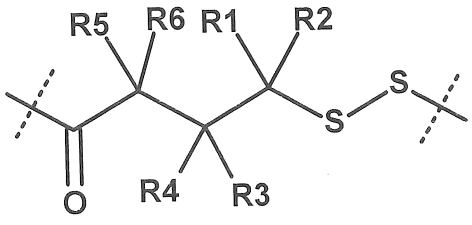
Q được chọn từ nhóm gồm có



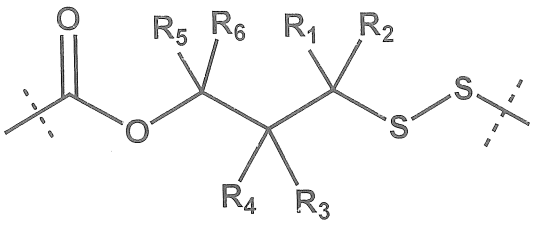
,



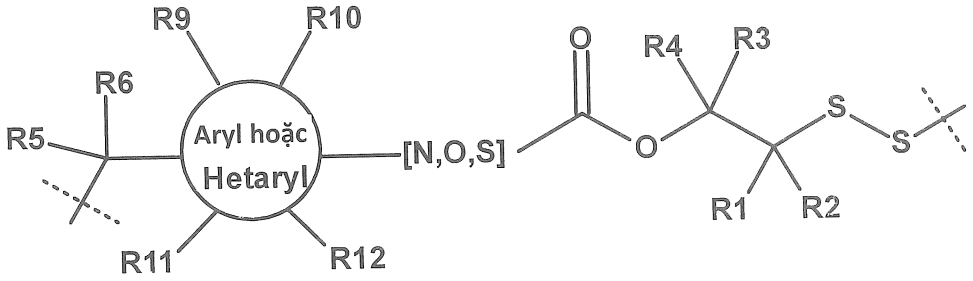
,



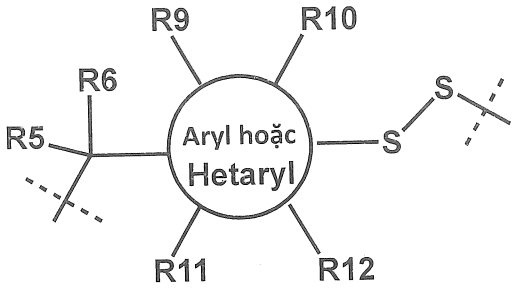
,


O
R5
R6
R1
R2
S
S
O
R4
R3

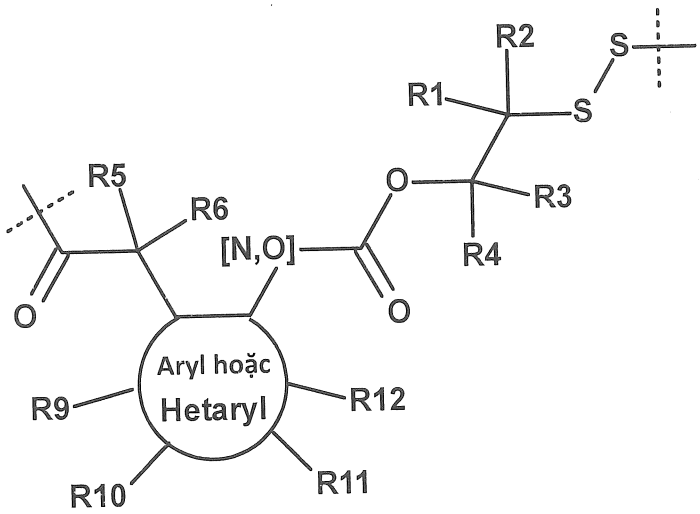
,


R9
R10
R6
R5
Aryl hoặc
Hetaryl
[N,O,S]
R11
R12
O
R4
R3
S
S
O
R1
R2

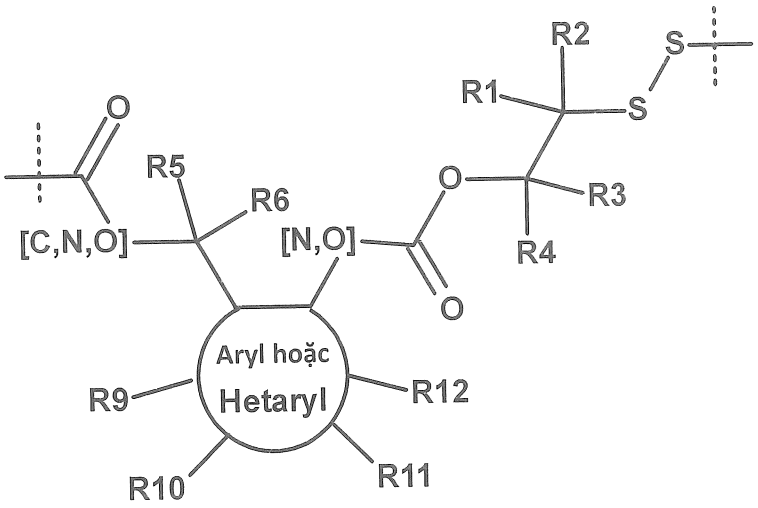
,


R9
R10
R6
R5
Aryl hoặc
Hetaryl
S
S
R11
R12

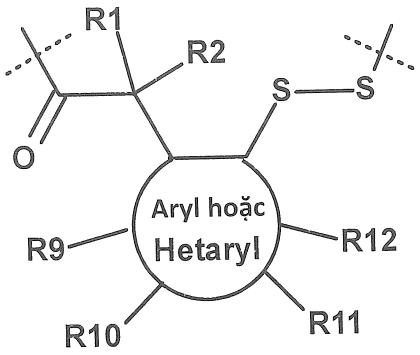
,


R2
S
R1
S
R5
R6
O
R3
[N,O]
R4
O
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

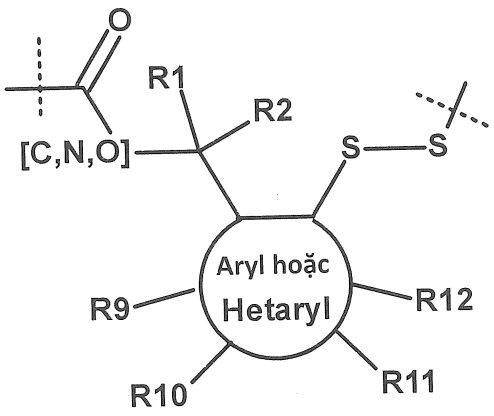
,


R2
S
R1
S
O
R5
R6
O
R3
[C,N,O]
[N,O]
R4
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

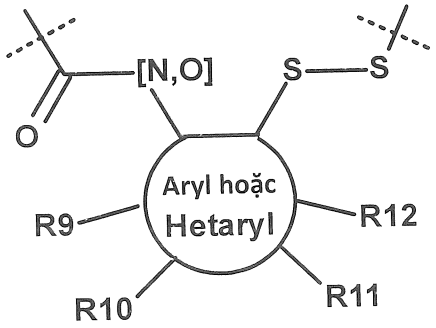
,


R1
R2
S
S
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

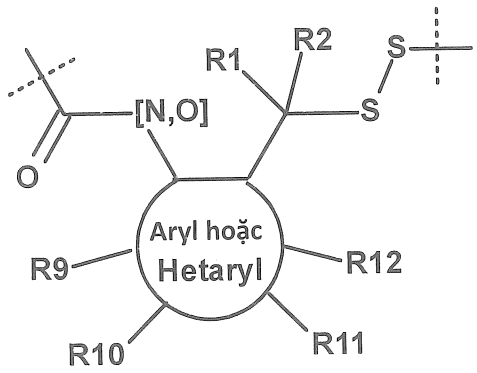
,


O
R1
R2
[C,N,O]
S
S
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

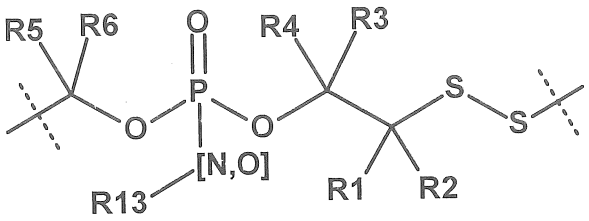
,


[N,O]
S
S
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

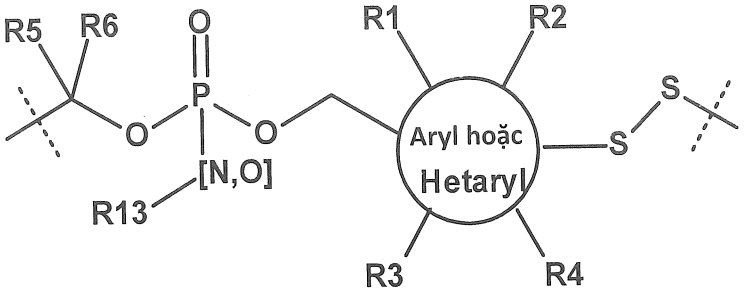
,


R1
R2
S
[N,O]
S
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

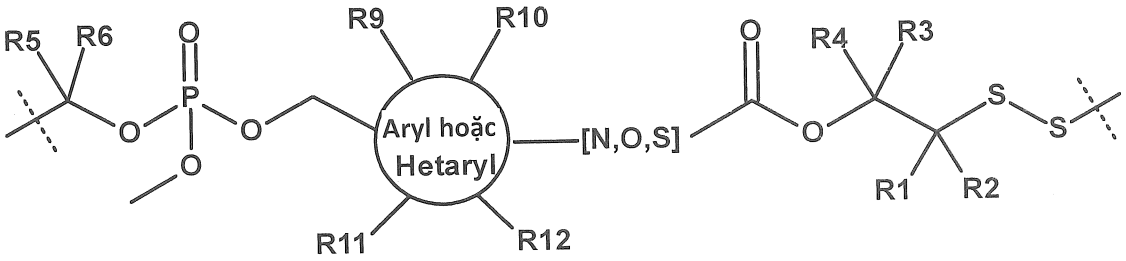
,


R5
R6
O
R4
R3
P
S
S
O
O
[N,O]
R13
R1
R2

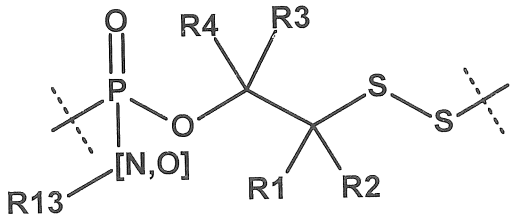
,


R5
R6
O
R1
R2
P
S
O
O
Aryl hoặc
Hetaryl
S
[N,O]
R13
R3
R4

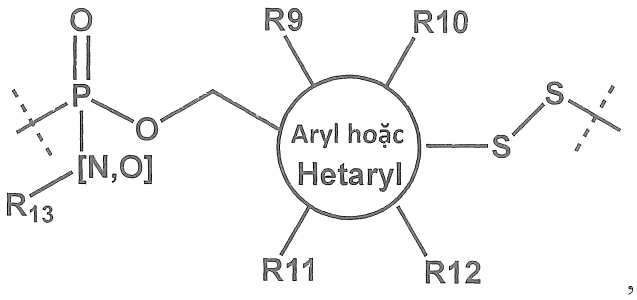
,


R5
R6
O
R9
R10
P
O
O
Aryl hoặc
Hetaryl
[N,O,S]
O
R4
R3
S
S
O
R1
R2
O
R11
R12

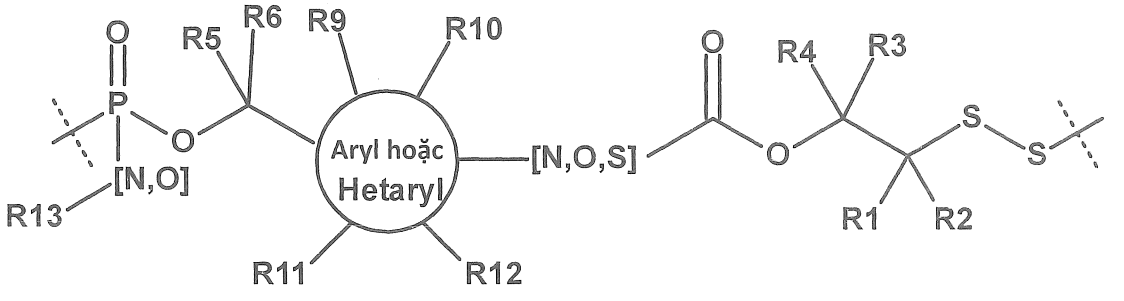
,


O
R4
R3
P
S
S
O
[N,O]
R13
R1
R2

,



, và



;

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^9, R^{10}, R^{11}, và R^{12} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^5 và R^6 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{13} là H hoặc C_{1-6} alkyl;

A là H hoặc C_{1-4} alkyl;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, CN, NO_2, và CO_2CH_3; trong đó C_{1-6} alkyl và C_{2-6} alkenyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi OH, CN, NO_2, hoặc CO_2CH;



là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S;

[N, O, S] là NH, O, hoặc S;

[N, O] là NH hoặc O;

[C, N, O] là CR^XR^Y, NH, hoặc O; và

mỗi nhóm R^X và R^Y độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, phía bên trái của Q gắn với R^8 và phía bên phải của Q gắn với R^7.

Theo một số phương án, nguyên tử lưu huỳnh của gốc disulfua của Q là một phần của gốc xystein của R^7.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "peptit" đề cập đến gốc hướng đích có chứa trình tự 10-50 axit amin, được tạo thành từ các gốc axit amin có trong tự nhiên và tùy ý một hoặc nhiều axit amin không có trong tự nhiên. Theo một số phương án, peptit của R^7 là peptit bao gồm 20 đến 40, 20 đến 30 axit amin, hoặc từ 30 đến 40 gốc. Các peptit thích hợp để sử dụng trong các hợp chất theo sáng chế là những peptit có thể gắn xen qua màng tế bào thông qua sự thay đổi cấu dạng hoặc thay đổi cấu trúc thứ cấp để

đáp ứng với các thay đổi độ pH của môi trường. Bằng cách này, peptit có thể hướng đích mô có tính axit và chuyển vị có chọn lọc các phân tử phân cực, không thấm qua tế bào qua màng tế bào để đáp ứng với độ pH ngoại bào thấp. Theo một số phương án, peptit có khả năng phân phối một cách chọn lọc gốc liên hợp (ví dụ, R^8Q-) qua màng tế bào có lớp vỏ axit hoặc thiếu oxy có độ pH nhỏ hơn khoảng 6,0. Theo một số phương án, peptit có khả năng phân phối một cách chọn lọc gốc liên hợp (ví dụ, R^8Q-) qua màng tế bào có lớp vỏ axit hoặc thiếu oxy có độ pH nhỏ hơn khoảng 6,5. Theo một số phương án, peptit có khả năng phân phối một cách chọn lọc gốc liên hợp (ví dụ, R^8Q-) qua màng tế bào có lớp vỏ axit hoặc thiếu oxy có độ pH nhỏ hơn khoảng 5,5. Theo một số phương án, peptit có khả năng phân phối một cách chọn lọc gốc liên hợp (ví dụ, R^8Q-) qua màng tế bào có lớp vỏ axit hoặc thiếu oxy có độ pH từ khoảng 5,0 đến khoảng 6,0.

Theo một số phương án, peptit của R^7 bao gồm gốc xystein mà có thể hình thành vị trí gắn với gốc dược chất gây độc tế bào (ví dụ, R^8Q-) để được phân phối qua màng tế bào. Theo một số phương án, R^7 được gắn với Q thông qua gốc xystein của R^7. Theo một số phương án, nguyên tử lưu huỳnh của gốc xystein có thể tạo thành một phần của liên kết disulfua của nhóm cầu nối chứa liên kết disulfua Q.

Các peptit thích hợp, có thể thay đổi cấu dạng dựa trên độ pH và việc gắn xen qua màng tế bào, được mô tả, ví dụ, trong các patent của Hoa Kỳ số 8,076,451 và 9,289,508 (mỗi patent này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn). Các peptit thích hợp khác được mô tả, ví dụ, trong Weerakkody, *và các đồng tác giả*, PNAS 110 (15), 5834-5839 (ngày 9 tháng 4 năm 2013), cũng được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, R^7 là peptit bao gồm ít nhất một trong số các trình tự dưới đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1; Pv1),

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO: 2; Pv2), và

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO: 3; Pv3);

Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG (SEQ ID NO: 4; Pv4); và

AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID NO: 5; Pv5);

trong đó R^7 được gắn vào Q thông qua gốc xystein của R^7.

Theo một số phương án, R^7 là peptit bao gồm ít nhất một trong số các trình tự sau đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1; Pv1),

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO: 2; Pv2), và

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO: 3; Pv3),

trong đó R^7 được gắn vào Q thông qua gốc xystein của R^7.

Theo một số phương án, R^7 là peptit bao gồm trình tự ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1; Pv1).

Theo một số phương án, R^7 là peptit bao gồm trình tự AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO: 2; Pv2).

Theo một số phương án, R^7 là peptit bao gồm trình tự ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO: 3; Pv3).

Theo một số phương án, R^7 là peptit bao gồm trình tự Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG (SEQ ID NO: 4; Pv4).

Theo một số phương án, R^7 là peptit bao gồm trình tự AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID NO: 5; Pv5).

Theo một số phương án, R^7 là peptit gồm có trình tự ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1; Pv1).

Theo một số phương án, R^7 là peptit gồm có trình tự AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO: 2; Pv2).

Theo một số phương án, R^7 là peptit gồm có trình tự ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO: 3; Pv3).

Theo một số phương án, R^7 là peptit gồm có trình tự Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG (SEQ ID NO: 4; Pv4).

Theo một số phương án, R^7 là peptit gồm có trình tự AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID NO: 5; Pv5).

Theo một số phương án, R^7 là peptit bao gồm ít nhất một trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 6 đến SEQ ID NO: 311 như được thể hiện trong Bảng 1.

Theo một số phương án, R^7 là peptit gồm có trình tự được chọn từ SEQ ID NO: 6 đến SEQ ID NO: 311 như được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Các trình tự R^7 bổ sung

SEQ ID NO:	Trình tự
6	AAEQNPIYWWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
7	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
8	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
9	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
10	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
11	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
12	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
13	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
14	AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
15	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
16	AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECT
17	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLLNLALLVDADEGTG
18	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLLLKLALLVDADEGTG
19	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVNANQGT
20	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLALALLVDADEGT
21	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
22	AAEQNPIYWARYADWLFTTALLLLDLALLVDADEGT
23	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGT
24	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
25	AAEQNPIIYWARYADWLFTDLPLLLLDLLALLVDADEGT
26	GEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
27	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
28	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDALLVDADEGTCG
29	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
30	GGEQNPIYWARYAWDLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
31	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLLLDLALLVDADEGT

32	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
33	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADEGCT
34	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
35	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
36	AEQNPIYWARYADFLFTTPLLLLDLALLVDADET
37	AEQNPIYFARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
38	AEQNPIYFARYADFLFTTPLLLLDLALLWDADET
39	AKEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDG
40	ACEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDG
41	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDCG
42	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLELALLVECG
43	AKEDQNPYWRAYADLFTPLTLLDLLALWDG
44	ACEDQNPYWRAYADLFTPLTLLDLLALWDG
45	ACDDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLW
46	TEDADVLLALDLLLLPTTFLWD
47	AEQNPIYWARYADWLFTTPL
48	AEQNPIYWARYADWLFTTPCL
49	ACEQNPIYWARYADWLFTTPL
50	AEQNPIYFARYADWLFTTPL
51	KEDQNPWARYADLLFPTTLAW
52	ACEDQNPWARYADLLFPTTLAW
53	ACEDQNPWARYADWLFPTTLLLLD
54	ACEEQNPWARYAELLFPTTLAW
55	ACEEQNPWARYAEWLFPTTLLLLE
56	ACEEQNPWARYLEWLFPTETLLLEL
57	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
58	ACEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV
59	WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGTCG
60	WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGCT
61	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGTCG
62	ACEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
63	AKEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
64	AKEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADECT

65	AAEQNPIY WARYADWLFTTALLLLDLALLV DADEGT
66	ACAEQNPIY WARYADWLFTTGLLLLDLALLV DADEGT
67	AEQNPIY WARYADFLFTTALLLLDLALLV DADE_T
68	AEQNPIY FARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
69	AEQNPIY FARYADFLFTTPLLLLDLALLW DADE_T
70	AKEDQNP_Y WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG_____
71	ACEDQNP_Y WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG_____
72	AEDQNP_Y WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG_____
73	AEDQNP_Y WARYADWLFTTPLLLLELALLV ECG____
74	AKEDQNP_Y WRAYAD_LFT_PLTLLDLLALW DG_____
75	ACEDQNP_Y WRAYAD_LFT_PLTLLDLLALW DG_____
76	AKEDQNDP_Y WARYADWLFTTPLLLLDLALLV G_____
77	TEDADVLLALDLLLLPTTFLWDAYRAWYPNQECA
78	GGEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
79	AEQNPIY WARYADWLFTTPL
80	AEQNPIY WARYADWLFTTPCL
81	ACEQNPIY WARYADWLFTTPL
82	ACEQNPIY FARYADWLFTTPL
83	ACDDQNP WRAYLDLLFPTDTLLLDLLW
84	ACEEQNP WRAYLELLFPTETLLLELLW
85	ACDDQNP WARYLDWLFPTDTLLLDL
86	CDNNNP WRAYLDLLFPTDTLLLDW
87	ACEEQNP WARYLEWLFPTETLLLEL
88	ACEDQNP WARYADWLFPTTLLLLD
89	ACEEQNP WARYAEWLFPTTLLLLE
90	ACEDQNP WARYADLLFPTTLAW
91	ACEDQNP WARYAELLFPTTLW
92	KEDQNP WARYADLLFPTTLW
93	DDDEDNP IYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
94	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
95	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
96	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
97	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT

98	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGIG
99	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
100	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
101	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
102	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDALLVDADEGTCG
103	GGEQNPIYWARYAWDLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
104	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
105	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
106	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
107	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
108	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
109	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
110	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLLNLALLVDADEGTG
111	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
112	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
113	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
114	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
115	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
116	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVNANQGT
117	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
118	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
119	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
120	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
121	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
122	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
123	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDALLVNANQGT
124	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
125	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
126	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLLLKLALLVDADEGTG
127	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
128	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
129	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
130	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG

131	AAEQNPIYWARYADWLFTDLPLLLLDLLALLVDADEGT
132	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDALLVDADEGTCG
133	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
134	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLLLDLALLVDADEGT
135	AEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
136	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
137	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLDADEGTCG
138	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
139	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLALALLVDADEGTCG
140	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG .....EGTK(rhodamin)C(phalloidin)G
141	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLDADEGTKCG
142	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
143	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC(phalloidin)G
144	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
145	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
146	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
147	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
148	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVNANQGT
149	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
150	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
151	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
152	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC(phalloidin)G
153	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
154	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
155	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLBGALLVDADECT
156	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
157	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLBGALLVNADECT
158	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLBGALLVNANECT
159	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLIBGALLVDADECT
160	DDDEDNPIYWARYADWTFTTPLLLLHGALLVDADECT
161	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
162	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT

163	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
164	DDDEDNPIYWARYHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
165	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
166	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
167	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
168	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
169	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
170	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVNANQGT
171	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
172	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
173	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
174	DDDEDNPIYWARYAHMLFTTPLLLLDGALLVDADECT
175	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
176	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLDGALLVDADECT
177	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
178	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADECT
179	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADECT
180	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANECT
181	AAEQNPIYWARYADWLFTTGLLLLDLALLVDADEGT
182	GGEQNPIYWARYAWDLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
183	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
184	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
185	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
186	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
187	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDALLVDADEGTCG
188	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
189	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLDLLALLVDADEGTCG
190	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLLDALLVDADEGTCG
191	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
192	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
193	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
194	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
195	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG

196	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
197	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
198	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
199	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
200	GGEQNPIYWAQYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
201	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
202	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
203	.....EGTK(rhidamin)C(phalloidin)G
204	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
205	ACEQNP!YWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
206	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC(phalloidin)G
207	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
208	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
209	AAEQNPIYWARYADWLFTDLPLLLLDLLALLVDADEGT
210	AAEQNPIYWARYAAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
211	GGEQNPIYWAQYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
212	GGEQNPIYWAQDYAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
213	GGEQNPIYWARYDAWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
214	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
215	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
216	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLALALLVDADEGTCG
217	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
218	AAEQNPIYWARYAEWLFTTPLLLLELALLVDADEGTCG
219	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
220	ACEQNPIYWARYAKWLFTTPLLLLKLALLVDADEGTG
221	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLLNLALLVDADEGTG
222	AAEQNPIYWARYADWLFTTALLLLDLALLVDADEGT
223	AEQNPIYFARYADLLFPTTLAW
224	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAF
225	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAW
226	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
227	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGT
228	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG

229	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG
230	AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECT
231	CCTCTTACCTCAGTTACA
232	D-Arg8 D-Arg8-CCTCTTACCTCAGTTACA
233	D-Lys4 D-Lys4-CCTCTTACCTCAGTTACA
234	S-S-CCTCTTACCTCAGTTACA
235	S-S-CCTCTGACCTCATTTACA
236	D-Arg8-Deca D-Arg8-Deca-CCTCTTACCTCAGTTACA
237	D-Arg8-Deca-bắt cặp nhầm D-Arg8-Deca-CCTCTGACCTCATTTACA
238	S-S-CCTCTTACCTCAGTTACA
239	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
240	AEDQNPYWARYDWLFTTPLLLLDLALLVDCG
241	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLELALLVECG
242	AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGCT
243	ACEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADET
244	AE-QN-PI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT-COOH
245	AEDQN-P- YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV D---G--COOH
246	AEDQNDP-YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV----G--COOH
247	AEQNPI YWARYADFLFTTPLLLLDLALLV DADET-COOH
248	AEQNPI YFARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADET-COOH
249	AEQNPI YFARYADFLFTTPLLLLDLALLW DADET-COOH
250	AE-QN-PI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGCT-COOH
251	AEDQN-PI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DC--G-T-COOH
252	AEDQNDPI YWARYADWLFTTPLLLLELALLV EC--G-T-COOH
253	Chelat-ACEEQNPWARYLEWLFPTETLLLEL
254	AEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT-COOH
255	AKEDQNPY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG-COOH
256	AKEDQNDPY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV G-COOH
257	AEQNPI YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGC-Biotin-T-COO H
258	AEDQNP YWARYADWLFTTPLLLLDLALLV DC-Biotin-G-COOH
259	AEDQNP YWARYADWLFTTPLLLLELALLV EC-Biotin-G-COOH
260	ACEQNPIY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DADEGT
261	ACEDQNPY WARYADWLFTTPLLLLDLALLV DG

262	ACEDQNPY WRAYADLFTPLTLLDLLALW DG
263	ACDDQNP WRAYLDLLFPTDTLLLDLLW
264	WRAYLELLFPTETLLLELLW
265	WARYLDWLFPTDTLLLDL
266	WRAYLDLLFPTDTLLLDW
267	WARYLEWLFPTETLLLEL
268	WAQYLELLFPTETLLLEW
269	WRAYLELLFPTETLLLEW
270	WARYADWLFPTTLLLLD
271	WARYAEWLFPTTLLLLE
272	ACEDQNP WARYADLLFPTTLAW
273	ACEEQNP WARYAELLFPTTLAW
274	Ac-TEDAD VLLALDLLLLPTTFLWDAYRAW YPNQECA-Am
275	CDDDDDNPNY WARYANWLFTTPLLLLNGALLV EAEET
276	CDDDDDNPNY WARYAPWLFTTPLLLLPGALLV EAEET
277	Ac-AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGCT
278	Ac-AKEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTG
279	ACEQNPIYWARYANWLFTTPLLLLNLALLVDADEGT
280	Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLELALLVDADEGTKCG
281	DDDEDNPIYWARYADWLFTTPLLLLHGALLVDADET
282	CDDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADET
283	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVDADEGT
284	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNADEGT
285	DDDEDNPIYWARYAHWLFTTPLLLLHGALLVNANEGT
286	AKEDQNDPYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVG
287	AEDQNPYWARYADWLFTTPLLLLELALLVCG
288	AKDDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWC
289	ACEEQNPWRAYLELLFPTETLLLELLW
290	ACDDQNPWARYLDWLFPTDTLLLDL
291	CDNNNPWRAYLDLLFPTDTLLLDW
292	CEEQQPWAQYLELLFPTETLLLEW
293	EEQQPWRAYLELLFPTETLLLEW
294	CDDDDDNPNYWARYANWLFTTPLLLLNGALLVEAEET

295	CDDDDDNPNYWARYAPWLFTTPLLLLPGALLVEAEE
296	AEQNPIYFARYADLLFPTTLAW
297	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAF
298	AEQNPIYWARYADLLFPTTLAW
299	KEDQNPWARYADLLFPTTLW
300	ACEEQNPQAEYAEWLFPTTLLLLE
301	AAEEQNPWARYLEWLFPTETLLLEL
302	AKEEQNPWARYLEWLFPTETLLLEL
303	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTGG
304	XXEXNPIYWAXXXXXLFTXXLLLXXXALLVXAXXXTXG
305	DAAEQNPIYWARYADWLFTTLPLLLLDLLALLVDADEGTKGG
306	GGEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTGG
307	XXEXNPIYWAXXXXXLFTXXLLLXXXALLVXAXXXTGG
308	DGGEQNDPIYWARYADWLFTTLPLLLLDLLALLVDADEGCTXGG
309	AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTCG
310	AEDQNPYWARYDWLFTTPLLLLDLALLVDCG
311	GLAGLAGLLGLEGLLGLPLGLLEGLWLGLELEGN

Peptit bất kỳ trong số các peptit được nêu là hữu ích theo sáng chế đều có thể được cải biến để bao gồm gốc xystein bằng cách thay thế gốc không phải xystein bằng xystein, hoặc gắn gốc xystein vào đầu cuối N hoặc đầu cuối C.

Theo một số phương án, peptit của R^7 là peptit bị hạn chế về mặt cấu dạng. Peptit bị hạn chế về mặt cấu dạng có thể bao gồm, ví dụ, peptit vòng lớn và peptit dập ghim. Peptit dập ghim là peptit bị ràng buộc bởi liên kết cộng hóa trị giữa hai chuỗi bên axit amin, tạo thành một vòng lớn peptit. Ví dụ, các peptit bị hạn chế về mặt cấu dạng được mô tả trong Guerlavais và các đồng tác giả, Annual Reports in Medicinal Chemistry 2014, 49, 331-345; Chang và các đồng tác giả, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2013), 110(36), E3445-E3454; Tesauro và các đồng tác giả, Molecules 2019, 24, 351-377; Dougherty và các đồng tác giả, Journal of Medicinal Chemistry (2019), 62(22), 10098-10107; và Dougherty và các đồng tác giả, Chemical Reviews (2019), 119(17), 10241-10287, mỗi tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Thuật ngữ "gốc hướng đích topoisomeraza I phân tử nhỏ" hoặc "chất ức chế topoisomeraza I" đề cập đến nhóm hóa học liên kết với topoisomeraza I. Gốc hướng đích topoisomeraza I phân tử nhỏ có thể là nhóm có nguồn gốc từ hợp chất ức chế hoạt tính của topoisomeraza I. Các chất ức chế topoisomeraza bao gồm camptothecin và các dẫn xuất và các chất tương tự của nó như opotecan, irinotecan (CPT-11), silatecan (DB-67, AR-67), cositecan (BNP-1350), lurtotecan, gimatecan (ST1481), belotecan (CKD-602), rubitecan, topotecan, deruxtecan, và exatecan. Các chất ức chế topoisomeraza được mô tả trong, ví dụ, Ogitani, Bioorg. Med. Chem. Lett. 26 (2016), 5069-5072; Kumazawa, E., Cancer Chemother Pharmacol 1998, 42: 210-220; Tahara, M, Mol Cancer Ther 2014, 13(5): 1170-1180; Nakada, T., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2016, 26: 1542-1545.

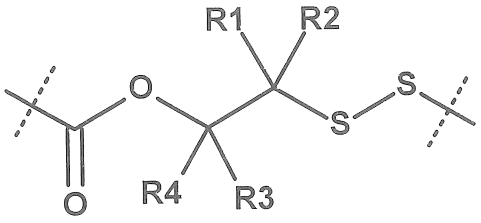
Gốc Q là nhóm liên kết, liên kết cộng hóa trị R^7 và R^8 đóng vai trò là dây buộc giữa peptit và chất ức chế topoisomeraza I mà có thể bị phân cắt khi thể liên hợp hoặc một phần đó nằm bên trong tế bào. Theo một số phương án, Q là mạch gồm 1 đến 40, 1 đến 30, 1 đến 25, 1 đến 20, 1 đến 15, 1 đến 10, hoặc 1 đến 5 nguyên tử trong mạch, mà tùy ý được thế bằng 1-10 nhóm thế R^q, và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong mạch của Q có thể được oxy hóa để tạo thành carbonyl (C=O), và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử N và S trong mạch, mỗi nguyên tử tùy ý có thể được oxy hóa để tạo thành oxit amin, sulfoxit hoặc nhóm sulfonyl; trong đó

mỗi nhóm R^q độc lập được chọn từ OH, CN, -COOH, NH_2, halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} alkylthio, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, C_{3-6} xycloalkyl, $NH(C_{1-6}$ alkyl) và $N(C_{1-6}$ alkyl)$_2$, trong đó C_{1-6} alkyl, phenyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, và heteroaryl có 5-6 cạnh của R^q mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halo, OH, CN, -COOH, NH_2, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, phenyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; và

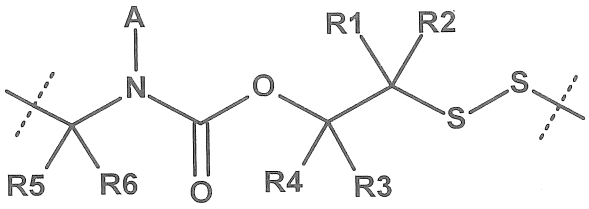
hai nhóm R^q cùng với các nguyên tử trong mạch mà chúng được gắn vào có thể tạo thành phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, hoặc vòng C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một số phương án, R^q độc lập được chọn từ OH, CN, -COOH, NH_2, halo, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkoxy, $NH(C_{1-6}$ alkyl) và $N(C_{1-6}$ alkyl)$_2$.

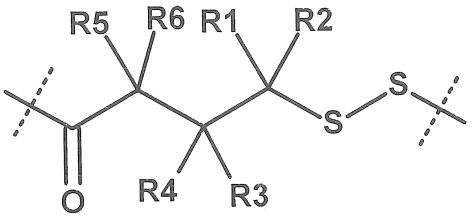
Theo một số phương án, Q được chọn từ:


R1
R2
O
S
S
O
R4
R3

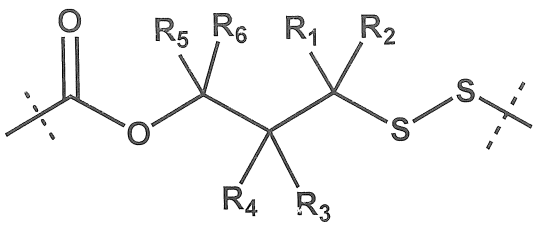
,


A
N
O
R1
R2
S
S
R5
R6
O
R4
R3

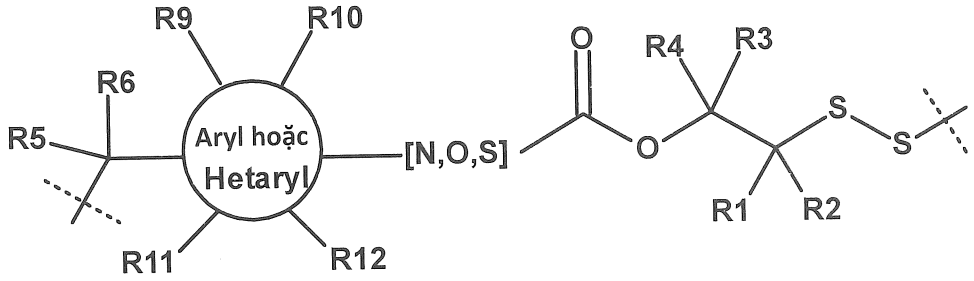
,


R5
R6
R1
R2
S
S
O
R4
R3

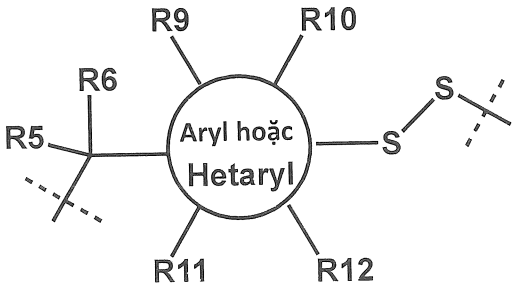
,


O
R5
R6
R1
R2
S
S
O
R4
R3

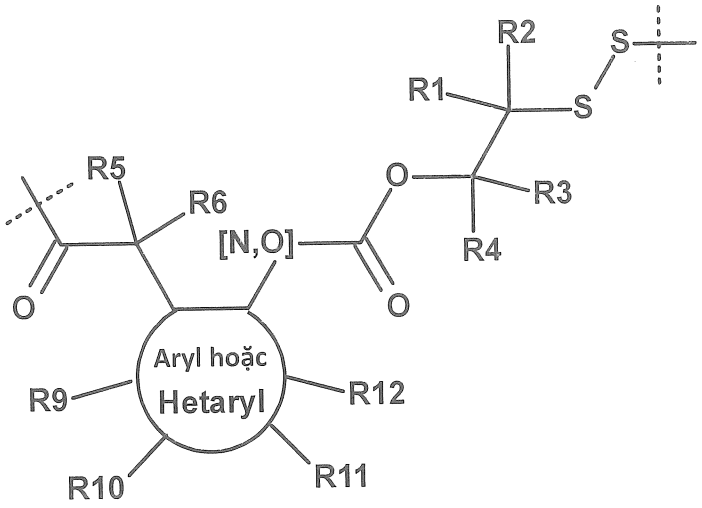
,


R9
R10
R6
R5
Aryl hoặc
Hetaryl
[N,O,S]
R11
R12
O
R4
R3
S
S
O
R1
R2

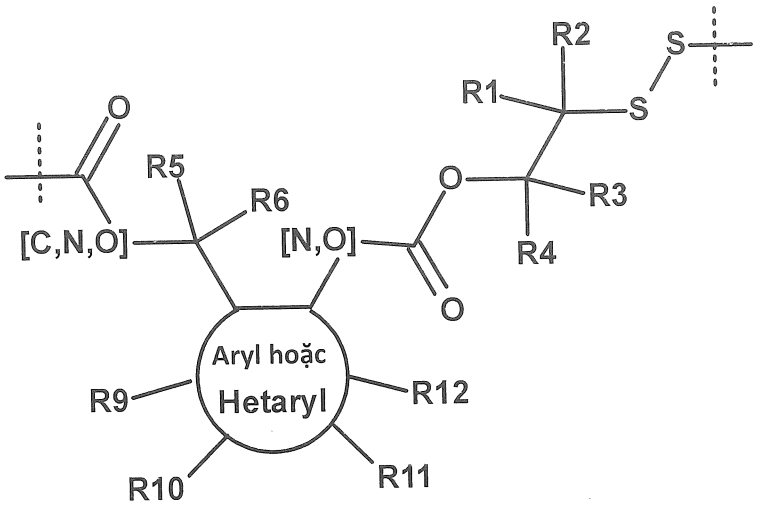
,


R9
R10
R6
R5
Aryl hoặc
Hetaryl
S
S
R11
R12

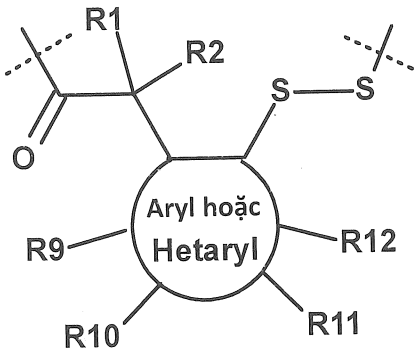
,


R2
S
R1
S
R5
O
R3
R6
[N,O]
R4
O
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

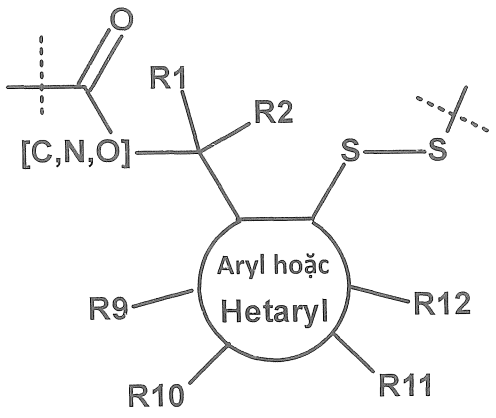
,


R2
S
R1
S
O
R5
O
R3
R6
[C,N,O]
[N,O]
R4
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

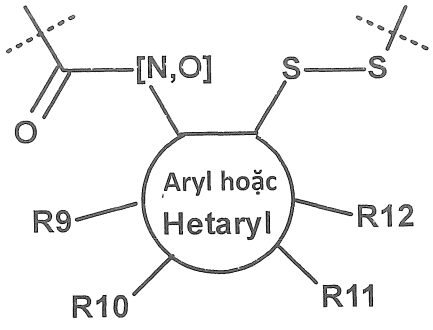
,


R1
R2
S
S
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

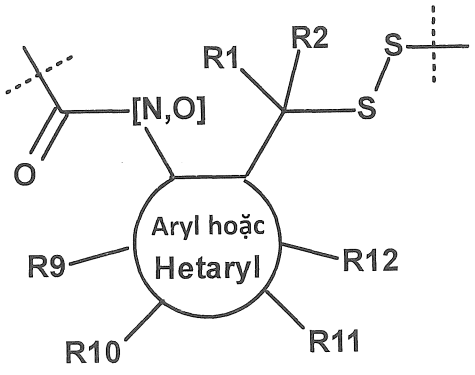
,


O
R1
R2
[C,N,O]
S
S
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

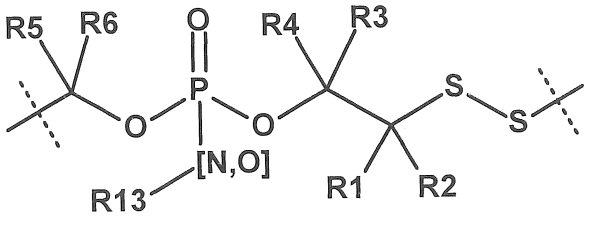
,


[N,O]
S
S
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

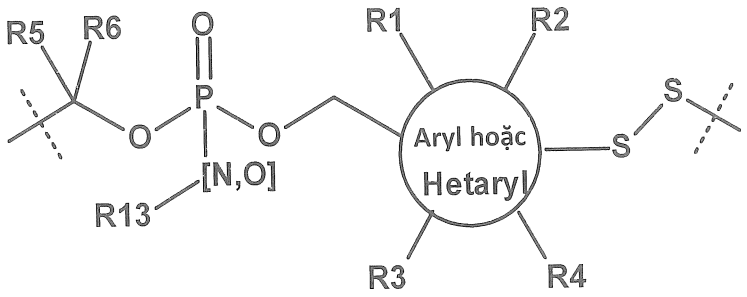
,


R1
R2
S
[N,O]
S
O
Aryl hoặc
Hetaryl
R9
R12
R10
R11

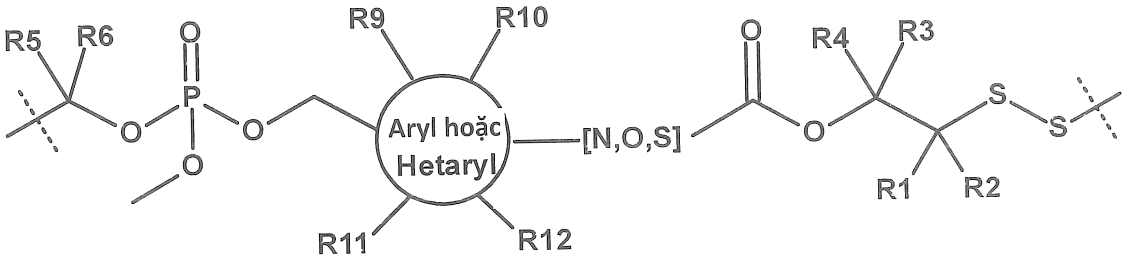
,


R5
R6
O
R4
R3
P
S
O
O
S
[N,O]
R13
R1
R2

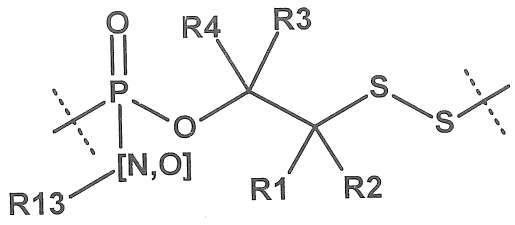
,



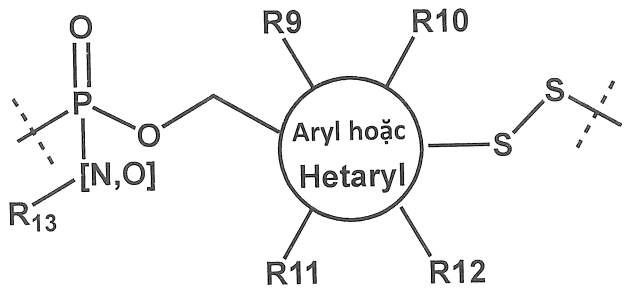
,



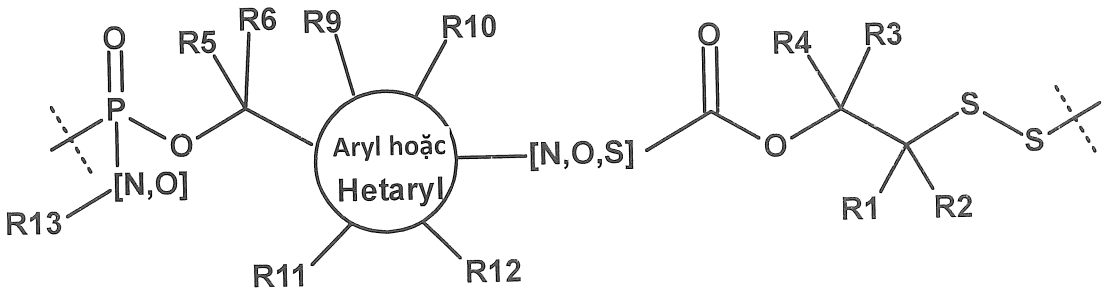
,



,

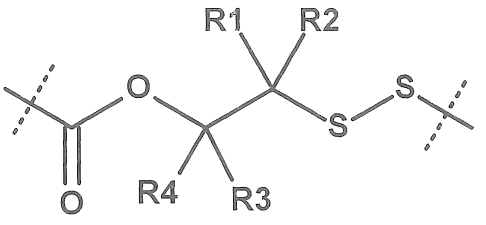


, và

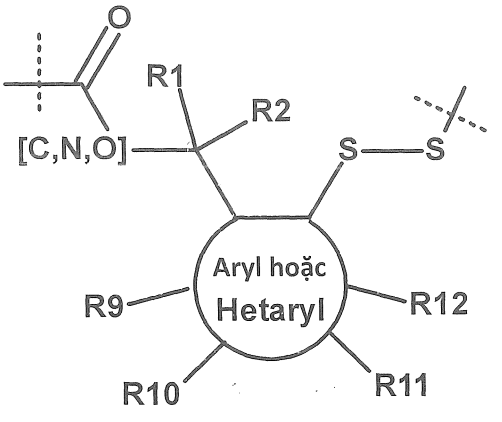


.

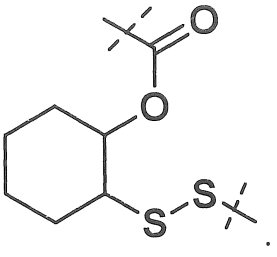
Theo một số phương án, Q là:



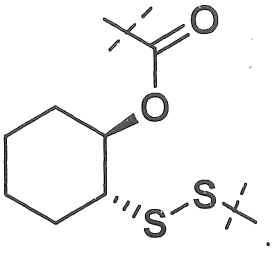
Theo một số phương án, Q là:



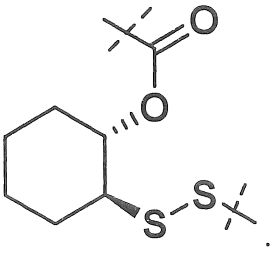
Theo một số phương án, Q là:



Theo một số phương án, Q là:



Theo một số phương án, Q là:



Theo một số phương án:

R^1, R^2, R^3, và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl, halo, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-4} alkyl nêu trên tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-10} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-10} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^1 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-10} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-10} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^2 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-10} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-10} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án:

R^1, R^2, R^3, và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-10} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-10} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-10} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án, R^1 và R^2 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và metyl, và R^3, R^4, R^5, và R^6 mỗi nhóm là hydro.

Theo một số phương án, R^1, R^2, R^3, và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và metyl, và R^5, và R^6 mỗi nhóm là hydro.

Theo một số phương án, R^1 và R^2 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và metyl.

Theo một số phương án, R^3 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và metyl.

Theo một số phương án, R^1 và R^2 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập

được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án, R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl.

Theo một số phương án, R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm xyclobutyl.

Theo một số phương án, R^3 và R^4 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án, R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, tetrahydrofuranyl, hoặc tetrahydropyranyl.

Theo một số phương án, R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl.

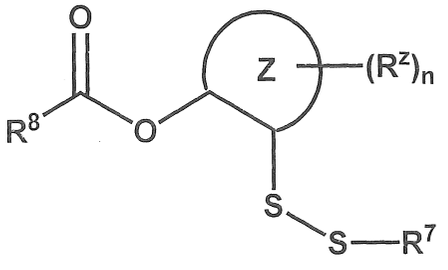
Theo một số phương án, R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm xyclohexyl.

Theo một số phương án, R^2 và R^4 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, R^5 và R^6 mỗi nhóm là H.

Theo một số phương án, R^9, R^{10}, R^{11}, và R^{12} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H và metyl.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có Công thức (II):



(II)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^7 là peptit;

R^8 là chất ức chế topoisomeraza I;

Vòng Z là vòng C_{5-7} xycloalkyl một vòng hoặc vòng heteroxycloalkyl một vòng có 5-7 cạnh;

mỗi R^Z độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

hoặc hai nhóm R^Z kề nhau cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng C_{5-7} xycloalkyl một vòng ngưng tụ, vòng heteroxycloalkyl một vòng ngưng tụ có 5-7 cạnh, vòng C_{6-10} aryl ngưng tụ, hoặc vòng heteroaryl ngưng tụ có 6-10 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OH, CN, và NO_2; và

n là 0, 1, 2, hoặc 3.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R^7 là peptit bao gồm trình tự SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, hoặc SEQ ID NO:5.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R^7 là Pv1, Pv2, Pv3, Pv4, hoặc Pv5.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R^7 được gắn vào lõi này thông qua gốc xystein của R^7 trong đó một trong số các nguyên tử lưu huỳnh của gốc disulfua trong Công thức II có nguồn gốc từ gốc xystein.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R^8 là camptothecin, opotecan, irinotecan (CPT-11), silatecan (DB-67, AR-67), cositecan (BNP-1350), lurtotecan, gimatecan (ST1481), belotecan (CKD-602), rubitecan, topotecan, deruxtecan, hoặc exatecan.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R^8 là exatecan.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), R^8 được gắn vào lõi này thông qua nguyên tử N.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), vòng Z là vòng C_{5-7} xycloalkyl một vòng.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), vòng Z là vòng xyclopentyl.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), vòng Z là vòng xyclohexyl.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), vòng Z là vòng xycloheptyl.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), vòng Z là vòng heteroxycloalkyl một vòng có 5-7 cạnh.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), vòng Z là vòng heteroxycloalkyl có 5 cạnh.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), vòng Z là vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), vòng Z là vòng heteroxycloalkyl có 7 cạnh.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), hai nhóm R^Z liền kề cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng C_{5-7} xycloalkyl một vòng ngưng tụ, vòng heteroxycloalkyl một vòng ngưng tụ có 5-7 cạnh, vòng C_{6-10} aryl ngưng tụ, hoặc vòng heteroaryl ngưng tụ có 6-10 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$.

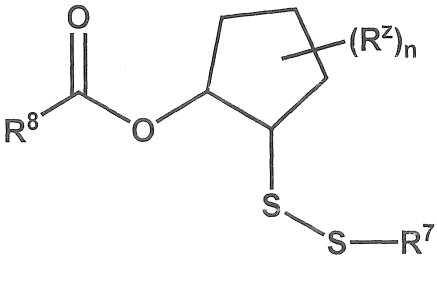
Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), n là 0.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), n là 1.

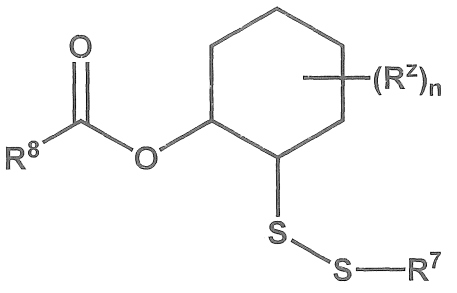
Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), n là 2.

Theo một số phương án của các hợp chất có Công thức (II), n là 3.

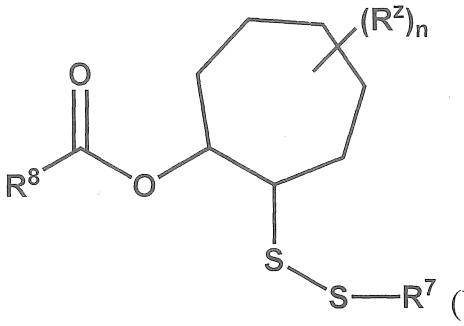
Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là hợp chất có Công thức (III), Công thức (IV), hoặc Công thức (V):



(III)



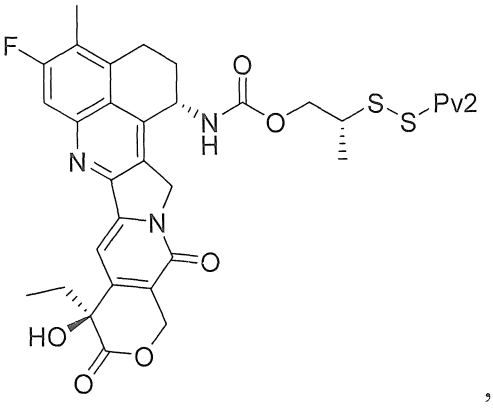
(IV)



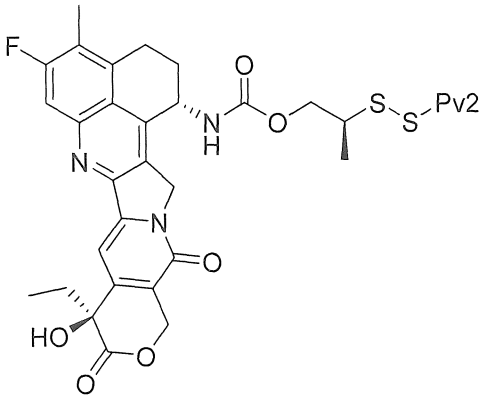
(V)

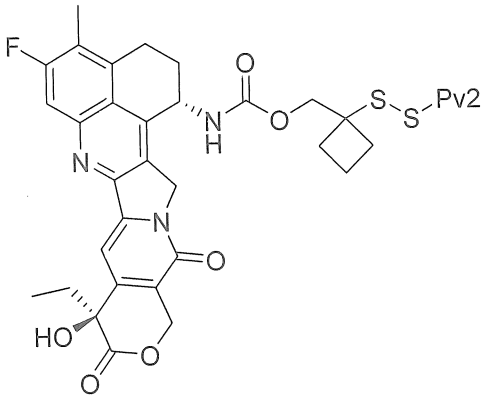
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7, R^8, R^Z và n được định nghĩa như trong phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây cho Công thức (II).

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được chọn từ:

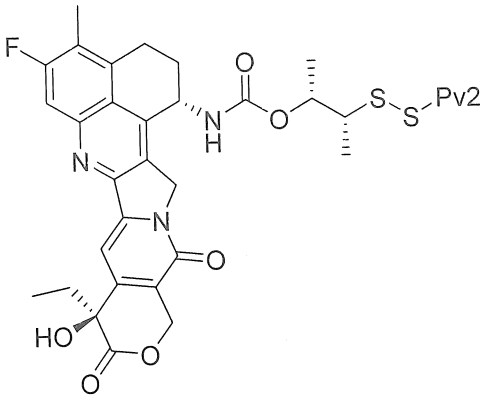


,

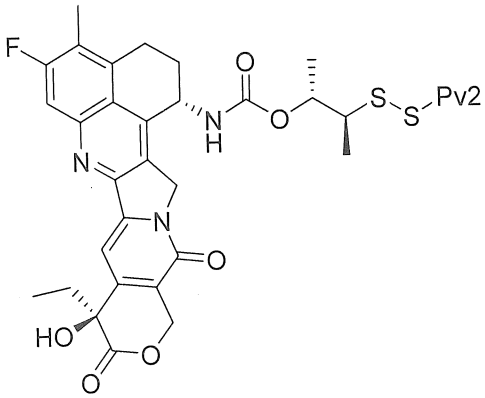



F
O
N
H
O
S
S
Pv2
N
N
O
HO
O
O

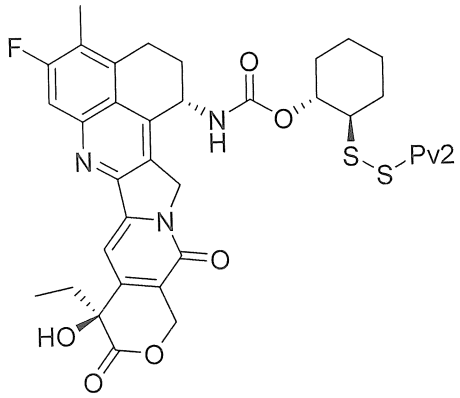
,


F
O
N
H
O
S
S
Pv2
N
N
O
HO
O
O

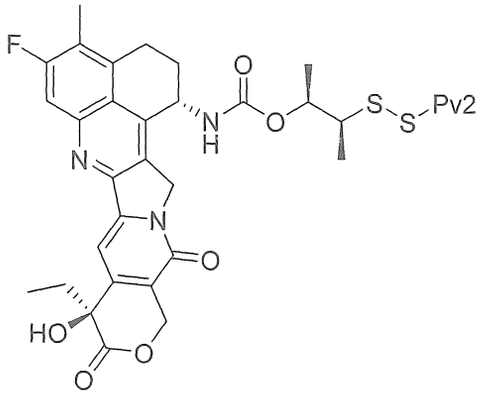
,


F
O
N
H
O
S
S
Pv2
N
N
O
HO
O
O

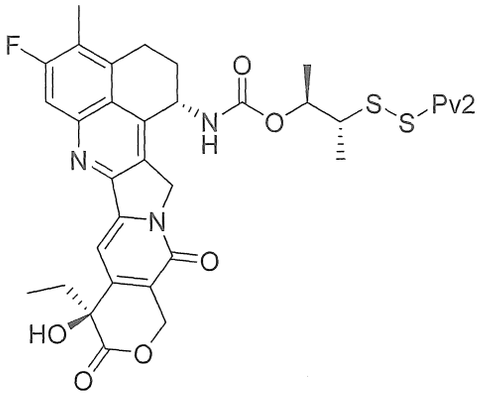
,


F
O
N
H
O
S
S
Pv2
N
N
O
HO
O
O

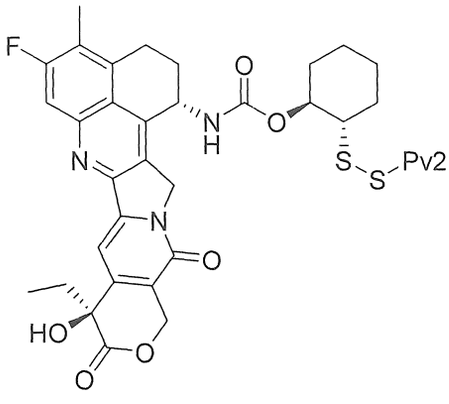
,



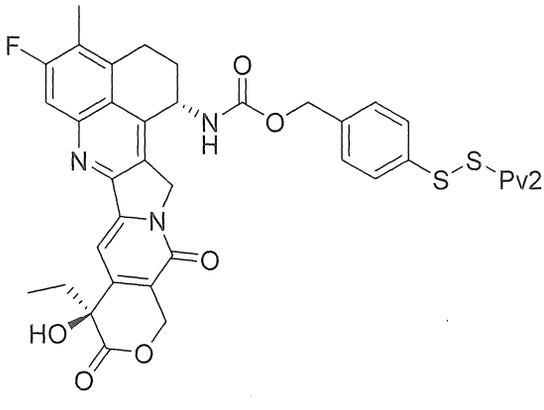
,



,



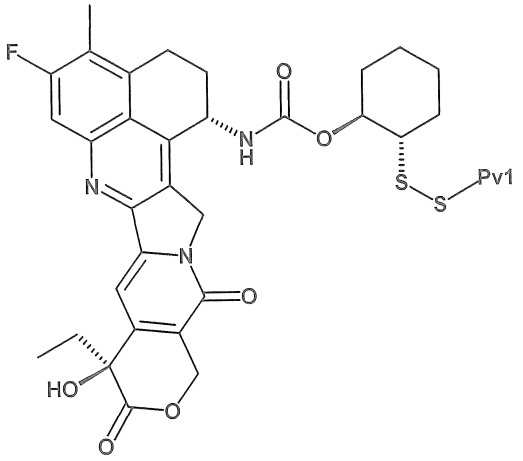
, và



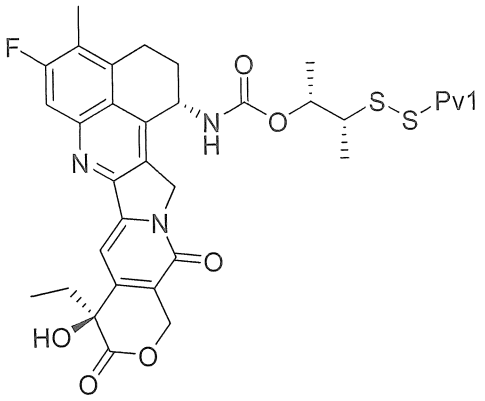
;

hoặc muối dược dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

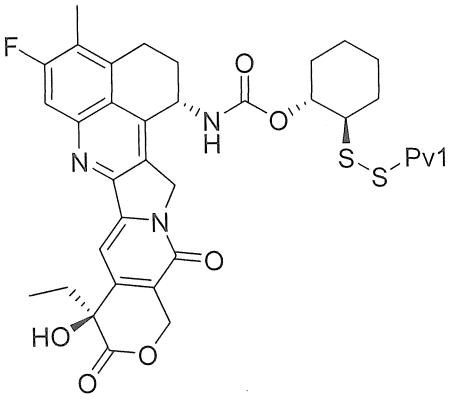
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được chọn từ:



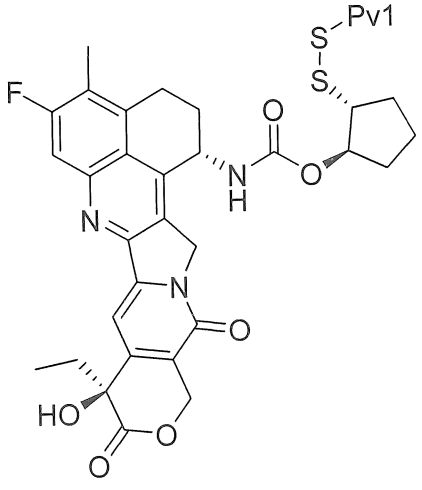
,



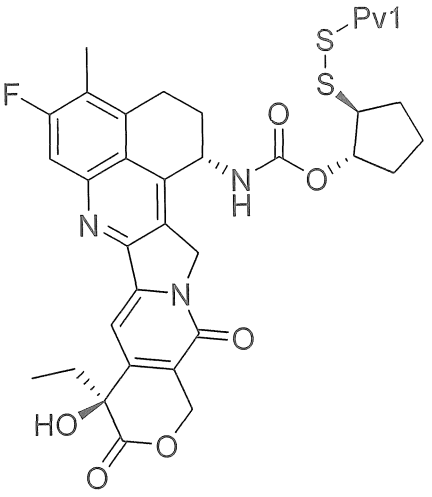
,



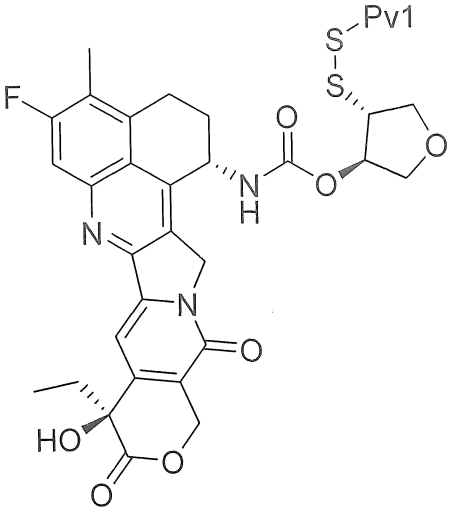
,



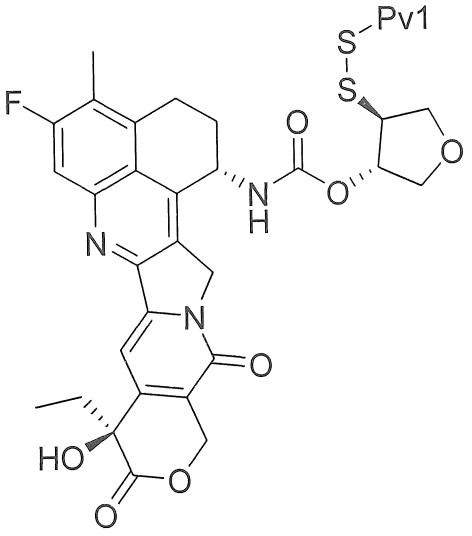
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
O
N
N
O
HO
O
O

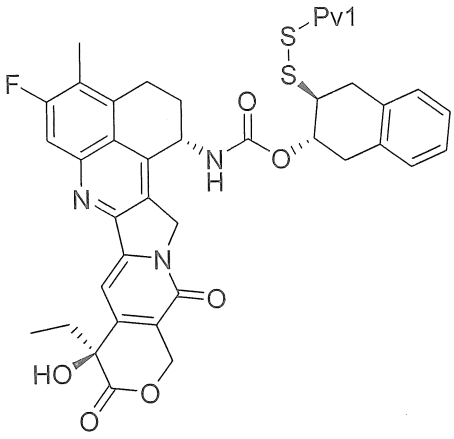
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
O
O
N
N
O
HO
O
O

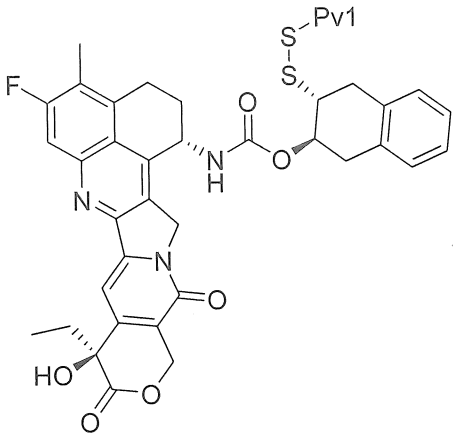
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
O
O
N
N
O
HO
O
O

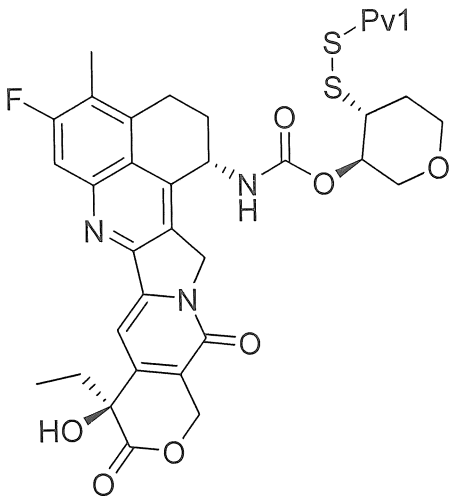
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
O
N
N
O
HO
O
O

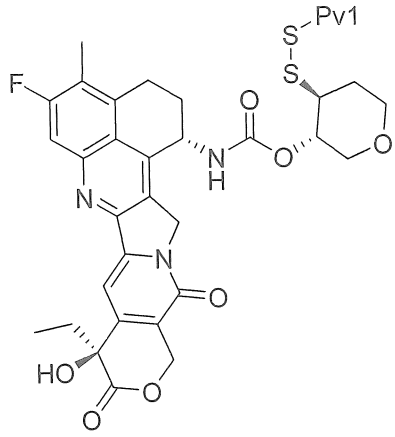
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
O
N
N
O
HO
O
O

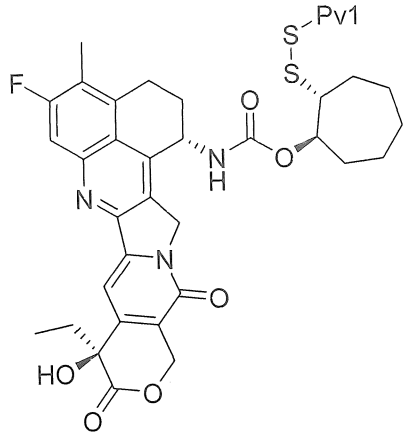
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
O
O
N
N
O
HO
O
O

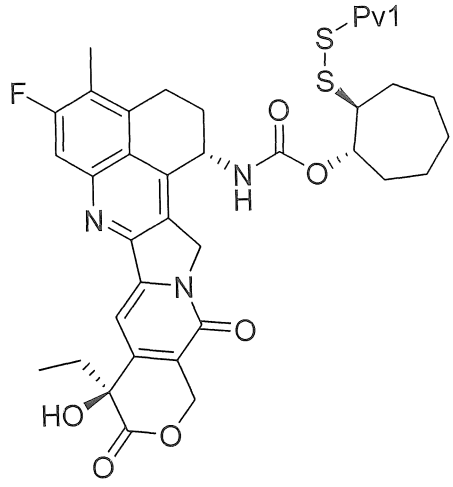
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
N
O
O
N
O
HO
O
O

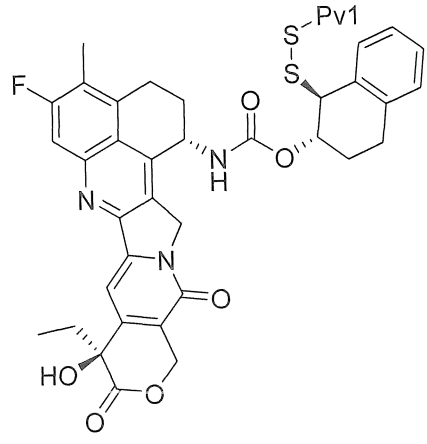
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
N
O
O
N
O
HO
O
O

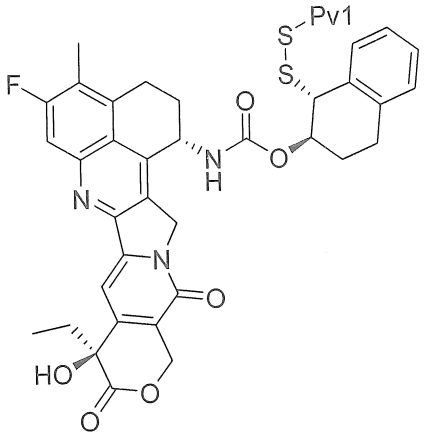
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
N
O
O
N
O
HO
O
O

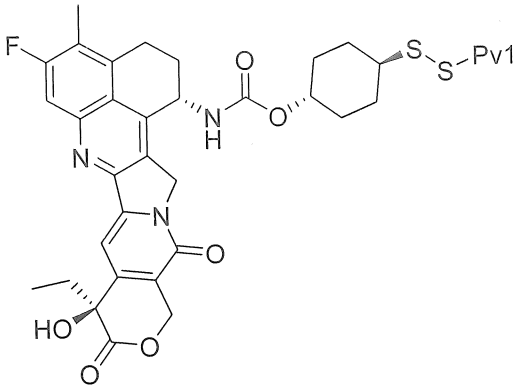
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
N
O
O
N
O
HO
O
O

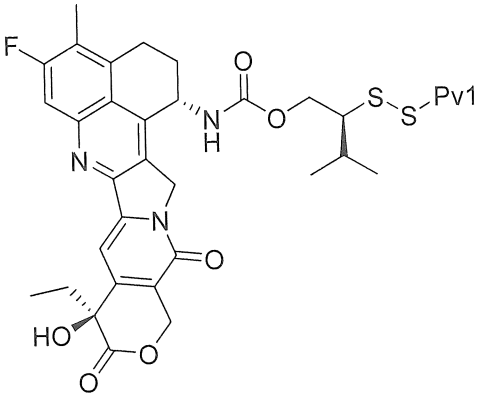
,



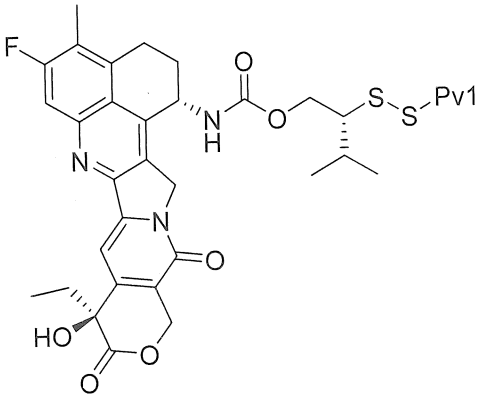
,



,

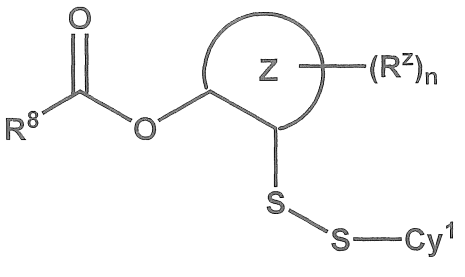


, và



.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (IIA):



(IIA)

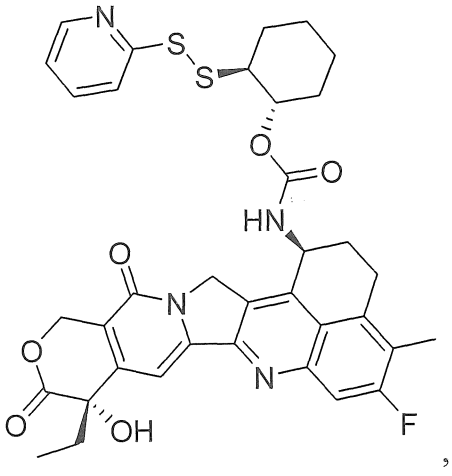
hoặc muối của nó, trong đó:

Cy^1 là C_{6-10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh; trong đó heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này có ít nhất một nguyên tử cacbon tạo vòng và 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại tạo vòng độc lập được chọn từ N, O, và S; và trong đó C_{6-10} aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, OH, C_{1-6} alkoxy, CN, và NO_2;

và R^8, vòng Z, R^Z, và n là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, Cy^1 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh. Theo một số phương án, Cy^1 là pyridinyl. Theo một số phương án, Cy^1 là phenyl.

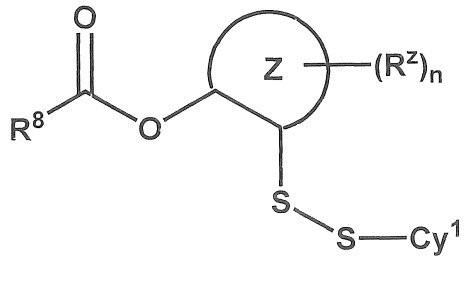
Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (IIA) có cấu trúc:



,

hoặc muối của nó.

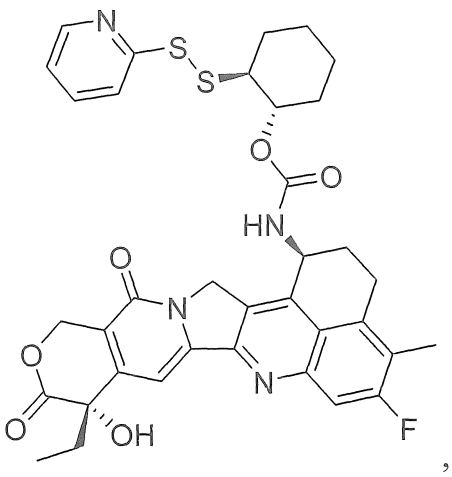
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (IIA):



(IIA)

hoặc muối của nó, để sử dụng trong việc điều chế hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (II)), trong đó Cy^1, R^8, vòng Z, R^Z, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, và n là như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có cấu trúc:



,

hoặc muối của nó, để sử dụng trong việc điều chế hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (II)).

Các phân tử theo sáng chế có thể được gắn thẻ, ví dụ, với đoạn dò như chất phát huỳnh quang, đồng vị phóng xạ và các chất tương tự. Theo một số phương án, đoạn dò là đoạn dò huỳnh quang, như LICOR. Đoạn dò huỳnh quang có thể bao gồm gốc bất kỳ có thể phát lại ánh sáng khi có kích thích ánh sáng (ví dụ, chất phát huỳnh quang).

Các axit amin được thể hiện bằng các chữ viết tắt IUPAC, như sau: Alanin (Ala; A), Arginin (Arg; R), Asparagin (Asn; N), axit Aspartic (Asp; D), Xystein (Cys; C), Glutamin (Gln; Q), axit Glutamic (Glu; E), Glyxin (Gly; G), Histidin (His; H), Isoleuxin (Ile; I), Leuxin (Leu; L), Lysin (Lys; K), Methionin (Met; M), Phenylalanin (Phe; F), Prolin (Pro; P), Serin (Ser; S), Threonin (Thr; T), Tryptophan (Trp; W), Tyrosin (Tyr; Y), Valin (Val; V).

Thuật ngữ "Pv1" nghĩa là ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO:1).

Thuật ngữ "Pv2" nghĩa là AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO:2).

Thuật ngữ "Pv3" nghĩa là ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO:3).

Thuật ngữ "Pv4" nghĩa là AcAAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG (SEQ ID NO:4).

Thuật ngữ "Pv5" nghĩa là AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID NO:5).

Trong các hợp chất theo sáng chế, các peptit R^7 được gắn vào gốc disulfua trong nhóm cầu nối Q bởi gốc axit amin chứa nguyên tử lưu huỳnh, như gốc xystein. Thông thường, nguyên tử lưu huỳnh của gốc disulfua trong nhóm cầu nối Q là điểm gắn vào peptit R^7 có nguồn gốc từ gốc axit amin của peptit, như từ gốc xystein

Thuật ngữ "lớp vỏ có tính axit và/hoặc thiếu oxy" đề cập đến môi trường của tế bào trong mô bệnh được đề cập có độ pH thấp hơn 7,0 và tốt hơn là thấp hơn 6,5. Lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy tốt hơn là có độ pH khoảng 5,5 và tốt nhất là có độ pH khoảng 5,0. Các hợp chất có Công thức (I) gắn xen qua màng tế bào có lớp vỏ axit và/hoặc thiếu oxy theo kiểu phụ thuộc độ pH để gắn xen R^8Q vào tế bào, trong đó nhóm cầu nối disulfua bị cắt để phân phối R^8H tự do. Vì các hợp chất có Công thức (I) là phụ thuộc vào độ pH, chúng ưu tiên gắn xen qua màng tế bào chỉ khi có mặt lớp vỏ axit hoặc thiếu oxy bao quanh tế bào chứ không phải qua màng tế bào của các tế bào "bình thường", mà không có một lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy. Ví dụ về tế bào có lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy là tế bào ung thư

Các thuật ngữ "nhạy cảm với độ pH" hoặc "phụ thuộc vào độ pH" như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ peptit R^7 hoặc phương thức gắn xen peptit R^7 hoặc các hợp chất theo sáng chế qua màng tế bào, có nghĩa là peptit có ái lực cao hơn với lớp kép lipit của màng tế bào có lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy so với lớp kép lipit màng ở pH trung tính. Do đó, các hợp chất theo sáng chế được ưu tiên gắn xen qua màng tế bào để gắn xen R^8Q vào bên trong tế bào (và do đó phân phối R^8H như được mô tả ở trên) khi lớp kép lipit của màng tế bào có lớp vỏ axit hoặc thiếu oxy (tế bào "bị bệnh") nhưng không gắn xen qua màng tế bào khi lớp vỏ (môi trường của lớp kép lipit của màng tế bào) không có tính axit hoặc thiếu oxy (tế bào "bình thường"). Việc đạt được sự gắn xen ưu tiên này được tin rằng là do peptit R^7 tạo thành cấu hình xoắn, tạo điều kiện cho việc gắn xen màng.

Cần phải hiểu thêm rằng các đặc điểm nhất định của sáng chế, mà để cho rõ ràng, được mô tả trong ngữ cảnh các phương án riêng biệt, có thể cũng được đề xuất ở dạng kết hợp trong một phương án duy nhất (trong khi các phương án này được dự định sẽ

được kết hợp như thể được viết ở dạng nhiều đặc điểm phụ thuộc). Ngược lại, các đặc điểm khác nhau của sáng chế, để rút gọn, được mô tả theo ngữ cảnh một phương án duy nhất, cũng có thể được đề xuất theo cách riêng biệt hoặc ở dạng kết hợp nhỏ phù hợp bất kỳ. Như vậy các đặc điểm được dự định sẽ được mô tả dưới dạng các phương án của các hợp chất có Công thức (I) có thể được kết hợp theo cách kết hợp thích hợp bất kỳ.

Ở nhiều đoạn khác nhau trong bản mô tả này, các đặc điểm nhất định của các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và các khoảng. Sáng chế đặc biệt được dự tính bao gồm mỗi và mọi dạng kết hợp nhỏ riêng lẻ của các thành phần thuộc các nhóm và khoảng như vậy. Ví dụ, thuật ngữ "C_{1-6} alkyl" được đặc biệt dự định để mô tả một cách riêng lẻ (không giới hạn) metyl, etyl, C_3 alkyl, C_4 alkyl, C_5 alkyl và C_6 alkyl.

Thuật ngữ "có n cạnh," trong đó n là số nguyên, thường mô tả số nguyên tử tạo vòng trong một gốc mà số lượng nguyên tử tạo vòng bằng n. Ví dụ, piperidinyl là một ví dụ về vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh, pyrazolyl là một ví dụ về vòng heteroaryl có 5 cạnh, pyridyl là một ví dụ về vòng heteroaryl có 6 cạnh và 1,2,3,4-tetrahydro-naphtalen là một ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Ở nhiều đoạn khác nhau trong bản mô tả này, các biến xác định các nhóm liên kết hóa trị hai có thể được mô tả. Mỗi nhóm thế liên kết được đặc biệt dự định là bao gồm hai dạng phía trước và phía sau của nhóm thế liên kết. Ví dụ, -NR(CR'R")$_n$- bao gồm cả hai nhóm -NR(CR'R")$_n$- và -(CR'R")$_n$NR- và được dự định để bộc lộ mỗi dạng một cách riêng lẻ. Trong trường hợp cấu trúc này đòi hỏi có nhóm liên kết, các biến Markush được liệt kê cho nhóm đó được hiểu là các nhóm liên kết. Ví dụ, nếu cấu trúc đòi hỏi có nhóm liên kết và định nghĩa về nhóm Markush cho biến đó liệt kê là "alkyl" hoặc "aryl" thì cần hiểu rằng "alkyl" hoặc "aryl" là nhóm liên kết alkylen hoặc nhóm liên kết arylen, một cách tương ứng.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử chính thức thay thế hydro dưới dạng "nhóm thế" được gắn vào một nhóm khác. Thuật ngữ "được thế", trừ khi có quy định khác, dùng để chỉ mức độ thế bất kỳ, *ví dụ*, thế một, hai, ba, bốn hoặc năm lần, khi sự thế này là được phép. Nhóm thế được chọn một cách độc lập, và sự thế có thể là ở vị trí dễ bị tác động hóa học bất kỳ. Cần phải hiểu rằng sự thế ở nguyên tử đã cho bị giới hạn bởi hóa trị. Cần phải hiểu rằng sự thế ở nguyên tử đã cho tạo ra một phân tử bền về mặt hóa học. Cụm từ "tùy ý được thế" có nghĩa là được thế hoặc không được thế. Thuật ngữ "được thế" nghĩa là nguyên tử hydro được loại bỏ và

được thay thế bằng nhóm thế. Nhóm thế hóa trị hai duy nhất, *ví dụ*, oxo, có thể thay thế hai nguyên tử hydro.

Thuật ngữ "C_{n-m}" chỉ khoảng bao gồm các giá trị đầu cuối, trong đó n và m là các số nguyên và chỉ ra số cacbon. Các ví dụ bao gồm C_{1-4}, C_{1-6} và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon bão hòa có thể có mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Thuật ngữ "C_{n-m} alkyl," chỉ nhóm alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl tương ứng chính xác với alkan với một liên kết C-H được thay thế bởi điểm gắn của nhóm alkyl này với phần còn lại của hợp chất này. Theo một số phương án, nhóm alkyl này chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các gốc alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm hóa học như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl; các chất đồng đẳng cao hơn như 2-metyl-1-butyl, *n*-pentyl, 3-pentyl, *n*-hexyl, 1,2,2-trimetylpropyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng với nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Nhóm alkenyl tương ứng chính xác với alken với một liên kết C-H được thay thế bởi điểm gắn của nhóm alkenyl này với phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ "C_{n-m} alkenyl" chỉ nhóm alkenyl có n đến m cacbon. Theo một số phương án, gốc alkenyl này chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng với nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl tương ứng chính xác với alkyn với một liên kết C-H được thay thế bởi điểm gắn của nhóm alkyl này với phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ "C_{n-m} alkynyl" chỉ nhóm alkynyl có n đến m cacbon. Ví dụ các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkylen," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm liên kết alkyl hóa trị hai. Nhóm alkylen tương ứng chính xác với alkan

với hai liên kết C-H được thay thế bằng các điểm gắn của nhóm alkylen với phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ "C_{n-m} alkylen" chỉ nhóm alkylen có từ n đến m nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etan-1,2-diyl, etan-1,1-diyl, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl, propan-1,1-diyl, butan-1,4-diyl, butan-1,3-diyl, butan-1,2-diyl, 2-metyl-propan-1,3-diyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "amino" chỉ nhóm có công thức $–NH_2$.

Thuật ngữ "cacbonyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm -C(=O)-, cũng có thể được viết là C(O).

Thuật ngữ "xyano" hoặc "nitril" chỉ nhóm có công thức –C≡N, cũng có thể được viết là -CN.

Các thuật ngữ "halo" hoặc "halogen", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ flo, clo, bromo và iodo. Theo một số phương án, "halo" chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, các nhóm halo là F.

Thuật ngữ "haloalkyl," được sử dụng ở đây chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro đã được thay thế bằng nguyên tử halogen. Thuật ngữ "C_{n-m} haloalkyl" chỉ nhóm C_{n-m} alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon và từ ít nhất một lên đến {2(n đến m)+1} nguyên tử halogen, có thể là giống hoặc khác nhau. Theo một số phương án, nguyên tử halogen là các nguyên tử flo. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ các nhóm haloalkyl bao gồm CF_3, C_2F_5, CHF_2, CH_2F, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5 và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là nhóm floalkyl.

Thuật ngữ "haloalkoxy," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm có công thức -O-haloalkyl, trong đó nhóm haloalkyl là như được định nghĩa trên đây. Thuật ngữ "C_{n-m} haloalkoxy" chỉ nhóm haloalkoxy, nhóm haloalkyl của nhóm này có n đến m cacbon. Ví dụ các nhóm haloalkoxy bao gồm triflometoxy và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "oxo" chỉ nguyên tử oxy làm nhóm thế hóa trị hai, tạo thành nhóm cacbonyl khi được gắn với cacbon, hoặc được gắn với nguyên tử khác loại tạo thành nhóm sulfoxit hoặc sulfon, hoặc nhóm *N*-oxit. Theo một số phương án, các nhóm dị vòng tùy ý có thể được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế oxo (=O).

Thuật ngữ "được oxy hóa" khi đề cập đến nguyên tử N tạo vòng chỉ N-oxit tạo vòng.

Thuật ngữ "được oxy hóa" khi đề cập đến việc nguyên tử S tạo vòng chỉ sulfonyl tạo vòng hoặc sulfinyl tạo vòng.

Thuật ngữ "thơm" chỉ vòng cacbon hoặc dị vòng có một hoặc nhiều vòng chưa bão hòa nhiều lần có đặc tính thơm (*tức là*, có (4n + 2) electron π (pi) bất định xứ trong đó n là số nguyên).

Thuật ngữ "aryl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ nhóm hydrocacbon thơm, có thể là nhóm một vòng hoặc đa vòng (*ví dụ*, có 2 vòng ngưng tụ). Thuật ngữ "C_{n-m} aryl" chỉ nhóm aryl có từ n đến m nguyên tử cacbon trên vòng. Các nhóm aryl bao gồm, *ví dụ*, phenyl, naphtyl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, các nhóm aryl có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án các nhóm aryl có 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án các nhóm aryl có 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm aryl này là phenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" hoặc "dị vòng thơm," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ dị vòng thơm một vòng hoặc đa vòng có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ lưu huỳnh, oxy và nitơ. Theo một số phương án, vòng heteroaryl có 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, N tạo vòng bất kỳ trong gốc heteroaryl có thể là N-oxit. Theo một số phương án, heteroaryl có 5-14 nguyên tử trên vòng bao gồm nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl này có 5-10 nguyên tử trên vòng bao gồm nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl này có 5-6 nguyên tử trên vòng và 1 hoặc 2 thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl này là vòng heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh. Theo các phương án khác, heteroaryl này là vòng heteroaryl hai vòng ngưng tụ có tám cạnh, chín cạnh hoặc mười cạnh.

Vòng heteroaryl có năm cạnh là nhóm heteroaryl có năm nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ N, O và S.

Vòng heteroaryl có sáu cạnh là nhóm heteroaryl có sáu nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1, 2 hoặc 3) nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ N, O và S.

Thuật ngữ "xycloalkyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ hệ vòng hydrocacbon không thơm (một vòng, hai vòng, hoặc đa vòng), bao gồm các nhóm alkyl được đóng vòng và alkenyl. Thuật ngữ "C_{n-m} xycloalkyl" chỉ xycloalkyl mà có n đến m thành phần vòng là nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các nhóm một vòng hoặc đa vòng (*ví dụ*, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ) và các vòng xoắn. Các nhóm xycloalkyl có thể có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cacbon tạo vòng (C_{3-7}). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này có 3 đến 6 thành phần vòng, 3 đến 5 thành phần vòng, hoặc 3 đến 4 thành phần vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là nhóm một vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là nhóm một vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là nhóm C_{3-6} xycloalkyl một vòng. Nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được oxy hóa để tạo thành nhóm oxo hoặc sulfido. Các nhóm xycloalkyl cũng bao gồm các xycloalkyliden. Theo một số phương án, xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl. Cũng bao gồm trong định nghĩa của xycloalkyl là các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (*tức là*, có một liên kết chung với) với vòng xycloalkyl, *ví dụ*, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của xyclopentan, xyclohexan và các nhóm tương tự. Nhóm xycloalkyl chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl này là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, chỉ hệ vòng hoặc vòng không thơm, mà tùy ý có thể chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen là một phần của cấu trúc vòng, mà có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, oxy và phospho, và có 4-10 thành phần vòng, 4-7 thành phần vòng, hoặc 4-6 thành phần vòng. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl một vòng có 4, 5, 6 và 7 cạnh. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm các hệ nhân một hoặc hai vòng (*ví dụ*, có

hai vòng ngưng tự hoặc cầu nối) hoặc các hệ vòng xoắn. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là nhóm một vòng có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Nguyên tử cacbon và các nguyên tử khác loại tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được oxy hóa để tạo thành nhóm oxo hoặc sulfido hoặc nhóm liên kết được oxy hóa khác (*ví dụ*, C(O), S(O), C(S) hoặc $S(O)_2$, *N*-oxit *v.v.*) hoặc nguyên tử nitơ có thể được thế bốn bậc. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn qua nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 0 đến 3 liên kết đôi. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa 0 đến 2 liên kết đôi. Cũng bao gồm trong định nghĩa của heteroxycloalkyl là các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ (*tức là*, có một liên kết chung với) với vòng heteroxycloalkyl, *ví dụ*, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của piperidin, morpholin, azepin, *v.v.* Nhóm heteroxycloalkyl chứa vòng thơm ngưng tụ có thể được gắn qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm ngưng tụ. Các ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm 2-pyrolidinyl, morpholinyl, azetidinyl và piperazinyl.

Ở các đoạn nhất định, các định nghĩa hoặc các phương án chỉ các vòng cụ thể (*ví dụ*, vòng azetidin, vòng pyridin, *v.v.*). Trừ khi có quy định khác, các vòng này có thể được gắn với thành phần vòng bất với điều kiện rằng hóa trị của nguyên tử không vượt quá. Ví dụ, vòng azetidin có thể được gắn ở vị trí bất kỳ của vòng này, trong khi vòng azetidin-3-yl được gắn ở vị trí 3.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể các hợp chất bất đối xứng (*ví dụ*, có một hoặc nhiều tâm lập thể). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang, được dự định thuộc sáng chế trừ khi có quy định khác. Các hợp chất theo sáng chế mà chứa nguyên tử cacbon được thế bất đối xứng có thể được tách dưới các dạng raxemic hoặc quang hoạt. Các phương pháp để điều chế các dạng quang hoạt từ các vật liệu ban đầu không hoạt động quang học là được biết trong lĩnh vực này, như bằng kỹ thuật tách các hỗn hợp raxemic hoặc bằng cách tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều chất đồng phân dị hình của olefin, các liên kết đôi C=N và các liên kết tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất được mô tả ở đây, và tất cả các chất đồng phân bền như vậy được dự định thuộc sáng chế. Các chất đồng phân dị hình *cis* và *trans* của các hợp chất theo sáng chế được mô tả và có thể

được tách dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân hoặc dưới dạng các dạng đồng phân đã được tách.

Kỹ thuật tách các hỗn hợp raxemic của các hợp chất có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp được biết trong lĩnh vực này. Một phương pháp bao gồm tái kết tinh phân đoạn bằng cách sử dụng axit phân giải bất đối mà là axit hữu cơ tạo muối, quang hoạt. Các chất phân giải thích hợp cho các phương pháp tái kết tinh phân đoạn là, *ví dụ*, các axit quang hoạt, như các dạng D và L của axit tartaric, axit diaxetyltartaric, axit dibenzoyltartaric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc nhiều axit camphorsulfonic quang hoạt khác nhau như axit β-camphorsulfonic. Các chất phân giải khác thích hợp cho các phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của α-metylbenzylamin (*ví dụ*, các dạng *S* và *R*, hoặc các dạng tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, *N*-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-diaminoxyclohexan và các chất tương tự.

Kỹ thuật tách các hỗn hợp raxemic cũng có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột được nhồi chất phân giải quang hoạt (*ví dụ*, dinitrobenzoylphenylglyxin). Thành phần dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có cấu hình (*R*). Theo các phương án khác, hợp chất này có cấu hình (*S*). Trong các hợp chất có nhiều hơn một tâm bất đối xứng, mỗi trong số các tâm bất đối xứng trong hợp chất này độc lập có thể là dạng (*R*) hoặc dạng (*S*), trừ khi có quy định khác.

Các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các dạng tautome. Các dạng tautome là do sự hoán đổi của liên kết đơn với liên kết đôi liền kề cùng với sự di chuyển đồng thời của proton. Các dạng tautome bao gồm các tautome dị biến proton mà là các trạng thái proton hóa đồng phân có tổng điện tích và công thức thực nghiệm giống nhau. Ví dụ các tautome dị biến proton bao gồm các cặp keton – enol, các cặp amit – axit imidic, các cặp lactam – lactim, các cặp enamin – imin, và các dạng vòng trong đó proton có thể chiếm đóng hai hoặc nhiều vị trí của hệ dị vòng, *ví dụ*, 1*H*- và 3*H*-imidazol, 1*H*-, 2*H*- và 4*H*- 1,2,4-triazol, 1*H*- và 2*H*- isoindol và 1*H*- và 2*H*-pyrazol. Các dạng tautome có thể ở trạng thái cân bằng hoặc bị chắn không gian ở trong một dạng bằng cách thế thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao gồm tất cả các dạng đồng vị của các nguyên tử có trong các chất trung gian hoặc các hợp chất cuối. Các dạng đồng vị bao gồm các đồng vị mà các nguyên tử của chúng có số nguyên tử giống nhau nhưng khác nhau về số khối. Ví dụ, các đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri. Một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành của các hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng các đồng vị của các nguyên tử xuất hiện phong phú trong tự nhiện hoặc không tự nhiên. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm ít nhất một nguyên tử đơteri. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 nguyên tử đơteri. Các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị vào các hợp chất hữu cơ là được biết trong lĩnh vực này (Deuterium Labeling in Organic Chemistry, tác giả Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange, tác giả Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey và Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling, tác giả James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có thể được sử dụng trong các nghiên cứu khác nhau như quang phổ NMR, các thí nghiệm chuyển hóa và/hoặc các thử nghiệm.

Việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri, có thể mang lại một số lợi ích điều trị nhất định do ổn định chuyển hóa hơn, ví dụ, tăng thời gian bán hủy in vivo hoặc giảm yêu cầu về liều lượng, và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp (A. Kerekes và đồng tác giả *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 201-210; R. Xu và đồng tác giả *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, *58*, 308-312).

Thuật ngữ, "hợp chất," như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, đồng phân dị hình, các tautome và các đồng vị của các cấu trúc được mô tả. Thuật ngữ này cũng có nghĩa là chỉ các hợp chất theo sáng chế, bất kể chúng được điều chế như thế nào, ví dụ, bằng cách tổng hợp, qua các quy trình sinh học (ví dụ, trao đổi chất hoặc chuyển hóa bằng enzym), hoặc hoặc kết hợp các phương pháp này.

Tất cả các hợp chất, và các muối dược dụng của chúng, có thể được phát hiện cùng với các chất khác như nước và dung môi (*ví dụ*, các hydrat và solvat) hoặc có thể được tách. Khi ở trạng thái rắn, các hợp chất được mô tả ở đây và các muối của nó có

thể xuất hiện ở nhiều dạng khác nhau và có thể, *ví dụ*, có dạng solvat, bao gồm hydrat. Các hợp chất này có thể ở dạng trạng thái rắn bất kỳ, như đa hình hoặc solvat, ngoại trừ có chỉ dẫn rõ ràng khác, chỉ dẫn trong bản mô tả này về các hợp chất và muối của chúng cũng được hiểu là bao hàm dạng trạng thái rắn bất kỳ của hợp chất này.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, về cơ bản được tách. Thuật ngữ "về cơ bản được tách" có nghĩa là hợp chất này được tách ít nhất một phần hoặc đáng kể khỏi môi trường trong đó nó được tạo ra hoặc được phát hiện. Tách một phần có thể bao gồm, *ví dụ*, các thành phần được làm giàu trong các hợp chất theo sáng chế. Tách đáng kể có thể bao gồm các thành phần chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% theo khối lượng các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của chúng.

Cụm từ "dược dụng" được sử dụng ở đây để chỉ các hợp chất, vật liệu, các chế phẩm này và/hoặc các dạng bào chế, trong phạm vi đánh giá y khoa hợp lý, thích hợp để sử dụng trong việc tiếp xúc với các mô của người hoặc động vật mà không gây phản ứng độc tính, kích ứng, dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Các thuật ngữ, "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng," như được sử dụng trong bản mô tả này, được hiểu trong lĩnh vực này, và nói chung chỉ nhiệt độ, *ví dụ*, nhiệt độ phản ứng, mà là khoảng nhiệt độ của phòng trong đó phản ứng được tiến hành, *ví dụ*, nhiệt độ khoảng từ 20 °C đến khoảng 30 °C.

Sáng chế cũng bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Thuật ngữ "các muối dược dụng" chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc bazơ sẵn có thành dạng muối của nó. Các ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối axit khoáng hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như amin; các muối hữu cơ hoặc kiềm của các gốc axit như axit carboxylic; và các dạng tương tự. Các muối dược dụng theo sáng chế bao gồm các muối không độc của hợp chất gốc được tạo thành, *ví dụ*, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Các muối dược dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng theo hệ số tỷ lượng của axit

hoặc bazơ thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả nước và dung môi hữu cơ; nói chung, môi trường không nước như ete, etyl axetat, rượu (*ví dụ*, metanol, etanol, iso-propanol hoặc butanol) hoặc axetonitril (MeCN) là được ưu tiên. Danh sách các muối thích hợp tìm được trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, xuất bản lần thứ 17, (Mack Publishing Company, Easton, 1985), trang 1418, Berge *và đồng tác giả*, *J. Pharm. Sci.*, 1977, *66*(1), 1-19 và trong tài liệu: Stahl *và đồng tác giả*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002). Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các dạng N-oxit.

Tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo bất kỳ trong số nhiều con đường tổng hợp có thể có, như các con đường trong các Sơ đồ dưới đây.

Các phản ứng để điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được tiến hành trong các dung môi thích hợp mà có thể được chọn dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp về cơ bản có thể không phản ứng với các vật liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ mà các phản ứng được tiến hành, *ví dụ*, nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ kết đông của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng đã cho có thể được tiến hành trong một dung môi hoặc một hỗn hợp của nhiều hơn một dung môi. Tùy thuộc vào bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm việc bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm hóa học khác nhau. Sự cần thiết của việc bảo vệ và khử bảo vệ, và việc lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này xác định một cách dễ dàng. Hóa học về các nhóm bảo vệ được mô tả ví dụ trong các tài liệu: Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith *và đồng tác giả*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, và Structure*, xuất bản lần thứ 6. (Wiley, 2007); Peturssion *và đồng tác giả*, "Protecting Groups in Carbohydrate

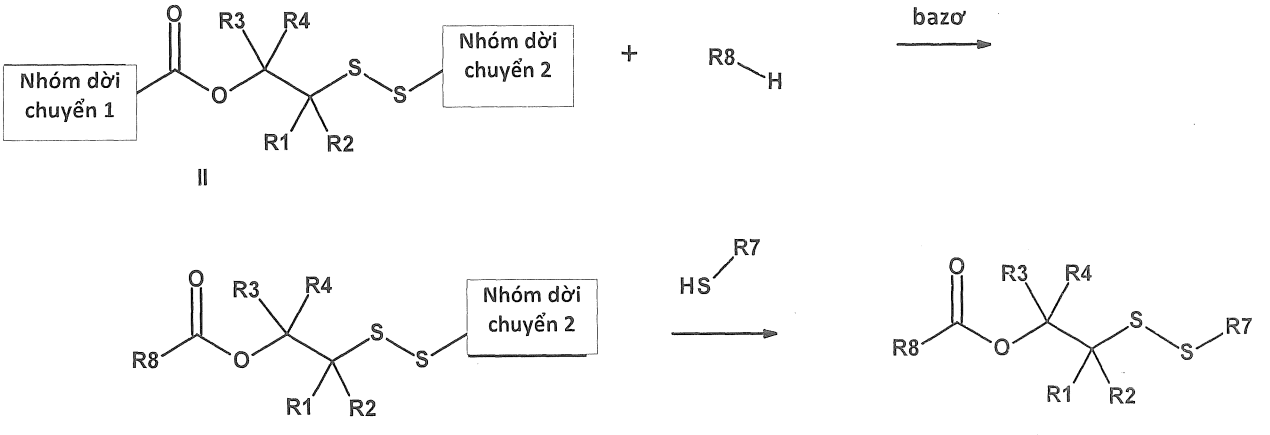
Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 1997, *74*(11), 1297; và Wuts *và đồng tác giả*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 4, (Wiley, 2006).

Các phản ứng có thể được kiểm tra bằng phương pháp thích hợp bất kỳ được biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, sự tạo thành sản phẩm có thể được kiểm tra bằng các phương tiện quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (*ví dụ*, ^{1}H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, quang phổ (*ví dụ*, UV-khả kiến), phổ khối hoặc bằng các phương pháp sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC).

Các Sơ đồ dưới đây đưa ra hướng dẫn chung để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các quy trình điều chế được thể hiện trong các Sơ đồ này có thể được thay đổi hoặc tối ưu hóa bằng cách sử dụng kiến thức chung về hóa học hữu cơ để điều chế nhiều hợp chất khác nhau theo sáng chế.

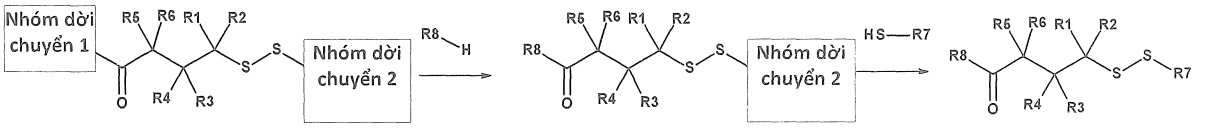
Các hợp chất có Công thức (I) có thể được điều chế, ví dụ bằng cách sử dụng quy trình như được minh họa trong các sơ đồ dưới đây.

Sơ đồ 1: Tổng hợp các hợp chất liên kết cacbonat và carbamat



Chất trung gian II, được gắn bên sườn bởi các nhóm dời chuyển trực giao, có thể được cho phản ứng với hợp chất R^8H ái nhân để tạo ra Chất trung gian III. Chất trung gian III sau đó có thể được cho phản ứng với peptit chứa thiol ($HS\text{-}R^7$) mà tham gia vào phản ứng trao đổi disulfua để tạo ra hợp chất cuối. Các nhóm dời chuyển thích hợp có thể được mô tả dưới đây.

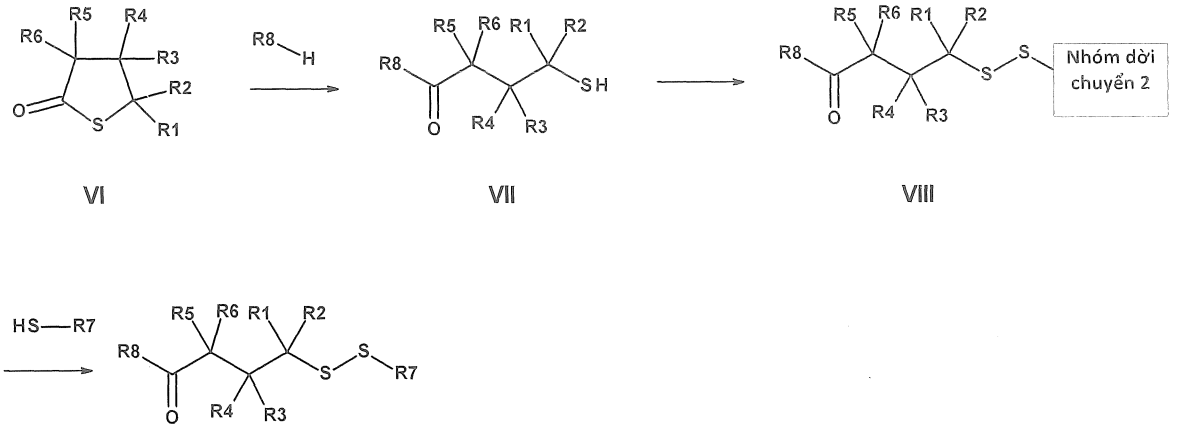
Sơ đồ 2: Quy trình tổng hợp 1 của các thể liên hợp được liên kết với Thio Propionat



IV V

Propionat disulfua IV với các nhóm dời chuyển 1 và 2 đã được gắn vào trước đó có thể được cho phản ứng chọn lọc với R^8-H ái nhân để tạo ra hợp chất V. Sau đó hợp chất này có thể được cho phản ứng với R^7-SH để tạo ra thể liên hợp mong muốn.

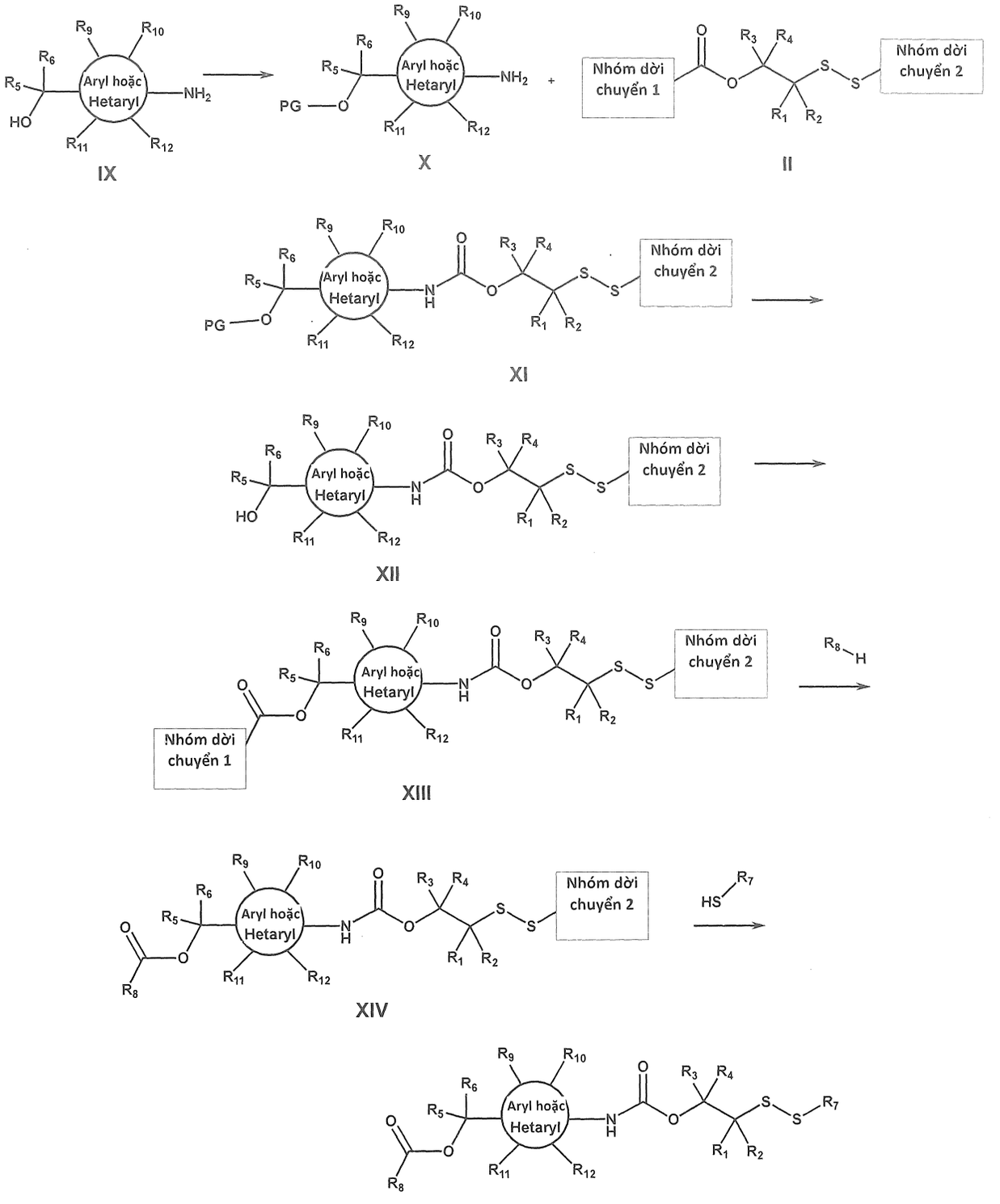
Sơ đồ 3: Quy trình tổng hợp 2 của các thể liên hợp được liên kết với Thio Propionat



VI VII VIII

Thionoeste VI có thể được cho phản ứng với R^8-H ái nhân để tạo ra propionat thiol VII. Hợp chất này có thể tham gia vào phản ứng trao đổi disulfua để tạo ra Chất trung gian VIII. Hợp chất này có thể được xử lý với R^7-SH để tạo ra thể liên hợp mong muốn.

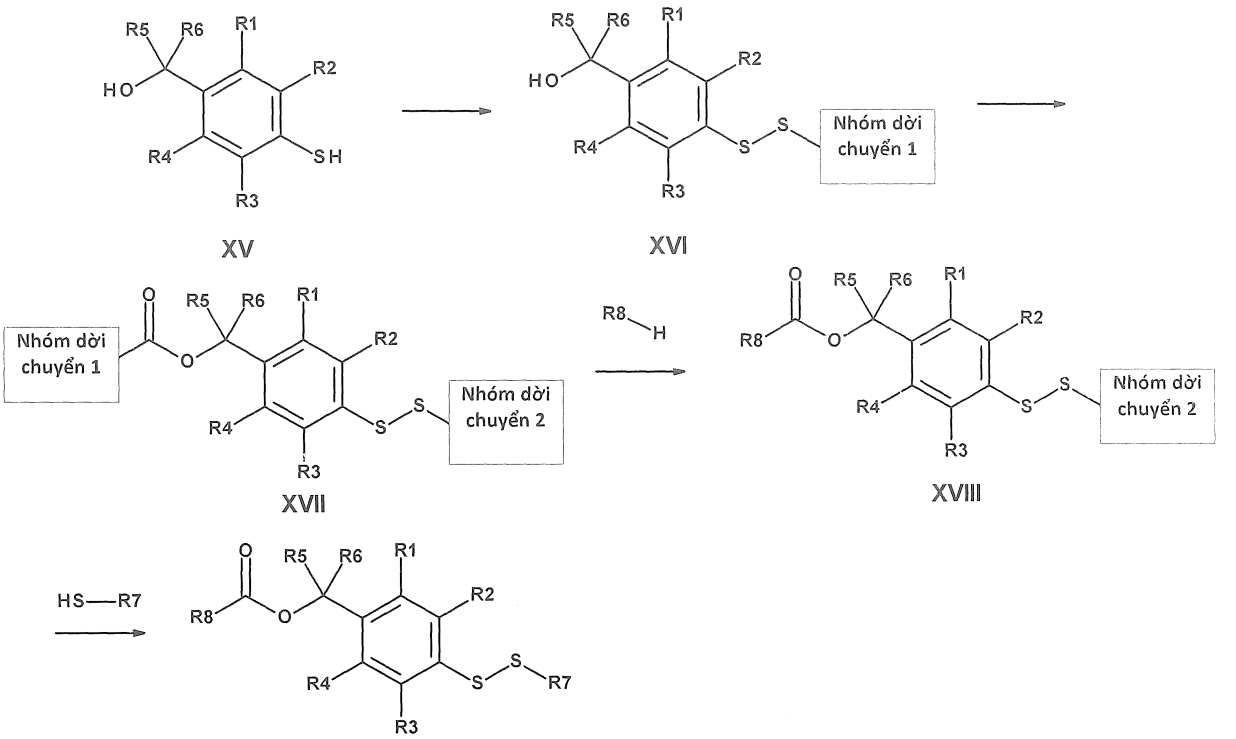
Sơ đồ 4: Quy trình tổng hợp 1 của các thể liên hợp được liên kết với Para Benzyl



Nhóm rượu của rượu para aminobenzyl IX có thể được bảo vệ một cách chọn lọc để tạo ra Chất trung gian X. Sau đó chất trung gian này có thể được cho phản ứng ở vị trí anilin với Chất trung gian II để tạo ra aryl carbamat XI. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ tạo ra rượu tự do XII, mà có thể được xử lý với chất hoạt hóa để tạo ra Chất trung

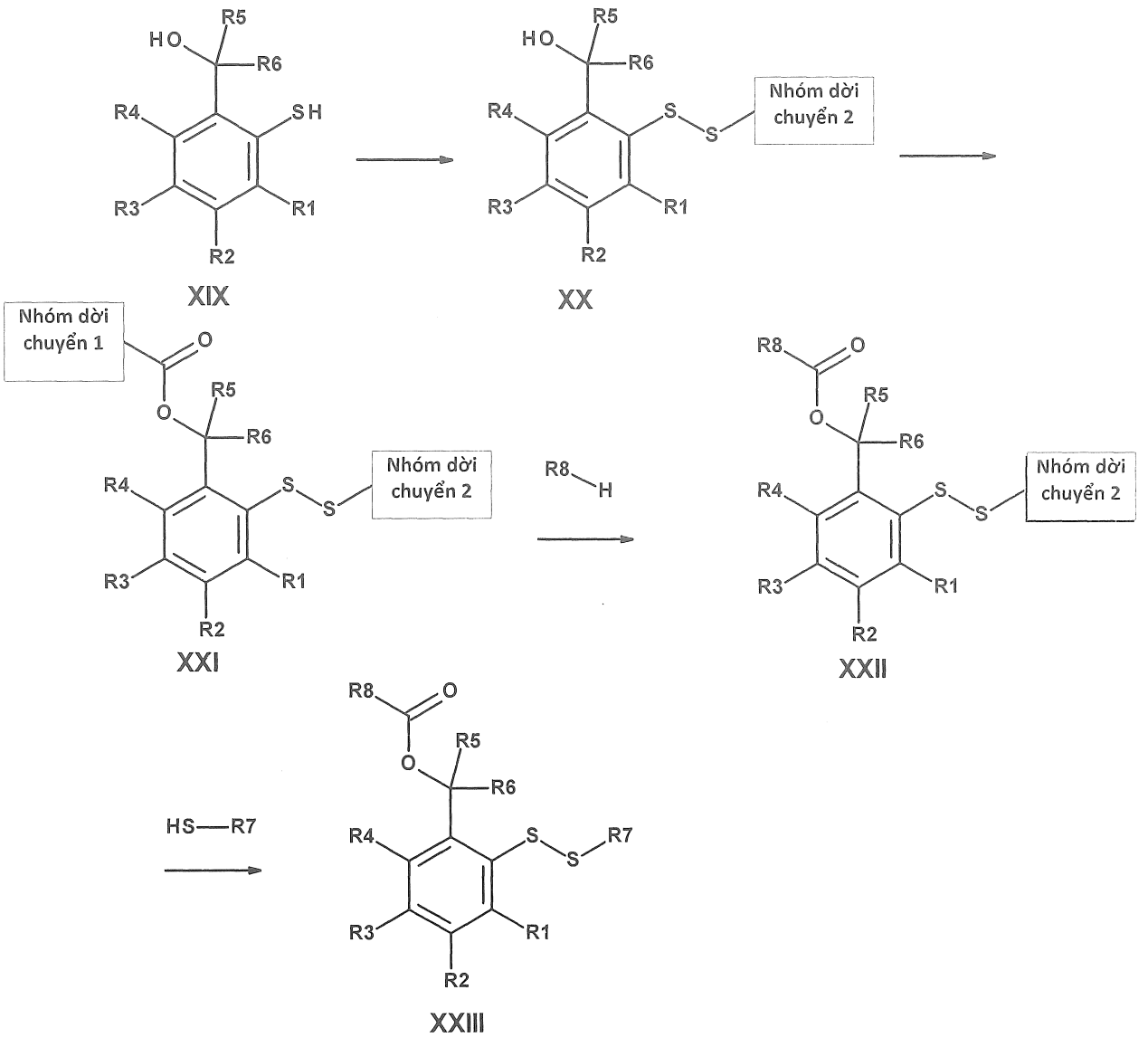
gian XIII, chứa các nhóm dời chuyển trực giao. Phản ứng của Chất trung gian XIII với R^8-H có thể tạo ra Chất trung gian XIV, tiếp đó xử lý với R^7-SH có thể tạo ra thể liên hợp được liên kết với para benzyl mong muốn.

Sơ đồ 5: Tổng hợp các thể liên hợp được liên kết với Para Benzyl



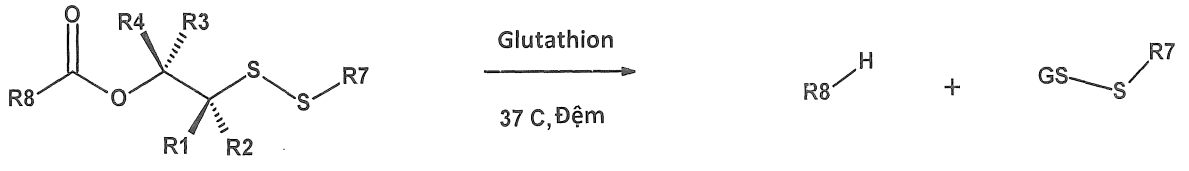
Rượu 4-Mercapto benzyl XV có thể được cho phản ứng trong phản ứng trao đổi disulfua để tạo ra disulfua của rượu 4-mercapto benzyl XVI chứa nhóm dời chuyển 2. Rượu benzyl còn lại có thể được xử lý với hợp chất carbonyl thích hợp để tạo ra hợp chất được hoạt hóa XVII. Chất trung gian này có thể được cho phản ứng chọn lọc tiếp với R^8-H ái nhân để tạo ra Chất trung gian XVIII, mà có thể được xử lý với R^7-SH để tạo ra thể liên hợp mong muốn.

Sơ đồ 6: Tổng các thể liên hợp được liên kết với Ortho Benzyl



Rượu 2-Mercapto benzyl XXIII có thể được cho phản ứng như được mô tả trước đó để tạo ra thể liên hợp mong muốn.

Sơ đồ 7: Phân cắt các thể liên hợp peptit



Phân cắt hợp chất cuối để giải phóng R^8-H có thể đạt được bằng cách xử lý hợp chất này với glutathion dư (GSH) trong đệm đồng thời ủ ở 37°C. Phân tích HPLC pha đảo ở khoảng thời gian mong muốn được sử dụng để theo dõi quá trình phân cắt.

Các peptit R^7 có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp pha rắn đầu tiên được mô tả bởi Merrifield trong tài liệu J.A.C.S., quyển 85, các trang từ 2149-2154 (1963), mặc dù các phương pháp đã biết khác trong lĩnh vực này cũng có thể được sử dụng. Kỹ thuật Merrifield đã được hiểu rõ và là phương pháp phổ biến để điều chế các peptit. Các kỹ thuật hữu ích để tổng hợp peptit pha rắn được mô tả trong một số tài liệu như "Principles of Peptide Synthesis - Nguyên tắc tổng hợp peptit" của Bodanszky, Springer Verlag 1984. Phương pháp tổng hợp này bao gồm việc bổ sung từng bước các axit amin được bảo vệ vào mạch peptit đang phát triển được liên kết bởi các liên kết cộng hóa trị với hạt nhựa rắn. Theo quy trình này, các thuốc thử và sản phẩm phụ được loại bỏ bằng cách lọc, do đó không cần thiết phải tinh chế chất trung gian. Khái niệm chung của phương pháp này phụ thuộc vào việc gắn axit amin đầu tiên của mạch vào polyme rắn bằng liên kết cộng hóa trị, tiếp theo là việc bổ sung axit amin được bảo vệ tiếp theo, lần lượt, từng bước một cho đến khi có trình tự mong muốn được lắp ráp. Cuối cùng, peptit được bảo vệ được loại bỏ khỏi giá đỡ nhựa rắn và các nhóm bảo vệ được cắt bỏ.

Các peptit R^7 có thể được sản xuất bằng cách lên men, ví dụ, bằng cách biến đổi vi khuẩn E. *coli*. Việc sản xuất protein ở *E. coli* có thể được kiểm soát để tạo ra các polypeptit tái tổ hợp có trình tự peptit R^7 được bộc lộ ở đây. Việc sản xuất polypeptit tái tổ hợp ở *E. coli* được mô tả trong các tài liệu tham khảo sau: Zhao, Q., Xu, W., Xing, L. và các đồng tác giả. Việc sản xuất tái tổ hợp các peptit có kích thước trung bình đến lớn ở *Escherichia coli* bằng cách sử dụng thẻ tự kết tụ có thể phân tách được. *Microb Cell Fact* 15, 136 (2016); de Marco, Recombinant polypeptide production in E. coli: towards a rational approach to improve the yields of functional proteins; Microbial Cell Factories 2013, 12:101; và Kleiner - Grote G.M., Risse, J.M., Friehs, K; Secretion of recombinant proteins from *E. coli; Eng. Life Sci.* 2018, *18,* 532–550, mỗi trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các axit amin có thể được gắn vào polyme thích hợp bất kỳ. Polyme này phải không hòa tan trong dung môi được sử dụng, phải có dạng vật lý ổn định cho phép lọc dễ dàng, và phải chứa nhóm chức mà axit amin được bảo vệ đầu tiên có thể được liên kết chắc chắn bằng liên kết cộng hóa trị. Nhiều loại polyme khác nhau phù hợp cho mục đích này, như xenluloza, rượu polyvinyl, polymetylmethacrylat, và polystyren.

Phương pháp sử dụng

Sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có Công thức (I) trong điều trị các bệnh, như ung thư hoặc bệnh thoái hóa thần kinh. Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) để điều trị các bệnh liên quan đến mô có tính axit hoặc thiếu oxy bị bệnh, như ung thư hoặc bệnh thoái hóa thần kinh. Tình trạng thiếu oxy và nhiễm toan là các dấu hiệu sinh lý của nhiều quá trình bệnh, bao gồm ung thư. Trong bệnh ung thư, thiếu oxy là một cơ chế gây ra sự phát triển của môi trường axit trong các khối u rắn. Do đó, các ion hydro phải được loại bỏ khỏi tế bào (ví dụ, bằng bơm proton) để duy trì độ pH bình thường trong tế bào. Kết quả của việc xuất ra các ion hydro này là tế bào ung thư thường có gradien độ pH tăng lên qua lớp lipit kép của màng tế bào và độ pH thấp hơn ở vùng ngoại bào so với tế bào bình thường. Một cách tiếp cận để cải thiện hiệu quả và chỉ số trị liệu của các chất gây độc tế bào là tận dụng đặc tính sinh lý này để giúp phân phối có chọn lọc hợp chất đến các tế bào thiếu oxy trong mô khỏe mạnh.

Trong các phương pháp điều trị theo sáng chế, lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng như một tác nhân đơn lẻ hoặc kết hợp với các hình thức trị liệu khác, như bức xạ ion hóa hoặc các chất gây độc tế bào trong trường hợp ung thư. Trong liệu pháp kết hợp, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng trước, cùng lúc hoặc sau phương thức trị liệu khác, như được được người có trình độ trung bình lĩnh vực này hiểu rõ. Một trong hai phương pháp điều trị (tác nhân đơn lẻ hoặc kết hợp với các hình thức trị liệu khác) có thể được sử dụng như một đợt điều trị bao gồm nhiều liều hoặc phương pháp điều trị trong một khoảng thời gian.

Ví dụ về các bệnh ung thư có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư xương, ung thư tụy, ung thư da, ung thư đầu và cổ, u hắc sắc tố da hoặc trong mắt ác tính, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư trực tràng, ung thư vùng hậu môn, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư tử cung, ung thư biểu mô ống dẫn trứng, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô âm đạo, ung thư biểu mô âm hộ, bệnh Hodgkin, u lymphô không phải dạng Hodgkin, ung thư thực quản, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến

giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, sacôm mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, các bệnh bạch cầu cấp hoặc mạn tính bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, ung thư máu cấp tính nguyên bào lympho, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, khối u rắn ở trẻ em, u lymphô bào, ung thư bàng quang, ung thư thận hoặc niệu đạo, ung thư biểu mô bể thận, khối u hệ thần kinh trung ương (CNS), u lymphô hệ thần kinh trung ương (CNS) tiên phát, tạo mạch khối u, u cột sống, u thần kinh đệm thân não, u tuyến yên, sacôm thể Kaposi, ung thư biểu bì, ung thư tế bào vảy, u lymphô tế bào T, bệnh ung thư do môi trường gây ra bao gồm các bệnh do thạch miên gây ra, và các dạng kết hợp của các bệnh ung thư này.

Theo một số phương án, các bệnh ung thư có thể điều trị được bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm ung thư bàng quang, ung thư xương, u thần kinh đệm, ung thư vú (ví dụ, ung thư vú ba âm tính), ung thư cổ tử cung, ung thư ruột kết, ung thư đại trực tràng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư biểu mô, ung thư thực quản, sacôm Ewing, ung thư tuyến tụy, ung thư túi mật, ung thư dạ dày, khối u dạ dày ruột, ung thư đầu và cổ (ung thư hệ hô hấp tiêu hóa trên), ung thư đường ruột, sacôm Kaposi, ung thư thận, ung thư thanh quản, ung thư gan (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tuyến), u hắc sắc tố, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư biểu mô thận tế bào sáng, ung thư da, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư tuyến giáp và ung thư tử cung.

Theo một số phương án, các bệnh ung thư có thể điều trị được bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm u hắc sắc tố (ví dụ, u hắc sắc tố ác tính di căn), ung thư thận (ví dụ ung thư biểu mô tế bào sáng), ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư biểu mô tuyến tiền liệt kháng liệu pháp hooc-môn), ung thư vú, ung thư vú bộ ba âm tính, ung thư ruột kết và ung thư phổi (ví dụ ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào nhỏ). Ngoài ra, sáng chế bao gồm các bệnh ác tính kháng trị hoặc tái phát mà sự tiến triển của chúng có thể được ức chế bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, bệnh ung thư mà có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khối u rắn (*ví dụ*, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết, ung thư thực quản, ung thư nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư thận, ung thư gan, ung thư tụy, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đầu và cổ, ung thư tuyến giáp, u nguyên bào xốp, sacôm, ung thư bàng quang, v.v.), ung thư máu (*ví dụ*, u lymphô, bệnh bạch cầu như

bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy mạn tính (CML), u lymphô lan toả tế bào B lớn (DLBCL), u lymphô tế bào vỏ, u lymphô không phải dạng Hodgkin (bao gồm u lympho không phải dạng Hodgkin (NHL) kháng trị hoặc tái phát và các khối u nang tái phát), u lymphô dạng Hodgkin hoặc đa u tủy) và các dạng kết hợp của các bệnh ung thư này.

Các hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) bao gồm gốc hướng đính topoisomeraza I có nguồn gốc từ chất ức chế topoisomeraza I (ví dụ, exatecan) có thể có các lợi ích trị liệu nhất định so với chính chất ức chế topoisomeraza I. Ví dụ, việc sử dụng hợp chất có công thức (I) có thể cho thấy độc tính giảm (ví dụ, độc tính ở tủy xương hoặc dạ dày) so với việc sử dụng chất ức chế topoisomeraza I tương ứng (ví dụ, exatecan). Theo một số phương án, độc tố ở tủy xương được đo bằng tổng số lượng tủy xương từ các mẫu của đối tượng (ví dụ, tổng số lượng tủy xương ở xương đùi của chuột). Theo một số phương án, độc tính ở tủy xương được đo bằng phương pháp PARyl hóa trong mô tủy xương. Theo một số phương án, độc tính ở tủy xương được đo theo tổng số tế bào tủy xương có nhân. Theo một số phương án, độc tính ở dạ dày được đánh giá bằng cách sử dụng ảnh chụp dạ dày của đối tượng (ví dụ, chuột) được chụp cả tại chỗ và *ex vivo*.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng kết hợp với chất hóa trị liệu, liệu pháp điều trị ung thư hướng đích, liệu pháp miễn dịch hoặc liệu pháp xạ trị. Các chất này có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế dưới dạng liều duy nhất, hoặc các chất này có thể được sử dụng đồng thời hoặc tuần tự dưới dạng liều riêng biệt. Theo một số phương án, chất hóa trị liệu, liệu pháp điều trị ung thư hướng đích, liệu pháp miễn dịch hoặc xạ trị là ít độc hại hơn cho bệnh nhân, như bằng cách cho thấy giảm độc tính ở tủy xương hoặc dạ dày, khi được sử dụng cùng với hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, so với khi được sử dụng kết hợp với chất ức chế topoisomeraza tương ứng (ví dụ, R^8-H).

Các chất hóa trị liệu thích hợp hoặc các chất chống ung thư khác bao gồm, ví dụ, các chất alkyl hóa (bao gồm, không giới hạn ở, mù tạc nitơ, các dẫn xuất etylenimin, alkyl sulfonat, nitrosourê và triazen) như mù tạc uracil, chlormethin, xyclophosphamit (Cytoxan^{TM}), ifosfamit, melphalan, chlorambucil, pipobroman, trietylen-melamin,

trietylenthiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozocin, dacarbazin, và temozolomit.

Các chất thích hợp khác để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm: dacarbazin (DTIC), tùy ý, cùng với các thuốc hóa trị liệu khác như carmustin (BCNU) và cisplatin; "Phác đồ điều trị Dartmouth," bao gồm DTIC, BCNU, cisplatin và tamoxifen; dạng kết hợp của cisplatin, vinblastin, và DTIC; hoặc temozolomit. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với các thuốc trị liệu miễn dịch, bao gồm các xytokin như interferon alpha, interleukin 2, và yếu tố hoại tử khối u (TNF).

Các chất hóa trị liệu thích hợp hoặc các chất chống ung thư khác bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (bao gồm, không giới hạn ở, các chất đối kháng axit folic, các chất tương tự pyrimidin, các chất tương tự purin và các chất ức chế adenosin deaminaza) như methotrexat, 5-flouracil, floxuridin, cytarabin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, fludarabin phosphat, pentostatin, và gemcitabin.

Các chất hóa trị liệu thích hợp hoặc các chất chống ung thư khác còn bao gồm, ví dụ, các sản phẩm tự nhiên nhất định và các dẫn xuất của chúng (ví dụ, vinca alkaloit, kháng sinh chống khối u, enzym, lymphokin và epipodophyllotoxin) như vinblastin, vincristin, vindesin, bleomycin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, ara-C, paclitaxel (TAXOL™), mithramycin, deoxycoformycin, mitomycin-C, L-asparaginaza, interferon (cụ thể là IFN-a), etoposit, và teniposit.

Các chất gây độc tế bào khác có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, navelben, CPT-11, anastrazol, letrazol, capecitabin, reloxafin, xyclophosphamit, ifosamit, và droloxafin.

Cũng thích hợp làm các chất gây độc tế bào như, ví dụ, epidophyllotoxin; enzym chống ung thư; một chất ức chế topoisomeraza; procarbazin; mitoxantron; phức hợp phối trí platin như cis-platin và carboplatin; chất điều chỉnh phản ứng sinh học; chất ức chế sinh trưởng; tác nhân điều trị kháng sắc tố; leucovorin; tegafur; và các yếu tố tăng trưởng tạo máu.

(Các) chất chống ung thư khác bao gồm các liệu pháp kháng thể như trastuzumab (Herceptin), kháng thể đối với các phân tử đồng kích thích như CTLA-4, 4-1BB và PD-1, hoặc kháng thể đối với xytokin (IL-10, TGF-α, v.v.).

Các chất chống ung thư khác cũng bao gồm các chất phong bế sự di cư tế bào miễn dịch như các chất đối kháng các thụ thể chemokin, bao gồm CCR2 và CCR4.

Các chất chống ung thư khác cũng bao gồm các chất mà làm tăng hệ miễn dịch như các chất dẫn thuốc hoặc chuyển tế bào T nuôi.

Vắc-xin chống ung thư có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, tế bào đuôi gai, peptit tổng hợp, vắc xin ADN và virut tái tổ hợp.

Các chất thích hợp khác để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các kết hợp hóa liệu pháp như các chùm vạch đôi nền platin được sử dụng trong ung thư phổi và các khối u rắn khác (cisplatin hoặc carboplatin cộng với gemcitabin; cisplatin hoặc carboplatin cộng với docetaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng với paclitaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng với pemetrexed) hoặc gemcitabin cộng với các hạt liên kết paclitaxel (Abraxane®).

Các hợp chất theo sáng chế này có thể hữu hiệu khi kết hợp với các chất kháng nội tiết tố để điều trị ung thư vú và các khối u khác. Ví dụ thích hợp là các chất kháng estrogen bao gồm nhưng không giới hạn ở tamoxifen và toremifen, chất ức chế aromataza bao gồm nhưng không giới hạn ở letrozol, anastrozol, và exemestan, các adrenocorticosteroit (ví dụ prednison), progestin (ví dụ megastrol axetat), và các chất đối kháng thụ thể estrogen (ví dụ fulvestrant). Các chất kháng hooc-môn thích hợp được sử dụng để điều trị ung thư tuyến tiền liệt và các bệnh ung thư khác cũng có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Các chất này bao gồm các chất kháng androgen bao gồm nhưng không giới hạn ở flutamit, bicalutamit, và nilutamit, các chất tương tự hooc-môn giải phóng hooc-môn kích thích hoàng thể (LHRH) bao gồm leuprolit, goserelin, triptorelin, và histrelin, các chất đối kháng LHRH (ví dụ degarelix), các chất phong bế thụ thể androgen (ví dụ enzalutamit) và các chất ức chế sự sản xuất androgen (ví dụ abirateron).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với hoặc được sử dụng theo trình tự với các tác nhân khác chống lại kinaza thụ thể màng đặc biệt là cho những bệnh nhân đã phát triển đề kháng nguyên phát hoặc mắc phải đối với liệu pháp nhắm đích. Những tác nhân trị liệu này bao gồm các chất ức chế hoặc các kháng thể chống lại EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, hoặc Flt-3 và chống lại các protein kinaza dung hợp liên quan đến ung thư như Bcr-Abl và EML4-Alk. Các chất ức chế chống lại EGFR bao gồm gefitinib và erlotinib, và các chất ức chế chống lại EGFR/Her2 bao gồm nhưng không giới hạn ở dacomitinib, afatinib, lapitinib và neratinib. Các kháng thể chống lại EGFR bao gồm nhưng không giới hạn ở cetuximab, panitumumab và necitumumab. Các chất

ức chế c-Met có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các chất này bao gồm onartumzumab, tivantnib, và INC-280. Các tác nhân chống lại Abl (hoặc Bcr-Abl) bao gồm imatinib, dasatinib, nilotinib, và ponatinib và các chất chống lại Alk (hoặc EML4-ALK) bao gồm crizotinib.

Các chất ức chế sự tạo mạch có thể có hiệu quả ở một số khối u kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Các chất này bao gồm các kháng thể chống lại VEGF hoặc VEGFR hoặc các chất ức chế kinaza của VEGFR. Kháng thể hoặc các protein trị liệu khác chống lại VEGF bao gồm bevacizumab và aflibercept. Các chất ức chế kinaza VEGFR và các chất ức chế chống tạo mạch khác bao gồm nhưng không giới hạn ở sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, và vandetanib.

Việc hoạt hóa các con đường truyền tín hiệu nội bào là thường xuyên trong bệnh ung thư và các tác nhân nhắm đích các thành phần của các con đường này đã được kết hợp với các tác nhân nhắm đích thụ thể để tăng cường hiệu quả và giảm sự đề kháng. Ví dụ về các tác nhân mà có thể kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất ức chế con đường PI3K-AKT-mTOR, các chất ức chế con đường Raf-MAPK, các chất ức chế con đường JAK-STAT, và các chất ức chế protein chaperon và sự tiến triển chu kỳ tế bào.

Các tác nhân chống lại PI3 kinaza bao gồm nhưng không giới hạn ở topilaralisib, idelalisib, buparlisib. Các chất ức chế mTOR như rapamyxin, sirolimus, temsirolimus, và everolimus có thể kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ thích hợp khác bao gồm nhưng không giới hạn ở vemurafenib và dabrafenib (các chất ức chế Raf) và trametinib, selumetinib và GDC-0973 (các chất ức chế MEK). Các chất ức chế một hoặc nhiều JAK (ví dụ, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (ví dụ, tanespimyxin), các kinaza phụ thuộc xyclin (ví dụ, palbociclib), các HDAC (ví dụ, panobinostat), PARP (ví dụ, olaparib), và các proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib) cũng có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Một ví dụ nữa về chất ức chế PARP có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế là talazoparib.

Các phương pháp sử dụng an toàn và hiệu quả hầu hết các tác nhân hóa trị liệu này được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, phương pháp sử dụng chúng được mô tả trong các tài liệu tiêu chuẩn. Ví dụ, phương pháp sử dụng nhiều tác nhân hóa trị liệu được mô tả trong tài liệu "Physicians' Desk Reference"

(PDR, ví dụ, xuất bản năm 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Cụm từ "lượng hữu hiệu trong điều trị" của hợp chất (chất trị liệu, thành phần hoạt tính, thuốc, v.v.) dùng để chỉ một lượng hợp chất được sử dụng cho đối tượng cần điều trị hoặc liệu pháp này mà làm giảm bớt triệu chứng, cải thiện tình trạng bệnh, hoặc làm chậm sự khởi phát của các tình trạng bệnh, theo các tiêu chuẩn có thể chấp nhận được về mặt lâm sàng đối với rối loạn hoặc tình trạng cần được điều trị. Ví dụ, lượng hữu hiệu trong điều trị có thể là lượng đã được chứng minh là có tác dụng điều trị mong muốn trong thử nghiệm *in vitro*, thử nghiệm trên động vật *in vivo*, hoặc thử nghiệm lâm sàng. Lượng hữu hiệu trong điều trị có thể thay đổi dựa trên dạng bào chế cụ thể, phương pháp sử dụng, phác đồ điều trị, bệnh hoặc tình trạng cụ thể cần được điều trị, tỷ lệ lợi ích/nguy cơ, v.v., trong số nhiều yếu tố khác.

Lượng hữu hiệu trong điều trị nói trên có thể có được từ thử nghiệm lâm sàng, mô hình động vật hoặc thử nghiệm nuôi cấy tế bào in vitro. Đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này rằng lượng hữu hiệu thích hợp cho việc sử dụng ở người có thể được tính toán từ lượng hữu hiệu được xác định từ mô hình động vật hoặc thử nghiệm nuôi cấy tế bào *in vitro*. Ví dụ, theo báo cáo của Reagan-Shaw và các tác giả, FASEB J. 2008: 22 (3) 659-61, "µg/ml" (lượng hữu hiệu dựa trên các thử nghiệm nuôi cấy tế bào *in vitro*) = "mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày" (lượng hữu hiệu cho chuột). Hơn nữa, lượng hữu hiệu cho người có thể được tính toán từ lượng hữu hiệu cho chuột dựa trên thực tế rằng tốc độ trao đổi chất của chuột nhanh hơn so với người 6 lần.

Ví dụ về việc điều trị bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I) kết hợp với chất gây độc tế bào, lượng hữu hiệu trong điều trị của hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng cho bệnh nhân bị ung thư như một phần của phác đồ điều trị cũng bao gồm lượng hữu hiệu trong điều trị của bức xạ ion hóa hoặc chất gây độc tế bào. Trong ngữ cảnh của phác đồ điều trị này, thuật ngữ lượng "hữu hiệu trong điều trị" nên được hiểu là có hiệu quả trong liệu pháp kết hợp. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực điều trị ung thư sẽ hiểu cách điều chỉnh liều lượng để đạt được kết quả điều trị tối ưu.

Tương tự, liều lượng thích hợp của các hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh hoặc tình trạng không phải ung thư (như bệnh tim mạch) có thể dễ dàng được xác định bởi những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực y tế.

Thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm việc sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm làm giảm tần suất, trì hoãn sự khởi phát hoặc giảm sự tiến triển của các triệu chứng của bệnh liên quan đến mô bị bệnh có tính axit hoặc thiếu oxy, như ung thư, đột quỵ, nhồi máu cơ tim, hoặc bệnh hóa thần kinh kéo dài, ở đối tượng so với đối tượng không nhận được hợp chất hoặc chế phẩm. Điều này có thể bao gồm việc đảo ngược, giảm hoặc ngăn chặn các triệu chứng, dấu hiệu lâm sàng, hoặc bệnh lý cơ bản của tình trạng bệnh theo cách cải thiện hoặc ổn định tình trạng của đối tượng (ví dụ, thoái triển sự phát triển của khối u, ung thư hoặc giảm hoặc cải thiện tình trạng chấn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ cơ tim trong bệnh nhồi máu cơ tim, đột quỵ, hoặc bệnh tim mạch tương tự). Thuật ngữ "ức chế" hoặc "giảm" được sử dụng cho ung thư khi đề cập đến các phương pháp để ức chế hoặc để giảm sự phát triển của khối u (ví dụ, giảm kích thước của khối u) trong một quần thể so với một quần thể đối chứng không được điều trị.

Tất cả các ấn phẩm công bố (bao gồm patent) được đề cập trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn nhằm mục đích mô tả và bộc lộ, ví dụ, các cấu trúc và hệ phương pháp được mô tả trong các ấn phẩm công bố, có thể được sử dụng liên quan đến sáng chế được mô tả ở đây. Các ấn phẩm công bố được thảo luận trong toàn bộ bản mô tả này được đưa ra chỉ là các tài liệu bộc lộ trước ngày nộp đơn sáng chế.

Sáng chế bộc lộ một số loại khoảng. Khi một khoảng thuộc loại bất kỳ được bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ, mục đích là để bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ riêng rẽ mỗi số có thể có sao cho khoảng đó có thể bao gồm một cách hợp lý, bao gồm các điểm cuối của khoảng cũng như khoảng con bất kỳ và các tổ hợp chứa các khoảng con bao gồm trong đó. Khi khoảng các lượng hữu hiệu trong điều trị của thành phần hoạt tính được bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ, ví dụ, mục đích là bộc lộ hoặc yêu cầu bảo hộ riêng rẽ từng số có thể có mà phạm vi đó có thể bao gồm, phù hợp với sáng chế được bộc lộ ở đây. Ví dụ, theo sáng chế, lượng hợp chất hữu hiệu trong điều trị có thể nằm trong khoảng từ 1 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg (trọng lượng cơ thể của đối tượng).

Công thức, các dạng bào chế và cách sử dụng

Để điều chế dược phẩm theo sáng chế, hợp chất có Công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó được kết hợp dưới dạng thành phần hoạt tính trong hỗn hợp trộn kỹ với chất mang dược phẩm theo kỹ thuật bào chế dược phẩm thông thường, chất mang có thể

sử dụng có thể có nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn để sử dụng, ví dụ, theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Khi bào chế các chế phẩm ở dạng liều lượng dùng theo đường miệng, có thể sử dụng môi trường dược phẩm thông thường bất kỳ, ví dụ như nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương vị, chất bảo quản, chất tạo màu, và các chất tương tự trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng dùng theo đường miệng ví dụ như hỗn dịch, cồn ngọt, và dung dịch; hoặc các chất mang như tinh bột, đường, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất bôi trơn, chất kết dính, chất làm phân rã, và các chất tương tự trong trường hợp chế phẩm dạng rắn dùng theo đường miệng, ví dụ như, bột, viên nang và viên nén. Do việc dễ sử dụng, viên nén và viên nang là dạng đơn vị liều lượng dùng theo đường miệng thuận lợi nhất, trong trường hợp đó, các chất mang dược phẩm rắn đương nhiên được sử dụng. Nếu muốn, viên nén có thể được bao đường hoặc bao tan trong ruột bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn. Đối với đường dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường sẽ bao gồm nước vô trùng, mặc dù các thành phần khác, ví dụ, để hỗ trợ độ hòa tan hoặc cho mục đích bảo quản, có thể được đưa vào. Các hỗn dịch tiêm cũng có thể được bào chế, trong trường hợp đó có thể sử dụng các chất mang lỏng thích hợp, các chất tạo hỗn dịch và các chất tương tự. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực dược phẩm và y tế sẽ có thể dễ dàng xác định liều lượng thích hợp của các dược phẩm theo sáng chế đối với bệnh hoặc tình trạng cụ thể cần được điều trị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả này, tất cả các từ viết tắt, các ký hiệu và quy ước phù hợp với các từ viết tắt, các ký hiệu và quy ước được sử dụng trong các tài liệu khoa học hiện nay. Xem, ví dụ, Janet S. Dodd, ed., *The ACS Style Guide: A Manual for Authors và Editors,* tái bản lần thứ 2, Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997. Các định nghĩa sau đây mô tả các thuật ngữ và các ký hiệu viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này:

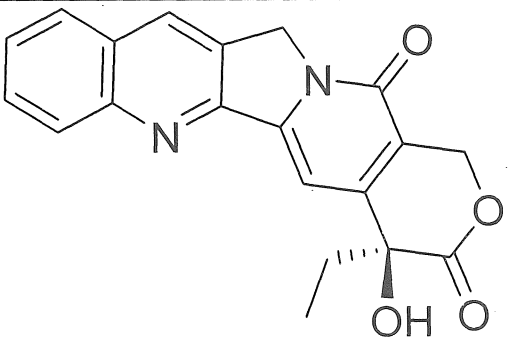
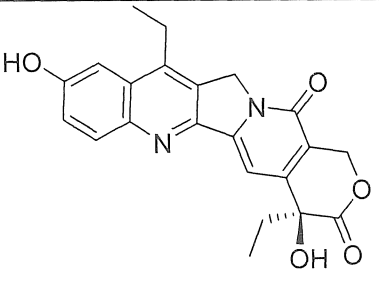
- Nước muối: dung dịch NaCl trong nước bão hòa
- DCM: diclometan
- TFA: axit trifloaxetic
- DIPEA: diisopropyletylamin
- DMA: dimetylaxetamit
- DME: dimetoxyetan

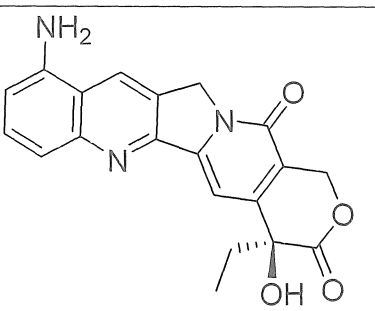
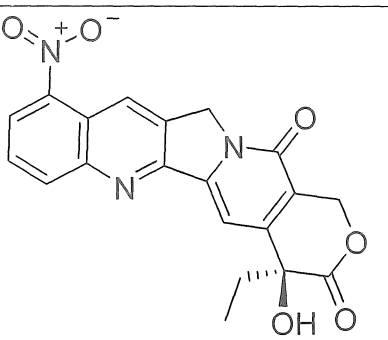
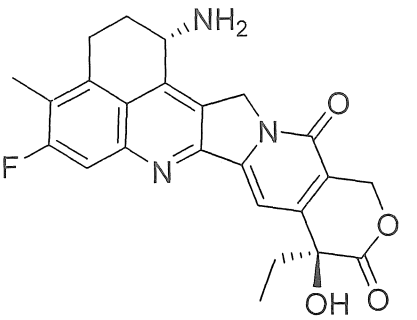
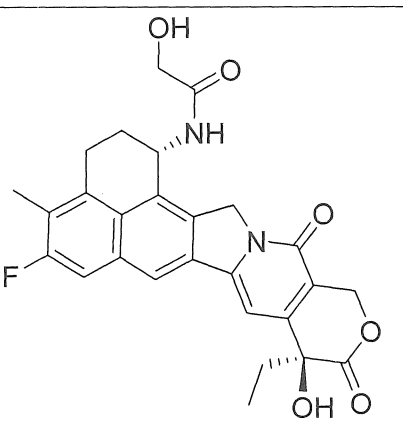
- DMF: dimetylformamit
- DMSO: metylsulfoxit
- DTT: dithiothreitol
- MSD: bộ dò phổ khối
- Et_2O: etyl ete
- EtOAc: etyl axetat
- EtOH: rượu etylic
- HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluroni hexaflophosphat
- HOBt: 1-hydroxybenzotriazol
- RP: pha đảo
- HPLC: sắc ký lỏng hiệu năng cao
- IPA: isopropanol
- LAH: lithi nhôm hydrua
- N-BuLi: n-butyl lithi
- LC-MS: sắc ký lỏng-phổ khối
- LDA: lithi diisoproyletylamit
- Me: metyl
- MeOH: metanol
- MTBE: metyl t-butyl ete
- NMP: N-metylpyrrolidin
- Ph: phenyl
- PNPC: para-nitrophenylcloformat
- RT hoặc rt: nhiệt độ trong phòng
- SFC: sắc ký lỏng siêu tới hạn
- TBAI: tetrabutylamoni iođua
- TBME: tert-butylmetyl ete
- tBu: tertiary butyl
- THF: tetrahydrofuran
- TEA: trietylamin
- TMEDA: tetrametyletylendiamin
- GSH: Glutathion

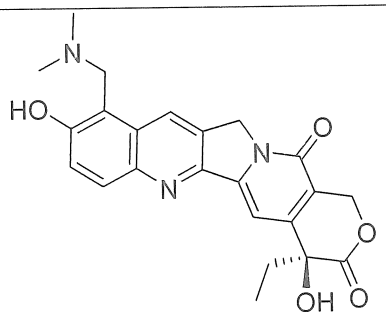
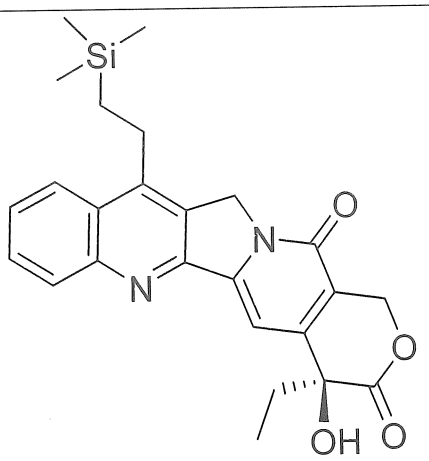
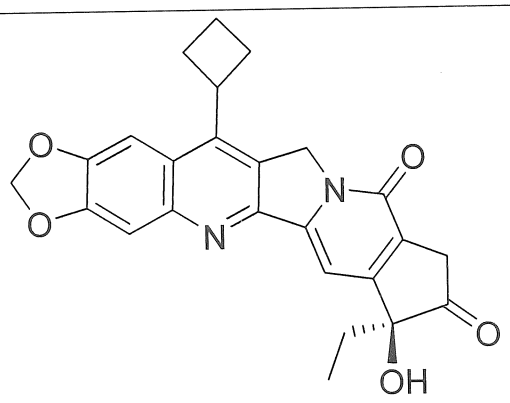
- GS: Glutathion liên kết ở lưu huỳnh
- LiOH: lithi hydroxit
- DPPA: diphenyl phosphoryl azit
- $Sn(Bu)_2(Laurat)_2$: dibutyltin dilaurat
- PBS: nước muối đệm phosphat
- ACN: axetonitril
- AcOH: axit axetic
- EEDQ: *N*-etoxycarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydroquinolin
- DMAP: 4-dimetylaminpyridin
- EDC: 1-etyl-3-(3-dimetylaminpropyl)carbodiimit

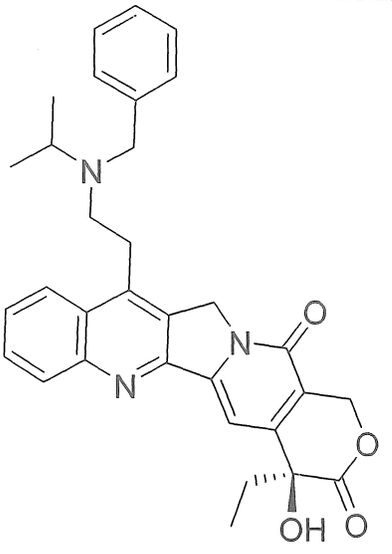
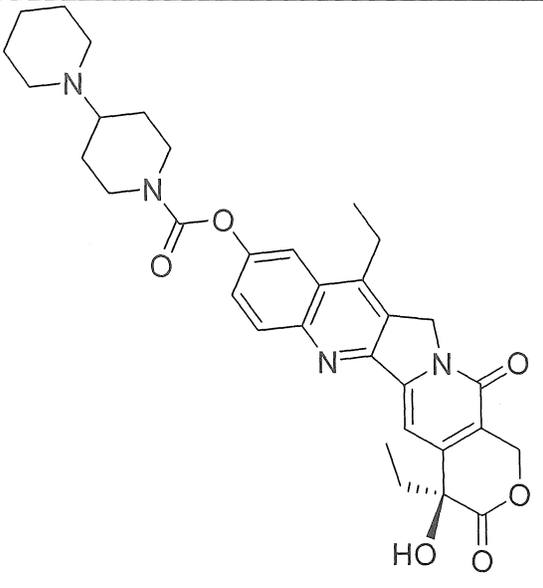
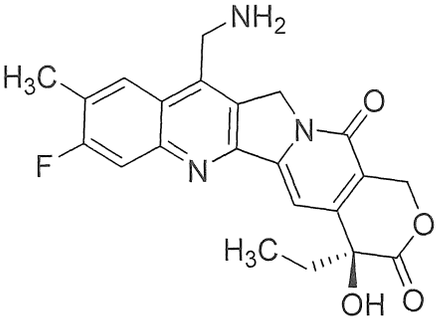
Nguồn của các nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế được trình bày bên dưới trong các bảng sau đây.

Bảng 2. Các nguyên liệu ban đầu cho R^8

Mã R^8	Cấu trúc R^8H	Tài liệu tham khảo tổng hợp hoặc Mua được từ
R^8H-1		Medchem Express HY-16560
R^8H-2		MedKoo 406280

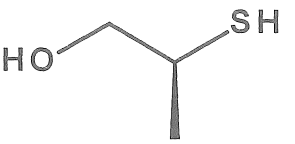
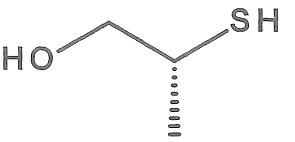
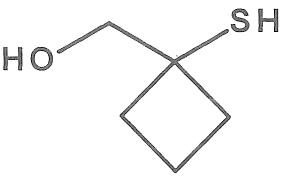
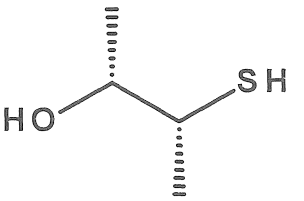
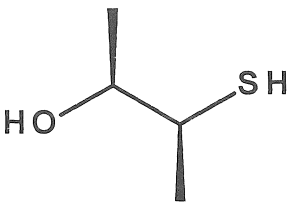
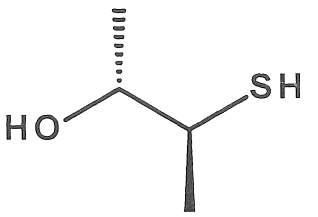
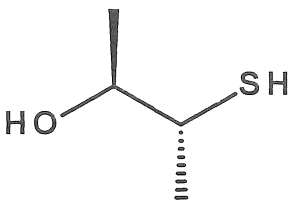
R^8H-3		AstaTech F11420
R^8H-4		AstaTech 42333
R^8H-5		Medchem Express HY-13631A
R^8H-6		Medchem Express HY-13631D

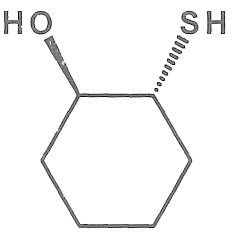
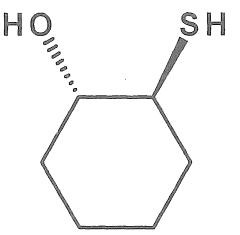
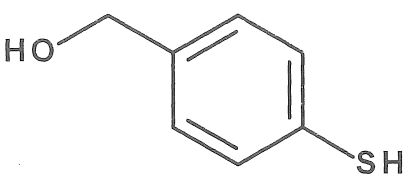
R^8H-7		AstaTech 21428
R^8H-8		Medchem Express HY-14812
R^8H-9		US 20030105109 A1

R^8H-10		WO 9902530 A1
R^8H-11		Medchem Express: Cat. No.: HY-16562
R^8H-12		*Widdison và đồng tác giả, ACS Medicinal Chemistry Letters* **2019** *10* (10), 1386-1392

Bảng 3. Các nguyên liệu ban đầu cho các nhóm cầu nối

Mã nhóm cầu nối	Cấu trúc nhóm cầu nối	Tài liệu tham khảo tổng hợp hoặc được mua từ

L-1		được tổng hợp WO2013055987A1
L2		Được tổng hợp WO2013055987A1
L3		Được tổng hợp ACS Med. Chem. Lett. 2016, 7, 988−993
L4		R, R*
L5		S, S*
L6		R, S*
L7		S, R*

L8		R, R*
L9		S, S*
XV-1		Combiblocks OR-5865

*Cấu hình tuyệt đối được chỉ định ngẫu nhiên

Các phương pháp HPLC được sử dụng được nêu dưới đây:

Các phương pháp HPLC

A: Sunfire C18 150x4,6mm; H_2O/Axetonitril với Chất điều chỉnh TFA (0,05%); Tốc độ dòng: 1ml/phút; Bước sóng = 217 nM.

B: Ace Equivalence 250x4,6mm; H_2O/Axetonitril với Chất điều chỉnh TFA (0,05%); Tốc độ dòng: 1ml/phút; Bước sóng = 217 nM.

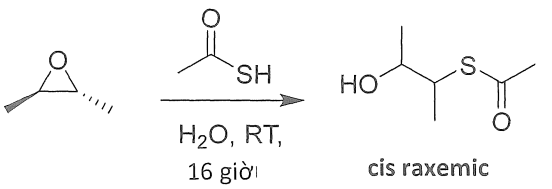
C: Sunfire C18 150x30mm; H_2O/Axetonitril với Chất điều chỉnh TFA (0,05%); Tốc độ dòng: 30ml/phút; Bước sóng = 217 nM.

Phương pháp phổ khối

Phổ khối Maldi-TOF (Giải hấp/ion hoá laze được hỗ trợ bởi chất nền-Thời gian bay) được đo trên Thiết bị Applied Biosystems Voyager 6268. Mẫu được chuẩn bị dưới dạng chất nền axit α-xyano hydroxy xinamic trên đĩa AB Science (Part# V700666).

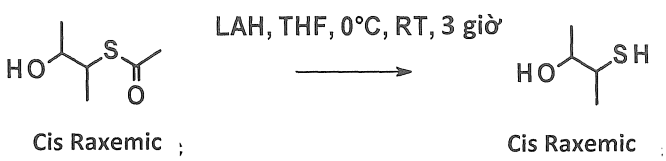
Phổ khối ESI (Ion hóa phun điện tử) được đo trên LC-MS Agilent 1100 với 1946 MSD hoặc trên MS Waters Xevo Qtof độ phân giải cao, cả hai đều tạo ra nhóm khối lượng/điện tích (m/z=3).

Tổng hợp *cis*-S-(3-hydroxybutan-2-yl) etanthioat (L-4 và L-5)



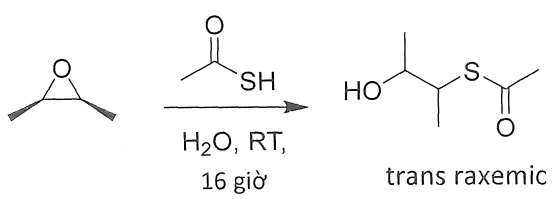
Thêm axit thioaxetic (5,8 mL, 76,2 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa trans-2,3-dimetyloxiran (5,0 g, 69,3 mmol) trong nước (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (10 mL) và chiết bằng etyl axetat (200 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và sau đó làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được *cis*-S-(3-hydroxybutan-2-yl) etanthioat dưới dạng hợp chất dầu (4,0 g, thô). MS m/z 149,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp cis-3-Mercaptobutan-2-ol



Thêm từng giọt lithi nhôm hydrua (dung dịch 1M trong THF) (27 mL, 26,9 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa S-(3-hydroxybutan-2-yl) etanthioat (4 g, 26,9 mmol) trong THF (40 mL) ở 0° C. Để hỗn hợp phản ứng này ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Dập tắt từ từ hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 1N ở 0°C và điều chỉnh độ pH đến 2-3. Chiết hỗn hợp phản ứng này bằng etyl axetat (50 mL) và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và làm bay hơi để thu được *cis*-3-mercaptobutan-2-ol dưới dạng hợp chất dầu thô.

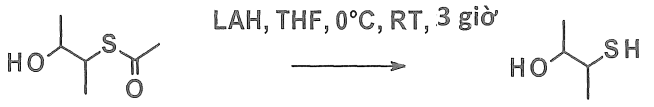
Tổng hợp *trans*-S-(3-hydroxybutan-2-yl) etanthioat (L-6 và L-7)



Thêm axit thioaxetic (1,1 mL, 15,6 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa cis-2,3-dimetyloxiran (1,0 g, 13,9 mmol) trong nước (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng và

khuấy trong 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch natri bicacbonat (10 mL) và chiết bằng etyl axetat (20mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và sau đó làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được *trans*-S-(3-hydroxybutan-2-yl) etanthioat dưới dạng dầu màu vàng (0,7 g thô).

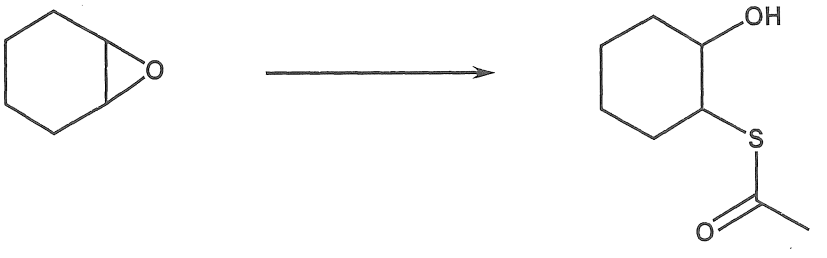
Tổng hợp *trans*-3-mercaptobutan-2-ol



Trans Raxemic Trans Raxemic

Thêm từng giọt lithi nhôm hydrua (dung dịch 1M trong THF) (4,8 mL, 4,72 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *trans*-S-(3-hydroxybutan-2-yl) etanthioat (700 mg, 4,72 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 1N ở 0°C sau đó điều chỉnh độ pH đến 2-3. Chiết hỗn hợp phản ứng này bằng CH_2Cl_2 (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và bằng cách sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Tổng hợp trans-S-(2-hydroxyxyclohexyl) etanthioat (L-8 và L-9)



Trans; Raxemic

Thêm axit thioaxetic (4,92 mL, 61,0 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 7-oxabixyclo[4.1.0]heptan (5,0 g, 51,0 mmol) trong nước (50,0 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC (EtOAc 20%/Hexan). Sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng dietyl ete. Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để thu được *trans*-S-(2-hydroxyxyclohexyl) etanthioat dưới dạng chất lỏng màu nâu (3,8 g thô).

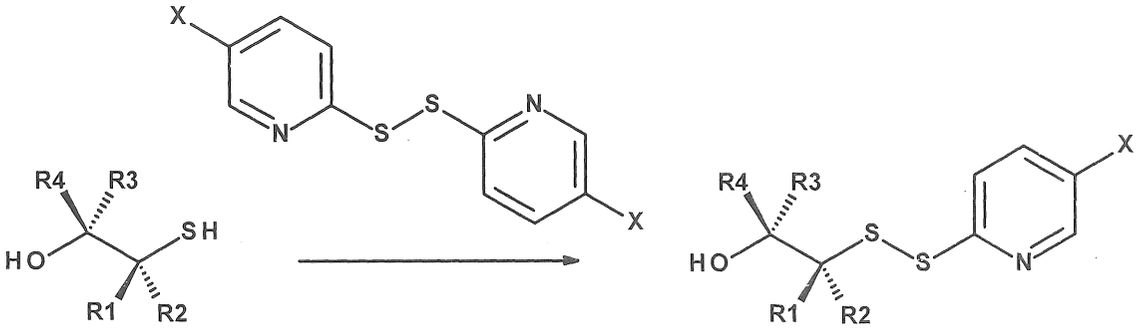
Tổng hợp *trans*-2-mercaptoxyclohexan-1-ol



Trans Raxemic : Trans Raxemic

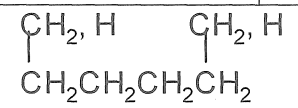
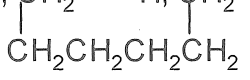
Thêm LiAH4 1M trong THF (21,8 mL, 21,8 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *trans*-S-(2-hydroxyxyclohexyl) etanthioat (3,8 g, 21,8 mmol) trong THF (20,0 mL) ở 0°C. Để hỗn hợp phản ứng này ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC (EtOAc 20%/Hex). Sau khi hoàn thành phản ứng, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt bằng HCl 1,0 N (30 mL). Chiết hỗn hợp phản ứng này bằng CH_2Cl_2 (30 ,0 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối (30,0 mL), cô và *trans*-2-sulfanylxyclohexanol thô được sử dụng cho bước tiếp theo. (2,88 g, thô).

Tổng hợp Chất trung gian I từ hợp chất L

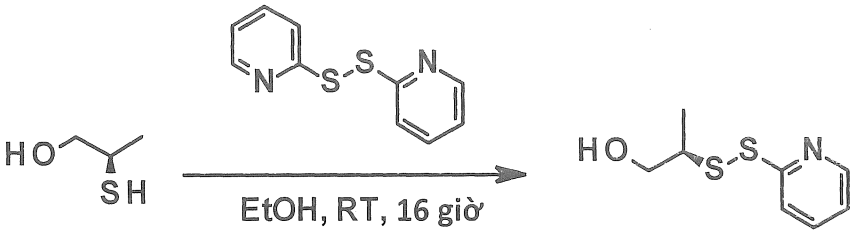


L I

Chất trung gian	R^1, R^2	R^3, R^4	X	Phương pháp/Tài liệu tham chiếu	MH^+
I-1	H, Me	H, H	H	WO2013055987A1	202,1
I-2	Me, H	H, H	H	WO2013055987A1	202,1
I-3	-$CH_2CH_2CH_2$-	H, H	NO_2	ACS Med. Chem. Lett. 2016, 7, 988−993	272,9
I-4	H, Me	Me, H	H		216,1
I-5	Me, H	H, Me	H		216,1

I-6	Me, H	Me, H	H		215,9
I-7	H, Me	H, Me	H		216,2
I-8			H		
I-9			H		

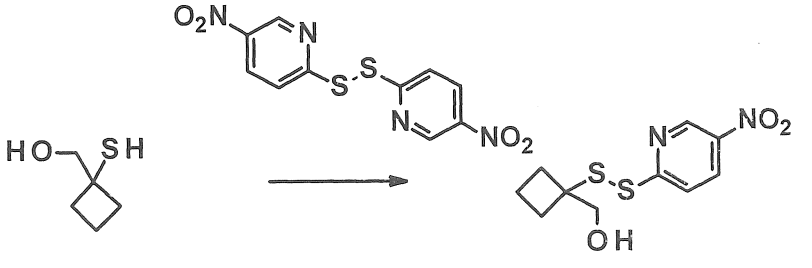
Tổng hợp Chất trung gian I-1: (2R)-2-(2-pyridyldisulfanyl)propan-1-ol



L-1 I-1

Thêm từng giọt (2R)-2-sulfanylpropan-1-ol (0,75 g, 8,14 mmol) vào 2-(2-pyridyldisulfanyl)pyridin (5,00 g, 22,7 mmol) trong 40 ml MeOH được khử khí bằng N_2. Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ trong môi trường khí N_2. Cô hỗn hợp này đến khi khô và nạp trực tiếp lên cột nhanh SiO_2 và rửa giải bằng EtOAc 0-50%/các hexan để thu được 1,17 g, 71% là (2R)-2-(2-pyridyldisulfanyl)propan-1-ol. MS m/z 202,1 $[M+H]^+$. Chất trung gian I-2 được điều chế từ L-2 theo cách tương tự

Tổng hợp Chất trung gian I-3: [1-[(5-nitro-2-pyridyl)disulfanyl]xyclobutyl]metanol

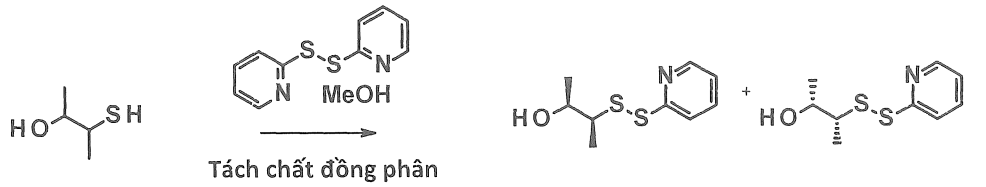


L-3 I-3

Thêm từng giọt (1-mercaptoxyclobutyl)metanol (8,3 mL, 70,0 mmol) (khử khí bằng N_2) vào dung dịch chứa 5-nitro-2-[(5-nitro-2-pyridyl)disulfanyl]pyridin

(17,4 g, 56,0 mmol) trong MeOH (100 mL) đã khử khí (N_2) và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N_2. Cô hỗn hợp phản ứng này đến khi khô trong chân không. Tinh chế chất thô thu được bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng EtOAc 30%/các hexan để thu được [1-[(5-nitro-2-pyridyl)disulfanyl]xyclobutyl]metanol dưới dạng chất lỏng màu vàng (9,0 g, hiệu suất 46%). MS m/z 272,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp hợp chất I-4 và I-5: Chất đồng phân 1 và Chất đồng phân 2 của 3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-ol



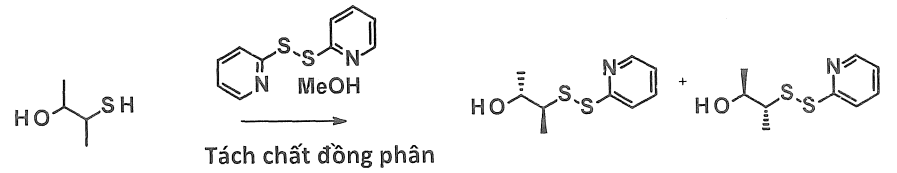
cis Raxemic

Tách chất đồng phân quang học

I-5: Chất đồng phân 1 I-4: Chất đồng phân 2

Sục dung dịch được khuấy chứa 2,2-dipyridyldisulfua (520 mg, 2,35 mmol) trong MeOH (15 mL) bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm dung dịch đã được sục khí nitơ chứa *cis*-3-mercaptobutan-2-ol (500 mg) trong CH_2Cl_2 (10 mL) vào dung dịch trên ở 0° C. Để hỗn hợp phản ứng này ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm để thu được vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng EA 30-40 %/hexan. Tách sản phẩm raxemic bằng HPLC điều chế bất đối xứng (CHIRALPAK IG; 100mm X 4,6mm X 3mic; Pha động: nHexan :Etanol tỷ lệ 80:20 với DEA 0,1%; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút) để tách các chất đồng phân đối ảnh tương ứng. Loại bỏ các dung môi để thu được (2S,3S)-3-(2-pyridyldisulfanyl)butan-2-ol* (140 mg, Chất đồng phân-1) MS m/z 216,1 $[M+H]^+$ và (2R,3R)-3-(2-pyridyldisulfanyl)butan-2-ol (140 mg, Chất đồng phân-2). MS m/z 216,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp hợp chất I-6 và I-7: Chất đồng phân 1 và Chất đồng phân 2 của 3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-ol



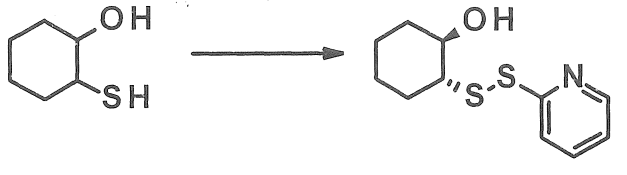
titrans Raxemic

Tách chất đồng phân quang học

I-6: Chất đồng phân 1 I-7: Chất đồng phân 2

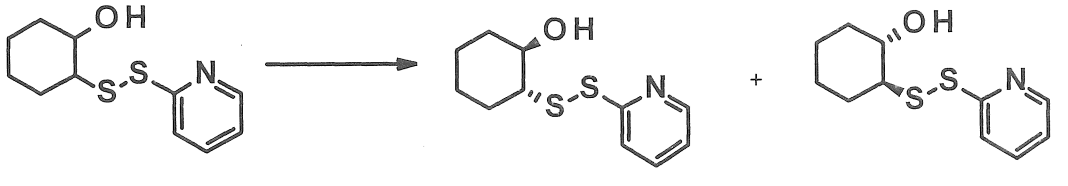
Sục dung dịch được khuấy chứa 2,2-dipyridyldisulfua (520 mg, 2,35 mmol) trong MeOH (15 mL) bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm dung dịch đã được sục khí nitơ chứa *cis*-3-mercaptobutan-2-ol (500 mg) trong CH_2Cl_2 (10 mL) vào dung dịch trên ở 0° C. Để hỗn hợp phản ứng này ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm để thu được vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng EA 30-40 %/hexan. Tách sản phẩm raxemic bằng HPLC điều chế bất đối xứng (Cột: CHIRALPAK IG (100mm X 4,6mm X 3mic) Pha động: nHexan:Etanol với DEA 0,1% (80:20) Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút) để tách các chất đồng phân đối ảnh tương ứng. Loại bỏ các dung môi để thu được (2R,3S)-3-(2-pyridyldisulfanyl)butan-2-ol* (0,6 g, Chất đồng phân-I) MS m/z 215,9 $[M+H]^+$ và (2S,3R)-3-(2-pyridyldisulfanyl)butan-2-ol* (0,6 g, Chất đồng phân-II) MS m/z 216,2 $[M+H]^+$ dưới dạng hợp chất dầu.

Tổng hợp Chất trung gian I-6: Trans-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexan-1-ol



trans Raxemic trans Raxemic

Thêm từng giọt *trans*-2-sulfanylxyclohexanol (2,88 g, 21,0 mmol) (khử khí bằng N_2) vào dung dịch chứa 1,2-di(pyridin-2-yl)disulfan (2,41 g, 10,9 mmol) trong MeOH (khử khí bằng N_2) (30 mL) và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N_2. Cô hỗn hợp phản ứng này đến khi khô trong chân không. Tinh chế chất thô thu được bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng EtOAc 30%/các hexan để thu được trans-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexan-1-ol dưới dạng chất lỏng màu vàng.

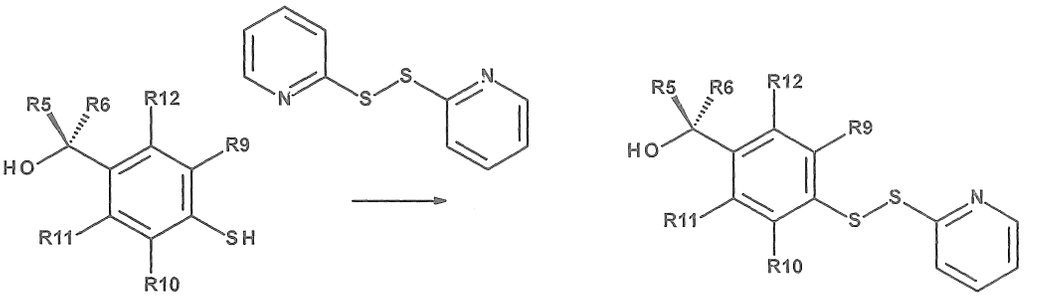


Trans Raxemic I-8: Chất đồng phân 1 I-9: Chất đồng phân 2

Tách bất đối xứng được thực hiện bởi chiralpak IG (100 mm X 4,6 mm X 3 mic) bằng cách sử dụng *n*-Hexan: IPA với dietylamin 0,1% (80:20) để thu được (1R,2R)-2-

(2-pyridyldisulfanyl)xyclohexanol* Chất đồng phân-1 (350 mg) và (1S,2S)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclohexanol* Chất đồng phân-2 (400 mg).

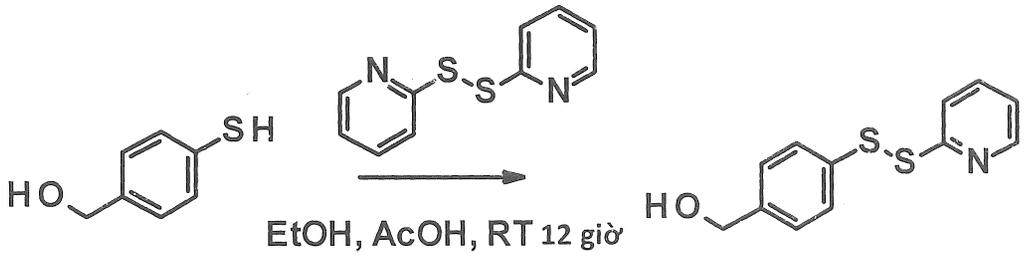
Chất trung gian XV từ hợp chất XXI



XV XVI

Chất trung gian	R^5, R^6	R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}	MH^+
XV-1	H, H	H, H, H, H	250,1

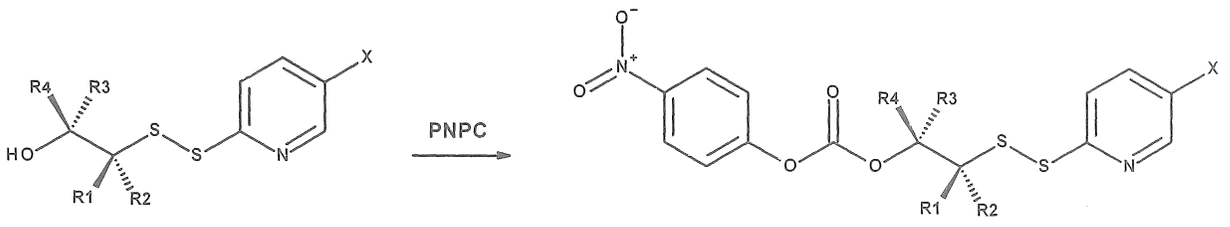
Tổng hợp Chất trung gian XV-1: [4-(2-pyridyldisulfanyl)phenyl]metanol



XV-1 **XVI-1**

Khử khí dung dịch được khuấy chứa 1,2-di(pyridin-2-yl)disulfan (2,68 g, 12,1 mmol) trong hỗn hợp chứa dung môi AcOH : etanol (5 mL, 1:10) trong môi trường khí N_2. Sau đó thêm từng giọt 4-mercaptophenyl)metanol (0,74 g, 5,2 mmol) trong hỗn hợp chứa dung môi AcOH/etanol (5 mL) trong 20 phút và khuấy trong 12 giờ trong môi trường khí N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Cô phản ứng dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, EtOAc 60-70%/các hexan) để thu được [4-(2-pyridyldisulfanyl)phenyl]metanol dưới dạng chất lỏng không màu (800 mg, hiệu suất 61%).

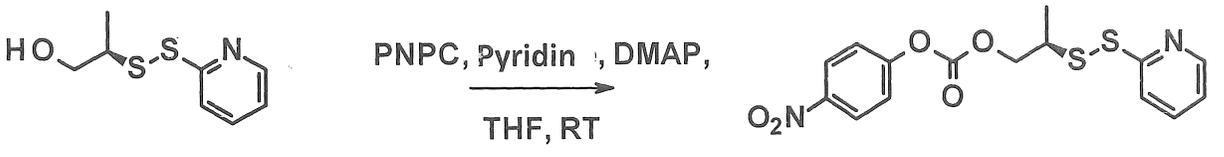
Chất trung gian II chứa nhóm dời chuyển cacbonat từ Chất trung gian I



I II

Chất trung gian	R^1, R^2	R^3, R^4	X	MH^+
II-1	H, Me	H, H	H	367,1
II-2	Me, H	H, H	H	367,1
II-3	$-CH_2CH_2CH_2-$	H, H	NO_2	438,0
II-4	H, Me	Me, H	H	381,0
II-5	Me, H	H, Me	H	381,0
II-6	Me, H	Me, H	H	381,0
II-7	H, Me	H, Me	H	381,0
II-8	CH_2, H CH_2, H $CH_2CH_2CH_2CH_2$		H	407,0
II-9	H, CH_2 H, CH_2 $CH_2CH_2CH_2CH_2$		H	406,7

Tổng hợp hợp chất II-1: (4-nitrophenyl) [(2R)-2-(2-pyridyldisulfanyl)propyl] carbonat



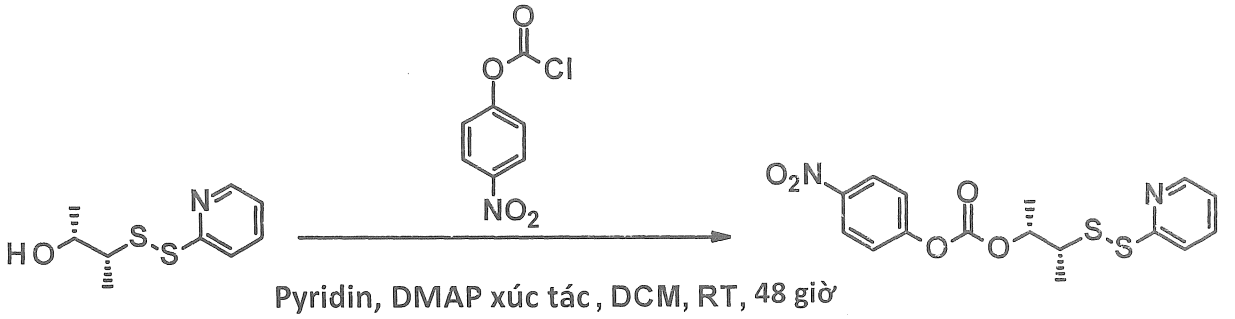
I-1 II-1

Thêm pyridin (0,16 mL, 1,94 mmol) và (4-nitrophenyl) carbonocloridat (0,59 g, 2,91 mmol) vào (2R)-2-(2-pyridyldisulfanyl)propan-1-ol (0,39 g, 1,94 mmol) trong THF trong môi trường khí N_2. Khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ trong môi trường khí N_2. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và dập tắt bằng 20 mL NH_4Cl bão hòa. Rửa hỗn hợp này bằng nước và nước muối và cô lớp hữu cơ. Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký

cột (SiO_2, EtOAc 0-50%/các hexan) để thu được 0,59 g, 83% là (4-nitrophenyl) [(2R)-2-(2-pyridyldisulfanyl)propyl] carbonat. MS m/z tính được 367,1 $[M+H]^+$.

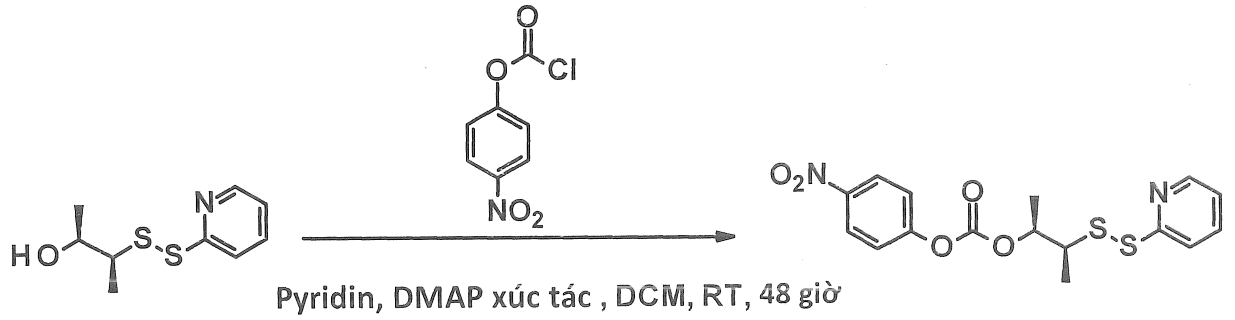
Các chất trung gian II-2 và II-3 được tổng hợp tương tự với II-1.

Tổng hợp hợp chất II-4: 4-nitrophenyl((2R,3R)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-yl) carbonat



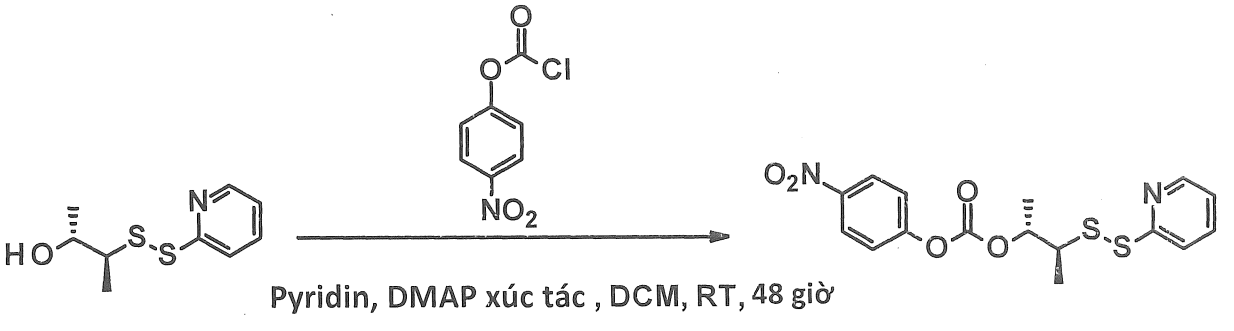
Thêm pyridin (0,11 mL, 1,43 mmol), 4-nitrophenyl carbonocloridat (150 mg, 0,781 mmol) và lượng xúc tác 4-dimetylaminpyridin vào dung dịch được khuấy chứa (2R,3R)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl) butan-2-ol (140mg, 0,651 mmol) trong CH_2Cl_2 (2,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Đậy kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng CH_2Cl_2 (10 mL) và sau đó rửa bằng nước (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng etyl axetat 30-40%/hexan. Cô các phân đoạn để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế tiếp bằng Cột C18 pha đảo. Cô các phân đoạn tinh khiết để thu được 4-nitrophenyl((2R,3R)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-yl) carbonat (70 mg, 28%) dưới dạng hợp chất dầu. MS m/z 381,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp hợp chất II-5: 4-nitrophenyl((2S,3S)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-yl) carbonat



Thêm pyridin (0,066 mL, 0,818 mmol), 4-nitrophenylcarbonocloridat (89 mg, 0,446 mmol) và lượng xúc tác 4-dimetylaminpyridin vào dung dịch được khuấy chứa (2S,3S)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-ol(80mg, 0,372 mmol) trong CH_2Cl_2 (1,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Đậy kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng CH_2Cl_2 (5 mL) và sau đó rửa bằng nước (5 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm danh nghĩa thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng etyl axetat 30-40%/hexan. Cô các phân đoạn để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế tiếp bằng Cột C18 pha đảo. Cô các phân đoạn tinh khiết để thu được 4-nitrophenyl ((2S,3S)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-yl) carbonat (140 mg, 58%) dưới dạng hợp chất dầu. MS m/z 381,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp hợp chất II-6: 4-nitrophenyl((2R,3S)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-yl) carbonat

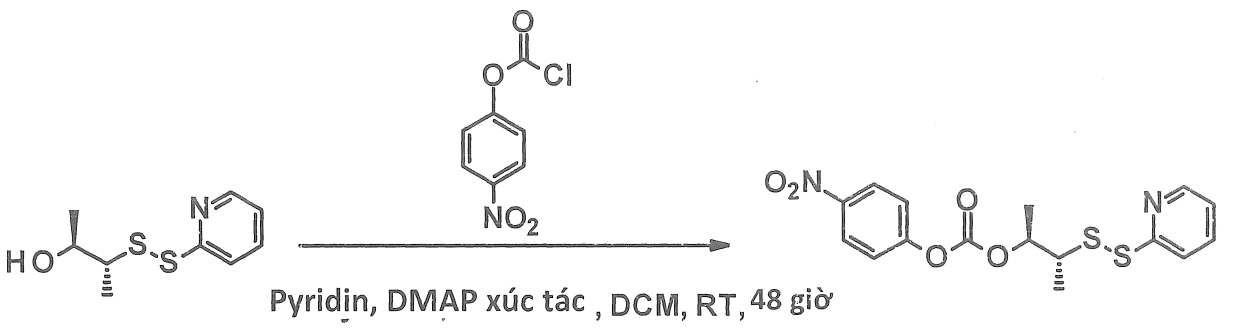


Pyridin, DMAP xúc tác , DCM, RT, 48 giờ

Thêm pyridin (0,36 mL, 4,09 mmol), 4-nitrophenyl carbonocloridat (0,44 g, 2,32 mmol) và lượng xúc tác 4-dimetylaminpyridin vào dung dịch được khuấy chứa (2R,3S)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-ol (0,4 g, 1,86 mmol) trong CH_2CL_2 (10 mL) ở 0° C. Đậy kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng CH_2Cl_2 (20 mL) và rửa bằng nước (20 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel bằng cách sử dụng etyl axetat 30-40%/hexan. Rửa giải hợp chất này dưới dạng hỗn hợp trong EtOAc 30 %:Hexan. Cô các phân đoạn để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế thêm bằng Cột C18 pha đảo. Làm bay hơi các phân đoạn tinh khiết để thu được 4-nitrophenyl ((2R,3S)-

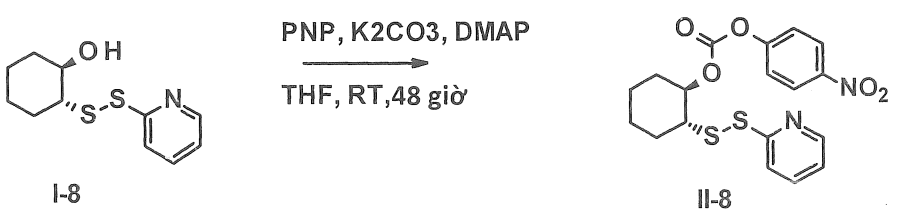
3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-yl) carbonat (0,17 g, 24,2%) dưới dạng hợp chất dầu. MS m/z 381,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp hợp chất II-7: 4-nitrophenyl((2S,3R)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-yl) carbonat



Thêm pyridin (0,36 mL, 4,09 mmol), 4-nitrophenyl carbonocloridat (0,44 g, 2,32 mmol) và lượng xúc tác 4-dimetylaminpyridin vào dung dịch được khuấy chứa (2S,3R)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-ol (0,4 g, 1,86 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) ở 0° C. Đậy kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng CH_2Cl_2 (20 mL) và rửa bằng nước (20 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel bằng cách sử dụng etyl axetat 30-40%/hexan. Rửa giải hợp chất này dưới dạng hỗn hợp trong EtOAc 30 %:Hexan. Cô các phân đoạn để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế thêm bằng Cột C18 pha đảo. Cô các phân đoạn tinh khiết để thu được 4-nitrophenyl ((2S,3R)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-yl) carbonat (0,18 g, 26%) dưới dạng hợp chất dầu. MS m/z 381,0 $[M+H]^+$.

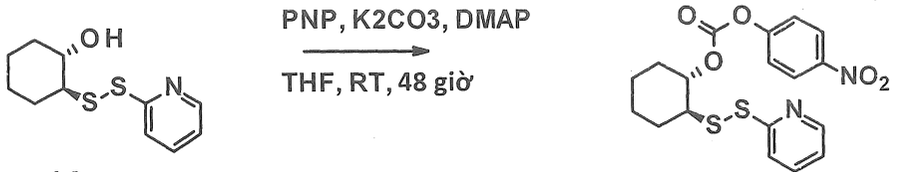
Tổng hợp hợp chất II-8: (4-nitrophenyl) [(1R,2R)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclohexyl] carbonat



I-8 II-8

Thêm kali cacbonat (0,20 g, 1,5 mmol), lượng xúc tác DMAP và 4-nitrophenyl cloformat (0,21 g, 0,10 mmol) vào dung dịch chứa (1R,2R)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclohexanol* (130,0 mg, 0,5 mmol) trong THF (3,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Đậy kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC (EtOAc 20%/Hex). Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng nước (20,0 mL) và chiết bằng EtOAc (20,0 mL). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng EtOAc 20-30%/các hexan để thu được 4-nitrophenyl (4-nitrophenyl) [(1R,2R)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclohexyl] carbonat* dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (89 mg, hiệu suất 40%). MS m/z 407,0 $[M+H]^+$.

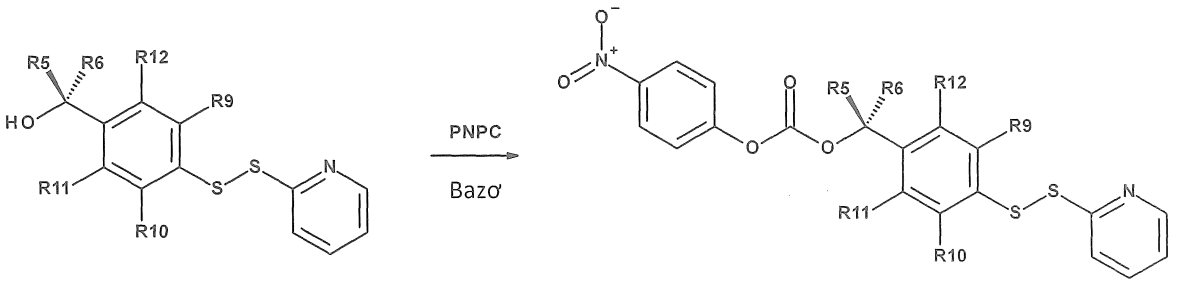
Tổng hợp hợp chất II-9: (4-nitrophenyl) [(1S,2S)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclohexyl] carbonat



I-8 II-8

Thêm kali cacbonat (0,70g, 5,1 mmol), lượng xúc tác DMAP và 4-nitrophenyl cloformat (0,69 g, 3,4 mmol) vào dung dịch chứa (1S,2S)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclohexanol* (0,42 g, 1,7 mmol) trong THF (10,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Đậy kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC (EtOAc 20%/Hex). Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng nước (20,0 mL) và chiết bằng EtOAc (20,0 mL). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng EtOAc 20-30%/các hexan để thu được 4-nitrophenyl (4-nitrophenyl) [(1R,2R)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclohexyl] carbonat* dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (250 mg, hiệu suất 35%). MS m/z 406,7 $[M+H]^+$.

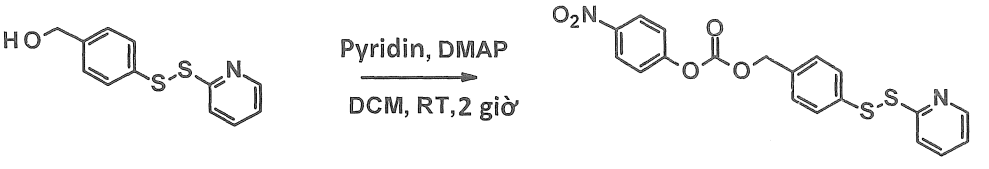
Chất trung gian chứa nhóm dời chuyển cacbonat XV từ XIV



XXIII XXIV

Chất trung gian	R^5, R^6	R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}	X	MH^+
XV-1	H, H	H, H, H, H	H	415,0

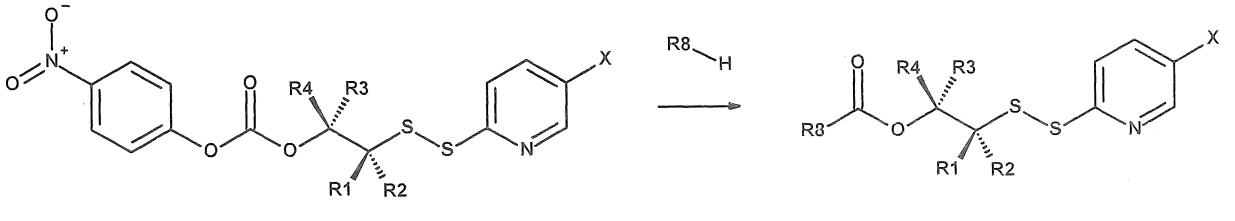
Tổng hợp hợp chất XV-1: (4-nitrophenyl) [4-(2-pyridyldisulfanyl)phenyl]metyl carbonat



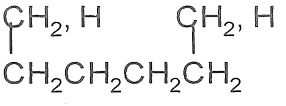
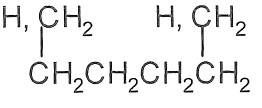
XIV-1 XV-1

Thêm 4-nitrophenyl cloformat (0,65 g, 3,2 mmol), pyridin (0,25 mL, 3,20 mmol), lượng xúc tác DMAP (0,005 g) vào dung dịch được khuấy chứa (4-(pyridin-2-yldisulfanyl)phenyl)metanol (0,40 g, 1,60 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) ở 0°C. Để hỗn hợp này trong điều kiện khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch HCl 1,5 N. Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, EtOAc 20-30%/các hexan) để thu được (4-nitrophenyl) [4-(2-pyridyldisulfanyl)phenyl]metyl carbonat dưới dạng chất lỏng không màu (600 mg, hiệu suất 91%); MS m/z 415,0 $[M+H]^+$.

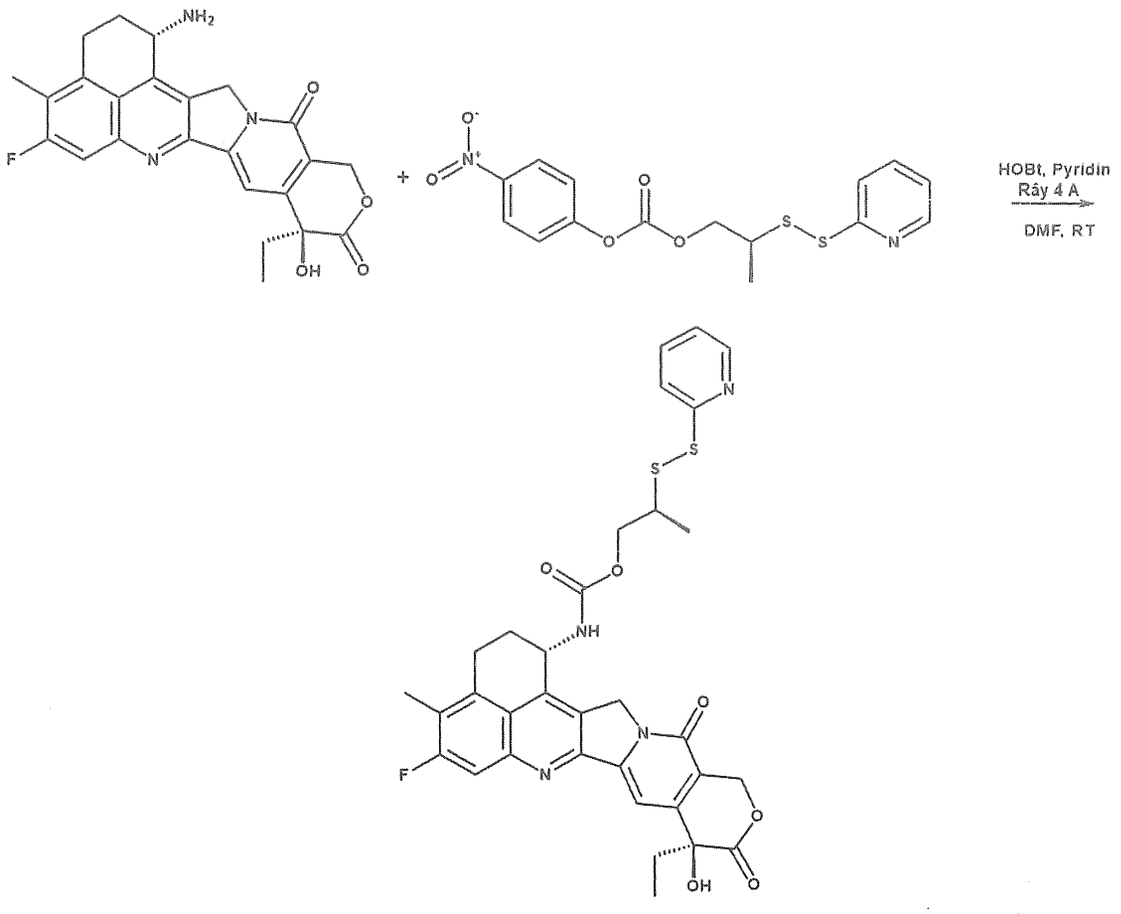
Các chất trung gian liên kết được cacbonat và carbamat III



II III

Chất trung gian	R^8H	R^1, R^2	R^3, R^4	X	MH^+
III-1	R^8H-5	H, Me	H, H	H	663.0
III-2	R^8H-5	Me, H	H, H	H	663.0
III-3	R^8H-5	$-CH_2CH_2CH_2-$	H, H	NO_2	734.0
III-4	R^8H-5	H, Me	Me, H	H	677.0
III-5	R^8H-5	Me, H	H, Me	H	677.1
III-6	R^8H-5	Me, H	Me, H	H	677.0
III-7	R^8H-5	H, Me	H, Me	H	677.1
III-8	R^8H-5			H	703.0
III-9	R^8H-5			H	703.1

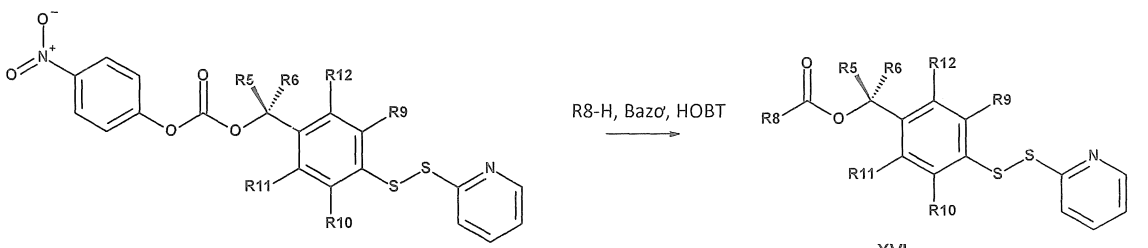
Tổng hợp hợp chất III-1: [(2S)-2-(2-pyridyldisulfanyl)propyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15 diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat



Thêm (4-nitrophenyl) [(2S)-2-(2-pyridyldisulfanyl)propyl] carbonat (19,0 mg, 0,0517 mmol) vào hỗn hợp chứa 1-hydroxybenzotriazol hydrat (8,64 mg, 0,0564 mmol), sàng phân tử nghiền mịn cỡ 4 Å (50 mg) axit (10S,23S)-23-amin-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-5,9-dion;metansulfonic (25,0 mg, 0,0470 mmol) và Pyridin (0,0190 mL, 0,235 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này và cô dung dịch này. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-5%/DCM) để thu được [(2S)-2-(2-pyridyldisulfanyl)propyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15 diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (29,0 mg, hiệu suất: 93,0%). MS m/z 663,0 $[M+H]^+$.

Các chất trung gian III-2 đến III-9 được điều chế từ hợp chất II-2 đến II-9 tương tự với hợp chất III-1.

Các chất trung gian liên kết được cacbonat và carbamat XVI

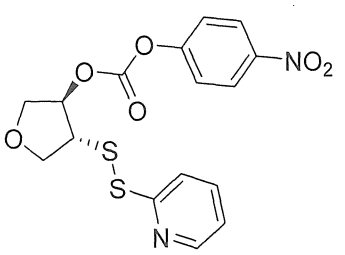


XV XVI

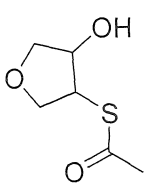
Chất trung gian	R^8H	R^5, R^6	R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}	X	MH^+
XVI-1	R^8H-5	H, H	H, H, H, H	H	711,0

Chất trung gian XVI-1 được điều chế từ hợp chất XV-1 tương tự với hợp chất III-1.

Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans*-(3RS,4RS)-4-(pyridin-2-yldisulfanyll)tetrahydrofuran-3-yl) carbonat



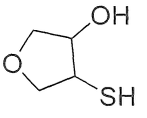
Bước 1: Tổng hợp raxemic trans-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl) etanthioat



Thêm axit thioaxetic (4,98 mL, 0,069 mol) vào dung dịch được khuấy chứa 3,6-dioxabixyclo[3.1.0]hexan (5,0 g, 0,051 mol) trong nước (40,0 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC (EtOAc 20%/Hexan). Sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp phản

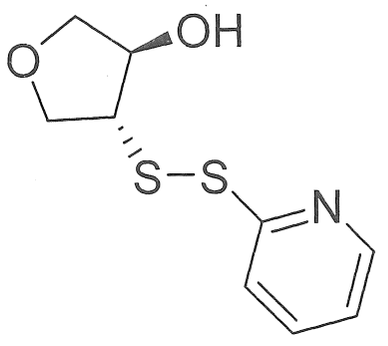
ứng này bằng dietyl ete và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat 10%. Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng EtOAc 20%:*n*-Hexan để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề dưới dạng chất lỏng màu nâu (4,0 g , hiệu suất 42%). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,35 - 4,28 (m, 2H), 4,02 - 3,98 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,69 - 3,62 (m, 1H), 2,37 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất Raxemic trans-4-mercaptotetrahydrofuran-3-ol

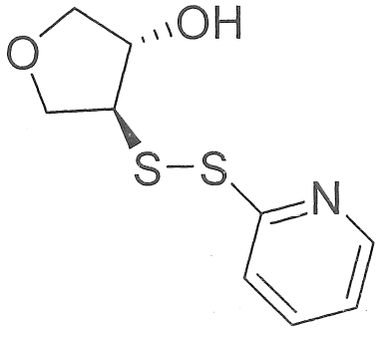


Thêm từng giọt LAH (1M trong THF) (27,1 mL, 27,1 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa raxemic trans-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl) etanthioat (4,0 g, 24,7 mmol) trong THF khô (20,0 mL) trong môi trường khí nitơ ở 0 °C. Để hỗn hợp phản ứng này ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC (EtOAc 20%:*n*-Hexan). Sau khi hoàn thành phản ứng, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt bằng HCl 1,0 N (50 mL). Chiết hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (3 x 20 mL), rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, chưng cất một phần và chuyển sang bước tiếp theo. (2,9 g, thô).

Bước 3: Tổng hợp trans-(4RS,3RS)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-ol và trans-(4SR,3SR)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-ol



Chất đồng phân 1 trans (1RS,2RS)



Chất đồng phân 2 trans (1SR, 2SR)

Thêm từng giọt 4-sulfanyloxolan-3-ol (2,9 g, 24,1 mmol) (khử khí bằng N_2) vào dung dịch chứa 2-(pyridin-2-yldisulfanyl)pyridin (0,9 g, 21,7 mmol) trong MeOH (khử khí bằng N_2) (10 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ trong 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này đến khi khô trong chân không. Tinh chế chất thô thu được bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc 30%:*n*-Hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề 4-(pyridin-2-yldisulfanyl)oxolan-3-ol (hỗn hợp raxemic) dưới dạng dầu màu vàng. Tách các chất đồng phân bằng HPLC điều chế bất đối xứng.

Các điều kiện của HPLC điều chế bất đối xứng:

Cột : Chiralpak IA (250 mm X 20 mm X 5 mic)

Pha động : EtOH với DEA 0,1% (90:10)

Tốc độ dòng : 19 ml/phút

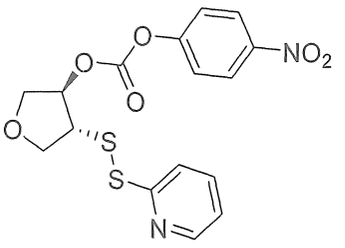
Các phần đã tách của các chất đồng phân đã phân giải được thu thập từ quá trình HPLC điều chế bất đối xứng và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng Chất đồng phân 1 (600mg) và Chất đồng phân 2 (620 mg).

Chất đồng phân 1: (*trans-(4RS,3RS)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-ol):* LC-MS m/z được tính cho $C_9H_{11}NO_2S_2$, 229; tính được 230 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,53 - 8,52 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 4,45 - 4,48 (m, 1H), 4,25 (t, J = 8,8Hz,1H), 4,12 (t, J = 6,8Hz,1H), 3,74 -3,67 (m, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 1H).

Chất đồng phân 2: (*trans-(4SR,3SR)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-ol):* LC-MS m/z được tính cho $C_9H_{11}NO_2S_2$, 229; tính được 230 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,54 - 8,53 (m, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 4,49 - 4,45 (m, 1H), 4,25 (t, J = 7,6Hz,1H), 4,12 - 4,10 (m,1H), 3,74 - 3,67 (m, 2H), 3,47 - 3,44 (m, 1H).

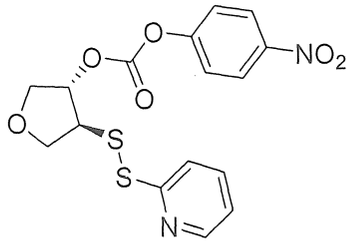
Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân được chỉ định tùy ý.

Bước 4: Tổng hợp 4-nitrophenyl (trans-(3RS,4RS)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-yl) carbonat



Thêm DIPEA (1,45 mL, 8,08 mmol) và bis(4-nitrophenyl) carbonat (1,64 g, 5,38 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *trans*-(3RS,4RS)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-ol (0,61g, 2,69 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Đậy kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC (EtOAc 20%:*n*-Hexan). Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc 20-30%: *n*-Hexan để thu được 4-nitrophenyl (trans-(3RS,4RS)-4-(pyridin-2-yldisulfanyll)tetrahydrofuran-3-yl) carbonat dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (790 mg, hiệu suất 77%). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,44 - 5,43 (m, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 4,03 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 1H); LC-MS m/z được tính cho $C_{16}H_{14}N_2O_6S_2$, 394; tính được 395 $[M+H]^+$.

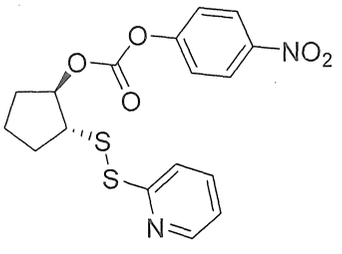
Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans*-(3SR,4SR)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-yl) carbonat



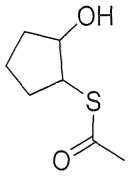
Thêm DIPEA (1,32 mL, 7,38 mmol) và bis(4-nitrophenyl) carbonat (1,5 g, 4,92 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *trans*-(3SR,4SR)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-ol (550 mg, 2,46 mmol) trong DMF (10,0 mL) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Đậy kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC (EtOAc 20%:n-Hexan).

Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng EtOAc 20-30%: n-Hexan để thu được 4-nitrophenyl (*trans*-(3SR,4SR)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-yl) carbonat dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,6 g, hiệu suất 70%). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,44 - 5,43 (m, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 2H), 4,03 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 1H); LC-MS m/z tính cho $C_{16}H_{14}N_2O_6S_2$, 394; tính được 395 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans*-(1RS,2RS)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclopentyl) carbonat

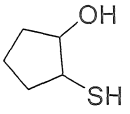


Bước 1: Tổng hợp raxemic trans-(5-hydroxyxyclopentan-1-yl) etanthioat



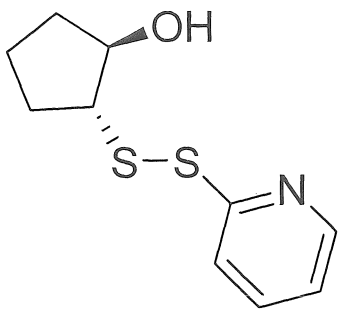
Thêm axit thioaxetic (3 mL, 39,2 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-oxabixyclo[3.1.0]hexan (3,0 g, mmol) trong nước (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat (3 x 10 mL). Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được raxemic trans-(5-hydroxyxyclopentan-1-yl) etanthioat dưới dạng hợp chất dầu (2,6 g, thô). LC-MS m/z tính cho $C_7H_{12}O_2S$, 160,2; tính được 143,3 $[M+H - 17]^+$.

Bước 2: Tổng hợp Raxemic trans-2-mercaptoxyclopentan-1-ol

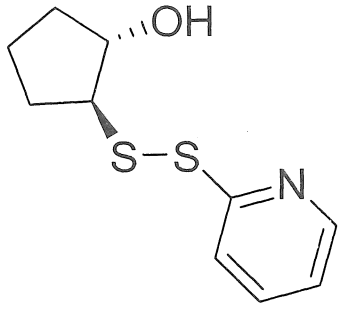


Thêm từng giọt LAH (1Mtrong THF) (24 mL, 24,3 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa raxemic *trans*-(5-hydroxyxyclopentan-1-yl) etanthioat (2,6 g, 16,2 mmol) trong THF (20 mL) ở 0 °C trong môi trường khí nitơ. Để hỗn hợp phản ứng này ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC (EtOAc 20%:n-Hexan). Sau khi hoàn thành phản ứng, làm nguội hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt bằng dung dịch HCl 1N và chiết trong DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi một phần và raxemic *trans*-2-mercaptoxyclopentan-1-ol thô được chuyển sang bước tiếp theo (1,9 g, thô).

Bước 3: Tổng hợp trans-(1RS, 2RS)-2-(pyridin-2-yldisulfanyll)xyclopentan-1-ol và trans-(1SR, 2SR)-2-(pyridin-2-yldisulfanyll)xyclopentan-1-ol



Chất đồng phân 1 trans (1RS,2RS)



Chất đồng phân 2 trans (1SR, 2SR)

Thêm từng giọt raxemic *trans*-2-mercaptoxyclopentan-1-ol (1,9 g, 16,1 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-(pyridin-2-yldisulfanyl)pyridin (2,1 g, 9,65 mmol) trong MeOH (10 mL) trong môi trường khí nitơ ở 0 °C. Để hỗn hợp phản ứng này ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô hỗn hợp phản ứng này đến khi khô trong chân không. Tinh chế chất thô thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel. Rửa giải hợp chất trong EtOAc 15 %: n-Hexan. Kết hợp các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu

được hợp chất nêu ở tiêu đề (hỗn hợp raxemic) dưới dạng chất lỏng màu vàng. Tách các chất đồng phân bằng HPLC điều chế bất đối xứng.

Các điều kiện của HPLC điều chế bất đối xứng:

Cột : Chiralpak IA (250 mm X 20 mm X 5 mic)

Pha động : EtOH với DEA 0,1% (70:30)

Tốc độ dòng : 19 ml/phút

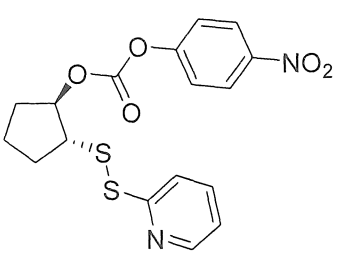
Thu thập các phân đoạn đã tách chứa các đồng phần riêng rẽ từ HPLC điều chế bất đối xứng và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng Chất đồng phân 1 (300mg) và Chất đồng phân 2 (300 mg) dưới dạng dầu không màu.

Chất đồng phân 1 (*trans*-(1RS, 2RS)-2-(pyridin-2-yldisulfanyll)xyclopentan-1-ol): LC-MS m/z tính cho C10H13NOS2, 227,34; tính được 228,1 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 - 8,50 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,0 - 2,87 (m,1H), 2,11 - 2,02 (m, 3H), 1,75 -1,65 (m, 4H).

Chất đồng phân 2 (*trans*-(1SR, 2SR)-2-(pyridin-2-yldisulfanyll)xyclopentan-1-ol): LC-MS m/z tính cho C10H13NOS2, 227,34; tính được 228,1 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 - 8,50 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,0 - 2,87 (m,1H), 2,11 - 2,02 (m, 3H), 1,75 - 1,65 (m, 4H).

Hóa học lập thể tuyệt đối của các đồng phân được chỉ định tùy ý.

Bước 4: Tổng hợp 4-nitrophenyl ((1R,2R)-2-(pyridin-2-yldisulfanyll)xyclopentyl)carbonat

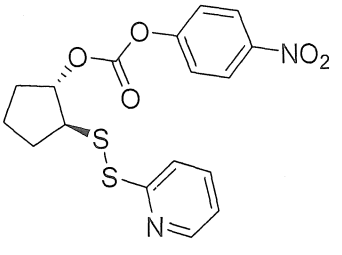


Thêm DIPEA (0,65 mL, 3,96 mmol) và Bis(4-nitrophenyl) carbonat (0,8 g, 2,64 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa trans-(1RS,2RS)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclopentan-1-ol (0,3g, 1,34 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Đậy kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel. Rửa giải hợp chất trong EtOAc 10 %: *n*-Hexan ở dạng hỗn hợp. Làm bay hơi các phân đoạn để thu được hợp chất thô, hợp chất này được tinh chế trên sắc ký cột pha đảo. Các phân đoạn chứa sản phẩm được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 4-nitrophenyl (*trans*-(1RS,2RS)-2-(pyridin-2-yldisulfanyll)xyclopentyl) carbonat dưới dạng dầu không màu (305 mg, 59%).

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,46 (d, J = 4,1Hz, 1H), 8,25 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,34 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 5,29 - 5,10 (m, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 2,32 - 2,28 (m, 2H), 1,9 -1,76 (m, 4H). LC-MS m/z tính cho $C_{17}H_{16}N_2O_5S_2$, 392,44; tính được 393,0 $[M+H]^+$.

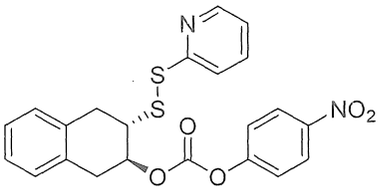
Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans*-(1SR,2SR)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclopentyl) carbonat



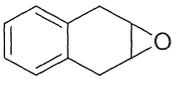
Thêm DIPEA (0,57 mL, 3,43 mmol) và bis(4-nitrophenyl) carbonat (0,7 g, 2,29 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (1SR,2SR)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclopentan-1-ol (0,26 g, 1,14 mmol) trong DMF (10,0 mL) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Đậy kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng nước (20,0 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x10 mL). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel. Rửa giải hợp chất trong EtOAc 10 %: *n*-Hexan ở dạng hỗn hợp. Làm bay hơi các phân đoạn để thu được hợp chất thô được tinh chế trên sắc ký cột pha đảo. Các phân đoạn chứa sản phẩm được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 4-nitrophenyl (*trans*-(1SR,2SR)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclopentyl) carbonat (330 mg, 73,5%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,46 (d, J =

4Hz, 1H), 8,25 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,66 – 7,62 (m, 2H), 7,34 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 5,29 – 5,10 (m, 1H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 2,32 - 2,28 (m, 2H), 1,9 -1,76 (m, 4H). LC-MS m/z tính cho $C_{17}H_{16}N_2O_5S_2$, 392,44; tính được 393,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans-(2RS, 3RS)*-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthal en-2-yl) carbonat



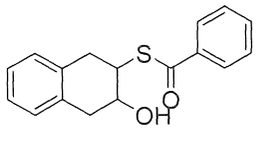
Bước 1: Tổng hợp 1aH, 2H, 7H, 7aH-naphtho [2, 3-b] oxiren



Thêm từng phần axit 3-clobenzen-1-carboperoxoic (199 mg, 1,5 đương lượng, 1,15 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1,4-dihydronaphtalen (100 mg, 768 µmol) trong diclometan (2,00 ml) trong môi trường khí nitơ ở 0 °C và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, lọc khối phản ứng và chiết bằng diclometan, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat, tiếp sau đó là nước và nước muối. Tách hai lớp và làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi để thu được sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel. Rửa giải thành phẩm này trong EtOAc 10% và n-Hexan, (sản phẩm là bất hoạt dưới tia UV), thu thập các phân đoạn và làm khô trong môi trường chân không để thu được 1aH,2H,7H,7aH-naphtho[2,3-b]oxiren (85,0 mg, 581 µmol) dưới dạng hợp chất dầu.

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,14 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,32 (d, J = 17,6 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 17,6 Hz, 2H).

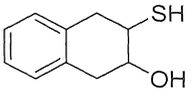
Bước 2: Tổng hợp Raxemic [trans-(3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl) sulfanyl] (phenyl) metanon



Thêm nhôm oxit (1,00 g) (có tính axit) vào dung dịch được khuấy chứa 1aH,2H,7H,7aH-naphtho[2,3-b]oxiren (100 mg, 684 µmol) trong etoxyetan (4,00 mL), trong môi trường khí nitơ. Làm nguội dung dịch đến 0 °C. Sau đó, thêm axit thiobenzoic (482 mg, 5,1 đương lượng, 3,49 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC), lọc hỗn hợp phản ứng này và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat, tiếp sau đó là rửa bằng nước và dung dịch nước muối để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh silica gel bằng cách sử dụng và rửa giải sản phẩm trong EtOAc 20%:*n*-Hexan để thu được raxemic [*trans*-(3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)sulfanyl](phenyl)metanon (125 mg, 440 µmol) dưới dạng chất lỏng không màu.

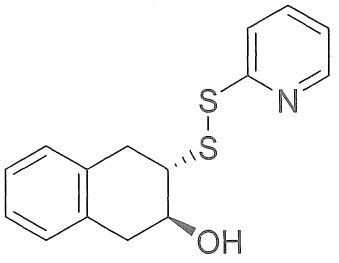
^{1}HNMR (400 MHz, DMSO): δ 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,09 (m, 4H), 5,39 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,42 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 16 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 18,4 Hz, 2H).

Bước 3: Tổng hợp Raxemic trans-3-sulfanyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol

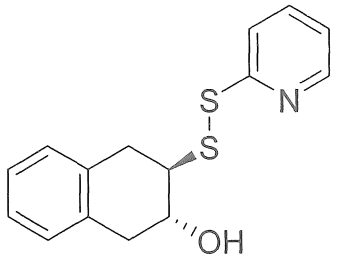


Thêm K_2CO_3 (113 mg, 2 đương lượng, 809 µmol) vào dung dịch được khuấy chứa [(3-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)sulfanyl] (phenyl) metanon (115 mg, 404 µmol) trong metanol (3,00 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô khối phản ứng (để loại bỏ metanol) và sau đó axit hóa bằng dung dịch HCl 1N cho đến khi độ pH đạt 2-3, để thu được raxemic *trans*-3-sulfanyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (70,0 mg, 388 µmol) còn được sử dụng cho bước tiếp theo.

Bước 4: Tổng hợp trans-(2RS, 3RS)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol và trans-(2SR, 3SR)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol



Chất đồng phân 1 trans



Chất đồng phân 2 trans (2SR, 3SR)

Thêm 2-(pyridin-2-yldisulfanyl)pyridin (428 mg, 1 đương lượng, 1,94 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa raxemic *trans*-3-sulfanyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (350 mg, 1,94 mmol) trong metanol (2,50 ml) trong môi trường khí nitơ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC và LC-MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô khối phản ứng và sau đó pha loãng với DCM, rửa bằng nước tiếp sau đó là nước muối và làm khô trên natri sulfat. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột nhanh silica gel. Rửa giải sản phẩm mong muốn này trong EtOAc 20%:Hexan. Tinh chế lại sản phẩm này bằng sắc ký cột pha đảo (10-20% là axit formic 0,1% trong nước/ Axetonitril). Thu thập các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn và làm bay hơi trong chân không để thu được 3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (350 mg, 1,21 mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. Tách các chất đồng phân bằng HPLC điều chế bất đối xứng.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO): δ 8,44 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,06 (s, 4H), 5,61 (s, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 1H).

Điều kiện điều chế:

Cột : CHIRALPAK IA (250 mm X 420 mm X 5 mic)

Pha động : *n-Hexan* : Etanol với DEA 0,1% (50:50)

Tốc độ dòng : 19 ml/phút

Tách các chất đồng phân và thu thập các phân đoạn tương ứng từ HPLC điều chế bất đối xứng được kết hợp và làm bay hơi để thu được các chất đồng phân tương ứng. Thu thập chất đồng phân 1 đầu tiên và được chỉ định là *trans*-(2RS, 3RS)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol. Lần thứ hai thu thập chất đồng phân 2 và được chỉ định là *trans*-(2SR, 3SR)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-

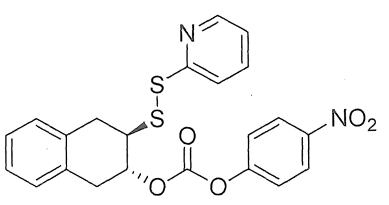
tetrahydronaphtalen-2-ol. Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân được chỉ định tùy ý.

Bước 5: Tổng hợp 4-nitrophenyl (trans-(2RS, 3RS)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthal en-2-yl) carbonat

Thêm bis(4-nitrophenyl) carbonat (315 mg, 2 đương lượng, 1,04 mmol) tiếp sau đó là N,N-Diisopropyletylamin (271 µL, 3 đương lượng, 1,55 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *trans*-(2RS, 3RS)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (150 mg, 518 µmol) trong dimetylformamit (3,00 ml, 38,7 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt khối phản ứng bằng nước, chiết bằng DCM (3 x 5), làm khô pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh silica gel (EtOAc 0-40% : n-Hexan) và cũng tinh chế lại bằng sắc ký cột pha đảo (10-50% là axit formic 0,1% trong nước : ACN), để thu được *(trans*-(2RS, 3RS)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl) carbonat (133 mg, 293 µmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO): δ 8,44 (d, 1H), 8,30 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 4H), 5,21 - 5,19 (m, 1H), 3,78 - 3,77 (m, 1H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 2H).

Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans-(2SR,3SR)*-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl) carbonat

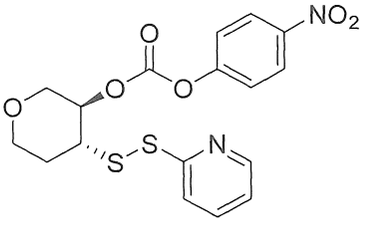


Thêm bis(4-nitrophenyl) carbonat (273 mg, 2 đương lượng, 898 µmol) tiếp sau đó là diisopropyletylamin (13,0 mL, 3 đương lượng, 74,6 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *trans*-(2SR, 3SR)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (130 mg, 449 µmol) trong dimetylformamit (2,60 ml, 33,6 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (kiểm

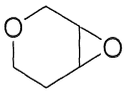
soát tiến trình phản ứng bằng TLC), dập tắt khối phản ứng bằng nước, chiết bằng DCM (3 x 5), làm khô pha hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc 0-40% : *n*-Hexan). Tinh chế lại sản phẩm này bằng sắc ký cột pha đảo (10-50% là axit formic 0,1% trong nước: ACN) để thu được 4-nitrophenyl (*trans-(2SR,3SR)*-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthal en-2-yl) carbonat (30,0 mg, 66,0 µmol) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO): δ 8,44 (d, 1H), 8,30 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 4H), 5,21 - 5,19 (m, 1H), 3,78 - 3,77 (m, 1H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 2H).

Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans*-(3RS,4RS)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)oxan-3-yl) carbonat

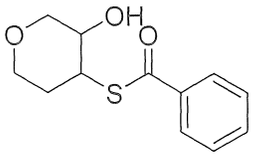


Bước 1: Tổng hợp 3,7-dioxabixyclo[4.1.0]heptan



Thêm từ từ từng phần axit 3-clobenzen-1-carboperoxoic (4,92 g, 1,2 đương lượng, 28,5 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3,6-dihydro-2H-pyran (2,0 g, 23,8 mmol) trong diclometan (20,0 mL) ở 0 °C và khuấy trong môi trường khí nitơ trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt khối phản ứng bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa, và tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước tiếp sau đó là dung dịch nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề 3,7-dioxabixyclo[4.1.0]heptan (1,00 g, 9,99 mmol) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 4,03 - 3,94 (m, 2H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,00 (m, 2H).

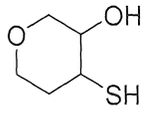
Bước 2: Tổng hợp Raxemic [trans-(3-hydroxytetrahydropyran-4-yl) sulfanyl](phenyl)metanon:



Thêm axit benzencarbothioic S (5,88 mL, 5 đương lượng, 49,9 mmol) tiếp sau đó là silandion (3,00 g, 5 đương lượng, 49,9 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3,7-dioxabixyclo[4.1.0]heptan (1,00 g, 9,99 mmol) trong etoxyetan (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC, sau khi tiêu thụ hoàn toàn vật liệu ban đầu, dập tắt khối phản ứng bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa và sau đó chiết bằng etyl axetat (2 x 10 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan, lọc và sau đó làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc 0-30% : n-Hexan). Rửa giải hợp chất ở EtOAc 20%:n-Hexan. Thu thập các phân đoạn tinh khiết và làm bay hơi để thu được raxemic [*trans*-(3-hydroxytetrahydropyran-4-yl) sulfanyl](phenyl)metanon (2,0 g, 8,39 mmol).

LC-MS m/z tính cho $C_{12}H_{14}O_3S$; 238,3, tính được 239,1 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 17,2 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,55 (dd, J = 4,0 Hz, 4,0 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,28 - 3,24 (m, 1H), 3,22 - 3,18 (m, 1H), 3,01 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,36 -1,27 (m, 1H), 1,27 (s, 2H).

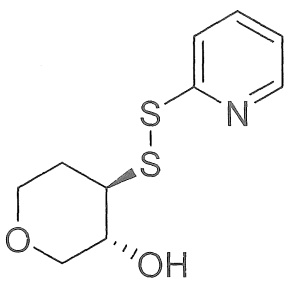
Bước 3: Tổng hợp Raxemic trans- 4-sulfanyloxan-3-ol

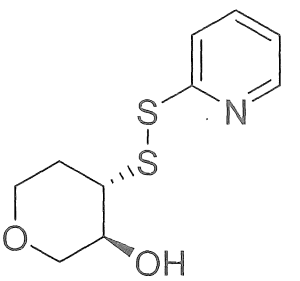


Thêm từ từ hydrazin hydrat (5,15 mL, 10 đương lượng, 105 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa raxemic [*trans*-3-hydroxytetrahydropyran-4-yl)sulfanyl](phenyl)metanon (2,50 g, 10,5 mmol) trong diclometan (25 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 1 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC, sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt khối phản ứng bằng HCl 1N để điều chỉnh độ pH đến 2-3. Tách hai

lớp và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulphat, lọc và làm bay hơi một phần và raxemic *trans*- 4-sulfanyltetrahydropyran-3-ol thô được sử dụng cho bước tiếp theo.

Bước 4: Tổng hợp trans-(3RS,4RS)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydropyran-3-ol và trans-(3SR,4SR)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydropyran-3-ol





Chất đồng phân 1 trans (2RS, 3RS) Chất đồng phân 2 trans (2SR, 3SR)

Thêm raxemic *trans*- 4-sulfanyltetrahydropyran-3-ol ol (1,41 g, 10,5 mmol) trong DCM vào dung dịch được khuấy chứa 2-(pyridin-2-yldisulfanyl)pyridin (1,85 g, 0,8 đương lượng, 8,41 mmol) trong metanol (40 mL) ở 0°C và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, làm bay hơi khối phản ứng đã hoàn thành dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh. Rửa giải sản phẩm trong EtOAc 20%:*n*-Hexan, thu thập các phân đoạn tinh khiết và làm bay hơi để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề 4-(pyridin-2-yldisulfanyl)oxan-3-ol (hỗn hợp raxemic). Tách các chất đồng phân bằng HPLC điều chế bất đối xứng.

Các điều kiện của HPLC điều chế bất đối xứng:

Cột : CHIRALPAK IA (250 mm X 20 mm X 5 mic)

Pha động : *n-Hexan* : IPA với DEA 0,1% (90:10)

Tốc độ dòng : 19 ml/phút

Tách các chất đồng phân và thu thập các phân đoạn tương ứng từ HPLC điều chế bất đối xứng. Kết hợp các phân đoạn và làm bay hơi để thu được các chất đồng phân tương ứng.

(Chất đồng phân 1- 350 mg, Chất đồng phân 2 - 350 mg) LC-MS m/z tính cho $C_{10}H_{13}NO_2S_2$; 243,34, tính được 244 $[M+H]^+$.

Chất đồng phân 1 (*trans*-(3RS,4RS)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydropyran-3-ol): ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,53 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 6,40 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 20,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,06 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 3H), 3,33 - 3,21 (m, 1H), 3,07 - 2,74 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H).

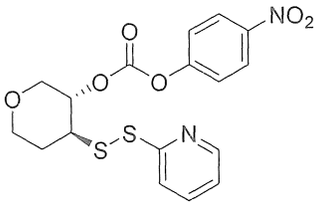
Chất đồng phân 2 (*trans*-(3SR,4SR)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydropyran-3-ol) ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,12 - 4,09 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3,53 - 3,47 (m, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 3,25 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 1,96 -1,42 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân được chỉ định tùy ý.

Bước 5: Tổng hợp 4-nitrophenyl (trans-(3RS,4RS)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl)carbonat

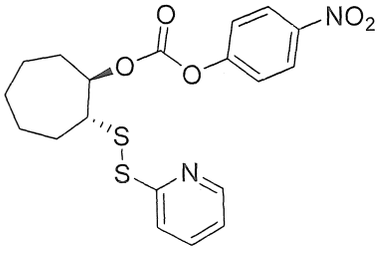
Thêm bis(4-nitrophenyl) carbonat (750 mg, 2 đương lượng, 2,47 mmol) và tiếp sau đó là di-isopropyletylramin (644 µL, 3 đương lượng, 3,70 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (*trans*-(3RS,4RS)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydropyran-3-ol) (300 mg, 1,23 mmol) trong DMF (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, cho khối phản ứng phân bố giữa nước và DCM. Tách lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh. Rửa giải hợp chất mong muốn ở EtOAc 25% : *n*-Hexan ở dạng hỗn hợp. Tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký cột pha đảo (10-60% là axit formic 0,1% trong nước/ ACN). Kết hợp các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn và làm bay hơi để thu được 4-nitrophenyl (*trans*-(3RS,4RS)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl)carbonat (270 mg, 0,66 mmol). LC-MS m/z tính cho $C_{17}H_{16}N_2O_6S_2$; 408,4, tính được 409,1 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,46 (d, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,64 - 7,52 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,25 (s, 1H).

Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans*-(3SR,4SR)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl) carbonat

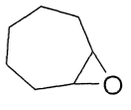


Thêm bis(4-nitrophenyl) carbonat (850 mg, 2 đương lượng, 2,79 mmol) tiếp sau đó là di-isopropyletylamin (730 µL, 3 đương lượng, 4,19 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (*trans*-(3SR,4SR)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydropyran-3-ol) (340 mg, 1,40 mmol) trong DMF (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi tiêu thụ hoàn toàn vật liệu ban đầu, cho hỗn hợp phản ứng này phân bố giữa nước và DCM. Tách lớp hữu cơ và rửa bằng dung dịch nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc 0-40% : *n*-Hexan). Rửa giải sản phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp và sau đó tinh chế lại bằng sắc ký cột pha đảo (10-50% là axit formic 0,1% trong nước/ ACN). Kết hợp các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn và làm bay hơi để thu được 4-nitrophenyl (*trans*-(3SR,4SR)-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl) carbonat (300 mg, 735 µmol). LC-MS m/z tính cho $C_{17}H_{16}N_2O_6S_2$; 408,4, tính được 409,1 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,46 (d, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,87 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 1H), 3,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 3,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,98 - 1,95 (m, 1H).

Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans*-(1RS,2RS)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl) xycloheptyl) carbonat

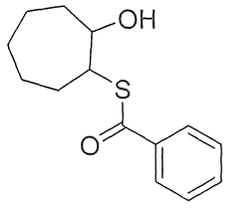


Bước 1: Tổng hợp 8-oxabixyclo[5.1.0]octan



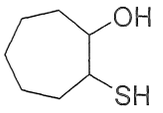
Thêm axit 3-clobenzen-1-carboperoxoic (2,15 g, 1,2 đương lượng, 12,5 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa xyclohepten (1,0 g, 10,4 mmol) trong diclometan (10 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 0 °C trong 1 giờ và sau đó trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt từ từ hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước và khuấy mạnh hỗn hợp này trong khoảng 30 phút. Tách hai lớp, làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất lỏng không màu (700 mg, 6,24 mmol). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,07 (s, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 4H), 1,60 - 1,43 (m, 4H), 1,21 - 1,17(m, 2H).

Bước 2: Tổng hợp Raxemic [trans-(2-hydroxyxycloheptyl)sulfanyl](phenyl)metanon



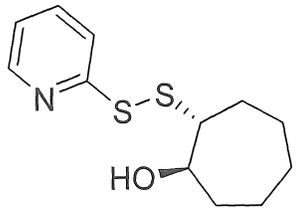
Thêm axit benzencarbothioic S (4,72 mL, 1,5 đương lượng, 40,1 mmol), tiếp sau đó là 2-metylpropan-2-amin clorua (293 mg, 0,1 đương lượng, 2,67 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 8-oxabixyclo[5.1.0]octan (3,00 g, 26,7 mmol) trong toluen (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 50 °C trong 16 giờ (Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC). Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và sau đó chiết bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh. Rửa giải sản phẩm mong muốn trong EtOAc 20%:*n*-Hexan, thu thập các phân đoạn tinh khiết và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề raxemic [*trans*-(2-hydroxyxycloheptyl)sulfanyl](phenyl)metanon (3,0 g, 12,0 mmol). LC-MS m/z tính cho $C_{14}H_{18}O_2S$;250,4, ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,4 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,88 - 3,85 (m, 1H), 3,81 - 3,77 (m, 1H), 2,09 - 2,05 (m, 1H), 2,04 - 1,62 (m, 8H), 1,55 - 1,53 (m, 2H).

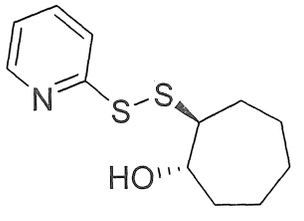
Bước 3: Tổng hợp Raxemic trans-4-sulfanylxycloheptan-3-ol



Thêm 1,4-disulfanylbutan-2,3-diol (173 mg, 0,1 đương lượng, 1,12 mmol), tiếp sau đó là hydrazin hydrat (1,37 mL, 2,5 đương lượng, 28,0 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa raxemic [*trans*-(2-hydroxyxycloheptyl)sulfanyl](phenyl)metanon (2,80 g, 11,2 mmol) trong diclometan (25 mL) ở nhiệt độ trong phòng, trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ (Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC). Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng HCl 1N và chiết bằng DCM (2 x 30 ml). Kết hợp các lớp hữu cơ và làm khô trên natri sulfat, lọc, làm bay hơi một phần lớp hữu cơ và sử dụng raxemic *trans*-4-sulfanylxycloheptan-3-ol thô trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 4: Tổng hợp trans-(1RS, 2RS)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xycloheptan-1-oland trans-(1SR, 2SR)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xycloheptan-1-ol





Chất đồng phân 1 trans (1RS, 2RS) Chất đồng phân 2 trans (1SR, 2SR)

Thêm raxemic *trans*-4-sulfanylxycloheptan-3-ol (1,64 g, 11,2 mmol) trong DCM vào dung dịch được khuấy chứa 2-(pyridin-2-yldisulfanyl)pyridin (1,73 g, 0,7 đương lượng, 7,85 mmol) trong metanol (25 mL) trong môi trường khí nitơ ở 0 °C và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC và LCMS và làm bay hơi khối phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh và rửa giải sản phẩm mong muốn trong EtOAc 20%:n-Hexan. Khi thu thập sản phẩm này ở dạng hỗn hợp, tinh chế lại sản phẩm này bằng sắc ký cột pha đảo (10-50% là axit formic 0,1% trong nước : axetonitril) để thu được raxemic *trans*-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xycloheptan-1-ol (1,5 g, 52%) (Hỗn hợp raxemic). Tách các chất đồng phân bằng HPLC điều chế bất đối xứng.

(Chất đồng phân-1: 550 mg, Chất đồng phân-2: 550 mg).

Các điều kiện của HPLC điều chế bất đối xứng:

Cột : CHIRALPAK IA (250 mm X 20 mm X 5 mic)

Pha động : *n-Hexan* : IPA với DEA 0,1% (90:10)

Tốc độ dòng : 19 ml/phút

Tách các chất đồng phân và thu thập các phân đoạn tương ứng từ HPLC điều chế bất đối xứng. Làm bay hơi các phân đoạn riêng biệt, để thu được các chất đồng phân tương ứng.

Chất đồng phân 1 (*trans*-(1RS, 2RS)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xycloheptan-1-ol):

LC-MS m/z tính cho $C_{12}H_{17}NOS_2$; 255,4, tính được 256,2 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 8,49 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,75 - 2,73 (m, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 4H), 1,57 - 1,25 (m, 4H).

Chất đồng phân 2 (*trans*-(1SR, 2SR)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xycloheptan-1-ol):

LC-MS m/z tính cho $C_{12}H_{17}NOS_2$; 255,4, tính được 256,2 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,50 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,53 - 3,49 (m, 1H), 2,77 - 2,72 (m, 1H), 2,11 - 2,08 (m, 1H), 2,00 - 1,96 (m, 1H), 1,84 - 1,67 (m, 4H), 1,59 - 1,45 (m, 4H).

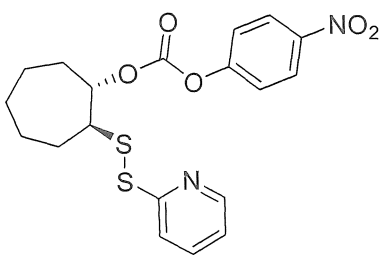
Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân được chỉ định tùy ý.

Bước 5: Tổng hợp 4-nitrophenyl (trans-(1RS,2RS)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl) xycloheptyl) carbonat

Thêm bis(4-nitrophenyl) carbonat (1,49 g, 2,5 đương lượng, 4,89 mmol) tiếp sau đó là diisopropyletylamin (1,02 mL, 3 đương lượng, 5,87 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *trans*-(1RS, 2RS)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xycloheptan-1-ol (500 mg, 1,96 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, cho hỗn hợp phản ứng này phân bố giữa nước và DCM. Tách hai lớp và rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh. Rửa giải sản phẩm mong muốn này trong EtOAc 23% : n-Hexan dưới dạng hỗn hợp. Tinh chế lại hỗn hợp này bằng sắc ký cột pha đảo (10-60% là axit formic 0,1% trong nước/ ACN) để thu được

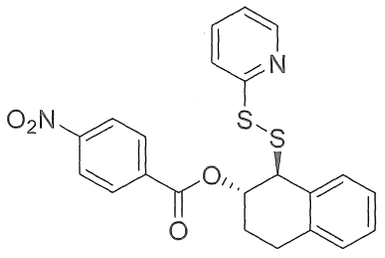
sản phẩm nêu ở tiêu đề 4-nitrophenyl (*trans*-(1RS,2RS)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl) xycloheptyl) carbonat (450 mg, 1,07 mmol)). LC-MS m/z tính cho $C_{19}H_{20}N_2O_5S_2$; 420,5, tính được 421,3 $[M+H]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,45 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,04 - 5,03 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,72 - 1,63 (m, 4H), 1,54 - 1,49 (m, 2H).

Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans*-(1SR,2SR)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl) xycloheptyl) carbonat

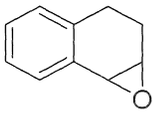


Thêm bis(4-nitrophenyl) carbonat (1,73 g, 2,5 đương lượng, 5,68 mmol) tiếp sau đó là di-isopropyletylamin (1,38 mL, 3,5 đương lượng, 7,95 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *trans*-(1SR,2SR)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xycloheptan-1-ol (580 mg, 2,27 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, kiểm soát phản ứng bằng TLC, cho hỗn hợp phản ứng này phân bố giữa nước và DCM. Tách hai lớp và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh. Rửa giải sản phẩm mong muốn này trong EtOAc 23 - 25% : n-Hexan dưới dạng hỗn hợp . Tinh chế lại sản phẩm bằng sắc ký cột pha đảo (10-60% là axit formic 0,1% trong nước/ ACN) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề 4-nitrophenyl (*trans*-(1SR,2SR)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl) xycloheptyl) carbonat (450 mg, 1,07 mmol)). LC-MS m/z tính cho $C_{19}H_{20}N_2O_5S_2$; 420,5, tính được 421,3 $[M+H]^+$; 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,46 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,04 - 5,03 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,12 - 2 ,00 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 3H),1,63 - 1,49 (m, 6H).

Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans*-(1RS,2RS)-1-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl) carbonat

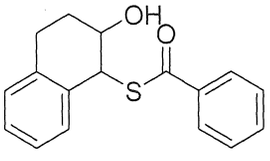


Bước 1: Tổng hợp 1aH,2H,3H,7bH-naphtho[1,2-b]oxiren



Thêm dung dịch bão hòa chứa natri hydro cacbonat bão hòa (75 mL) vào dung dịch được khuấy chứa 1,2-dihydronaphtalen (2,0 g, 15,4 mmol) trong diclometan (75 mL). Làm nguội hỗn hợp đến 0°C. Thêm từng phần axit 3-clobenzen-1-carboperoxoic (5,30 g, 2 đương lượng, 30,7 mmol) vào hỗn hợp này trong khoảng thời gian là 30 phút. Sau khi bổ sung, để khối phản ứng trong điều kiện khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Kiểm soát phản ứng bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, tách hai lớp và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được 1aH,2H,3H,7bH-naphtho[1,2-b]oxiren (2,77 g). Hợp chất thô thu được được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

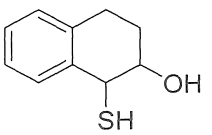
Bước 2: Tổng hợp raxemic [trans-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)sulfanyl] (phenyl) metanon



Thêm từng giọt silandion (4,50 g, 74,9 mmol) và axit benzencarbothioic S (9,06 mL, 5 đương lượng, 77,0 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 1aH,2H,3H,7bH-naphtho[1,2-b]oxiren (2,25 g, 15,4 mmol) trong etoxyetan (20 mL). Để hỗn hợp này trong điều kiện khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch natri carbonat bão hòa (25 mL) và chiết bằng etyl axetat (2 x 20mL).

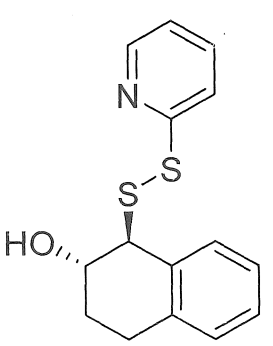
Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước, nước muối và làm khô trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được raxemic [*trans*-(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)sulfanyl] (phenyl) metanon dưới dạng dung dịch có màu vàng (1,57 mg, 35,87%)

Bước 3: Tổng hợp Raxemic trans-1-sulfanyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol

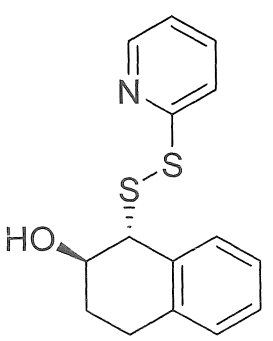


Thêm (2R,3R)-1,4-disulfanylbutan-2,3-diol (144 mg, 0,19 đương lượng, 935 µmol) và hydrazin hydrat (60,4 µL, 0,25 đương lượng, 1,23 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa raxemic *trans*-[(2-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)sulfanyl](phenyl)metanon (1,40 g, 4,92 mmol) trong diclometan (25,0 mL). Khuấy khối phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Kiểm soát phản ứng bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch HCl (pH=1~2). Tách lớp DCM và làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được raxemic *trans*-1-sulfanyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol được dùng cho bước tiếp theo.

Bước 4: Tổng hợp trans-(1RS,2RS)-1-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol và trans-(1SR,2SR)-1-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol



Chất đồng phân 1 trans (1RS, 2RS)



Chất đồng phân 2 trans (1SR, 2SR)

Dung dịch được khuấy chứa 2-(pyridin-2-yldisulfanyl)pyridin (867 mg, 0,8 đương lượng, 3,94 mmol) trong metanol (5 mL) ở 0°C. Thêm từng giọt raxemic *trans*-1-sulfanyl-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol trong DCM thu được ở bước trước đó vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Kiểm soát phản ứng bằng LCMS và TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô khối phản ứng dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được raxemic 1-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol dưới dạng dầu màu vàng, chất này được tinh chế thêm bằng sắc ký cột pha đảo để thu được dầu không màu (380 mg, 26,69%). Tách sản phẩm raxemic thu được bằng sắc bất đối xứng để thu được Chất đồng phân-1: 130 mg; Chất đồng phân-2: 190 mg.

Điều kiện điều chế:

Cột : CHIRALPAK IA (250 mm X 420 mm X 5 mic)

Pha động : *n-Hexan* : Etanol với DEA 0,1% (50:50)

Tốc độ dòng : 19 ml/phút

Chất đồng phân-1(*trans-(1RS,2RS)-1-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol):*

LC-MS m/z tính cho $C_{15}H_{15}NOS_2$; 289,4, tính được 290,1 $[M+H]^+$; 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,07(d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,61 - 7,57(m, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,36 - 7,34 (m, 1H), 7,18-7,13 (m, 3H), 4,98 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,91-2,80 (m, 1H).

Chất đồng phân-2(*trans-(1SR,2SR)-1-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol)*

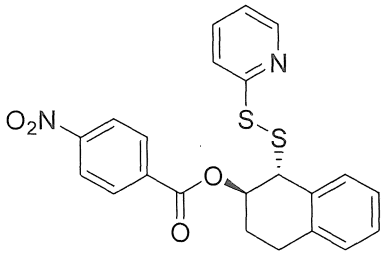
LC-MS m/z tính cho $C_{15}H_{15}NOS_2$; 289,4, tính được 290,1 $[M+H]^+$; 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,37(d, J=8,4 Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 3H), 7,08 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 2,89 (d, J=4,8 Hz, 2H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H).

Hóa học lập thể tuyệt đối của các chất đồng phân được chỉ định tùy ý.

Bước 5. Tổng hợp 4-nitrophenyl (trans-(1RS,2RS)-1-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl) carbonat

Thêm từng giọt bis(4-nitrophenyl) carbonat (447 mg, 2,5 đương lượng, 1,47 mmol) tiếp sau đó là diisopropyletylamin (307 µL, 3 đương lượng, 1,76 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *trans*-(1RS,2RS)-1-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (170 mg, 587 µmol) trong N,N-dimetylformamit (2,50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ trong ống đậy kín. Kiểm soát phản ứng bằng TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành phản ứng, cho khối phản ứng phân bố giữa nước (5 mL) và DCM (5 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô, chất được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EA 0-40% trong hexan) và cũng tinh chế lại bằng sắc ký cột pha đảo (10-70% là axit formic 0,1% trong nước/ ACN) để thu được 4-nitrophenyl (*trans*-(1RS,2RS)-1-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl) carbonat (70,0 mg, 154 µmol) dưới dạng chất rắn dính không màu (70 mg, 26,22%). LC-MS m/z tính cho $C_{22}H_{18}N_2O_4S_2$; 454,5 tính được 455,3 $[M+H]^+$; 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,73(d, J=20,4 Hz, 1H), 8,22(d, J=8,4 Hz, 2H), 7,67(s, 2H), 7,50(m, 1H), 7,32(d, J=8,4 Hz, 2H), 7,25-7,16(m, 4H), 5,51(s, 1H), 4,52(s, 1H), 3,01-2,85(m, 2H), 2,63(m, 1H), 2,26-2,22(m, 1H).

Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans*-(1SR,2SR)-1-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl) carbonat

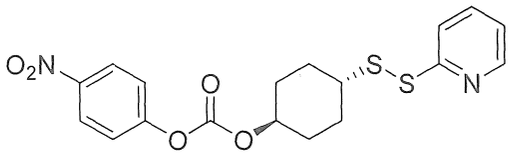


Thêm từng giọt bis(4-nitrophenyl) carbonat (315 mg, 2,5 đương lượng, 1,04 mmol) tiếp sau đó là diisopropyletylamin (217 µL, 3 đương lượng, 1,24 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *trans*-(1SR,2SR)-1-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (120 mg, 415 µmol) trong N,N-dimetylformamit (1,50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ trong ống đậy kín. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành phản ứng, cho khối phản ứng phân bố giữa nước (5 mL) và DCM (5 mL), làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô,

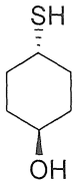
hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EA 0-40% trong hexan) và cũng tinh chế lại bằng sắc ký cột pha đảo (10-70% là axit formic 0,1% trong nước/ ACN) để thu được 4-nitrophenyl (*trans*-(1SR,2SR)-1-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl) carbonat (65,0 mg, 143 µmol)) dưới dạng chất rắn dính không màu (65mg, 34,49%).

LC-MS m/z tính cho $C_{22}H_{18}N_2O_4S_2$; 454,5 tính được 455,3 $[M+H]^+$; 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55(m, 1H), 8,22(d, J=7,6 Hz, 2H), 7,69(s, 2H), 7,51(m, 1H), 7,32(d, J=7,6 Hz, 2H), 7,25-7,16(m, 4H), 5,51(s, 1H), 4,52(s, 1H), 3,01-2,86(m, 2H), 2,62(m, 1H), 2,26(m, 1H).

Tổng hợp 4-nitrophenyl (*trans*-4-(pyridin-2-yldisulfanyll)xyclohexyl) carbonat

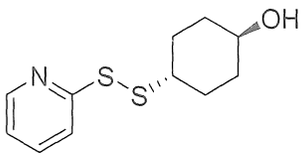


Bước 1: Tổng hợp trans-4-mercaptoxyclohexan-1-ol



Thêm axit 4-metylbenzen-1-sulfonic (2,63 g, 1,5 đương lượng, 15,3 mmol), thioure (1,16 g, 1,5 đương lượng, 15,3 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 7-oxabixyclo[2.2.1]heptan (1,00 g, 10,2 mmol) trong etanol (10 mL) và gia nhiệt khối phản ứng đến 80 °C trong 24 giờ. Sau đó, làm nguội khối phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm dung dịch natri hydroxit 50% trong nước (1,30 g, 3,2 đương lượng, 32,6 mmol) vào khối phản ứng và gia nhiệt ở 100 °C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, làm nguội khối phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, cô dưới áp suất giảm và axit hóa bằng dung dịch H_2SO_4 10%. Sau đó, chiết khối phản ứng bằng DCM và sử dụng cho bước tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp trans-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexan-1-ol

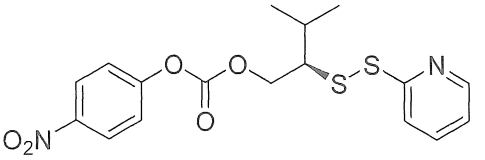


Thêm lớp hữu cơ từ (bước 1) 4-sulfanylxyclohexan-1-ol (1,20 g, 9,08 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-(pyridin-2-yldisulfanyl)pyridin (1,60 g, 0,8 đương lượng, 7,26 mmol) trong metanol (10,0 mL) ở 0 °C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, để khối phản ứng trong điều kiện khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô khối phản ứng và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (bằng cách sử dụng EtOAc 0-40% : *n*-Hexan) để thu được sản phẩm mong muốn. Tinh chế lại sản phẩm bằng sắc ký cột pha đảo bằng cách sử dụng axit formic 0,1% và ACN. Thu thập các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (1,60 g, hiệu suất 73%). LC-MS m/z tính cho $C_{11}H_{15}NOS_2$, 241; tính được 242 [M+H] +.

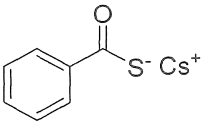
Bước 3: Tổng hợp 4-nitrophenyl (trans-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexyl) carbonat

Thêm bis(4-nitrophenyl) carbonat (907 mg, 1,8 đương lượng, 2,98 mmol), etylbis(propan-2-yl)amin (892 µL, 3 đương lượng, 4,97 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa trans-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexan-1-ol (400 mg, 1,66 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 mL) trong môi trường khí nitơ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC. Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt khối phản ứng bằng nước (15 mL) và chiết bằng DCM (3 x 10 mL). Tách hai lớp và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước sau đó là dung dịch nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc 0-30% : *n*-Hexan). Tinh chế lại sản phẩm bằng sắc ký cột pha đảo bằng cách sử dụng axit formic 0,1% và ACN. Thu thập các phân đoạn chứa sản phẩm mong muốn và cô dưới áp suất giảm để thu được
4-nitrophenyl (*trans*-4-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexyl) carbonat dưới dạng dầu màu vàng (0,3 g, hiệu suất 73%). LC-MS m/z tính cho $C_{18}H_{18}N_2O_5S_2$, 407; tính được 407 [M+H] +; ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49 - 8,42 (m, 1H), 8,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 4H), 1,68 - 1,50 (m, 4H).

Tổng hợp (2R)-3-metyl-2-(pyridin-2-yldisulfanyl) butyl 4-nitrophenyl carbonat

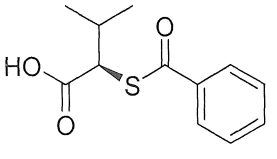


Bước 1. Tổng hợp xesi benzoylsulfanit



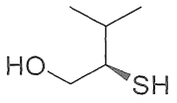
Thêm từng phần xesi carbonat (7,72 g, 1,1 đương lượng, 39,8 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit benzencarbothioic S (5,00 g, 36,2 mmol) trong metanol (40,0 mL) trong 10-15 phút, trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (như được đánh giá bằng TLC), cô hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn rắn bằng 10 mL axeton và lọc ra chất rắn màu trắng (CsHCO3). Lặp lại quá trình này hai lần để chắc rằng toàn bộ CsHCO3 được loại bỏ. Sau đó cô axeton để thu được xesi benzoylsulfanit (9,50 g, 35,2 mmol) dưới dạng chất rắn không màu. ^{1}HNMR (400 MHz, CD3OD): δ 8,08 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 3H).

Bước 2. Tổng hợp axit (2R)-2-(benzoylsulfanyl)-3-metylbutanoic



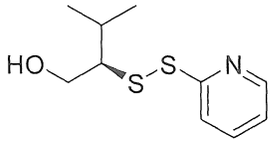
Thêm xesi benzoylsulfanit (2,98 g, 11,0 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (2S)-2-brom-3-metylbutanoic (2,00 g, 11,0 mmol) trong N,N-dimetylformamit (14,0 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC, sau khi hoàn thành phản ứng, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng di etyl ete (3 x 15 mL) và rửa bằng nước (3 x 15 mL). Tách lớp ete, làm khô trên natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Tái kết tinh phần cặn thu được từ các *n-hexan* để thu được axit (2R)-2-(benzoylsulfanyl)-3-metylbutanoic (2,50 g, 10,5 mmol) dưới dạng hợp chất dầu. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12,93 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 1,01 – 0,89 (m, 6H).

Bước 3. Tổng hợp (2R)-3-metyl-2-sulfanylbutan-1-ol



Thêm từng giọt lithi nhôm hydrua (52,5 mL, 5 đương lượng, 52,5 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (2R)-2-(benzoylsulfanyl)-3-metylbutanoic (2,50 g, 10,5 mmol) trong etoxyetan (50,0 mL) ở 0 °C trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung hoàn toàn, bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC. Sau khi bổ sung hoàn toàn nguyên liệu ban đầu, làm nguội hỗn hợp phản ứng này trong bể nước đá và dập tắt bằng HCl 1,0 N (30 mL) ở 0°C. Chiết hỗn hợp phản ứng này bằng DCM (20 mL) và rửa nguyên liệu dạng gel còn lại từ phản ứng khử LAH bằng dietyl ete (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên natri sulfat, lọc và thực hiện bước tiếp theo.

Bước 4. Tổng hợp (2R)-3-metyl-2-(pyridin-2-yldisulfanyl) butan-1-ol



Thêm 2-(pyridin-2-yldisulfanyl)pyridin (1,76 g, 0,8 đương lượng, 7,99 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (2R)-3-metyl-2-sulfanylbutan-1-ol (1,20 g, 9,98 mmol) trong MeOH (5 mL) trong môi trường khí nitơ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC và LC-MS. Sau khi hoàn thành phản ứng, cô khối phản ứng, và sau đó chiết bằng DCM. Tách hai lớp và rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước tiếp sau đó là nước muối và làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh silica gel (bằng cách sử dụng cột 12 g), được rửa giải trong EtOAc 50% : *n*-Hexan và cũng tinh chế lại bằng sắc ký cột pha đảo (10-20% là axit formic 0,1% trong nước/ Axetonitril). Thu gom các phân đoạn chứa sản phẩm và làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề. Tinh chế lại sản phẩm bằng HPLC điều chế.

Điều kiện của HPLC điều chế:

Cột : X-BridgeC-18 (250mm X 4,6mm X 5mic)

Pha động(A) : amoniac 0,1% trong nước

Pha động(B) : Axetonitril

Tốc độ dòng : 19 ml/phút

Gradien B: 0/10,12/60,22/95,25/95,27/10,30/10

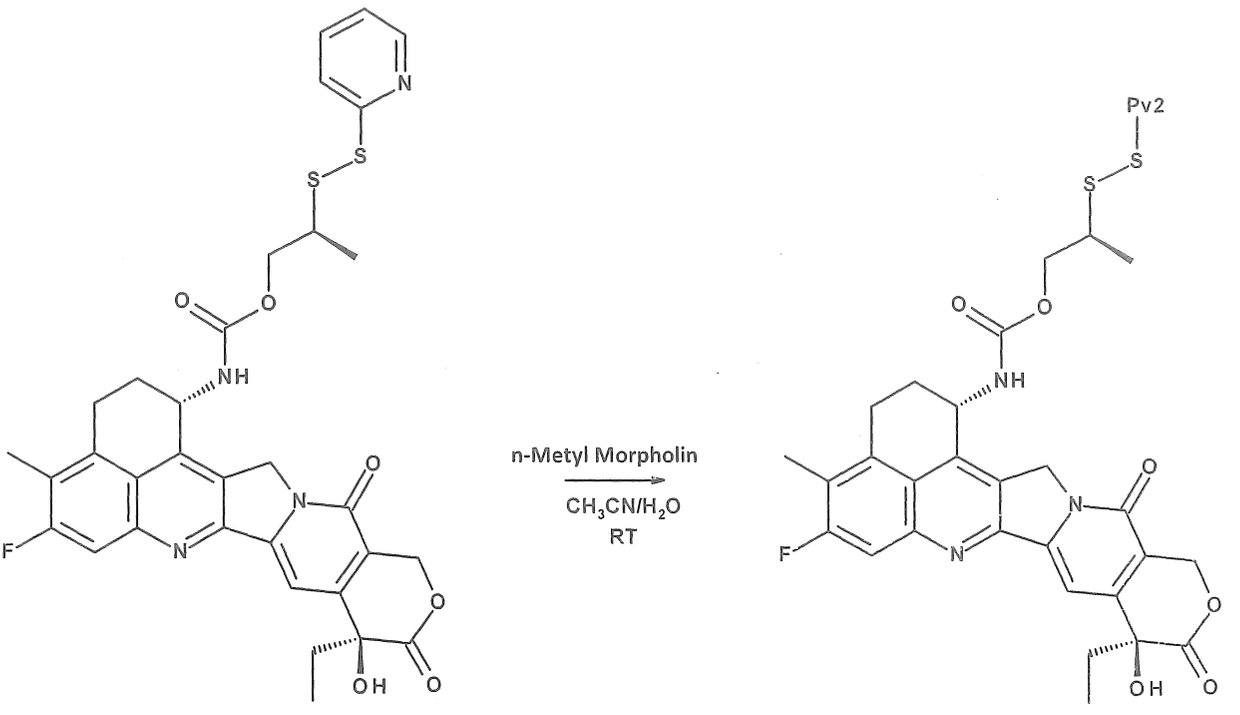
Kết hợp các phân đoạn được thu từ HPLC điều chế và làm bay hơi để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề 3-(pyridin-2-yldisulfanyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-ol (350 mg, 1,21 mmol) dưới dạng chất lỏng màu vàng. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,49 (d, *J* = 4 Hz,1H), 7,55 - 7,54 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = *8,4* Hz,1H), 7,13 (t, *J* = 6,4Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,66 – 3,60 (m, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,10 - 1,01 (m, 7H).

Bước 5. Tổng hợp (2R)-3-metyl-2-(pyridin-2-yldisulfanyl) butyl 4-nitrophenyl carbonat

Thêm bis(4-nitrophenyl) carbonat (2,12 g, 2 đương lượng, 6,98 mmol) tiếp sau đó là diisopropyletylamrin (1,82 mL, 3 đương lượng, 10,5 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (2R)-3-metyl-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-1-ol (800 mg, 3,49 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2,50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, cho khối phản ứng phân bố giữa nước và DCM. Tách hai lớp và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (EtOAc 0-40% : *n*-Hexan). Tinh chế lại sản phẩm bằng sắc ký pha đảo (10-70% là axit formic 0,1% trong nước/ ACN) để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề (2R)-3-methryl-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)butyl 4-nitrophenyl carbonat (600 mg, 1,52 mmol) dưới dạng gôm không màu. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,45 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = *9,2* Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz,1H), 7,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = *9,2* Hz, 2H), 7,08 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 3,08 (q, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,14 - 1,06 (m, 6H).

Từ bước 2, quy trình tương tự được thực hiện để tổng hợp chất (2S)-3-metyl-2-(pyridin-2-yldisulfanyl) butyl 4-nitrophenyl carbonat bằng cách sử dụng axit (2R)-2-brom-3-metylbutanoic.

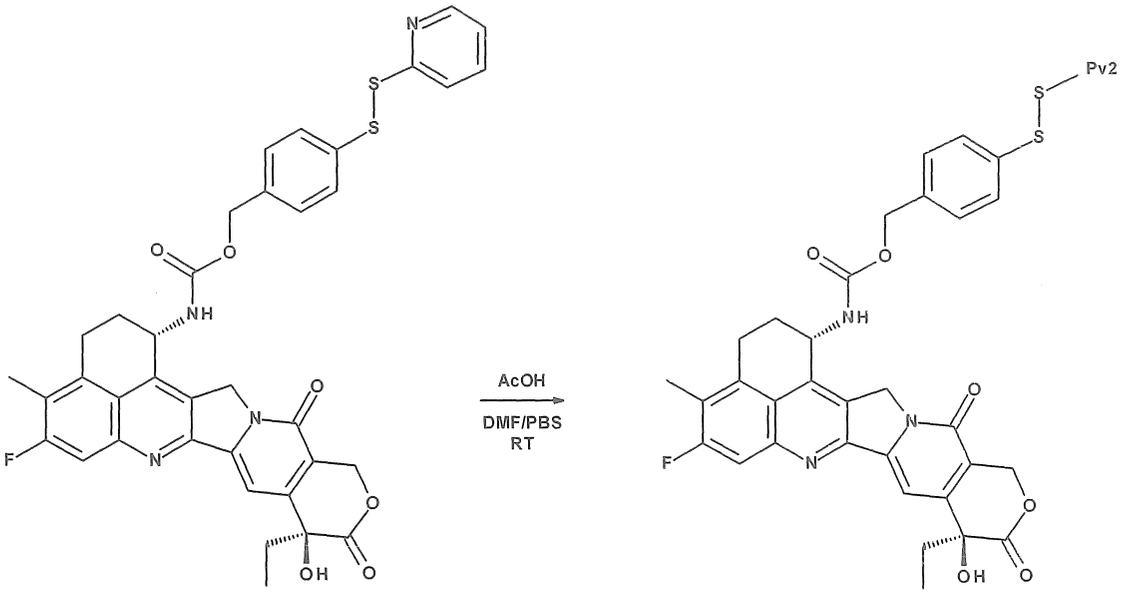
Tổng hợp hợp chất Ví dụ 2 từ Chất trung gian III-2



Thêm 1 mL CH_3CN và 0,5 mL nước vào trong lọ chứa Pv2 (25,0 mg, 0,061 mmol; ở dạng chất rắn chảy tự do), [(2S)-2-(2-pyridyldisulfanyl)propyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (6,03 mg, 0,091 mmol). Thêm N-Metyl morpholin (22,7 mg, 0,224 mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, CH_3CN 20-85%/H2O +TFA 0,05%, 15 phút) để thu được sản phẩm mong muốn (13,0 mg, hiệu suất: 47,0%).

Các hợp chất của Ví dụ 1 và ví dụ 3-9 (xem Bảng 4 bên dưới) được tổng hợp tương tự như hợp chất của Ví dụ 2, tương ứng từ Chất trung gian III-1 và chất trung gian từ III-3 đến III-9.

Tổng hợp hợp chất của Ví dụ 10 từ Chất trung gian XVI-1

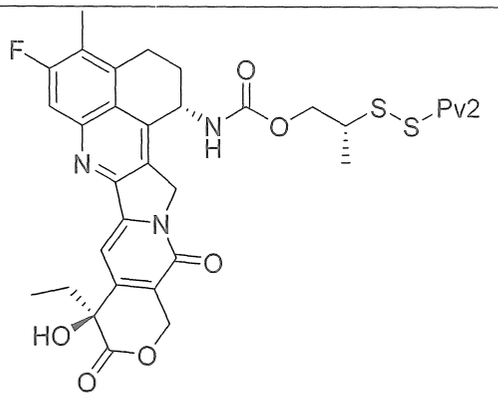
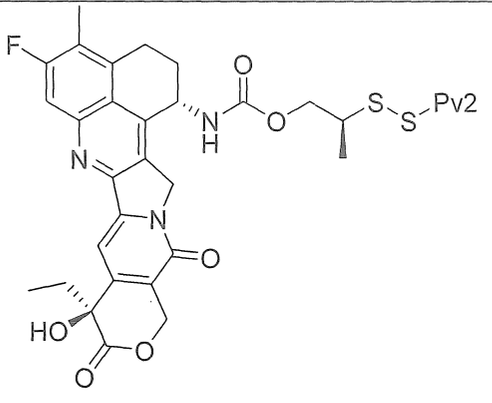
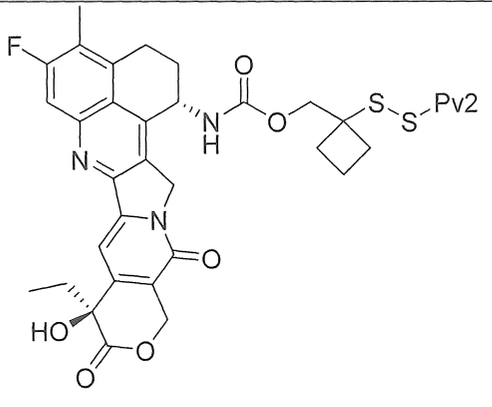
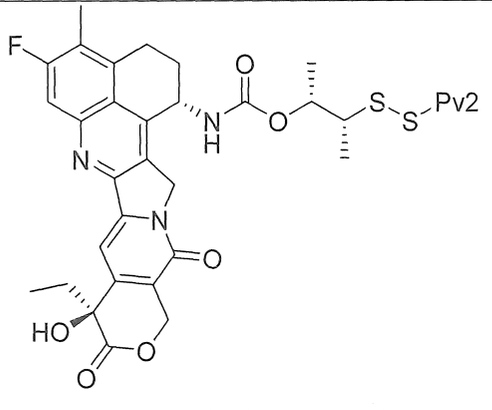


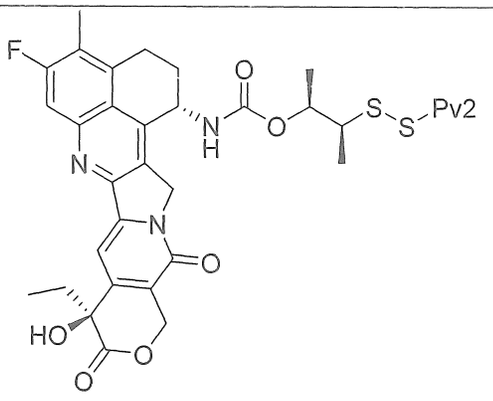
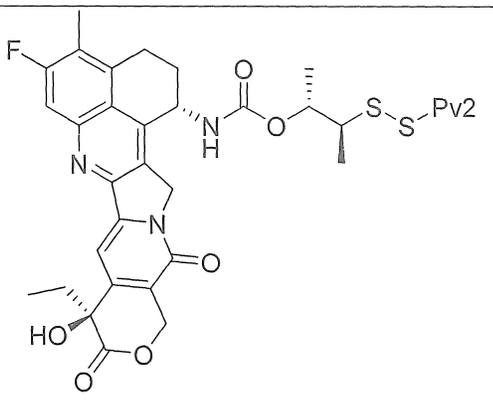
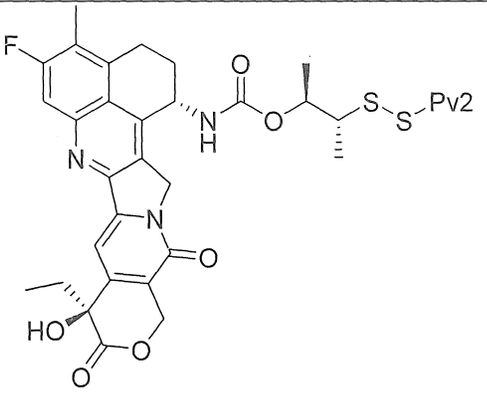
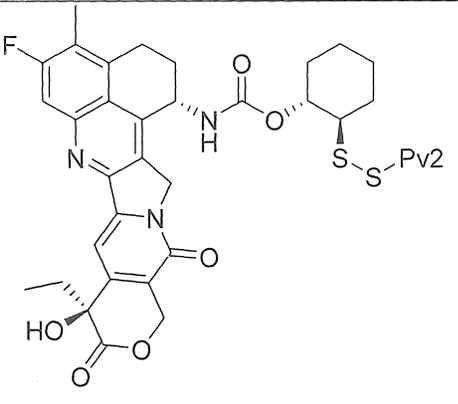
Khử khí DMF và PBS bằng cách sử dụng dòng khí N_2 trong 30 phút. Trong một lọ riêng biệt có chứa Pv2 (25,0 mg, 0,061 mmol; ở dạng chất rắn chảy tự do), [4-(2-pyridyldisulfanyl)phenyl]metyl N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (6,5 mg, 0,09 mmol), 1,5 mL DMF và 0,5 mL PBS. Thêm CH_3CO_2H (0,0347 mL, 0,606 mmol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (PrepSlope_4 phút, CH_3CN 30-100%/H_2O+TFA 0,05%, 18 phút) để thu được sản phẩm mong muốn (3,0 mg, hiệu suất: 10,7%).

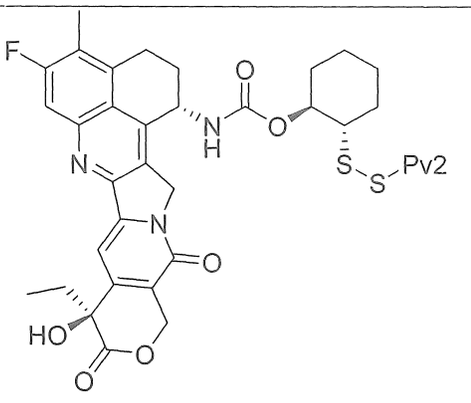
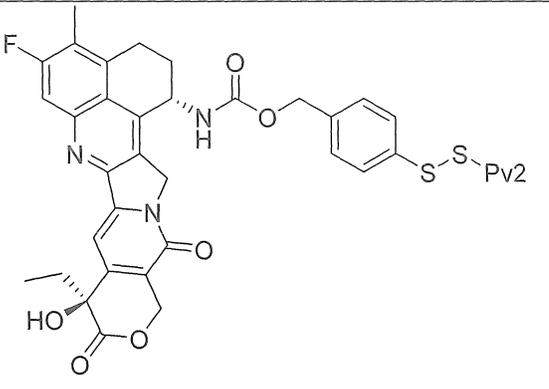
Các hợp chất theo sáng chế và dữ liệu phân tích được trình bày dưới đây.

Bảng 4. Hợp chất của ví dụ

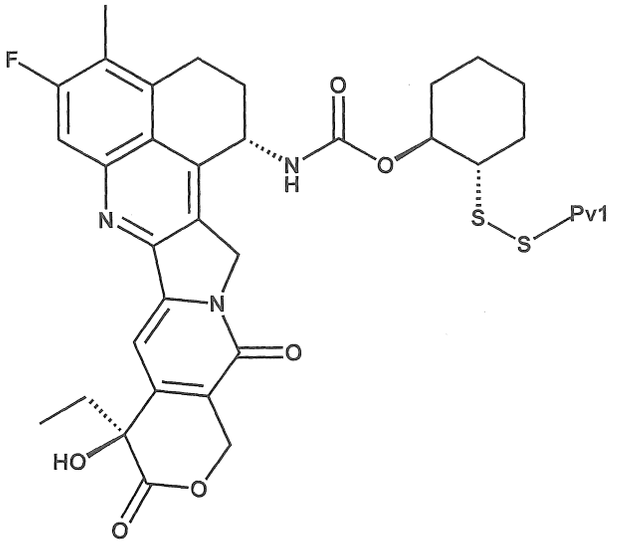
Ví dụ	Cấu trúc	MS A: Maldi-TOF (M+) B: ESI (m/z=3)	Cột %ACN/H_2O Thời gian chạy Thời gian lưu

1		B: 1521,3	A 2-95% 11 phút 7,4 phút
2		B: 1521,7	A 2-95% 11 phút 7,4 phút
3		B: 1530,6	A 2-95% 11 phút 7,5 phút
4		B: 1526,5	A 2-95% 11 phút 7,5 phút

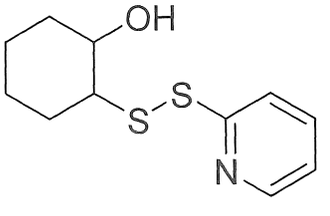
5		B: 1526,1	A 2-95% 11 phút 7,5 phút
6		B: 1525,8	A 2-95% 11 phút 7,4 phút
7		B: 1526,4	A 2-95% 11 phút 7,5 phút
8		B: 1534,8	A 2-95% 11 phút 7,6 phút

9		B: 1534,6	A 2-95% 11 phút 7,7 phút
10		B: 1537,6	A 2-95% 11 phút 7,5 phút

Ví dụ 11: Tổng hợp hợp chất 11



Bước 1. Tổng hợp 2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexan-1-ol

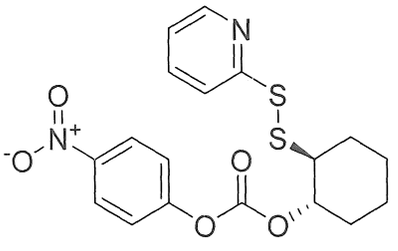


Thêm từng giọt (1-mercaptoxyclobutyl)metanol (11,4 g, 86,2 mmol) (đã khử khí bằng N_2) vào dung dịch chứa 1,2-di(pyridin-2-yl)disulfan (15,2 g, 68,9 mmol) trong

MeOH (đã khử khí bằng N_2) (30 mL) và khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N_2. Cô hỗn hợp phản ứng này đến khi khô trong chân không. Tinh chế nguyên liệu thô thu được bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng EtOAc 30%/các hexan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất lỏng màu vàng. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,54-8,53 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,75-1,74 (m, 2H), 1,61-1,60 (m, 1H), 1,42-1,24 (m, 4H).

Đưa hợp chất nêu ở tiêu đề vào điều kiện của HPLC điều chế bất đối xứng (Chiralpak IG : 250 mm x 20 mm x 5 mic; *n-Hexan* : IPA với dietylamin 0,1% (80:20); 19 ml/phút; 25 °C (Nhiệt độ trong phòng). (1R,2R)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexan-1-ol (4,5 g, 18,6 mmol) được rửa giải đầu tiên (thời gian lưu: 3,9 phút), tiếp sau đó là (1S,2S)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexan-1-ol (Thời gian lưu: 11,3 phút). Hóa học lập thể tuyệt đối đã được xác nhận bằng cách so sánh sản phẩm của Bước 2 với vật liệu bất đối xứng có hóa học lập thể tuyệt đối được báo cáo (xem Monaco, M. R.; J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 49, 16982-16985).

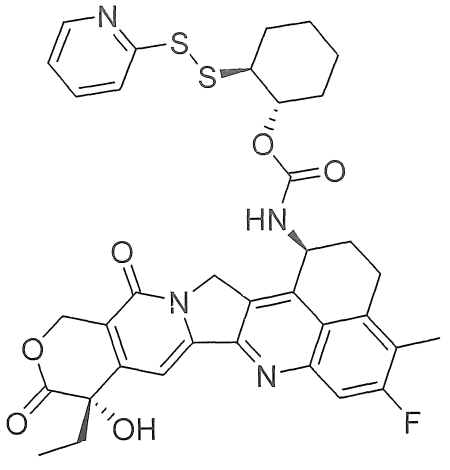
Bước 2. Tổng hợp 4-nitrophenyl ((1S,2S)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexyl) carbonat.



Thêm DIPEA (10,3 mL, 56,0 mmol) và bis(4-nitrophenyl) carbonat (11,35 g, 27,3 mmol) vào dung dịch chứa (1R,2R)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexan-1-ol (4,5 g, 18,6 mmol) trong DMF (90,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Đậy kín bình phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Kiểm soát tiến trình phản ứng bằng TLC (EtOAc 20%/các Hexan). Sau khi hoàn thành phản ứng, dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng nước (20,0 mL) và chiết bằng EtOAc (20,0 mL). Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng EtOAc 20-30%/các hexan để thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (5,0 g, hiệu

suất 66%). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,44 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61-7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,08-7,05 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,85-4,74 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,28 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,85-1,62 (m, 3H), 1,45-1,25 (m, 3H). LC-MS m/z tính cho: 406,7; tính được: 407,4 $[M+H]^+$.

Bước 3. Tổng hợp [(1S,2S)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclohexyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat.



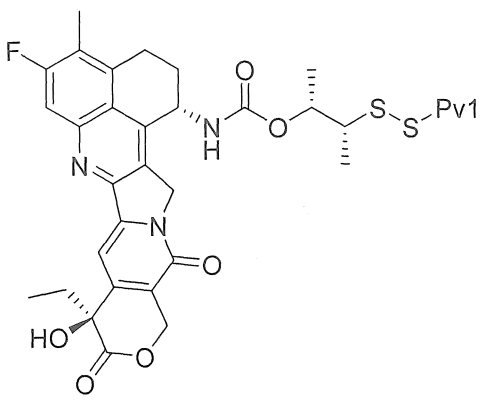
Thêm (1R,2R)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexan-1-ol (từ bước 2; 191 mg, 0,470 mmol), N,N-diisopropyletylamin (122 mg, 0,941 mmol) và DMAP (115 mg, 0,941 mmol) vào axit (10S,23S)-23-amin-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-5,9-dion metansulfonic (250 mg, 0,470 mmol) trong 10 mL DMF khô. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LC-MS chỉ ra rằng sản phẩm ghép cặp mong muốn đã hình thành. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng này với EtOAc, rửa bằng NH_4Cl trong nước bão hòa, H_2O, và nước muối. Hỗn hợp làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng MeOH 0-5%/diclometan để thu được 240 mg sản phẩm mong muốn ở hiệu suất 72,6% (240 mg).

Bước 4. Ghép cặp với Pv1 (Hợp chất 11)

Thêm Pv1 (275 mg, 0,0811 mmol), hợp chất của Bước 3 (74,1 mg, 0,105 mmol), axetonitril (10 mL) và nước (5 mL) vào trong lọ phản ứng. Thêm n-metylmorpholin (0,303 g, 0,0030 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LC-MS chỉ ra rằng sản phẩm ghép cặp mong muốn đã hình thành.

Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (axetonitril 20-85%/nước, axit axetic 0,5% trên cột Sunfire Prep C18 (10 µm, 50x150 mm), Thời gian lưu: 7,022 phút) để thu được 213 mg sản phẩm mong muốn ở hiệu suất 68% (213 mg). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1291,6

Ví dụ 12: Tổng hợp hợp chất 12



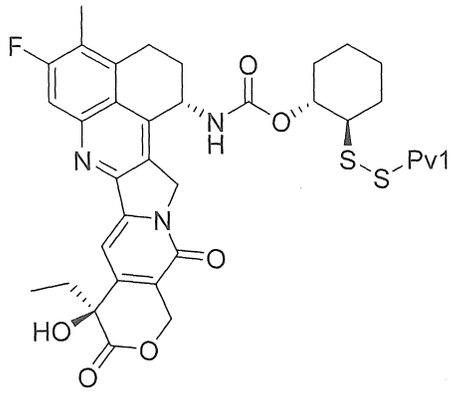
Bước 1. Tổng hợp [(1R,2R)-1-metyl-2-(2-pyridyldisulfanyl)propyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

Thêm [(1R,2R)-1-metyl-2-(2-pyridyldisulfanyl)propyl] (4-nitrophenyl) carbonat (19,7 mg, 0,470 mmol) (xem Quy trình tổng hợp chất II-4: 4-nitrophenyl((2R,3R)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)butan-2-yl) carbonat) vào hỗn hợp chứa 1-hydroxybenzotriazol hydrat (8,64 mg, 0,0564 mmol), sàng phân tử nghiền mịn cỡ 4 Å (50 mg), và axit (10S,23S)-23-amin-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-5,9-dion;metansulfonic (25,0 mg, 0,0470 mmol) và pyridin (0,0190 mL, 0,235 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng lọc hỗn hợp, và cô dung dịch. Sau đó tinh chế cặn bằng bằng sắc ký cột (MeOH 0-5%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (35,0 mg, 0,0517 mmol, hiệu suất: 110%).

Bước 2. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 12)

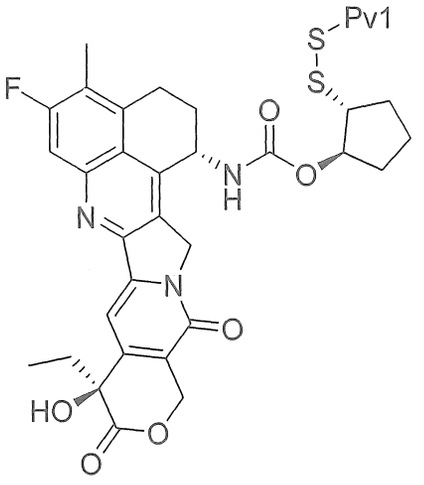
Cho peptit Pv1 (50,0 mg, 14,7e-5 mol), [(1R,2R)-1-metyl-2-(2-pyridyldisulfanyl)propyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,013 g, 1,92e-5 mol), 2 mL ACN và 1 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,060 mL, 0,000545 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-85%/H2O+TFA 0,05%, 13 phút; Thời gian lưu: 6,95 phút) để thu được Hợp chất 12 (0,0350 g, 9,10e-6 mol, hiệu suất: 61,8%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1281,9

Ví dụ 13: Tổng hợp hợp chất 13



Hợp chất 13 được thực hiện theo cách tương tự với Hợp chất 11, thay thế ((1*S*,2*S*)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexyl) carbonat bằng ((1*R*,2*R*)-2-(pyridin-2-yldisulfanyl)xyclohexyl) carbonat trong Bước 2. Cột Sunfire Prep C18 (10 µm, 50x150 mm) (axetonitril 20-85%/nước, axit axetic 0,5%); Thời gian lưu: 6,609 phút. ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1290,3

Ví dụ 14: Tổng hợp hợp chất 14



Bước 1. Tổng hợp (4-Nitrophenyl) [trans-(1RS,2RS)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclopentyl] carbonat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp theo phương pháp tổng hợp tương tự được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 11, bằng cách sử dụng chất đồng phân lập thể thứ nhất được rửa giải từ quá trình tách bằng sắc ký bất đối xứng của raxemic *trans*-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclopentyl được chỉ định là *trans*-(1*RS*,2*RS*)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclopentan-1-ol.

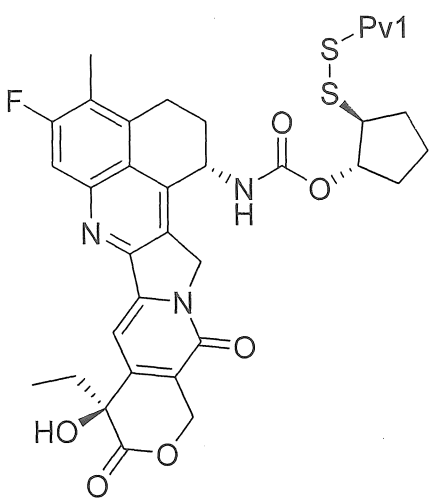
Bước 2. Tổng hợp [trans-(1RS,2RS)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclopentyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

Thêm N,N-diisopropyletylamin (35 µL, 0,188 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (50 mg, 0,0941 mmol), DMAP (23,0 mg, 0,188 mmol), và (4-nitrophenyl) [trans-(1RS,2RS)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclopentyl] carbonat (40,6 mg, 0,103 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-5%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (33,0 mg, 0,0479 mmol, hiệu suất: 50,9%).

Bước 3. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 14)

Cho peptit Pv1 (50,0 mg, 1,47e-5 mol), [*trans*-(1*RS*,2*RS*)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclopentyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,0124 g, 1,80e-5 mol), 2 mL ACN và 1 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,060 mL, 0,000545 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-90%/H2O+TFA 0,05%, 16 phút; Thời gian lưu: 6,761 phút) để thu được Hợp chất 14 (0,0360 g, 9,34e-6 mol, hiệu suất: 63,3%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1286,3.

Ví dụ 15: Tổng hợp hợp chất 15



Bước 1. Tổng hợp (4-nitrophenyl) [trans-(1SR,2SR)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclopentyl] carbonat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ chất đồng phân lập thể thứ hai được rửa giải từ quá trình tách bằng sắc ký bất đối xứng của raxemic *trans* -2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclopentyl, được chỉ định là *trans*-(1*SR*,2*SR*)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclopentan-1-ol, bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 11.

Bước 2. Tổng hợp [trans-(1SR,2SR)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclopentyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-

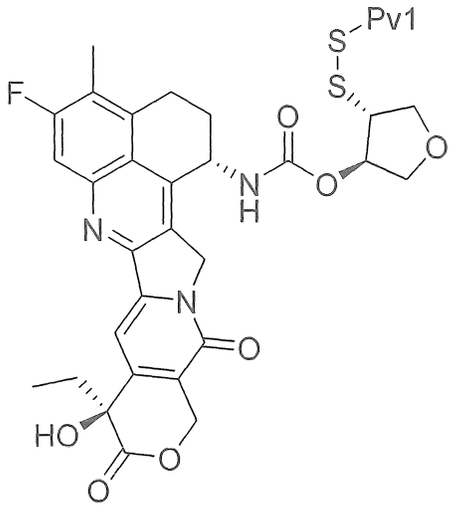
diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

Thêm N,N-diisopropyletylamin (35 µL, 0,188 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (50 mg, 0,0941 mmol), DMAP (23,0 mg, 0,188 mmol), và (4-nitrophenyl) [trans-(1SR,2SR)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclopentyl] carbonat (38,2 mg, 0,0974 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-5%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (29,0 mg, 0,0421 mmol, hiệu suất: 44,8%).

Bước 3. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 15)

Cho peptit Pv1 (50,0 mg, 1,47e-5 mol), *trans*-[(1SR,2SR)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xyclopentyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,0124 g, 1,80e-5 mol), 2 mL ACN và 1 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,060 mL, 0,000545 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-90%/H2O+TFA 0,05%, 16 phút; Thời gian lưu: 6,883 phút) để thu được hợp chất 15 (0,0280 g, 7,26e-6 mol, hiệu suất: 49,3%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1285,9.

Ví dụ 16: Tổng hợp hợp chất 16



Bước 1. Tổng hợp (4-nitrophenyl) [trans-(3RS,4RS)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-yl] carbonat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ chất đồng phân lập thể thứ nhất được rửa giải từ quá trình tách bằng sắc ký bất đối xứng của raxemic *trans*-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-ol, được chỉ định là *trans*-(3RS,4RS)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-ol, bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 11.

Bước 2. Tổng hợp [trans-(3RS,4RS)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

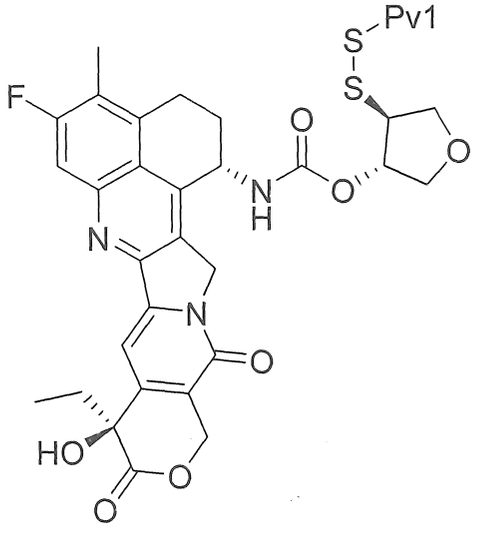
Thêm N,N-diisopropyletylamin (35 µL, 0,188 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (50 mg, 0,0941 mmol), DMAP (23,0 mg, 0,188 mmol), và (4-nitrophenyl) [*trans*-(3RS,4RS)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-yl] carbonat (38,2 mg, 0,0969 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng

sắc ký cột (MeOH 0-5%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (40,0 mg, 0,0579 mmol, hiệu suất: 61,6%).

Bước 3. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 16)

Cho peptit Pv1 (50,0 mg, 1,47e-5 mol), [*trans*-(3RS,4RS)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,0124 g, 1,80e-5 mol), 2 mL ACN và 1 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-Metylmorpholin (0,060 mL, 0,000545 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-80%/H2O+TFA 0,05%, 15 phút; Thời gian lưu: 6,633 phút) để thu được hợp chất 16 (0,0290 g, 7,52e-6 mol, hiệu suất: 51,0%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1286,4.

Ví dụ 17: Tổng hợp hợp chất 17



Bước 1. Tổng hợp (4-nitrophenyl) [trans-(3SR,4SR)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-yl] carbonat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ chất đồng phân lập thể thứ hai được rửa giải từ quá trình tách bằng sắc ký bất đối xứng của raxemic *trans*-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-ol, được chỉ định là *trans*-(3SR,4SR)-4-(2-

pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-ol, bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 11.

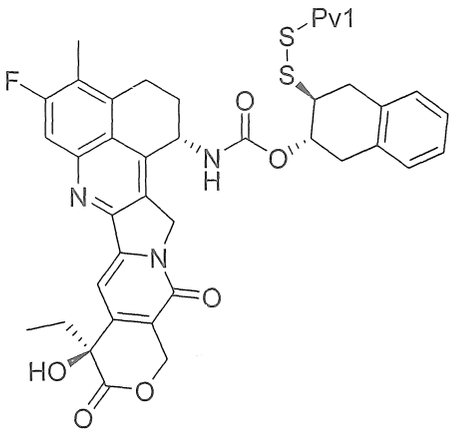
Bước 2. Tổng hợp [trans-(3SR,4SR)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

Thêm N,N-diisopropyletylamin (35 µL, 0,188 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (50 mg, 0,0941 mmol), DMAP (23,0 mg, 0,188 mmol), và (4-nitrophenyl) [*trans*-(3SR,4SR)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-yl] carbonat (38,2 mg, 0,0969 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-5%/DCM) để thu được [*trans*-(3SR,4SR)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (31,0 mg, 0,0449 mmol, hiệu suất: 47,7%).

Bước 3. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 17)

Cho peptit Pv1 (50,0 mg, 1,47e-5 mol), [*trans*-(3SR,4SR)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydrofuran-3-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,0124 g, 1,80e-5 mol), 2 mL ACN và 1 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,060 mL, 0,000545 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-85%/H2O+TFA 0,05%, 13 phút; Thời gian lưu: 6,670 phút) để thu được hợp chất 17 (0,0170 g, 4,41e-6 mol, hiệu suất: 29,9%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1286,7.

Ví dụ 18: Tổng hợp hợp chất 18



Bước 1. Tổng hợp (4-nitrophenyl) [trans-(2RS,3RS)-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] carbonat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ chất đồng phân lập thể thứ nhất được rửa giải từ quá trình tách bằng sắc ký bất đối xứng của raxemic *trans*-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-ol, được chỉ định là *trans*-(2RS,3RS)-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-ol, bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 11.

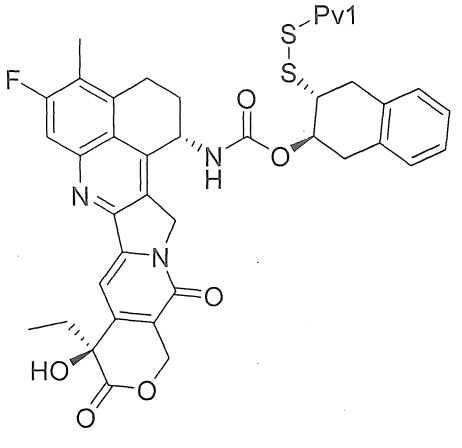
Bước 2. Tổng hợp [trans-(2RS,3RS)-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

Thêm N,N-diisopropyletylamin (18 µL, 0,941 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (25 mg, 0,0470 mmol), DMAP (11,5 mg, 0,0941 mmol), và (4-nitrophenyl) [*trans*-(2RS,3RS)-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] carbonat (32,1 mg, 0,0705 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-3%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (26,0 mg, 0,0346 mmol, hiệu suất: 73,6%).

Bước 3. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 18)

Cho peptit Pv1 (25,0 mg, 7,37e-6 mol), [*trans*-(2RS,3RS)-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,00719 g, 9,58e-6 mol), 1 mL ACN và 0,5 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,030 mL, 0,000273 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 65 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-95%/H2O+TFA 0,05%, 20 phút; Thời gian lưu: 6,851 phút) để thu được hợp chất 18 (0,0080 g, 2,04e-6 mol, hiệu suất: 27,7%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1307,4.

Ví dụ 19: Tổng hợp hợp chất 19



Bước 1. Tổng hợp (4-nitrophenyl) [trans-(2SR,3SR)-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] carbonat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ chất đồng phân lập thể thứ hai được rửa giải từ quá trình tách bằng sắc ký bất đối xứng raxemic *trans*-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-ol, được chỉ định là *trans*-(2SR,3SR)-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-ol, bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 11.

Bước 2. Tổng hợp [trans-(2SR,3SR)-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-

diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

Thêm N,N-diisopropyletylamin (18 µL, 0,941 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (25 mg, 0,0470 mmol), DMAP (11,5 mg, 0,0941 mmol), và (4-nitrophenyl) [*trans*-(2SR,3SR)-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] carbonat (32,1 mg, 0,0705 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-3%/DCM) để thu được [*trans*-(2SR,3SR)-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (10,0 mg, 0,0133 mmol, hiệu suất: 28,3%).

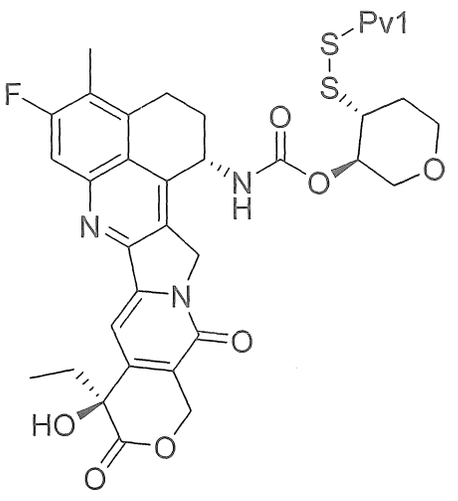
Bước 3. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 19)

Cho peptit Pv1 (25,0 mg, 7,37e-6 mol), [*trans*-(2SR,3SR)-3-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,010 g, 1,33e-5 mol), 1 mL ACN và 0,5 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,030 mL, 0,000273 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 65 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành.

Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-95%/H2O+TFA 0,05%, 20 phút; Thời

gian lưu: 6,855) để thu được Hợp chất 19 (0,0060 g, 1,33e-5 mol, hiệu suất: 20,8%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1307,6.

Ví dụ 20: Tổng hợp hợp chất 20



Bước 1. Tổng hợp (4-nitrophenyl) [trans-(3RS,4RS)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl] carbonat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ chất đồng phân lập thể thứ nhất được rửa giải từ quá trình tách bằng sắc ký bất đối xứng của raxemic *trans*-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-ol, được chỉ định là *trans*-(2RS,3RS)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-ol, bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 11.

Bước 2. Tổng hợp [trans-(3RS,4RS)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

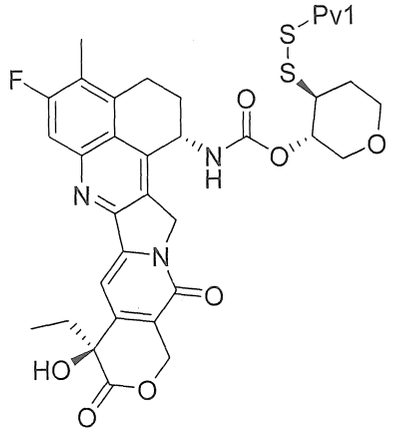
Thêm N,N-diisopropyletylamin (18 µL, 0,941 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (25 mg, 0,0470 mmol), DMAP (11,5 mg, 0,0941 mmol), và (4-nitrophenyl) [*trans*-(3RS,4RS)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl] carbonat (23,1 mg, 0,0564 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-3%/DCM) để thu được [*trans*-(3RS,4RS)-4-(2-

pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (30,0 mg, 0,0426 mmol, hiệu suất: 90,5%).

Bước 3. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 20)

Cho peptit Pv1 (25,0 mg, 7,37e-6 mol), [*trans*-(3RS,4RS)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,00779 g, 1,11e-5 mol), 1 mL ACN và 0,5 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,030 mL, 0,000273 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 65 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 30-85%/H2O+TFA 0,05%, 13 phút; Thời gian lưu: 6,380) để thu được Hợp chất 20 (0,0060 g, 1,55e-6 mol, hiệu suất: 21,0%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1292,3.

Ví dụ 21: Tổng hợp hợp chất 21



Bước 1. Tổng hợp (4-nitrophenyl) [trans-(3SR,4SR)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl] carbonat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ chất đồng phân lập thể thứ hai được rửa giải từ quá trình tách bằng sắc ký bất đối xứng raxemic *trans*-4-(2-

pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-ol, được chỉ định là *trans*-(2SR,3SR)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-ol, bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 11.

Bước 2. Tổng hợp [trans-(3SR,4SR)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

Thêm N,N-Diisopropyletylamin (18 µL, 0,941 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (25 mg, 0,0470 mmol), DMAP (11,5 mg, 0,0941 mmol), và (4-nitrophenyl) [*trans*-(3SR,4SR)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl] carbonat (23,1 mg, 0,0564 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-3%/DCM) để thu được [*trans*-(3SR,4SR)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (25,0 mg, 0,0355 mmol, hiệu suất: 75,4%).

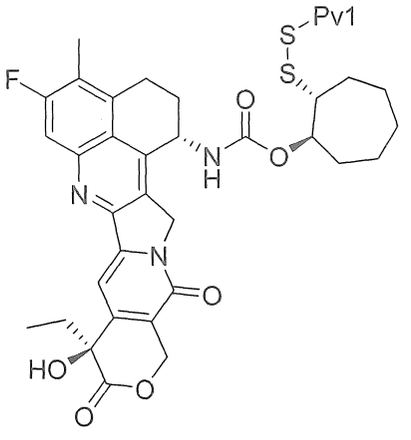
Bước 3. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 21)

Cho peptit Pv1 (25,0 mg, 7,37e-6), [*trans*-(3SR,4SR)-4-(2-pyridyldisulfanyl)tetrahydropyran-3-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,00779 g, 1,11e-5 mol), 1 mL ACN và 0,5 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,030 mL, 0,000273 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 65 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành.

Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-70%/H2O+TFA 0,05%, 17 phút; Thời

gian lưu: 6,765 phút) để thu được Hợp chất 21 (0,021 g, 5,42e-6 mol, hiệu suất: 73,6%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1291,1.

Ví dụ 22: Tổng hợp hợp chất 22



Bước 1. Tổng hợp (4-nitrophenyl) [trans-(1RS,2RS)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xycloheptyl] carbonat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ chất đồng phân lập thể thứ nhất được rửa giải từ quá trình tách bằng sắc ký bất đối xứng của raxemic *trans*-2-(2-pyridyldisulfanyl)xycloheptan-1-ol, được chỉ định là *trans*-(1RS,2RS)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xycloheptan-1-ol, bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 11.

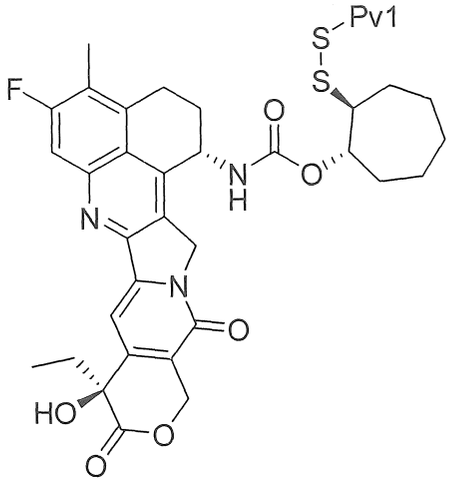
Bước 2. Tổng hợp [trans-(1RS,2RS)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xycloheptyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

Thêm N,N-diisopropyletylamin (18 µL, 0,941 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (25 mg, 0,0470 mmol), DMAP (11,5 mg, 0,0941 mmol), và (4-nitrophenyl) [*trans*-(1RS,2RS)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xycloheptyl] carbonat (23,7 mg, 0,0564 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-3%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (29,0 mg, 0,0405 mmol, hiệu suất: 86,0%).

Bước 3. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 22)

Cho peptit Pv1 (25,0 mg, 7,37e-6), [*trans*-(1RS,2RS)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xycloheptyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,00792 g, 1,11e-5 mol), 1 mL ACN và 0,5 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,030 mL, 0,000273 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 65 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-70%/H2O+TFA 0,05%, 17 phút; Thời gian lưu: 6,868 phút) để thu được Hợp chất 22 (0,020 g, 5,15e-6 mol, hiệu suất: 69,9%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1296,3.

Ví dụ 23: Tổng hợp hợp chất 23



Bước 1. Tổng hợp (4-nitrophenyl) [trans-(1SR,2SR)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xycloheptyl] carbonat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ chất đồng phân lập thể thứ hai được rửa giải từ quá trình tách bằng sắc ký bất đối xứng của raxemic *trans*-2-(2-pyridyldisulfanyl)xycloheptan-1-ol, được chỉ định là *trans*-(1SR,2SR)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xycloheptan-1-ol, bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 11.

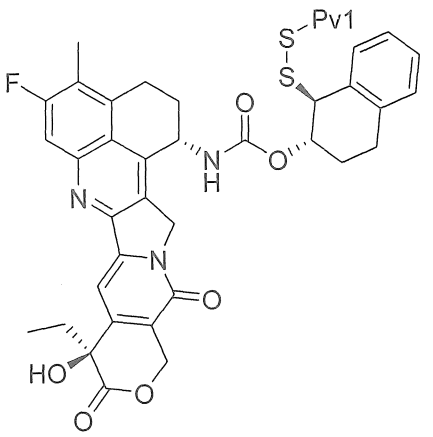
Bước 2. Tổng hợp [trans-(1SR,2SR)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xycloheptyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

Thêm N,N-diisopropyletylamin (18 µL, 0,941 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (25 mg, 0,0470 mmol), DMAP (11,5 mg, 0,0941 mmol), và (4-nitrophenyl) [*trans*-(1SR,2SR)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xycloheptyl] carbonat (23,7 mg, 0,0564 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-3%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (31,0 mg, 0,0432 mmol, hiệu suất: 91,9%).

Bước 3. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 23)

Cho peptit Pv1 (25,0 mg, 7,37e-6), [*trans*-(1SR,2SR)-2-(2-pyridyldisulfanyl)xycloheptyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,00792 g, 1,11e-5 mol), 1 mL ACN và 0,5 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,030 mL, 0,000273 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 65 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-88%/H2O+TFA 0,05%, 17 phút; Thời gian lưu 7,178 phút) để thu được Hợp chất 23 (0,020 g, 5,15e-6 mol, hiệu suất: 69,9%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1296,0.

Ví dụ 24: Tổng hợp hợp chất 24



Bước 1. Tổng hợp (4-nitrophenyl) [trans-1-(1RS,2RS)-1-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] carbonat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ chất đồng phân lập thể thứ nhất được rửa giải từ quá trình tách bằng sắc ký bất đối xứng raxemic *trans*-1-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-ol, được chỉ định là *trans*-(1RS,2RS)-1-(2-pyridyldisulfanyl) tetralin-2-ol, bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 11.

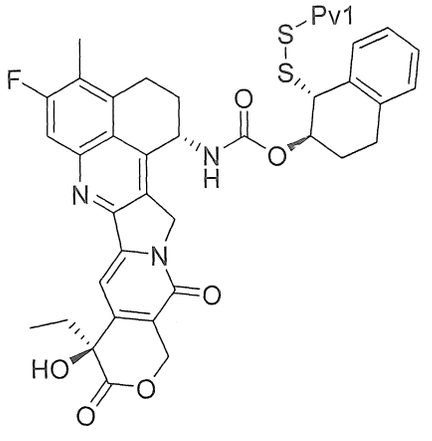
Bước 2. Tổng hợp [trans-(1RS,2RS)-1-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

Thêm N,N-diisopropyletylamin (18 µL, 0,941 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (25 mg, 0,0470 mmol), DMAP (11,5 mg, 0,0941 mmol), và (4-nitrophenyl) [*trans*-1-(1RS,2RS)-2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] carbonat (32,1 mg, 0,0705 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-3%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (20,0 mg, 0,0266 mmol, hiệu suất: 56,6%).

Bước 3. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Ví dụ 24)

Cho peptit Pv1 (25,0 mg, 7,37e-6), [*trans*-1-(1RS,2RS)-1-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,0083 g, 1,11e-5 mol), 1 mL ACN và 0,5 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,030 mL, 0,000273 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 65 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-95%/H2O+TFA 0,05%, 20 phút; Thời gian lưu 6,968) để thu được Hợp chất 24 (0,012 g, 3,06e-6 mol, hiệu suất: 41,6%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1307,2.

Ví dụ 25: Tổng hợp hợp chất 25



Bước 1. Tổng hợp (4-nitrophenyl) [trans-(1SR,2SR)-1-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] carbonat

Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp từ chất đồng phân lập thể thứ hai được rửa giải từ quá trình tách bằng sắc ký bất đối xứng raxemic *trans*-1-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-ol, được chỉ định là *trans*-(1SR,2SR)-1-(2-pyridyldisulfanyl) tetralin-2-ol, bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp tương tự được nêu trong quy trình tổng hợp hợp chất 11.

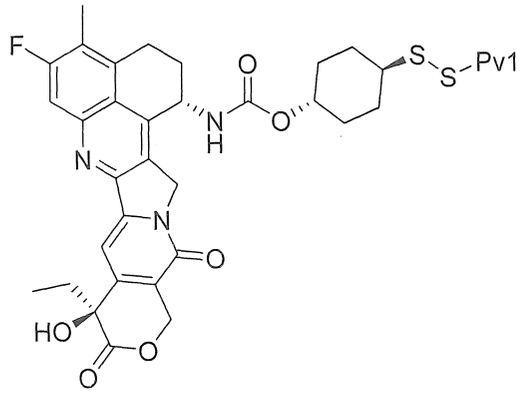
Bước 2. Tổng hợp [trans-(1SR,2SR)-1-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

Thêm N,N-diisopropyletylamin (18 µL, 0,941 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (25 mg, 0,0470 mmol), DMAP (11,5 mg, 0,0941 mmol), và (4-nitrophenyl) [*trans*-(1SR,2SR)-1-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] carbonat (32,1 mg, 0,0705 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-3%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (22,0 mg, 0,0293 mmol, hiệu suất: 62,3%).

Bước 3. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 25)

Cho peptit Pv1 (25,0 mg, 7,37e-6), [*trans*-(1SR,2SR)-1-(2-pyridyldisulfanyl)tetralin-2-yl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,0083 g, 1,11e-5 mol), 1 mL ACN và 0,5 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,030 mL, 0,000273 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 65 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-95%/H2O+TFA 0,05%, 20 phút; Thời gian lưu: 6,944) để thu được hợp chất 25 (0,013 g, 3,32e-6 mol, hiệu suất: 45,0%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1307,0.

Ví dụ 26: Tổng hợp hợp chất 26



Bước 1. Tổng hợp [trans-4-(2-pyridyldisulfanyl)xyclohexyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-

diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

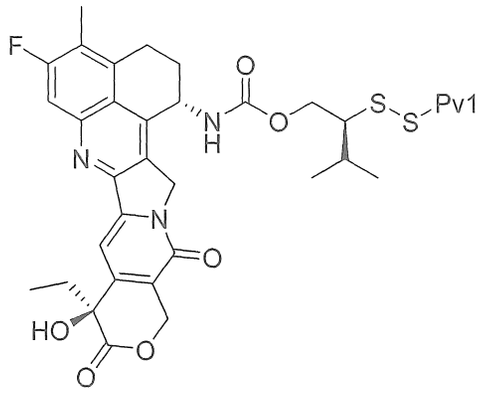
Thêm N,N-diisopropyletylamin (35 µL, 0,188 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (50 mg, 0,0941 mmol) và (4-nitrophenyl) [4-(2-pyridyldisulfanyl)xyclohexyl] carbonat (tổng hợp từ nguồn thương mại *trans*-4-mercaptoxyclohexan-1-ol) (42,1 mg, 0,103 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-3%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (45,0 mg, 0,0640 mmol, hiệu suất: 68,1%).

Bước 2. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 26)

Cho peptit Pv1 (25,0 mg, 7,37e-6), [*trans*-4-(2-pyridyldisulfanyl)xyclohexyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,00777 g, 1,11e-5 mol), 1 mL ACN và 0,5 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,030 mL, 0,000273 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 65 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành.

Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-95%/H2O+TFA 0,05%, 20 phút; Thời gian lưu: 6,593 phút) để thu được Hợp chất 26 (0,028 g, 7,23e-6 mol, hiệu suất: 98,2%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1291,0.

Ví dụ 27: Tổng hợp hợp chất 27



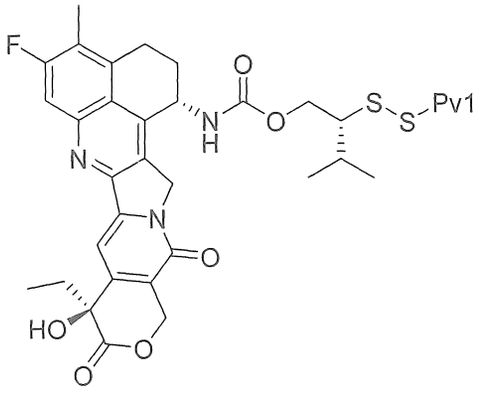
Bước 1. Tổng hợp [(2S)-3-metyl-2-(2-pyridyldisulfanyl)butyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

Thêm N,N-diisopropyletylamin (35 µL, 0,188 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (50 mg, 0,0941 mmol) và [(2S)-3-metyl-2-(2-pyridyldisulfanyl)butyl] (4-nitrophenyl) carbonat (tổng hợp từ L-valin, cf J. Org. Chem. 1990,55, 2286-2288) (40,8 mg, 0,103 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-3%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (48,0 mg, 0,0695 mmol, hiệu suất: 73,9%).

Bước 2. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 27)

Cho peptit Pv1 (25,0 mg, 7,37e-6 mol), [(2S)-3-metyl-2-(2-pyridyldisulfanyl)butyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,00764 g, 1,11e-5 mol), 1 mL ACN và 0,5 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,030 mL, 0,000273 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 65 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-95%/H2O+TFA 0,05%, 20 phút; Thời gian lưu: 6,773 phút) để thu được hợp chất 27 (0,024 g, 6,22e-6 mol, hiệu suất: 84,4%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1286,8.

Ví dụ 28: Tổng hợp hợp chất 28



Bước 1. Tổng hợp [(2R)-3-metyl-2-(2-pyridyldisulfanyl)butyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat

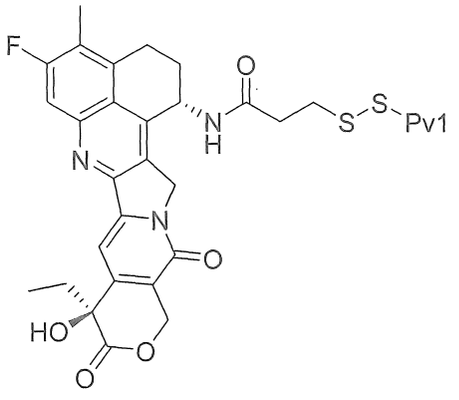
Thêm N,N-diisopropyletylamin (35 µL, 0,188 mmol) vào hỗn hợp chứa exatecan mesylat [CAS: 169869-90-3] (50 mg, 0,0941 mmol) và (4-nitrophenyl) (2R)-3-metyl-2-(2-pyridyldisulfanyl)butyl] carbonat (tổng hợp từ D-valin, cf J. Org. Chem. 1990,55, 2286-2288) (40,8 mg, 0,103 mmol) trong 2mL DMF khan. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (50 mL), rửa bằng 30 mL NH_4Cl bão hòa, 30 mL nước, và 20 mL nước muối. Cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (MeOH 0-3%/DCM) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (41,0 mg, 0,0594 mmol, hiệu suất: 63,1%).

Bước 2. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 28)

Cho peptit Pv1 (25,0 mg, 7,37e-6), [(2R)-3-metyl-2-(2-pyridyldisulfanyl)butyl] N-[(10S,23S)-10-etyl-18-flo-10-hydroxy-19-metyl-5,9-dioxo-8-oxa-4,15-diazahexaxyclo[14.7.1.02,14.04,13.06,11.020,24]tetracosa-1,6(11),12,14,16(24),17,19-heptaen-23-yl]carbamat (0,00764 g, 1,11e-5 mol), 1 mL ACN và 0,5 mL nước vào trong lọ phản ứng. Thêm N-metylmorpholin (0,030 mL, 0,000273 mol) vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp này trong 65 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LC-MS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC pha đảo (Waters SunfirePrep C18, PrepSlope_4 phút, ACN 20-

95%/H2O+TFA 0,05%, 20 phút; Thời gian lưu: 6,708 phút) để thu được Hợp chất 28 (0,012 g, 3,08e-6 mol, hiệu suất: 41,8%). ESI $(M+3H/3)^{3+}$: 1287,8.

Ví dụ 29: Tổng hợp hợp chất 29



Các phương pháp phân tích: Độ tinh khiết sắc ký đđược xác định trên hệ thống Agilent 1200 Series, 1100 Series hoặc 6130 Series LC/MS bằng cách sử dụng cột HPLC phân tích Merck Chromolith RP-18e (nguyên khối, 50 × 2 mm) và phương pháp HPLC phân tích sau: thể tích bơm mẫu 5 µL; tốc độ dòng 1 ml/phút; axetonitril 5→95% trong nước với AcOH 0,05% (Phương pháp A) hoặc TFA 0,05% (Phương pháp B) trong 5 phút; đầu dò dạng mảng Đi ốt Agilent ở l = 254, 220 hoặc 195 nm; nhiệt độ trong phòng.

Bước 1. Điều chế N-((1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)propanamit

Thêm dung dịch chứa 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 3-(pyridin-2-yldisulfanyl)propanoat (180 mg, 0,576 mmol), trong DMF (4 mL) vào exatecan mesylat rắn [CAS: 169869-90-3] (80 mg, 0,150 mmol) sau đó thêm đệm PBS chứa nước (4 mL, pH=7,4, 50 mM) và ghiền bằng sóng âm ~5 phút. Khuấy hỗn hợp vẩn đục ở nhiệt độ xung quanh trong 2 giờ, và xác định phản ứng hoàn thành khoảng 25%. Thêm amoni axetat (11 mg, 0,143 mmol) cùng với 2 mL DMF bổ sung vào, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ xung quanh trong 18 giờ. Axit hóa hỗn hợp này bằng TFA (80 mL, 0,98 mmol), và chia thành hai phần bằng nhau. Mỗi phần riêng lẻ đã được tinh chế trên hộp cartridge Redi-Sep C_{18} 50 g và rửa giải bằng gradien axetonitril (5% đến 95%) trong nước với TFA (0,05% thể tích/thể tích). Làm đông lạnh các phân đoạn được gộp lại và làm đông khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (42

mg, 44%). Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: 97%. Thời gian lưu: 2,50 phút (Phương pháp A). Dữ liệu MS, 633,2 $(M+H)^+$.

Bước 2. Ghép cặp với Peptit Pv1 (Hợp chất 29)

Thêm peptit Pv1 rắn (168,4 mg, 0,0480 mmol) vào N-((1S,9S)-9-etyl-5-flo-9-hydroxy-4-metyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl)-3-(pyridin-2-yldisulfanyl)propanamit rắn (30,5 mg, 0,0482 mmol) và hòa tan trong DMF (2 mL) bằng cách nghiền bằng sóng siêu âm (~1 phút) và sục bằng khí nitơ. Thêm 4-metylmorpholin (20 mL, 0,182 mmol) vào và giữ dung dịch này ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Axit hóa dung dịch này bằng axit axetic (17 mL, 0,296 mmol), được sử dụng cho cột pha đảo Biotage C_{18} 300A 25 g, và rửa giải bằng gradien axetonitril (25% đến 95%) trong nước với TFA (0,05% thể tích/thể tích). Làm đông lạnh các phân đoạn được gộp lại và làm đông khô để thu được chất rắn màu vàng nhạt. Hòa tan sản phẩm trong DMSO (3 mL) và tinh chế riêng lẻ các phần có thể tích 1 mL của dung dịch này trên cột pha đảo Biotage C_{18} 300A 25 g, rửa giải bằng gradien (25% đến 95%) chứa dung dịch (axetonitril/nước/2-propanol, 3/2/1) trong nước với amoni axetat (10 mM). Làm đông lạnh các phân đoạn được gộp lại và làm đông khô để thu được chất rắn màu vàng nhạt, hợp chất này được hòa tan trong nước/axetonitril (2/1) với TFA 0,4%, chuyển vào một lọ phản ứng đã được rửa sạch và làm đông khô thành chất rắn, hợp chất 29 (128 mg, 66%). Độ tinh khiết xác định bằng HPLC ở 254 nm: >95%. Thời gian lưu: 3,19 phút (Phương pháp B) dữ liệu MS: 1900,6 $(M+2H/2)^{2+}$, 1267,3 $(M+3H/3)^{3+}$.

Ví dụ A. Thử nghiệm độ trễ tăng trưởng

Các tế bào được dàn phẳng trong các đĩa đáy trong suốt có thành màu đen 96 giếng (Griener), tế bào DLD-1 WT ở mật độ 2500 tế bào mỗi giếng, tế bào FaDu và HeLa ở mật độ 5000 tế bào mỗi giếng, và HCT116 ở mật độ 3000 tế bào mỗi giếng, trong môi trường tăng trưởng có chứa FBS 10%. Các tế bào được để dính ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút trước khi đưa trở lại tủ ấm 37°C, CO_2 5%. Sau 24 giờ, môi trường được loại bỏ và thay thế bằng môi trường tăng trưởng mới có chứa các nồng độ thuốc khác nhau. Mỗi nồng độ thuốc được thêm vào ba lần. Các mẫu đối chứng không được điều trị bằng thuốc chỉ chứa môi trường tăng trưởng. Tế bào được đưa trở lại tủ

ấm. Chín mươi sáu giờ sau khi bổ sung thuốc, các tế bào được cố định bằng paraformaldehyt 4% trong 20 phút và nhuộm bằng Hoechst ở nồng độ 1 ug/mL. Các đĩa này được chụp ảnh trên máy chụp ảnh tự động Cytation 5 (BioTek) và các tế bào được đếm bằng phần mềm CellProfiler (http://cellprofiler.org). Độ trễ tăng trưởng tế bào theo phần trăm được tính toán và dữ liệu được lập biểu đồ bằng phần mềm GraphPad Prism

Hợp chất	DLD-1 (IC50, nM)	HCT116 (IC50, nM)	FaDu (IC50, nM)	HeLa (IC50, nM)
R^8H-5	0,13	0,05	0,04	0,12
1	1,8	0,38	0,21	0,3
2	4,0	0,66	0,39	0,51
3	IC*	8,33	5,9	7,6
6	13,9	1,0	0,76	0,62
5	0,83	0,12	0,06	0,07
4	0,80	0,10	0,06	0,07

*IC = Đường cong không hoàn chỉnh.

Hợp chất	HCT-116 (IC50, nM)
11	22,6
12	2,6
13	21,0
14	4,7
15	1,7
16	1,7
17	0,7
18	2,9
19	1,8
20	7,9
21	3,1
22	5,9
23	11,9

24	3,4
25	2,9
26	87,0
27	0,7
28	1,1
29	69,0

Ví dụ B: Dược động học trong huyết tương của hợp chất 11 trong mô hình chuột

Định liều lượng ở động vật

Chuột đực Sprague Dawley đã trải qua quá trình thắt tĩnh mạch và chèn nút tiếp cận mạch máu (VAB, Instech Labs Cat # VABR1B/22) tại phòng thí nghiệm Envigo trước khi xuất xưởng. Các nắp nhôm có từ tính (Instech Labs Cat # Cat #VABRC) được sử dụng để bảo vệ cổng vào cho các ống thông tĩnh mạch cảnh cho phép nhốt các 2 con vật mỗi lồng trên lớp lót lõi ngô trong 4-5 ngày trước khi nghiên cứu. Chuột được tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất 5mg/kg hợp chất 11 được điều chế trong chất dẫn thuốc chứa mannitol 5% trong dung dịch đệm xitrat. Vào thời điểm 1, 2, 4, 8, 24 và 30 giờ sau khi sử dụng hợp chất, máu (250 µL) được thu thập vào các ống mẫu vi lượng chứa K2EDTA từ những con chuột được cho ăn. Huyết tương được phân lập bằng cách ly tâm và 100 µL các phần phân ước được chuyển vào đĩa polypropylen 96 giếng trên đá khô. Các mẫu được bảo quản ở nhiệt độ -80 °C cho đến khi được xử lý để định lượng peptit tổng bằng ELISA và giải phóng exatecan bằng LC-MS/MS.

Đo nồng độ peptit tổng trong huyết tương bằng ELISA

Các đĩa 96 giếng được phủ 100 µL/giếng bằng peptit dán nhãn BSA 0,1 µM được điều chế trong đệm cacbonat-bicacbonat 0,2 M, pH 9,4 và ủ qua đêm ở 4 °C. Đĩa được rửa 4 lần bằng đệm rửa ELISA (PBS + Tween 20 0,05%), ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng với dung dịch đệm phong bế (PBS + sữa khô 5% + Tween 20 0,05%) (300 µL/giếng) và rửa lại 4 lần bằng đệm rửa ELISA. Đồng thời, 2 lần chất chuẩn Hợp chất 11 trong huyết tương đối chứng và các mẫu huyết tương nghiên cứu được ủ sơ bộ với 1-10 ng/mL kháng thể sơ cấp đặc hiệu cho peptit Pv1 trong 30 phút ở nhiệt độ trong

phòng. Các mẫu đã ủ sơ bộ được thêm vào các đĩa xét nghiệm đã được phủ trước, được phong bế trước ở mức 100 µL/giếng và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa 4 lần bằng đệm rửa ELISA và ủ với 100 µL/giếng kháng thể IgG HRP dê kháng chuột thứ cấp (1:5.000 trong dung dịch pha loãng kháng thể) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa 4 lần bằng đệm rửa ELISA và được ủ với 100 µL/giếng cơ chất SuperSignal ở nhiệt độ trong phòng cùng với lắc nhẹ trong 1 phút. Sự phát quang được đọc từ đĩa trên máy đọc đĩa BioTek Cytation 5.

Đo nồng độ exatecan trong huyết tương bằng LC-MS/MS

Để định lượng exatecan, 20 µL mẫu huyết tương được thêm vào lọ lấy mẫu tự động bằng polypropylen. 20 µL PPT-IS (ACN: H_2O (50:50) + FA 0,5% chứa chất chuẩn nội 1000 ng/mL) và 20 µl chất pha loãng (ACN: H_2O (50:50) + FA 0,5%) được thêm vào mỗi mẫu. Tiếp theo là bổ sung 120 µl ACN + FA 5% vào. Các lọ được đậy nắp và xoáy trong 2 phút. Các mẫu được ly tâm trong 5-10 phút ở tốc độ 3700 vòng/phút sau đó được phân tích thông qua sắc ký lỏng song song khối phổ (LC-MS/MS).

FIG. 1 cho thấy biểu đồ về nồng độ trong huyết tương của hợp chất 11 và exatecan được giải phóng sau khi tiêm một liều IV duy nhất 5mg/kg hợp chất 11 ở chuột (dữ liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình ± SEM). Như được chỉ ra trong FIG. 1, ít hơn 0,002% đầu đạn exatecan được giải phóng sau 30 giờ trong hệ tuần hoàn. FIG. 1 chứng minh rằng hợp chất 11 bền trong huyết tương ít nhất 30 giờ.

Ví dụ C: Dược động học trong khối u và tủy xương của hợp chất 11 trong mô hình chuột

Định liều lượng ở động vật

Chuột cái *Foxn*^{nu} thiếu tuyến ức trụi lông sáu tuần tuổi được lấy từ phòng thí nghiệm Taconic (Cat # NCRNU-F) và được nhốt 5 con trong mỗi lồng trên lớp lót Alpha-Dri trong hệ thống lồng dùng một lần (Innovive). Tế bào ung thư HCT116 của người có nguồn gốc từ ung thư biểu mô trực tràng được pha loãng 1:1 trong Matrigel không chứa phenol đỏ và cấy dưới da vào sườn trái của mỗi con chuột với mật độ $2,5x10^6$ tế bào trong 100µL. Khi các miếng ghép dị loài đạt đến thể tích tối thiểu là 300 mm^3, chuột được tiêm một mũi tiêm trong màng bụng duy nhất 10 mg/kg hợp chất 11 được

điều chế trong chất dẫn thuốc chứa mannitol 5% trong xitrat. Các mẫu khối u và tủy xương được thu thập từ những con chuột được cho ăn, được gây mê vào thời điểm 1, 2, 4, 8, 16, 24, 32 và 48 giờ sau khi dùng hợp chất. Nồng độ peptit tổng trong khối u và tủy xương được xác định thông qua ELISA.

Đo lường nồng độ peptit tổng trong mô bằng ELISA

Các đĩa 96 giếng được phủ 100 µL/giếng peptit dán nhãn BSA 0,1 µM được điều chế trong dung dịch đệm cacbonat-bicacbonat 0,2 M, pH 9,4 và ủ qua đêm ở 4°C. Đĩa được rửa 4 lần bằng đệm rửa ELISA (PBS + Tween 20 0,05%), ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng với dung dịch đệm phong bế (PBS + sữa khô 5% + Tween 20 0,05%) (300 µL/giếng) và rửa lại 4 lần bằng đệm rửa ELISA. Đồng thời, 2 lần chất chuẩn hợp chất 11 (trong chất nền mô tương ứng) hoặc mẫu đồng nhất khối u hoặc mẫu tủy xương được pha loãng với dung dịch pha loãng kháng thể (PBS + 2% sữa khô + Tween 20 0,05%), được ủ sơ bộ với 1-10 ng/mL dung dịch kháng thể sơ cấp đặc hiệu đối với peptit Pv1 trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các mẫu đã ủ sơ bộ được thêm vào các đĩa xét nghiệm đã được phủ trước, được phong bế trước ở nồng độ 100 µL/giếng và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa 4 lần bằng đệm rửa ELISA và ủ với nồng độ 100 µL/giếng kháng thể IgG HRP dê kháng chuột thứ cấp (1:5.000 trong dung dịch pha loãng kháng thể) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa 4 lần bằng đệm rửa ELISA và được ủ với nồng độ 100 µL/giếng cơ chất SuperSignal ở nhiệt độ trong phòng cùng với lắc nhẹ trong 1 phút. Sự phát quang được đọc từ đĩa trên máy đọc đĩa BioTek Cytation 5.

FIG. 2 cho thấy biểu đồ của nồng độ peptit trong khối u và tủy xương sau một liều IP duy nhất là 10 mg/kg hợp chất 11 trên chuột (dữ liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình ± SEM). FIG. 2 chứng minh hợp chất 11 nhắm mục tiêu hiệu quả các khối u.

Ví dụ D: Nghiên cứu độc tính trong tủy xương trong mô hình chuột

Định liều lượng ở động vật

Chuột cái *Foxn*^{nu} thiếu tuyến ức trụi lông sáu tuần tuổi được lấy từ phòng thí nghiệm Taconic (Cat # NCRNU-F) và được nhốt 5 con trong mỗi lồng trên lớp lót Alpha-Dri trong hệ thống lồng dùng một lần (Innovive). Tế bào ung thư HCT116 của

người có nguồn gốc từ ung thư biểu mô trực tràng được pha loãng 1:1 trong Matrigel không chứa phenol đỏ và cấy dưới da vào sườn trái của mỗi con chuột với mật độ $2,5x10^6$ tế bào trong 100µL. Khi các miếng ghép dị loài đạt đến thể tích tối thiểu 200 mm^3, chuột được dùng liều trong màng bụng của chất dẫn thuốc hoặc 2,6 hoặc 5,2 µmol/kg exatecan không liên hợp (tương ứng với 1,15 hoặc 2,3 mg/kg exatecan) hoặc hợp chất 11 (tương ứng tương đương với 10 hoặc 20 mg/kg hợp chất 11). Các hợp chất được sử dụng mỗi ngày một lần trong 4 ngày.

Thu thập tủy xương

Những con chuột mang khối u đã bị gây chết do trật khớp cổ tử cung 6 giờ sau liều cuối cùng. Xương đùi được cắt bỏ, và tủy xương được đùn thành các ống hình nón 50 mL bằng cách dùng kim tiêm cỡ 23 gauge được gắn trên một ống tiêm 5cc chứa PBS + huyết thanh thai bò 2%. Tủy xương được đồng nhất bằng cách dùng pipet nhẹ nhàng và lọc qua bộ lọc lưới ni-lông 100 µm và tế bào được tạo viên bằng cách ly tâm ở tốc độ 1200 vòng/phút trong 5 phút ở 4 °C. Các tế bào hồng cầu được ly giải với 3 mL đệm ly giải trong 2 phút ở nhiệt độ phòng. PBS được thêm vào thể tích 25 mL và các tế bào được tạo viên lại bằng cách ly tâm như mô tả nêu trên. Các viên tế bào được tạo huyền phù trong 5 mL PBS và số lượng tế bào được đánh giá bằng cách loại trừ màu xanh trypan. Số lượng tế bào từ bốn nghiên cứu độc lập được tính trung bình và vẽ biểu đồ.

FIG. 3 thể hiện biểu đồ về tổng số lượng tủy xương từ xương đùi của chuột trụi lông mang khối u sau khi dùng liều 2,6 và 5,2 µmol/kg hợp chất 11 (tương đương 10, 20mg/kg thể liên hợp) hoặc exatecan tự do (tương đương với 1,15 và 2,3 mg/kg exatecan) được dùng liều mỗi ngày một lần trong bốn ngày. (dữ liệu được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SEM). Hợp chất 11 không thể hiện độc tính trên tủy xương làm hạn chế việc sử dụng exatecan lâm sàng.

Ví dụ E: Nghiên cứu độc tính trong dạ dày trong mô hình chuột

Định liều lượng ở động vật và hình ảnh dạ dày

Chuột cái $Foxn^{nu}$ thiếu tuyến ức trụi lông sáu tuần tuổi được lấy từ Phòng thí nghiệm Taconic (Cat # NCRNU-F) và được nhốt 5 con trong mỗi lồng trên lớp lót Alpha-Dri trong hệ thống lồng dùng một lần (Innovive). Tế bào HCT116 của người có

nguồn gốc từ ung thư biểu mô trực tràng được pha loãng 1:1 trong Matrigel không chứa phenol đỏ và cấy dưới da vào sườn trái của mỗi con chuột với mật độ $2,5x10^6$ tế bào trong 100 µL. Khi các miếng ghép dị loài đạt đến thể tích tối thiểu là 300 mm^3, chuột được dùng liều chất dẫn thuốc trong màng bụng, hoặc 5,2 µmol/kg exatecan không liên hợp (tương đương với 2,3 mg/kg exatecan) hoặc hợp chất 11 (tương đương 20 mg/kg hợp chất 11). Các hợp chất được sử dụng mỗi ngày một lần trong 4 ngày. Vào thời điểm 6 giờ sau khi dùng liều cuối cùng, những con chuột bị gây chết vì trật khớp cổ tử cung và tiến hành mổ tử thi tổng thể. Chụp các bức ảnh dạ dày cả tại chỗ và *ex vivo*.

FIG. 4A cho thấy dạ dày của những con chuột trụi lông mang khối u bị cắt bỏ sau khi dùng liều chất dẫn thuốc hoặc 5,2 µmol/kg của hợp chất 11 (tương đương với 20 mg/kg thể liên hợp) hoặc exatecan tự do (tương đương với 2,3 mg/kg exatecan) được cho dùng mỗi ngày một lần trong bốn ngày (QDx4). FIG. 4B cho thấy dạ dày của chuột trụi lông mang khối u tại chỗ sau khi dùng liều 5,2 µmol/kg hợp chất 11 (tương đương 20 mg/kg thể liên hợp) hoặc exatecan tự do (tương đương 2,3 mg/kg exatecan) được cho dùng mỗi ngày một lần trong bốn ngày. Hợp chất 11 không cho thấy độc tính trên dạ dày làm hạn chế việc sử dụng exatecan lâm sàng.

Ví dụ F: Hiệu quả của Hợp chất 11 trong mô hình ung thư Đại trực tràng HCT116

Chuột cái $Foxn^{nu}$ thiếu tuyến ức trụi lông sáu tuần tuổi được lấy từ phòng thí nghiệm Taconic (Cat # NCRNU-F) và được nhốt 5 con trong mỗi lồng trên lớp lót Alpha-Dri trong hệ thống lồng nhốt dùng một lần. Tế bào HCT116 của người có nguồn gốc từ ung thư biểu mô trực tràng được pha loãng 1:1 trong Matrigel không chứa phenol đỏ và cấy dưới da vào sườn trái của mỗi con chuột với mật độ $2,5x10^6$ tế bào trong 100 µL. Khi các miếng ghép dị loài đạt đến thể tích trung bình 100-200 mm^3, các con chuột được phân thành nhóm ngẫu nhiên và được điều trị chi tiết trong bảng dưới đây. Chuột được sử dụng liều trong màng bụng (IP) của chất dẫn thuốc hoặc 2,6 hoặc 5,2 µmol/kg exatecan không liên hợp (tương ứng tương đương với 1,15 hoặc 2,3 mg/kg exatecan) hoặc hợp chất 11 (tương ứng tương đương với 10 hoặc 20 mg/kg hợp chất 11). Các liều được điều chế bằng cách pha loãng 0,1 mg/µL dung dịch gốc DMSO trong mannitol 5% trong dung dịch đệm xitrat và được sử dụng QDX4/tuần trong ba tuần với thể tích 12mL/kg (300 µL trên 25 g chuột). Các khối u ghép dị loài được đo bằng thước cặp và

thể tích được tính bằng phương trình cho thể tích elipsoit: Thể tích = $\pi/6$ x (chiều dài) x (chiều rộng)^2. Các con vật bị loại khỏi nghiên cứu do chết, kích thước khối u vượt quá 2000mm^3 hoặc mất > 20% trọng lượng cơ thể. Bảng dưới đây cho thấy lịch dùng thuốc của các nhóm điều trị khác nhau.

Nhóm	Điều trị	Liều	Lịch dùng thuốc	Đường dùng	Số lượng chuột
1	Chất dẫn thuốc (mannitol 5% trong đệm xitrat)	không xác định	QDx4/tuần x 3	trong màng bụng	8
2	Hợp chất 11	10 mg/kg	QDx4/tuần x 3	trong màng bụng	8
3	Hợp chất 11	20 mg/kg	QDx4/tuần x 3	trong màng bụng	8
4	exatecan	1,15 mg/kg	QDx4/tuần x 3	trong màng bụng	8
5	exatecan	2,3 mg/kg	QDx4/tuần x 3	trong màng bụng	8

FIG. 5A thể hiện biểu đồ thể tích khối u trung bình do dùng liều đẳng mol của exatecan tự do hoặc hợp chất 11 ở những con chuột trụi lông mang khối u vùng sườn đại trực tràng HCT116. Các con vật được tiêm mỗi ngày một lần bốn lần mỗi tuần trong ba tuần. FIG. 5B thể hiện đường cong sống sót Kaplan Meier để định liều lượng đẳng mol của exatecan tự do hoặc hợp chất 11 ở những con chuột trụi lông mang khối u vùng sườn đại trực tràng HCT116. Dữ liệu được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. Dữ liệu này chứng minh rằng hợp chất 11 thể hiện hoạt tính chống khối u mạnh mẽ trong mô hình ung thư đại trực tràng tiền lâm sàng.

Ví dụ G: Hiệu quả của hợp chất 11 trong mô hình ung thư dạ dày âm tính MKN45 HER2

Chuột cái *Foxn*^{nu} thiếu tuyến ức trụi lông sáu tuần tuổi được lấy từ phòng thí nghiệm Taconic (Cat # NCRNU-F) và được nhốt 5 con trong mỗi lồng trên lớp lót Alpha-Dri trong hệ thống lồng nhốt dùng một lần. Tế bào MKN45 của người có nguồn gốc từ ung thư biểu mô dạ dày được pha loãng 1: 1 trong Matrigel không chứa phenol đỏ và cấy dưới da vào sườn trái của mỗi con chuột với mật độ $2x10^6$ tế bào trong 100 µL. Khi các miếng ghép dị loài đạt đến thể tích trung bình 100-200 mm^3, các con chuột được phân thành nhóm ngẫu nhiên và được điều trị chi tiết trong bảng dưới đây. Chuột được sử dụng liều trong màng bụng (IP) của chất dẫn thuốc hoặc 2,6 hoặc 5,2 µmol/kg exatecan không liên hợp (tương ứng tương đương với 1,15 hoặc 2,3 mg/kg exatecan) hoặc hợp chất 11 (tương ứng tương đương với 10 hoặc 20 mg/kg hợp chất 11). Các liều lđược điều chế bằng cách pha loãng 0,1 mg/µL chất chuẩn DMSO trong mannitol 5% trong đệm xitrat và được sử dụng QDX4/tuần trong hai tuần với thể tích 12mL/kg (300 µL trên 25 g chuột). Các khối u ghép dị loài được đo bằng thước cặp và thể tích được tính bằng phương trình cho thể tích elipsoit: Thể tích = π/6 x (chiều dài) x (chiều rộng)^2. Các con vật bị loại khỏi nghiên cứu do chết, kích thước khối u vượt quá 2000 mm^3 hoặc mất > 20% trọng lượng cơ thể. Bảng sau đây cho thấy lịch dùng thuốc của các nhóm điều trị khác nhau.

Nhóm	Điều trị	Liều	Lịch dùng thuốc	Đường dùng	Số lượng chuột
1	Chất dẫn thuốc (mannitol 5% trong đệm xitrat)	Không xác định	QDx4/tuần x 2	trong màng bụng	8
2	Hợp chất 11	2,5 mg/kg	QDx4/tuần x 2	trong màng bụng	8
3	Hợp chất 11	5 mg/kg	QDx4/tuần x 2	trong màng bụng	8

4	Hợp chất 11	10 mg/kg	QDx4/tuần x 2	trong màng bụng	8
5	Hợp chất 11	20 mg/kg	QDx4/tuần x 2	trong màng bụng	8
6	exatecan	1,15 mg/kg	QDx4/tuần x 2	trong màng bụng	8
7	exatecan	2,3 mg/kg	QDx4/tuần x 2	trong màng bụng	8

FIG. 6A cho thấy hiệu quả tác nhân đơn lẻ của hợp chất 11 trên chuột trụi lông mang khối u vùng sườn ung thư dạ dày âm tính MKN45 HER2. Các con vật được cho dùng liều mỗi ngày một lần bốn lần mỗi tuần trong đường tiêu hóa trong hai tuần. FIG. 6B thể hiện đường cong sống sót Kaplan Meier để định liều lượng đẳng mol của exatecan tự do hoặc hợp chất 11 ở những con chuột trụi lông mang khối u vùng sườn ung thư dạ dày âm tính MKN45 HER2. Dữ liệu được biểu thị dưới dạng giá trị trung bình ± SEM. Dữ liệu này chứng minh rằng hợp chất 11 thể hiện hoạt tính chống khối u mạnh mẽ trong mô hình ung thư dạ dày tiền lâm sàng.

Hình 6B. Phân tích Kaplan-Meier được sử dụng để đánh giá tỷ lệ sống sót dựa trên sự tử vong hoặc loại bỏ khỏi nghiên cứu.

Ví dụ H: Hiệu quả của hợp chất 11 trong mô hình ung thư vú qua trung gian JIMT-1 HER2

Chuột cái NOD.SCID từ 5 đến 6 tuần tuổi được lấy từ hãng Beijing Anikeeper Biotech Co., Ltd (Bắc Kinh, Trung Quốc). Tế bào J1MT-1 của người có nguồn gốc từ ung thư biểu mô vú được pha loãng 1:1 trong Matrigel không chứa phenol đỏ và cấy dưới da vào sườn trái của mỗi con chuột với mật độ $5x10^6$ tế bào trong 100 µL. Khi các miếng ghép dị loài đạt đến thể tích trung bình là 100 mm^3, các con chuột được phân thành nhóm ngẫu nhiên và được điều trị chi tiết trong bảng dưới đây. Các con chuột được sử dụng liều trong màng bụng (IP) của chất dẫn thuốc hoặc 2,6 hoặc 5,2 µmol/kg hợp chất 11 (tương ứng tương đương với 10 hoặc 20 mg/kg hợp chất 11). Liều lượng được điều chế bằng cách pha loãng 0,1 mg/µL chất chuẩn DMSO trong mannitol 5% trong đệm xitrat và được sử dụng QDX4/tuần trong ba tuần với thể tích 12 mL/kg (300

µL trên 25 g chuột). Các khối u ghép dị loài được đo bằng thước cặp và thể tích được tính bằng phương trình cho thể tích elipsoit: Thể tích = π/6 x (chiều dài) x (chiều rộng)^2. Trọng lượng cơ thể của các con vật được đo cùng thời điểm để đánh giá thể tích khối u. Các con vật bị loại khỏi nghiên cứu do chết, kích thước khối u vượt quá 2000 mm^3 hoặc mất > 20% trọng lượng cơ thể. Bảng sau đây cho thấy lịch dùng thuốc cho các nhóm điều trị khác nhau.

Nhóm	Điều trị	Liều	Lịch dùng thuốc	Đường dùng	Số lượng chuột
1	Chất dẫn thuốc (mannitol 5% trong đệm xitrat)	không xác định	QDx4/tuần x 3	trong màng bụng	8
2	Hợp chất 11	10 mg/kg	QDx4/tuần x 3	trong màng bụng	8
3	Hợp chất 11	20 mg/kg	QDx4/tuần x 3	trong màng bụng	8

FIG. 7A thể hiện biểu đồ về thể tích khối u trung bình do dùng hợp chất 11 ở chuột SCID mang khối u vùng sườn ung thư vú qua trung gian JIMT-1 HER2. Các con vật được cho dùng trong đường tiêu hóa mỗi ngày một lần bốn lần mỗi tuần trong ba tuần. FIG. 7B cho thấy biểu đồ mức thay đổi trọng lượng cơ thể theo phần trăm ở chuột SCID mang khối u vùng sườn ung thư vú qua trung gian JIMT-1 HER2 được cho dùng hợp chất 11. Dữ liệu được biểu thị bằng giá trị trung bình ± SEM. Dữ liệu này chứng minh rằng hợp chất 11 thể hiện hoạt tính chống khối u mạnh mẽ trong mô hình ung thư vú tiền lâm sàng.

Ví dụ I: Hiệu quả của hợp chất 11 trong mô hình ung thư vú ba âm tính MDA-MB-231

Chuột cái Foxn^{nu} thiếu tuyến ức trụi lông ba đến bốn tuần tuổi được lấy từ phòng thí nghiệm Envigo. Tế bào MDA-MB-231 của người có nguồn gốc từ ung thư biểu mô tuyến vú được pha loãng 1:1 trong Matrigel không chứa phenol đỏ và cấy dưới da vào

sườn trái của mỗi con chuột với mật độ $2x10^6$ tế bào trong 100 µL. Khi các miếng ghép dị loài đạt đến thể tích trung bình từ 50-100 mm^3, các con chuột được phân thành nhóm ngẫu nhiên và được điều trị chi tiết trong bảng dưới đây. Chuột được sử dụng liều trong màng bụng (IP) của chất dẫn thuốc hoặc 5, 10, hoặc 20 mg/kg hợp chất 11. Các liều lượng được điều chế bằng cách pha loãng 0,1 mg/µL chất chuẩn DMSO trong mannitol 5% trong đệm xitrat và được sử dụng QDX4/tuần trong ba tuần ở thể tích 12 mL/kg (300 µL trên 25 g chuột). Các khối u ghép dị loài được đo bằng thước cặp và thể tích được tính bằng phương trình cho thể tích elipsoit: Thể tích = $\pi/6$ x (chiều dài) x (chiều rộng)^2. Trọng lượng cơ thể của các con vật được đo cùng thời điểm để đánh giá thể tích khối u. Các con vật bị loại khỏi nghiên cứu do chết, kích thước khối u vượt quá 2000 mm^3 hoặc do mất > 20% trọng lượng cơ thể. Bảng sau đây cho thấy lịch dùng thuốc của các nhóm điều trị khác nhau.

Nhóm	Điều trị	Liều	Lịch dùng thuốc	Đường dùng	Số lượng chuột
1	Chất dẫn thuốc (mannitol 5% trong đệm xitrat)	không xác định	không xác định	trong màng bụng	8
2	Hợp chất 11	5 mg/kg	QDx4/tuần x 3	trong màng bụng	9
3	Hợp chất 11	10 mg/kg	QDx4/tuần x 3	trong màng bụng	9
4	Hợp chất 11	20 mg/kg	QDx4/tuần x 3	trong màng bụng	9

FIG. 8A thể hiện biểu đồ về thể tích khối u trung bình ở chuột trụi lông mang khối u vùng sườn ung thư vú bộ ba âm tính MDA-MB-231 được cho dùng hợp chất 11. Các con vật được tiêm mỗi ngày một lần bốn lần mỗi tuần trong ba tuần. FIG. 8B thể hiện biểu đồ mức thay đổi trọng lượng cơ thể theo phần trăm so với ngày 0 ở chuột trụi lông mang khối u vùng sườn ung thư vú bộ ba âm tính MDA-MB-231 được cho dùng

hợp chất 11. Dữ liệu được biểu thị bằng trung bình ± SEM. Dữ liệu này chứng minh rằng hợp chất 11 thể hiện hoạt tính chống khối u mạnh mẽ trong mô hình ung thư vú tiền lâm sàng.

Ví dụ J: Hiệu quả kết hợp của Hợp chất 11 và Talazoparib trong mô hình ung thư vú ba âm tính MDA-MB-231

Chuột cái Foxn^{nu} thiếu tuyến ức trụi lông ba đến bốn tuần tuổi được lấy từ phòng thí nghiệm Envigo. Tế bào MDA-MB-231 của người có nguồn gốc từ ung thư biểu mô tuyến vú được pha loãng 1:1 trong Matrigel không chứa phenol đỏ và cấy dưới da vào sườn trái của mỗi con chuột với mật độ $2x10^6$ tế bào trong 100 µL. Khi các miếng ghép dị loài đạt đến thể tích trung bình từ 50-100 mm^3, các con chuột được phân thành nhóm ngẫu nhiên và được điều trị chi tiết trong bảng dưới đây. Chuột được sử dụng liều trong màng bụng (IP) của chất dẫn thuốc hoặc 5 mg/kg hợp chất 11 một mình hoặc kết hợp với liều dùng qua đường miệng (PO) 0,33 mg/kg talazoparib. Các liều lượng được điều chế bằng cách pha loãng 0,1 mg/µL chất chuẩn DMSO trong mannitol 5% trong đệm xitrat. Hợp chất 11 được sử dụng QDX4/tuần trong ba tuần với thể tích 12 mL/kg (300 µL trên 25 g chuột) và talazoparib được sử dụng mỗi ngày một lần trong 15 ngày. Các khối u ghép dị loài được đo bằng thước cặp và thể tích được tính bằng phương trình cho thể tích elipsoit: Thể tích = π/6 x (chiều dài) x (chiều rộng)^2. Trọng lượng cơ thể của các con vật được đo cùng thời điểm để đánh giá thể tích khối u. Các con vật bị loại khỏi nghiên cứu do chết, kích thước khối u vượt quá 2000 mm^3 hoặc do mất > 20% trọng lượng cơ thể. Bảng sau đây cho thấy lịch dùng thuốc của các nhóm điều trị khác nhau.

Nhóm	Sự điều trị	Liều	Lịch dùng thuốc	Đường dùng	Số lượng chuột
1	Không có	không xác định	không xác định	không xác định	9
2	Talazoparib	0,33 mg/kg	QDx15	theo đường miệng	9
3	Hợp chất 11	5 mg/kg	QDx4/tuần x 3	trong màng bụng	10

4	Talazoparib Hợp chất 11	0,33 mg/kg 5 mg/kg	QDx15 QDx4/tuần x 3	theo đường miệng trong màng bụng	8

FIG. 9A thể hiện biểu đồ về thể tích khối u trung bình của những con chuột trụi lông mang khối u vùng sườn ung thư vú bộ ba âm tính MDA-MB-231 được cho dùng hỗn hợp 11 và talazoparib. Các con vật được cho dùng liều mỗi ngày một lần bốn lần mỗi tuần trong đường tiêu hóa trong ba tuần với hợp chất 11 và mỗi ngày một lần trong 18 ngày qua đường miệng với talazoparib. FIG. 9B thể hiện biểu đồ mức thay đổi trọng lượng cơ thể theo phần trăm so với ngày 0 của những con chuột trụi lông mang khối u vùng sườn ung thư vú bộ ba âm tính MDA-MB-231 được cho dùng hợp chất 11 và talazoparib.

Ví dụ K: Nghiên cứu phân cắt bằng glutathion

Dung dịch gốc thể liên hợp 20 mM được điều chế trong 100% DMSO. Các gốc sau đó được pha loãng trong Tris 100 mM, pH 7,5, để tạo ra dung dịch pha loãng trung gian 500 µM, tiếp theo là pha loãng bổ sung 1:5 trong Tris 100mM, pH 7,5 để tạo ra nồng độ cuối cùng thể liên hợp là 100 µM. Glutathion 100 mM được điều chế ngay trước khi sử dụng trong H_2O và pha loãng 1:10 trong các mẫu thử nghiệm để có nồng độ glutathion thử nghiệm cuối cùng là 10 mM. Các mẫu được trộn bằng cách đảo ngược và ủ ở 37 °C trong tối đa 24 giờ. 50 µL mẫu được lấy phần phân ước vào các ống vi ly tâm được silic hóa tại thời điểm 0, 4 và 24 giờ và được đông lạnh ngay lập tức tại nhiệt độ -80 ° C.

Các mẫu được rã đông và chiết như sau: 8 µL axit photphoric 25% tiếp theo là 117 µL axetonitril 100%/TFA 0,1% được thêm vào mỗi mẫu, trộn và ly tâm ở tốc độ 13000xG trong 10 phút. Phần dịch nổi được dùng pipet cho vào các lọ HPLC 0,2 mL và đặt trên thiết bị lấy mẫu tự động HPLC Perkin Elmer Flexar. Bảng sau đây tóm tắt các điều kiện HPLC:

HPLC	Bơm nhị phân Perkin Elmer Flexar, bộ lấy mẫu tự động, Bộ dò tia UV		
Cột	Cột Polyphenyl Waters BioResolve RP mAb, 450 Å, 2,7 µm, 4,6 mm X 150 mm		
Cột bảo vệ	Hộp Cartridge Waters BioResolve RP mAb Polyphenyl VanGuard có giá đỡ, 450 Å, 2,7 µm, 3,9 mm x 5 mm		
Bước sóng phát hiện	217 nm		
Nhiệt độ cột	37°C		
Các giới hạn áp suất	Tối thiểu: 0 PSI, Tối đa: 3050 PSI		
Pha động Pha động A	TFA 0,05% trong nước		
Pha động B	TFA 0,05% trong axetonitril		
Tốc độ dòng	0,8 mL/phút		
Thể tích bơm mẫu	10,0 µL		
Thời gian chạy	14,0 phút		
Chương trình gradien	Thời gian (phút)	%A	%B
	0,0	80	20
	0,5	80	20
	10,0	0	100
	11,0	80	20
	14,0	80	20

Dữ liệu được phân tích bằng cách tính toán mức giảm của hợp chất theo phần trăm (diện tích của pic theo thời gian lưu của thể liên hợp bị phân cắt/diện tích pic theo thời gian lưu của thể liên hợp tại thời điểm 0) X 100.

FIG. 10 thể hiện biểu đồ về sự phân hủy của hợp chất 11 và hợp chất 29 do xử lý với glutathion 10 mM trong 16 giờ. Như được thể hiện trong Fig. 10, hợp chất 29 được giải phóng nhanh hơn nhiều so với hợp chất 11 trong điều kiện tiếp xúc với gluathion tương tự.

Bảng dưới đây tóm tắt dữ liệu thoái hóa đối với các điều kiện tiếp xúc với glutathion 10 mM được mô tả ở trên đối với các hợp chất từ hợp chất 11 đến hợp chất 29 được đo tại thời điểm 4 giờ và 24 giờ.

Thử nghiệm với glutathion (10 mM)		
Hợp chất	% còn lại tại thời điểm 4 giờ	% còn lại tại thời điểm 24 giờ
11	50,1	10,2
12	không xác định	không xác định
13	không xác định	không xác định
14	14,9	6,5
15	19,4	8,3
16	3,4	2,0
17	3,4	1,7
18	60,1	13,0
19	không xác định	không xác định
20	5,2	8,0
21	9,5	12,6
22	65,8	12,3
23	61,4	13,2
24	20,8	4,2
25	42,0	4,1
26	75,8	32,1
27	18,0	0,0
28	40,5	0,0
29	3,1	5,9

Ví dụ L: Nghiên cứu độ ổn định trong huyết tương

Dung dịch gốc thể liên hợp 20 mM được điều chế trong DMSO 100%. Các dung dịch gốc sau đó được pha loãng trong Tris 100 mM, pH 7,5 để tạo ra dung dịch pha loãng trung gian là 500 µM và sau đó pha loãng trực tiếp 1:5 vào huyết tương chuột để thu được nồng độ thể liên hợp cuối cùng là 100 µM. Các mẫu được trộn bằng cách đảo

ngược và ủ ở 37 °C trong tối đa 24 giờ. 50 µL mẫu được tạo phần phân ước vào các ống vi ly tâm được silic hóa tại thời điểm 0, 4 và 24 giờ và ngay lập tức được làm đông lạnh ở nhiệt độ -80 °C.

Các mẫu được rã đông và chiết như sau: 8 µL axit photphoric 25%, tiếp theo là 117 µL Axetonitril 100%/TFA 0,1% được thêm vào mỗi mẫu, trộn và ly tâm ở 13000xG trong 10 phút. Phần dịch nổi được dùng pipet cho vào các lọ HPLC 0,2 mL và đặt trên thiết bị lấy mẫu tự động HPLC Perkin Elmer Flexar. Bảng sau đây tóm tắt các điều kiện HPLC:

HPLC	Bơm nhị phân Perkin Elmer Flexar, bộ lấy mẫu tự động, Bộ dò tia UV		
Cột	Cột Polyphenyl Waters BioResolve RP mAb, 450 Å, 2,7 µm, 4,6 mm X 150 mm		
Cột bảo vệ	Hộp Cartridge Waters BioResolve RP mAb Polyphenyl VanGuard có giá đỡ, 450 Å, 2,7 µm, 3,9 mm x 5 mm		
Bước sóng phát hiện	217 nm		
Nhiệt độ cột	37°C		
Các giới hạn áp suất	Tối thiểu: 0 PSI, Tối đa: 3050 PSI		
Pha động Pha động A	TFA 0,05% trong nước		
Pha động B	TFA 0,05% trong axetonitril		
Tốc độ dòng	0,8 mL/phút		
Thể tích bơm mẫu	10,0 µL		
Thời gian chạy	14,0 phút		
Chương trình gradien	Thời gian (phút)	%A	%B
	0,0	80	20
	0,5	80	20
	10,0	0	100
	11,0	80	20
	14,0	80	20

Dữ liệu được phân tích bằng cách tính mức giảm của hợp chất theo phần trăm (diện tích pic theo thời gian lưu của thể liên hợp được ủ/diện tích pic theo thời gian lưu của thể liên hợp tại thời điểm 0) X 100. Kết quả của nghiên cứu được trình bày trong bảng dưới đây.

	Độ ổn định trong huyết tương	
Hợp chất	% còn lại tại thời điểm 4 giờ	% còn lại tại thời điểm 24 giờ
11	108,2	107,2
12	không xác định	không xác định
13	không xác định	không xác định
14	106,1	105,9
15	104,9	103,3
16	115,6	106,1
17	106,8	105,0
18	104,0	93,0
19	không xác định	không xác định
20	98,7	95,8
21	101,0	98,2
22	106,0	105,0
23	92,0	92,0
24	87,0	87,0
25	103,0	104,0
26	105,0	112,0
27	117,0	109,0
28	106,0	106,0
29	116,0	110,0

Các cải biến khác nhau theo sáng chế, ngoài những cải biến được mô tả trong bản mô tả này, sẽ được thấy rõ đối với những người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả ở trên. Những cải biến như vậy cũng được dự tính là nằm trong phạm vi của các yêu cầu kèm theo. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm nhưng không giới hạn ở

tất cả các bằng độc quyền sáng chế, đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế và các công bố, được trích dẫn trong đơn sáng chế này được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

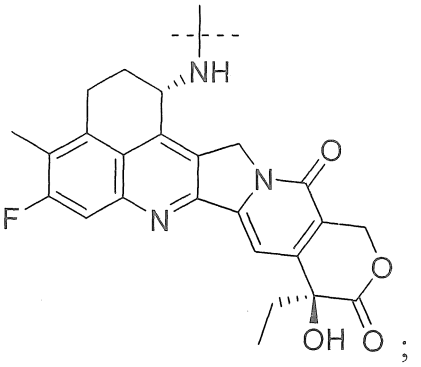
1. Hợp chất có Công thức (I):

$$R^8—Q—R^7 \quad (I)$$

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

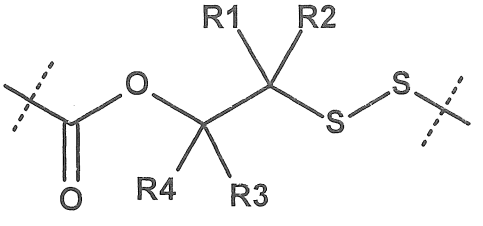
R^7 là peptit;

R^8 là:



;

Q là:



;

R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-14} xycloalkyl hoặc nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 14 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$;

R^2 và R^4 mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$,

$C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, và $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$; và

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, và R^{d1} mỗi nhóm độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, CN, NO_2, và CO_2CH_3; trong đó C_{1-6} alkyl và C_{2-6} alkenyl nêu trên mỗi nhóm tùy ý được thế bởi OH, CN, NO_2, hoặc CO_2CH_3.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7 là peptit có khả năng phân phối chọn lọc R^8Q- qua màng tế bào có lớp vỏ có tính axit hoặc thiếu oxy có độ pH nhỏ hơn khoảng 6,0.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7 là peptit bao gồm ít nhất một trong số các trình tự sau đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1; Pv1);

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO: 2; Pv2);

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO: 3; Pv3);

Ac-AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTKCG (SEQ ID NO: 4; Pv4); và

AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID NO: 5; Pv5);

và trong đó R^7 được gắn vào Q thông qua gốc xystein của R^7.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7 là peptit bao gồm ít nhất một trong số các trình tự sau đây:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1; Pv1),

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO: 2; Pv2), và

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO: 3; Pv3),

và trong đó R^7 được gắn vào Q thông qua gốc xystein của R^7.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7 là peptit bao gồm trình tự: ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1; Pv1).

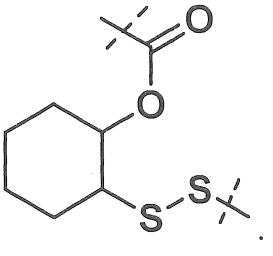
6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^7 là peptit bao gồm trình tự: AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO: 2; Pv2).

7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, tetrahydrofuranyl, hoặc tetrahydropyranyl.

8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl.

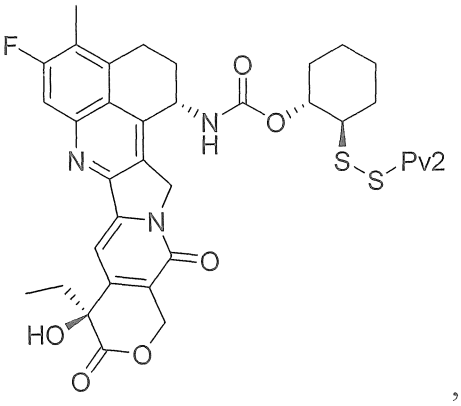
9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành nhóm xyclohexyl.

10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Q là:

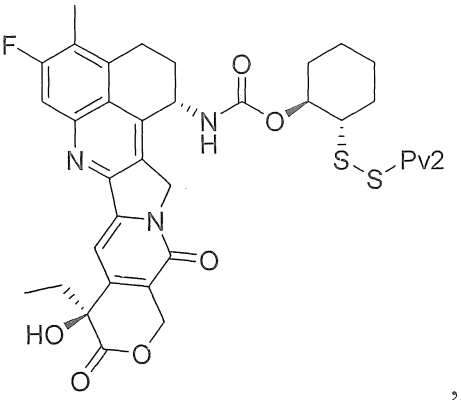


11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 và R^4 mỗi nhóm là H.

12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:



, và

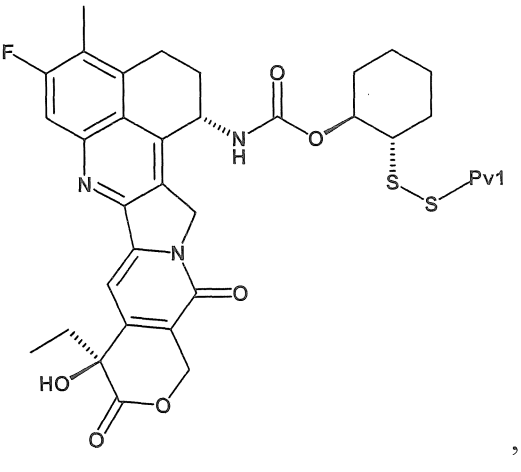


,

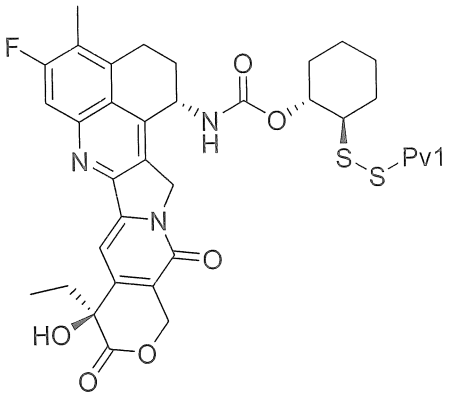
trong đó Pv2 là peptit bao gồm trình tự:

AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO: 2).

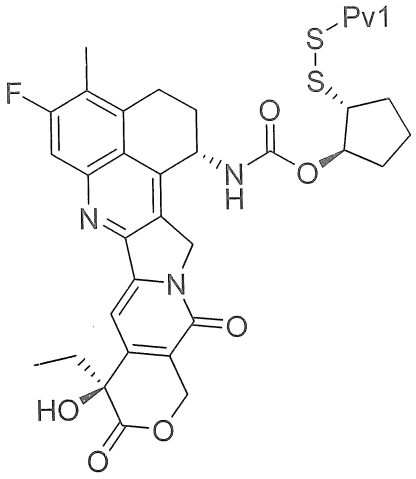
13. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:



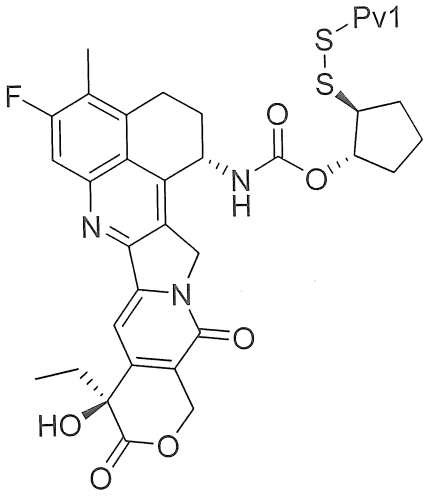
,


F
O
N
H
O
S
S
Pv1
N
N
O
HO
O
O

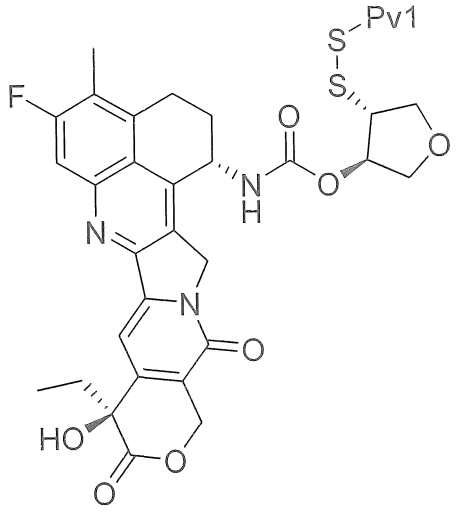
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
O
N
N
O
HO
O
O

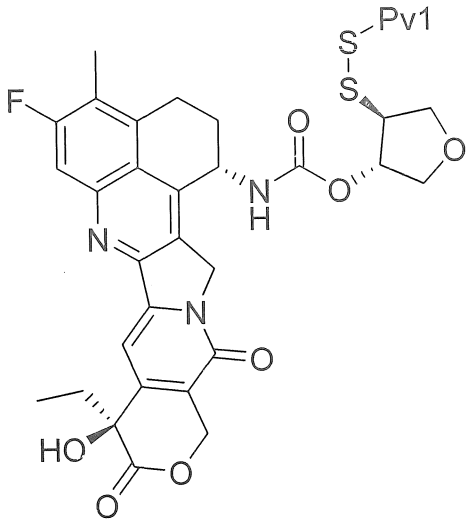
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
O
N
N
O
HO
O
O

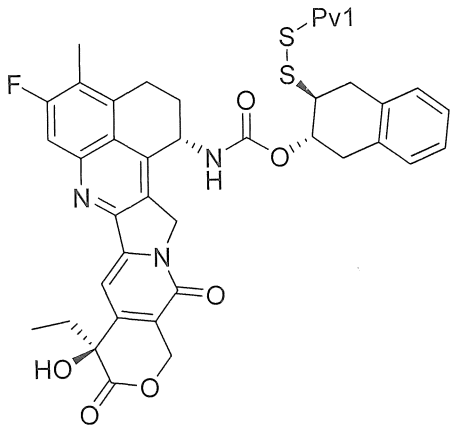
,


Pv1
S
S
F
O
O
N
H
N
N
O
HO
O
O

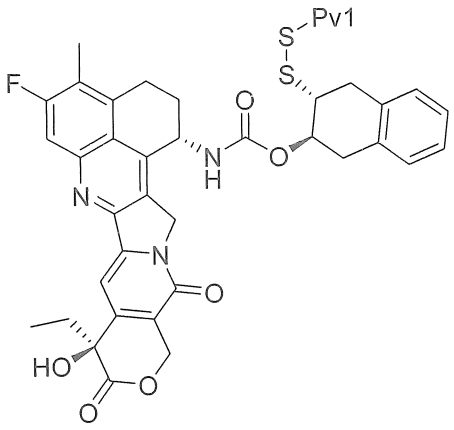
,


Pv1
S
S
F
O
O
N
H
N
N
O
HO
O
O

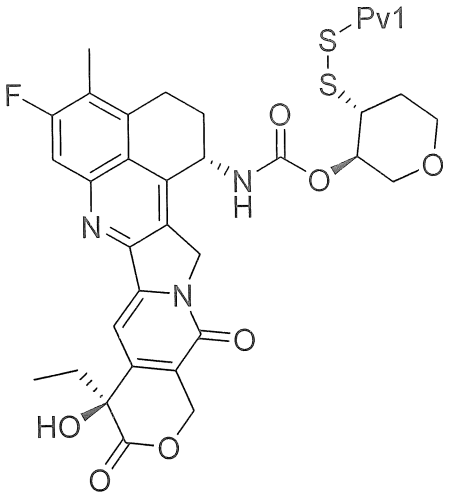
,


Pv1
S
S
F
O
O
N
H
N
N
O
HO
O
O

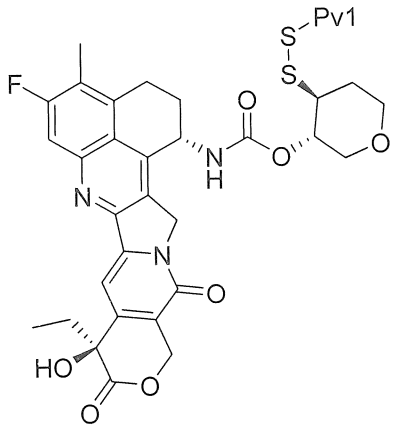
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
N
O
N
O
HO
O
O

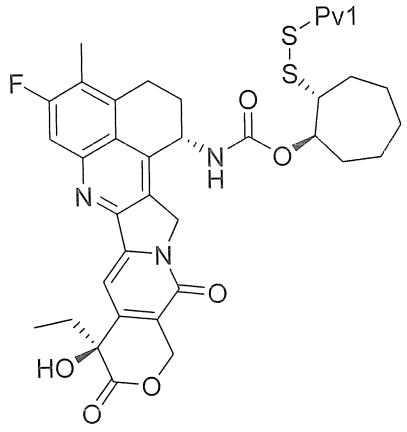
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
N
O
O
N
O
HO
O
O

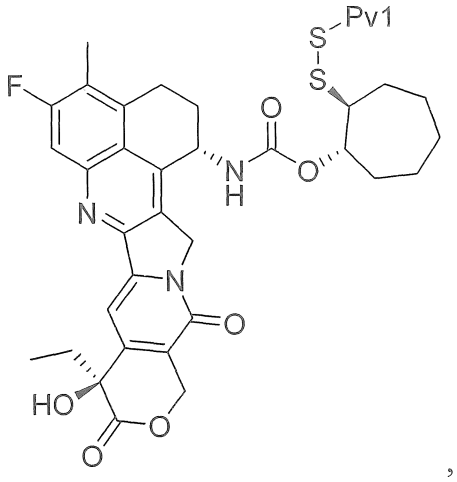
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
N
O
O
N
O
HO
O
O

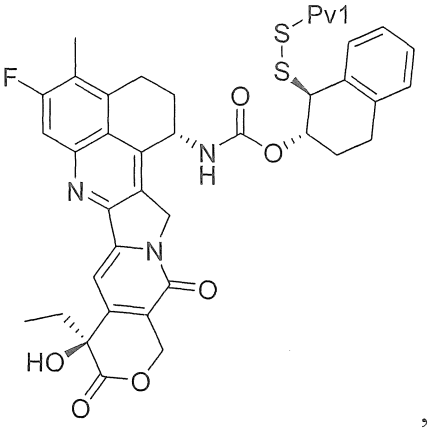
,


Pv1
S
S
F
O
N
H
N
O
O
N
O
HO
O
O

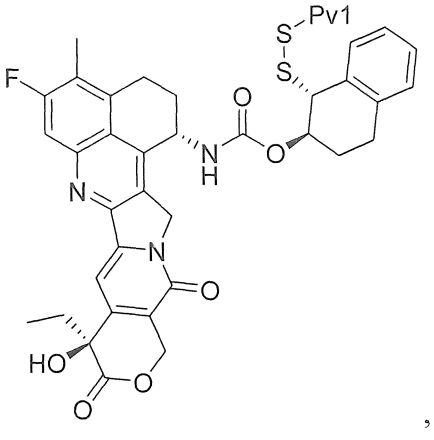
,



,



, và



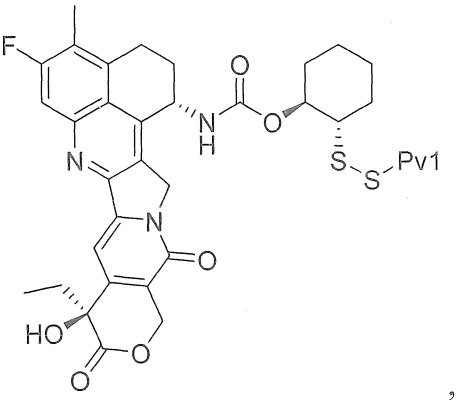
,

trong đó Pv1 là peptit bao gồm trình tự:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1).

14. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là:

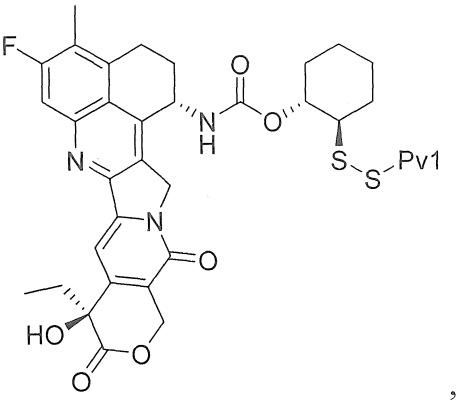


,

trong đó Pv1 là peptit bao gồm trình tự:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1).

16. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



,

trong đó Pv1 là peptit bao gồm trình tự:

ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1).

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Cybrexa 2, Inc.

<120> Hợp chất là thể liên hợp peptit của chất gây độc tế bào dùng làm chất trị liệu và dược phẩm bao gồm hợp chất này

<130> 43236-0009WO1

<150> 62/872,643
<151> 10-07-2019

<150> 63/040,859
<151> 18-06-2020

<160> 311

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Peptit tổng hợp

<400> 1

Ala Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Cys Gly
20 25

<210> 2
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Peptit tổng hợp

<400> 2

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Cys Gly
35

<210> 3
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Peptit tổng hợp

<400> 3

Ala Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Asp Ala Asp Glu Cys Gly
20 25 30

<210> 4
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Peptit tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN TẠP
<222> (1)..(1)
<223> axetyl hóa

<400> 4

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 5
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Peptit tổng hợp

<400> 5

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys
35

<210> 6
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự không xác định

<220>
<223> Mô tả trình tự không xác định: polypeptit màng nhạy cảm với độ pH

<400> 6

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 7
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự không xác định

<220>
<223> Mô tả trình tự không xác định: Polypeptit màng nhạy cảm với độ pH kiểu hoang

<400> 7

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr
35

<210> 8
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự không xác định

<220>
<223> Mô tả trình tự không xác định: Polypeptit màng nhạy cảm với độ pH kiểu hoang

<400> 8

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 9
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự không xác định

<220>
<223> Mô tả trình tự không xác định: Polypeptit màng nhạy cảm với độ pH kiểu hoang

<400> 9

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr
35

<210> 10

<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 10

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 11
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 11

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 12
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 12

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

5

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 13
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 13

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 14
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 14

Ala Lys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 15

<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 15

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 16
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 16

Ala Lys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Cys Thr
35

<210> 17
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 17

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asn Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 18
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 18

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Lys Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Lys Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 19
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 19

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asn Ala
20 25 30

Asn Gln Gly Thr
35

<210> 20

<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 20

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 21
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 21

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 22
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 22

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Ala Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 23
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 23

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 24
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 24

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 25

<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 25

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu
20 25 30

Val Asp Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 26
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 26

Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 27
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 27

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 28
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 28

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Leu Asp Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 29
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 29

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 30

<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 30

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Trp Asp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 31
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 31

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Gly Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 32
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 32

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 33
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 33

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Gly Cys Thr
35

<210> 34
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 34

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 35

<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 35

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 36
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 36

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Phe Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 37
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 37

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15
15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr
35

<210> 38
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 38

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Phe Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Trp Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 39
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 39

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 40
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 40

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 41
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 41

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys Gly
20 25 30

<210> 42
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 42

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu Cys Gly
20 25 30

<210> 43
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 43

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Arg Ala Tyr Ala Asp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly
20 25 30

<210> 44
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 44

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Arg Ala Tyr Ala Asp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly
20 25 30

<210> 45
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 45

Ala Cys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp
20 25

<210> 46
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 46

Thr Glu Asp Ala Asp Val Leu Leu Ala Leu Asp Leu Leu Leu Leu Pro
1 5 10 15

Thr Thr Phe Leu Trp Asp Ala Tyr Arg Ala Trp Tyr Pro Asn Gln Glu
20 25 30

Cys Ala

<210> 47
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 47

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu
20

<210> 48
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 48

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Cys Leu
20

<210> 49
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 49

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu
20

<210> 50
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 50

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu
20

<210> 51
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 51

Lys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 52
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 52

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 53
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 53

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Asp
20

<210> 54
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 54

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 55
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 55

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Glu
20

<210> 56
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 56

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu
20 25

<210> 57
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 57

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 58
<211> 35
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 58

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Thr
35

<210> 59
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 59

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 60
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 60

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Cys Thr
35

<210> 61
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 61

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 62
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 62

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 63
<211> 36
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 63

Ala Lys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 64
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 64

Ala Lys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Cys Thr
35

<210> 65
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 65

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Ala Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 66
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 66

Ala Cys Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Gly Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 67
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 67

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Phe Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 68
<211> 35
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 68

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr
35

<210> 69
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 69

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Phe Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Trp Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 70
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 70

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 71
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 71

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 72
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 72

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 73
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 73

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu Cys Gly

20 25 30

<210> 74
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 74

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Arg Ala Tyr Ala Asp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly
20 25 30

<210> 75
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 75

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Arg Ala Tyr Ala Asp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly
20 25 30

<210> 76
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 76

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Asp Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Gly
20 25 30

<210> 77
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 77

Thr Glu Asp Ala Asp Val Leu Leu Ala Leu Asp Leu Leu Leu Leu Pro
1 5 10 15

Thr Thr Phe Leu Trp Asp Ala Tyr Arg Ala Trp Tyr Pro Asn Gln Glu
20 25 30

Cys Ala

<210> 78
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự không xác định

<220>
<223> Mô tả trình tự không xác định: Polypeptit màng nhạy cảm với độ pH kiểu hoang

<400> 78

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 79
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 79

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu
20

<210> 80
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 80

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Cys Leu
20

<210> 81
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 81

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu
20

<210> 82
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 82

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu
20

<210> 83
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 83

Ala Cys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp
20 25

<210> 84
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 84

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu Leu Trp
20 25

<210> 85
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 85

Ala Cys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu
20 25

<210> 86
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 86

Cys Asp Asn Asn Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Trp
20

<210> 87
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 87

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu
20 25

<210> 88
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 88

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe

1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Asp
20

<210> 89
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 89

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Glu
20

<210> 90
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 90

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 91
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 91

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Trp
20

<210> 92
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 92

Lys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Thr Leu Trp
20

<210> 93
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 93

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 94
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 94

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 95
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 95

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 96
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 96

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 97
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 97

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 98
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 98

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 99
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 99

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Thr
35

<210> 100
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 100

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 101
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 101

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 102
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 102

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Leu Asp Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 103
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 103

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Trp Asp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 104
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 104

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 105
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 105

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 106
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 106

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 107
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 107

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 108
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 108

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 109
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 109

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 110
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 110

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asn Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 111
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 111

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 112
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 112

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 113
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 113

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 114
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 114

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 115
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 115

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 116
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 116

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asn Ala
20 25 30

Asn Gln Gly Thr
35

<210> 117
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 117

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 118
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 118

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 119
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 119

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 120
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 120

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 121
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 121

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 122
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 122

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 123
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 123

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asn Ala
20 25 30

Asn Gln Gly Thr
35

<210> 124
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 124

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 125
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 125

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 126
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 126

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Lys Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Lys Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 127
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 127

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 128
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 128

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 129
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 129

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 130
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 130

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 131
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 131

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val
20 25 30

Asp Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 132
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 132

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Leu Asp Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 133
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 133

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 134
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 134

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Gly Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 135
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 135

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 136
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 136

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 137
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 137

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 138
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 138

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 139
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 139

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 140
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(rhodamin)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 140

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 141
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(rhodamin)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 141

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 142
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 142

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 143
<211> 38
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 143

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 144
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 144

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 145
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 145

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Thr
35

<210> 146
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 146

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 147
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 147

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr

35

<210> 148
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 148

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asn Ala
20 25 30

Asn Gln Gly Thr
35

<210> 149
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 149

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 150
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 150

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 151
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 151

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 152
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 152

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 153
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(rhodamin)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 153

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 154
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(rhodamin)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 154

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 155
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 155

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 156
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 156

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 157
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 157

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 158
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 158

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 159
<211> 37

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 159

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 160
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 160

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 161
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 161

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 162
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 162

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 163
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 163

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 164
<211> 37

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 164

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 165
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 165

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 166
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 166

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 167
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 167

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 168
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 168

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 169
<211> 37

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 169

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 170
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 170

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asn Ala
20 25 30

Asn Gln Gly Thr
35

<210> 171
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 171

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 172
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 172

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 173
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 173

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 174
<211> 37

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 174

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 175
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 175

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 176
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 176

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 177
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 177

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 178
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 178

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 179
<211> 37

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 179

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Cys Thr
35

<210> 180
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 180

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Cys Thr
35

<210> 181
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 181

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Gly Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 182
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 182

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Trp Asp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 183
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 183

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 184
<211> 38

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 184

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 185
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 185

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 186
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 186

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 187
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 187

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Leu Asp Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 188
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 188

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 189
<211> 38

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 189

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 190
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 190

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Leu Asp Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 191
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 191

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 192
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 192

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 193
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 193

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 194
<211> 38

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 194

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 195
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 195

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 196
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 196

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 197
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 197

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 198
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 198

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 199
<211> 38

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 199

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 200
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 200

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 201
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 201

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 202
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 202

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 203
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Lys(rhodamin)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 203

Glu Gly Thr Lys Cys Gly
1 5

<210> 204
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(rhodamin)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 204

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 205
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 205

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 206
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 206

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 207
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(rhodamin)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 207

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
82

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 208
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(rhodamin)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 208

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 209
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 209

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Asp Leu Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu Val

20 25 30

Asp Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 210
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 210

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 211
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 211

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 212
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 212

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Gln Asp Tyr Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 213
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 213

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Ala Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 214
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 214

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
85

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 215
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 215

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 216
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 216

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Ala Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 217
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 217

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 218
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 218

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 219
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Lys(rhodamin)

<220>

<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Cys(phalloidin)

<400> 219

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 220
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 220

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Lys Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Lys Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 221
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 221

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asn Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala

20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 222
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 222

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Ala Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 223
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 223

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 224
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 224

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Phe
20

<210> 225
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 225

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 226
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 226

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Thr
35

<210> 227
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 227

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 228
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 228

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 229
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 229

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Lys Cys Gly
35

<210> 230
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 230

Ala Lys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Cys Thr
35

<210> 231
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Oligonucleotit tổng hợp

<220>
<221> đặc điểm hỗn tạp
<222> (1)..(18)
<223> Axit nucleic của peptit

<400> 231
cctcttacct cagttaca 18

<210> 232
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Oligonucleotit tổng hợp

<220>
<221> đặc điểm hỗn tạp
<222> (1)..(18)
<223> Axit nucleic của peptit

<400> 232
cctcttacct cagttaca 18

<210> 233
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Oligonucleotit tổng hợp

<220>
<221> đặc điểm hỗn tạp
<222> (1)..(18)
<223> Axit nucleic của peptit

<400> 233
cctcttacct cagttaca 18

<210> 234
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Oligonucleotit tổng hợp

<220>
<221> đặc điểm hỗn tạp
<222> (1)..(18)
<223> Axit nucleic của peptit

<400> 234
cctcttacct cagttaca 18

<210> 235
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Oligonucleotit tổng hợp

<220>

<221> đặc điểm hỗn tạp
<222> (1)..(18)
<223> Axit nucleic của peptit

<400> 235
cctctgacct catttaca 18

<210> 236
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Oligonucleotit tổng hợp

<220>
<221> đặc điểm hỗn tạp
<222> (1)..(18)
<223> Axit nucleic của peptit

<400> 236
cctcttacct cagttaca 18

<210> 237
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Oligonucleotit tổng hợp

<220>
<221> đặc điểm hỗn tạp
<222> (1)..(18)
<223> Axit nucleic của peptit

<400> 237
cctctgacct catttaca 18

<210> 238
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Oligonucleotit tổng hợp

<220>
<221> đặc điểm hỗn tạp

<222> (1)..(18)
<223> Axit nucleic của peptit

<400> 238
cctcttacct cagttaca 18

<210> 239
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự không xác định

<220>
<223> Mô tả trình tự không xác định: polypeptit màng nhạy cảm với độ pH

<400> 239

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 240
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 240

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Trp Leu Phe Thr
1 5 10 15

Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys Gly
20 25 30

<210> 241
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 241

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu Cys Gly
20 25 30

<210> 242
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 242

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Cys Thr
35

<210> 243
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 243

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Thr
35

<210> 244

<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 244

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr
35

<210> 245
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 245

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 246
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 246

Ala Glu Asp Gln Asn Asp Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Gly
20 25 30

<210> 247
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 247

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Phe Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 248
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 248

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 249
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 249

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Phe Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Trp Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Thr

<210> 250
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 250

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Cys Thr
35

<210> 251
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 251

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys
20 25 30

Gly Thr

<210> 252
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 252

Ala Glu Asp Gln Asn Asp Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu
20 25 30

Cys Gly Thr
35

<210> 253
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 253

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu
20 25

<210> 254
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 254

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Thr
35

<210> 255
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 255

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 256
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 256

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Asp Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Gly
20 25 30

<210> 257
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 257

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
20 25 30

Glu Gly Cys
35

<210> 258
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 258

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys
20 25 30

<210> 259
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 259

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Glu Cys
20 25 30

<210> 260
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 260

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 261
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 261

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Gly
20 25 30

<210> 262
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 262

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Arg Ala Tyr Ala Asp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Pro Leu Thr Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Trp Asp Gly
20 25 30

<210> 263
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 263

Ala Cys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp
20 25

<210> 264
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 264

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu Leu Trp
20 25

<210> 265
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 265

Ala Cys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu
20 25

<210> 266
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 266

Cys Asp Asn Asn Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Trp
20

<210> 267
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 267

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu
20 25

<210> 268
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 268

Cys Glu Glu Gln Gln Pro Trp Ala Gln Tyr Leu Glu Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Trp
20

<210> 269
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 269

Cys Glu Glu Gln Gln Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Trp
20

<210> 270
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 270

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Asp
20

<210> 271
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 271

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Glu
20

<210> 272
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 272

Ala Cys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 273
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 273

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Glu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 274
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 274

Thr Glu Asp Ala Asp Val Leu Leu Ala Leu Asp Leu Leu Leu Leu Pro
1 5 10 15

Thr Thr Phe Leu Trp Asp Ala Tyr Arg Ala Trp Tyr Pro Asn Gln Glu
20 25 30

Cys Ala

<210> 275
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 275

Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Pro Asn Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn
1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asn Gly Ala Leu Leu Val
20 25 30

Glu Ala Glu Glu Thr
35

<210> 276
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 276

Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Pro Asn Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Pro
1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Pro Gly Ala Leu Leu Val
20 25 30

Glu Ala Glu Glu Thr
35

<210> 277
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 277

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala Asp
108

20 25 30

Glu Gly Cys Thr
35

<210> 278
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 278

Ala Lys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly
35

<210> 279
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 279

Ala Cys Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asn Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr
35

<210> 280
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 280

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Thr
35

<210> 281
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 281

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Thr
35

<210> 282
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 282

Cys Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His
1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val
110

20 25 30

Asp Ala Asp Glu Thr
35

<210> 283
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 283

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asp
20 25 30

Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 284
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 284

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asp Glu Gly Thr
35

<210> 285
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 285

Asp Asp Asp Glu Asp Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala His Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu His Gly Ala Leu Leu Val Asn
20 25 30

Ala Asn Glu Gly Thr
35

<210> 286
<211> 32
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 286

Ala Lys Glu Asp Gln Asn Asp Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Gly
20 25 30

<210> 287
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 287

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Glu Leu Ala Leu Leu Val Cys Gly
20 25 30

<210> 288

<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 288

Ala Lys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu Leu Trp Cys
20 25

<210> 289
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 289

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu Leu Trp
20 25

<210> 290
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 290

Ala Cys Asp Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Asp Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Leu
20 25

<210> 291
<211> 24

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 291

Cys Asp Asn Asn Asn Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Asp Thr Leu Leu Leu Asp Trp
20

<210> 292
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 292

Cys Glu Glu Gln Gln Pro Trp Ala Gln Tyr Leu Glu Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Trp
20

<210> 293
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 293

Cys Glu Glu Gln Gln Pro Trp Arg Ala Tyr Leu Glu Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Trp
20

<210> 294
<211> 37
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 294

Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Pro Asn Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asn
1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asn Gly Ala Leu Leu Val
20 25 30

Glu Ala Glu Glu Thr
35

<210> 295
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<400> 295

Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Pro Asn Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Pro
1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Pro Gly Ala Leu Leu Val
20 25 30

Glu Ala Glu Glu
35

<210> 296
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 296

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Phe Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 297
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 297

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Phe
20

<210> 298
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 298

Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Ala Trp
20

<210> 299
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 299

Lys Glu Asp Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Leu Leu Phe Pro
1 5 10 15

Thr Thr Leu Trp

20

<210> 300
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 300

Ala Cys Glu Glu Gln Asn Pro Gln Ala Glu Tyr Ala Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Thr Leu Leu Leu Leu Glu
20

<210> 301
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 301

Ala Ala Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu
20 25

<210> 302
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Peptit tổng hợp

<400> 302

Ala Lys Glu Glu Gln Asn Pro Trp Ala Arg Tyr Leu Glu Trp Leu Phe
1 5 10 15

Pro Thr Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu
20 25

<210> 303
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự không xác định

<220>
<223> Mô tả trình tự không xác định: Polypeptit màng nhạy cảm với độ pH kiểu hoang

<400> 303

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly Gly
35

<210> 304
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ala hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ala, Asp hoặc Cys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Gln hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Arg hoặc Gln

<220>

<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Tyr hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Asp hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Asp, Asn, Glu, His, Lys, Ala hoặc Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Trp hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Thr hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Pro, Gly hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Leu hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Asp, Leu, Asn, Glu, His, Lys hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Leu, Asp hoặc Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Asp hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Asp hoặc Asn

<220>

<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Glu hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> Gly hoặc Cys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> Gly hoặc Cys

<400> 304

Xaa Xaa Glu Xaa Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Phe Thr Xaa Xaa Leu Leu Leu Xaa Xaa Xaa Ala Leu Leu Val Xaa Ala
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Gly
35

<210> 305
<211> 42
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)

<223> Có thể có mặt hoặc không

<400> 305

Asp Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp
1 5 10 15

Leu Phe Thr Thr Leu Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu Leu
20 25 30

Val Asp Ala Asp Glu Gly Thr Lys Gly Gly
35 40

<210> 306
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự không xác định

<220>
<223> Mô tả trình tự không xác định: Polypeptit màng nhạy cảm với độ pH kiểu hoang

<400> 306

Gly Gly Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Gly Gly
35

<210> 307
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gly, Asp hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Gly, Asp hoặc Cys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Gln hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Arg hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Tyr hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Asp hoặc Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Asp, Asn, Glu, His, Lys, Ala hoặc Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Trp hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Thr hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Pro, Gly hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Leu hoặc Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Asp, Leu, Asn, Glu, His, Lys hoặc Ala

<220>
<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)
<223> Leu, Asp hoặc Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Asp hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Asp hoặc Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Glu hoặc Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> Gly hoặc Cys

<400> 307

Xaa Xaa Glu Xaa Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Phe Thr Xaa Xaa Leu Leu Leu Xaa Xaa Xaa Ala Leu Leu Val Xaa Ala
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Thr Gly Gly
35

<210> 308
<211> 44
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo : Polypeptit tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Có thể có mặt hoặc không

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> Lys, Cys hoặc vắng mặt

<400> 308

Asp Gly Gly Glu Gln Asn Asp Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp
1 5 10 15

Trp Leu Phe Thr Thr Leu Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Leu Ala Leu
20 25 30

Leu Val Asp Ala Asp Glu Gly Cys Thr Xaa Gly Gly
35 40

<210> 309
<211> 38
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit tổng hợp,được biến đổi ở CYS, gốc 37 của peptit, với nhóm cầu nối S-S được gắn với nitơ của amino-phalloidin

<400> 309

Ala Ala Glu Gln Asn Pro Ile Tyr Trp Ala Arg Tyr Ala Asp Trp Leu
1 5 10 15

Phe Thr Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Ala
20 25 30

Asp Glu Gly Thr Cys Gly
35

<210> 310
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> biến đổi gốc Cys 30 với nhóm cầu nối S-S được gắn với 2-amino phalloidin, gốc Lys 29 được biến đổi bằng nhóm cầu nối alkyl được gắn với rhodamin, và gốc Alanin 1 được biến đổi với nhóm COCH3.

<400> 310

Ala Glu Asp Gln Asn Pro Tyr Trp Ala Arg Tyr Asp Trp Leu Phe Thr
1 5 10 15

Thr Pro Leu Leu Leu Leu Asp Leu Ala Leu Leu Val Asp Cys Gly
20 25 30

<210> 311
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Peptit tổng hợp

<400> 311

Gly Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Leu Gly Leu Glu Gly Leu Leu Gly
1 5 10 15

Leu Pro Leu Gly Leu Leu Glu Gly Leu Trp Leu Gly Leu Glu Leu Glu
20 25 30

Gly Asn

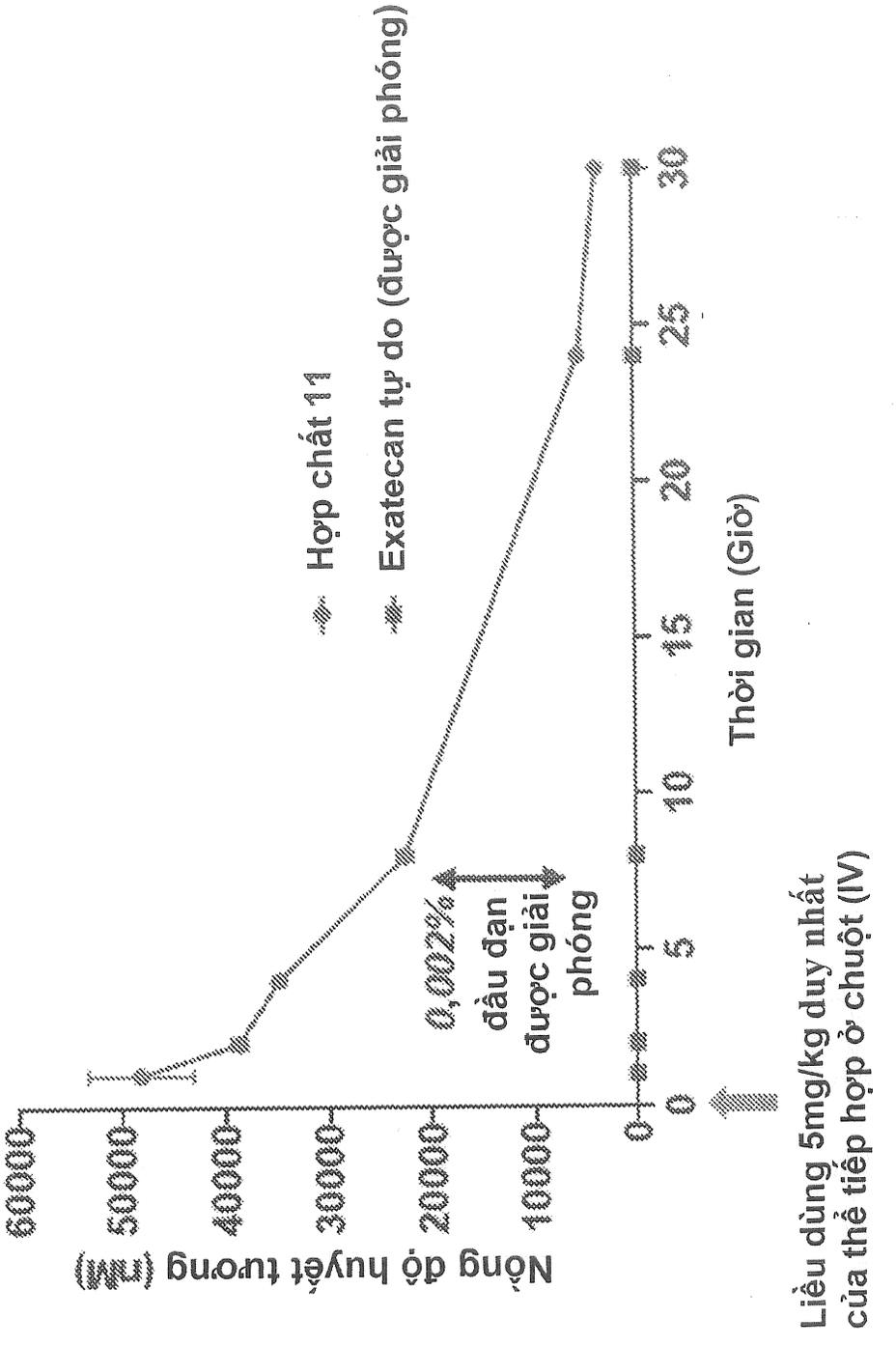

Nồng độ huyết tương (nM)
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
0
5
10
15
20
25
30
Thời gian (Giờ)
Liều dùng 5mg/kg duy nhất
của thể tiếp hợp ở chuột (IV)
0,002%
đầu đạn
được giải
phóng
Hợp chất 11
Exatecan tự do (được giải phóng)

Fig. 1

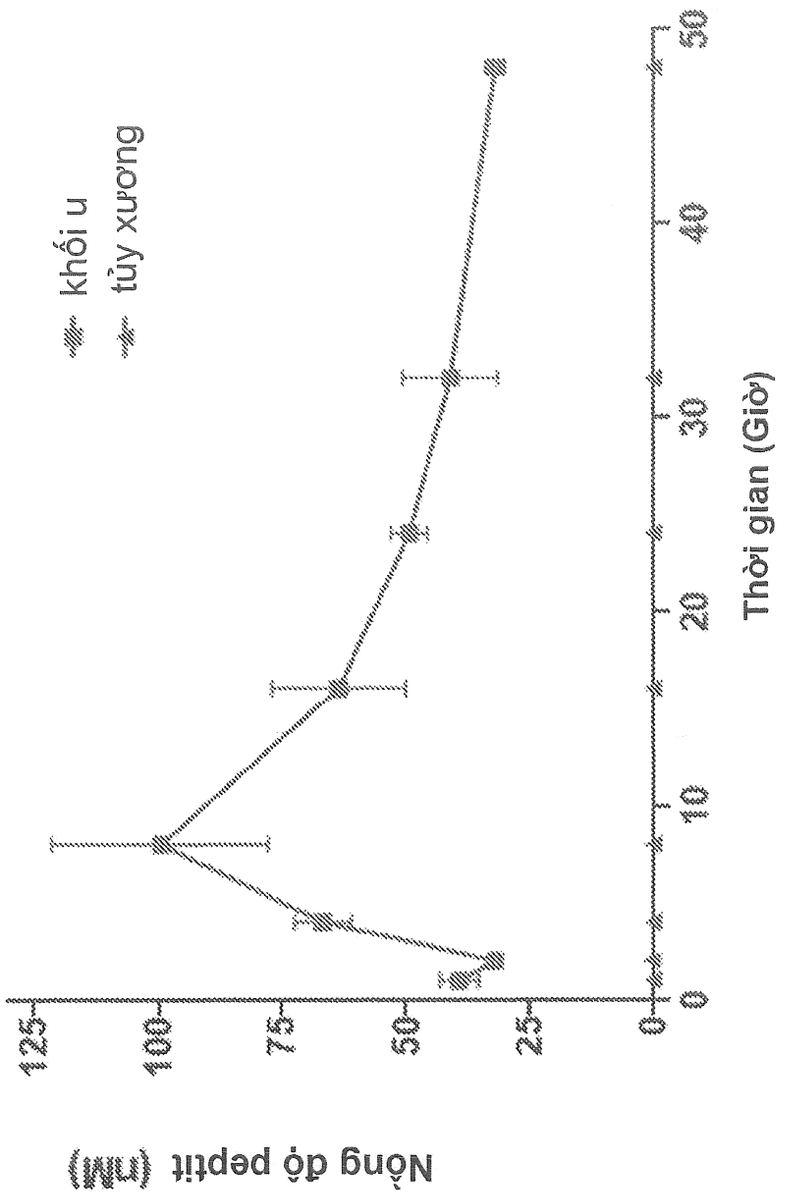

khối u
tủy xương
Nồng độ peptit (nM)
125
100
75
50
25
0
0
10
20
30
40
50
Thời gian (Giờ)

Fig. 2

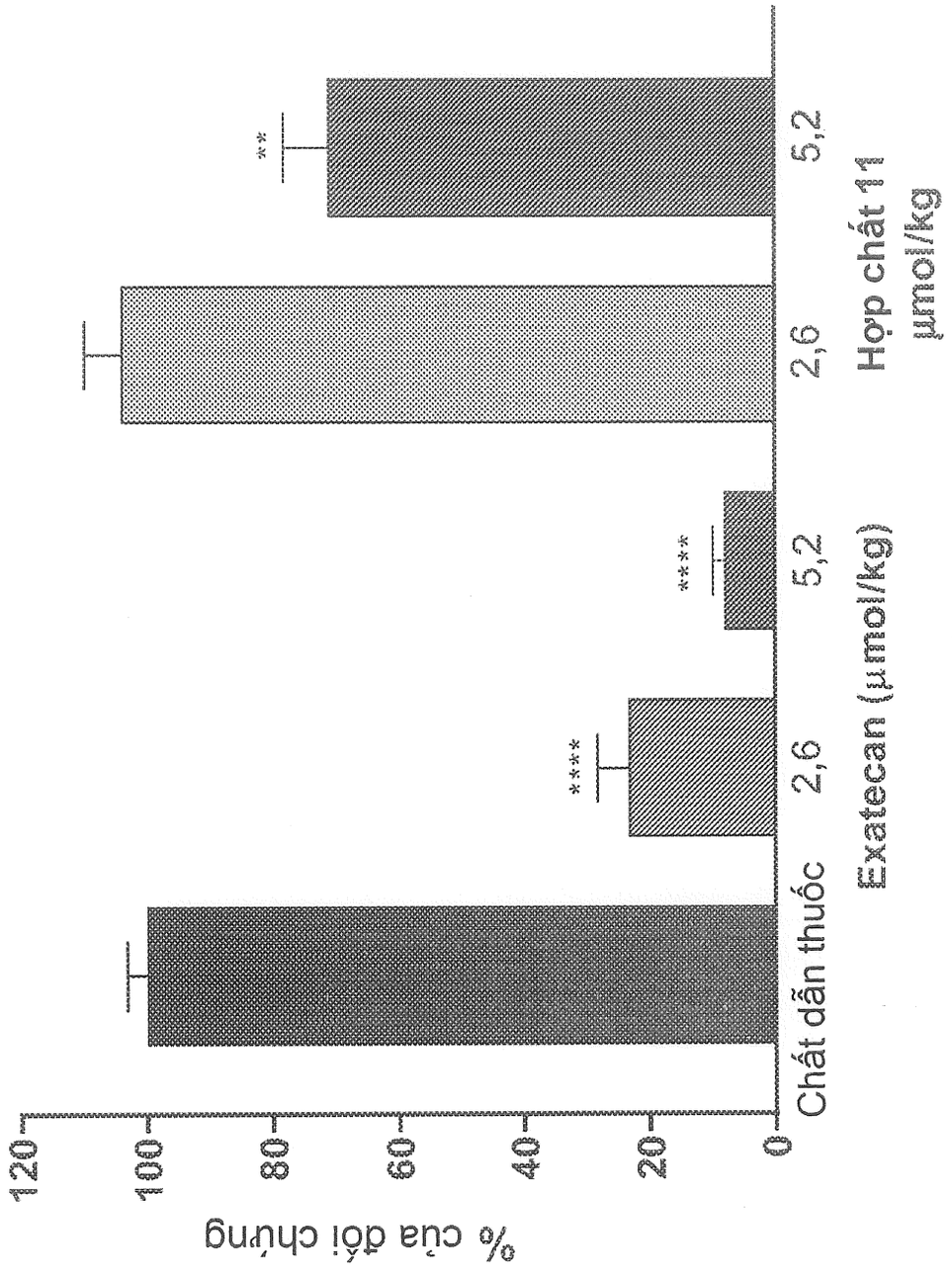

% của đối chứng
120
100
80
60
40
20
0
Chất dẫn thuốc
2,6
5,2
2,6
5,2
Exatecan (µmol/kg)
Hợp chất 11 µmol/kg
****
****
**

Fig. 3

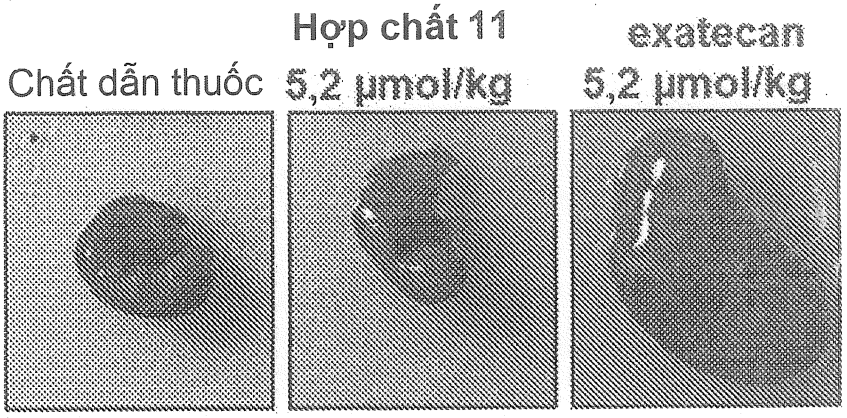

Chất dẫn thuốc
Hợp chất 11
5,2 µmol/kg
exatecan
5,2 µmol/kg

Fig. 4A

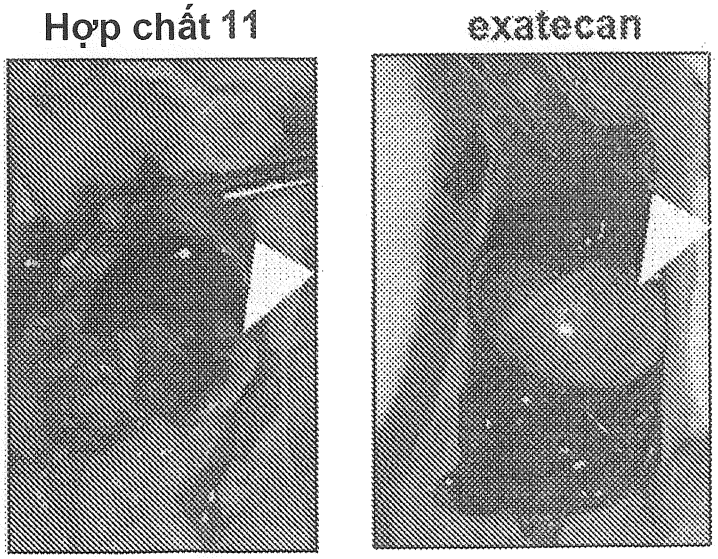

Hợp chất 11
exatecan

Fig. 4B

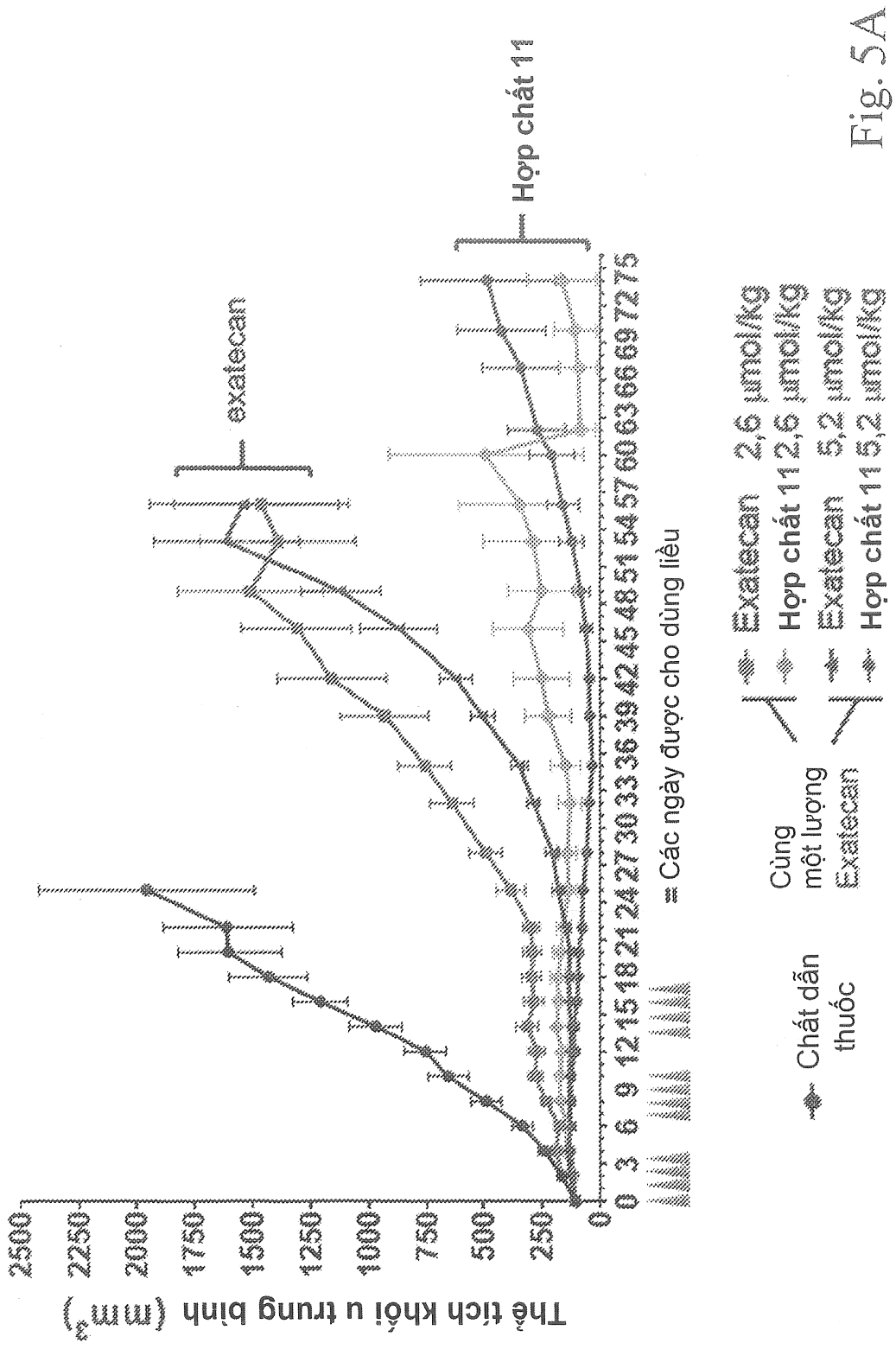

Thể tích khối u trung bình (mm^3)
2500
2250
2000
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48 51 54 57 60 63 66 69 72 75
= Các ngày được cho dùng liều
exatecan
Hợp chất 11
Chất dẫn thuốc
Cùng một lượng Exatecan
Exatecan 2,6 µmol/kg
Hợp chất 11 2,6 µmol/kg
Exatecan 5,2 µmol/kg
Hợp chất 11 5,2 µmol/kg

Fig. 5A

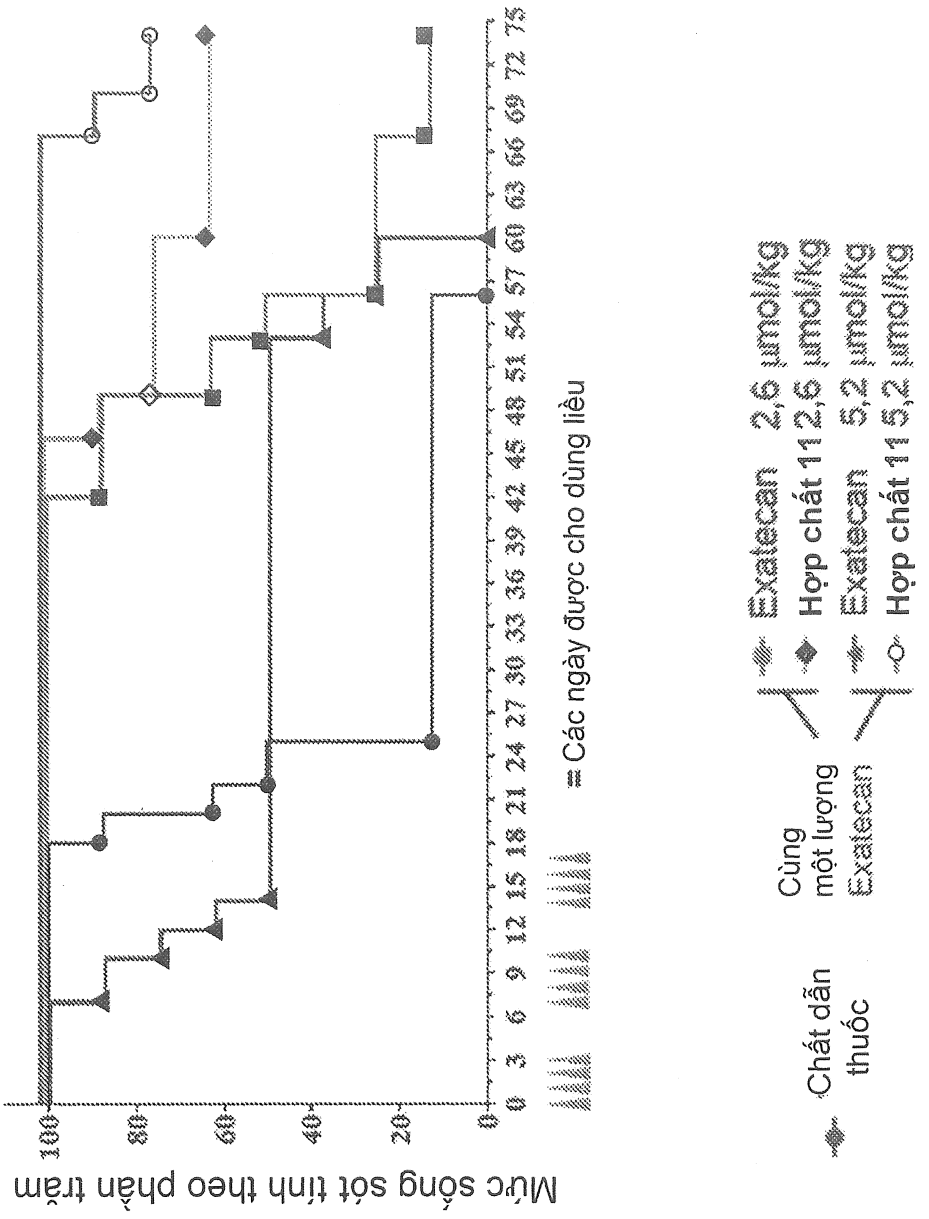

Mức sống sót tính theo phần trăm
100
80
60
40
20
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48 51 54 57 60 63 66 69 72 75
= Các ngày được cho dùng liều
Chất dẫn thuốc
Cùng một lượng Exatecan
Exatecan 2,6 µmol/kg
Hợp chất 11 2,6 µmol/kg
Exatecan 5,2 µmol/kg
Hợp chất 11 5,2 µmol/kg

Fig. 5B

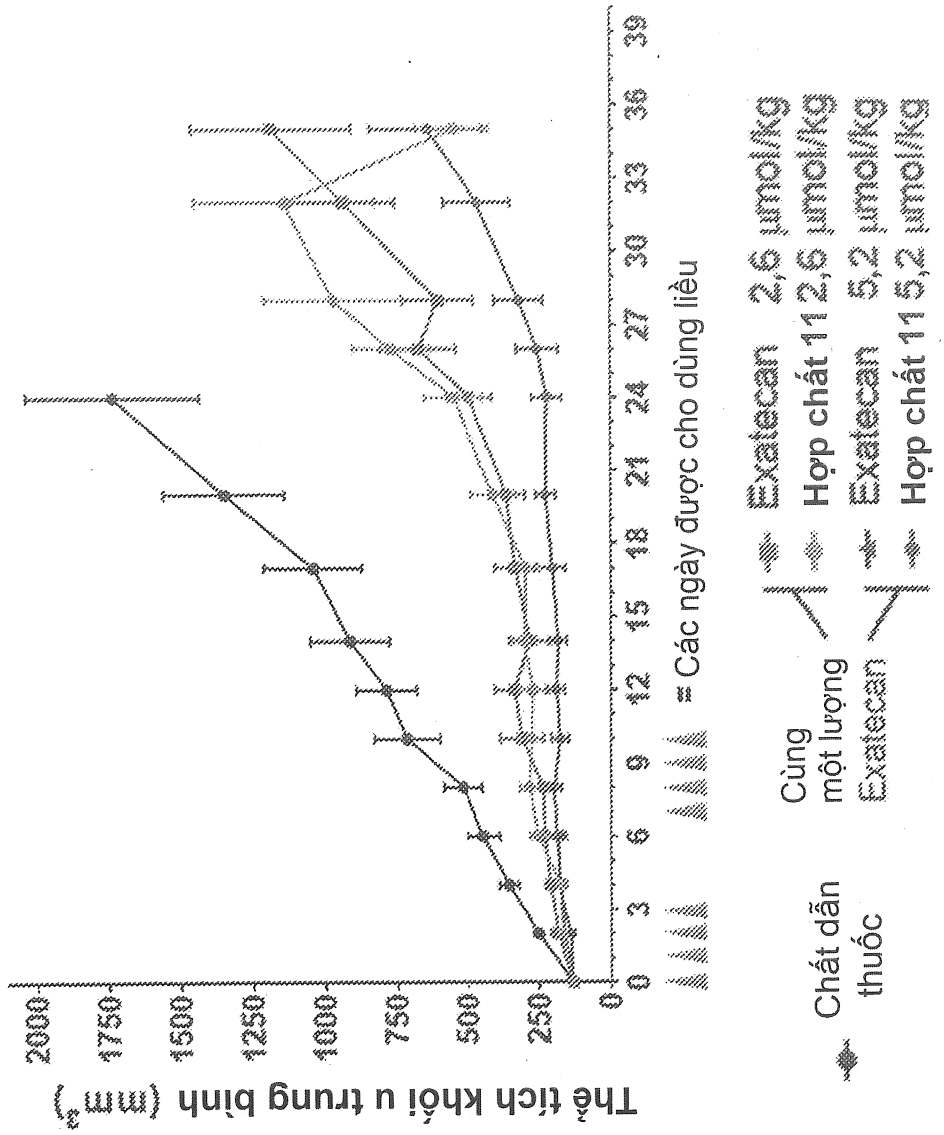

Thể tích khối u trung bình (mm³)
2000
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39
= Các ngày được cho dùng liều
Chất dẫn thuốc
Cùng một lượng Exatecan
Exatecan 2,6 µmol/kg
Hợp chất 11 2,6 µmol/kg
Exatecan 5,2 µmol/kg
Hợp chất 11 5,2 µmol/kg

Fig. 6A

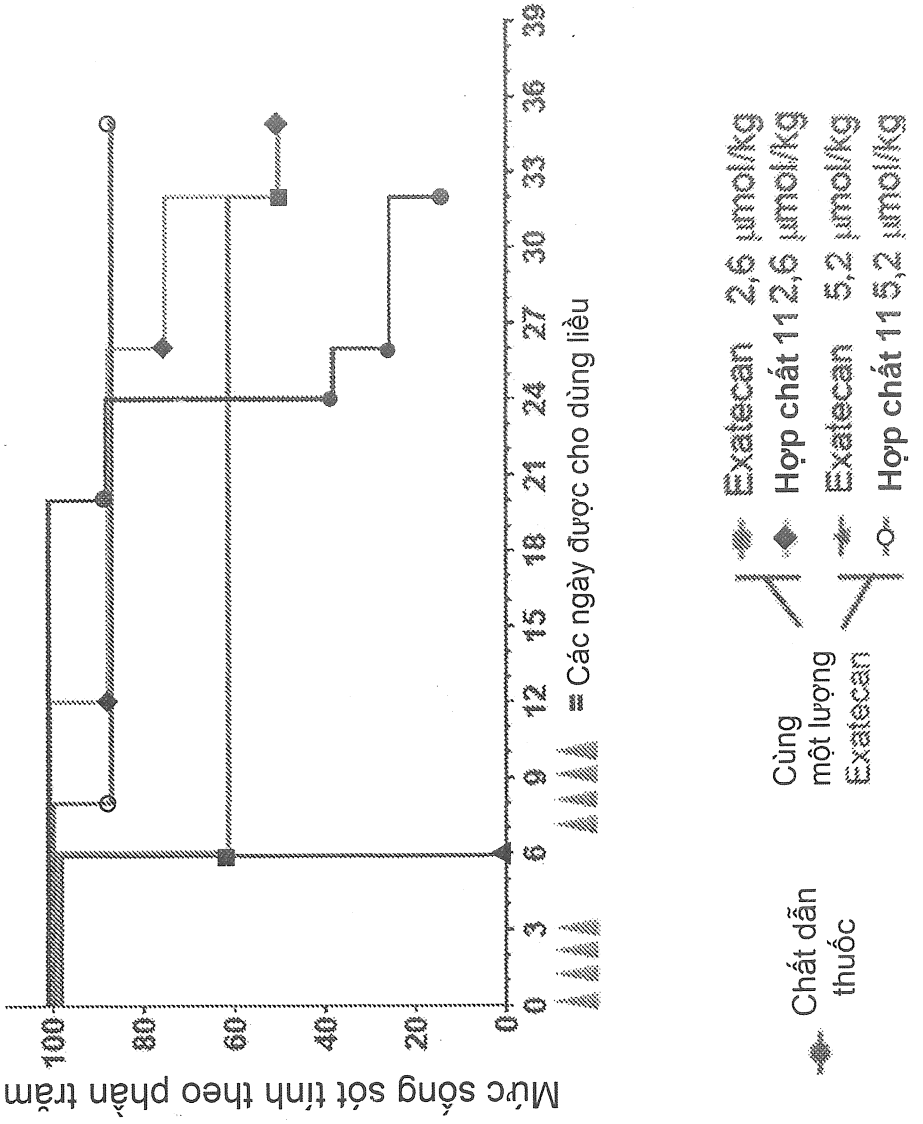

Mức sống sót tính theo phần trăm
100
80
60
40
20
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39
= Các ngày được cho dùng liều
Chất dẫn thuốc
Cùng một lượng Exatecan
Exatecan 2,6 µmol/kg
Hợp chất 11 2,6 µmol/kg
Exatecan 5,2 µmol/kg
Hợp chất 11 5,2 µmol/kg

Fig. 6B

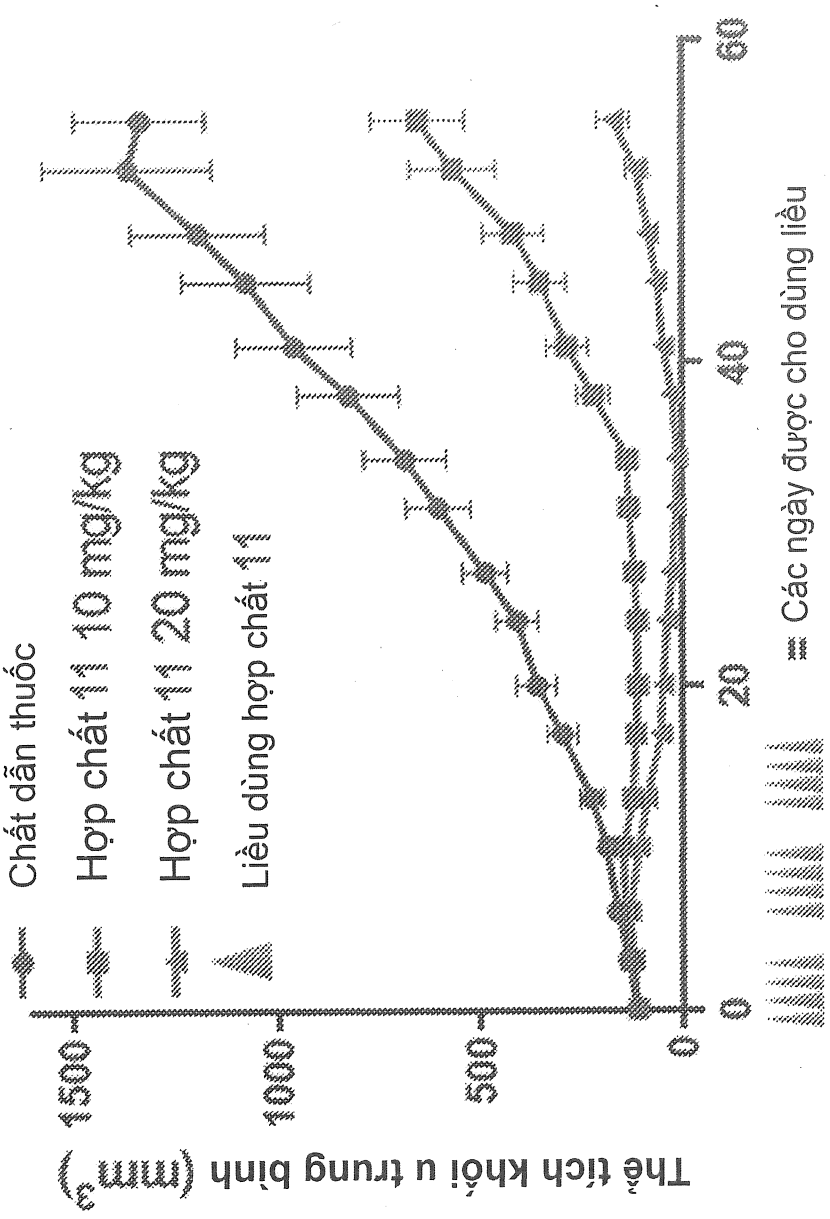

Thể tích khối u trung bình (mm³)
1500
1000
500
0
0
20
40
60
Các ngày được cho dùng liều
Chất dẫn thuốc
Hợp chất 11 10 mg/kg
Hợp chất 11 20 mg/kg
Liều dùng hợp chất 11

Fig. 7A

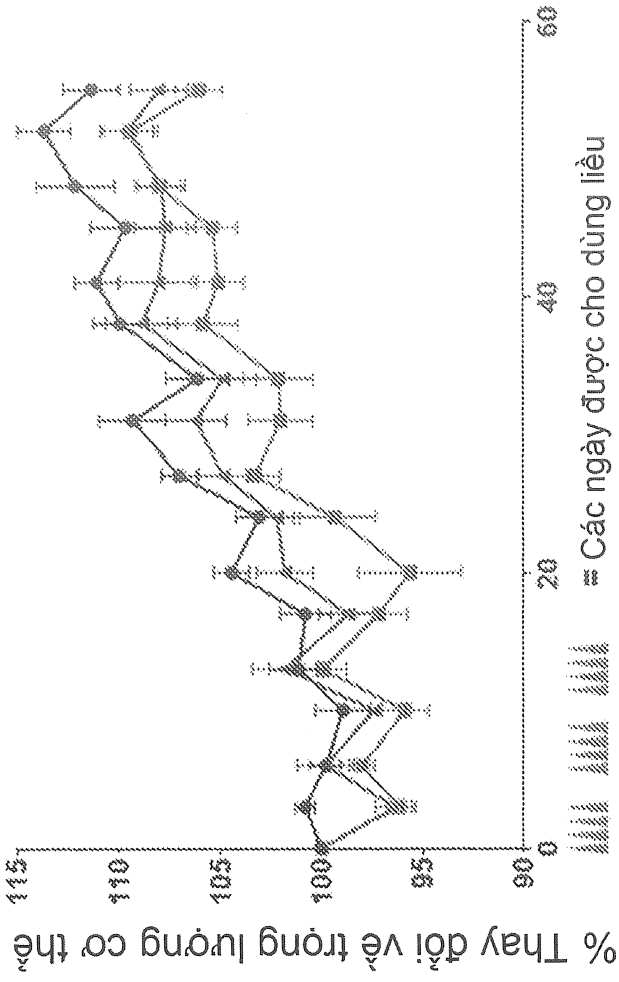

% Thay đổi về trọng lượng cơ thể
115
110
105
100
95
90
0
20
40
60
Các ngày được cho dùng liều
Chất dẫn thuốc
Hợp chất 11 10 mg/kg
Hợp chất 11 20 mg/kg
Liều dùng hợp chất 11

Fig. 7B

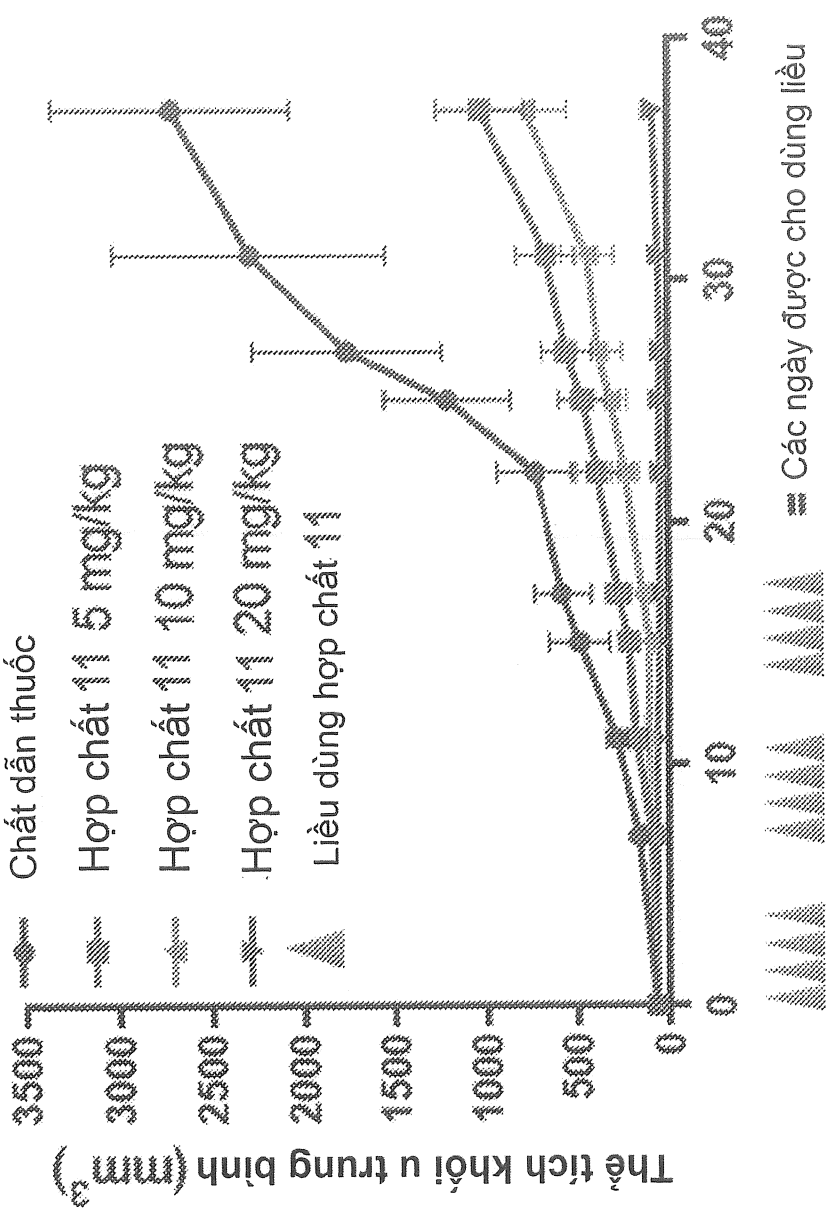

Thể tích khối u trung bình (mm^3)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
= Các ngày được cho dùng liều
Chất dẫn thuốc
Hợp chất 11 5 mg/kg
Hợp chất 11 10 mg/kg
Hợp chất 11 20 mg/kg
Liều dùng hợp chất 11

Fig. 8A

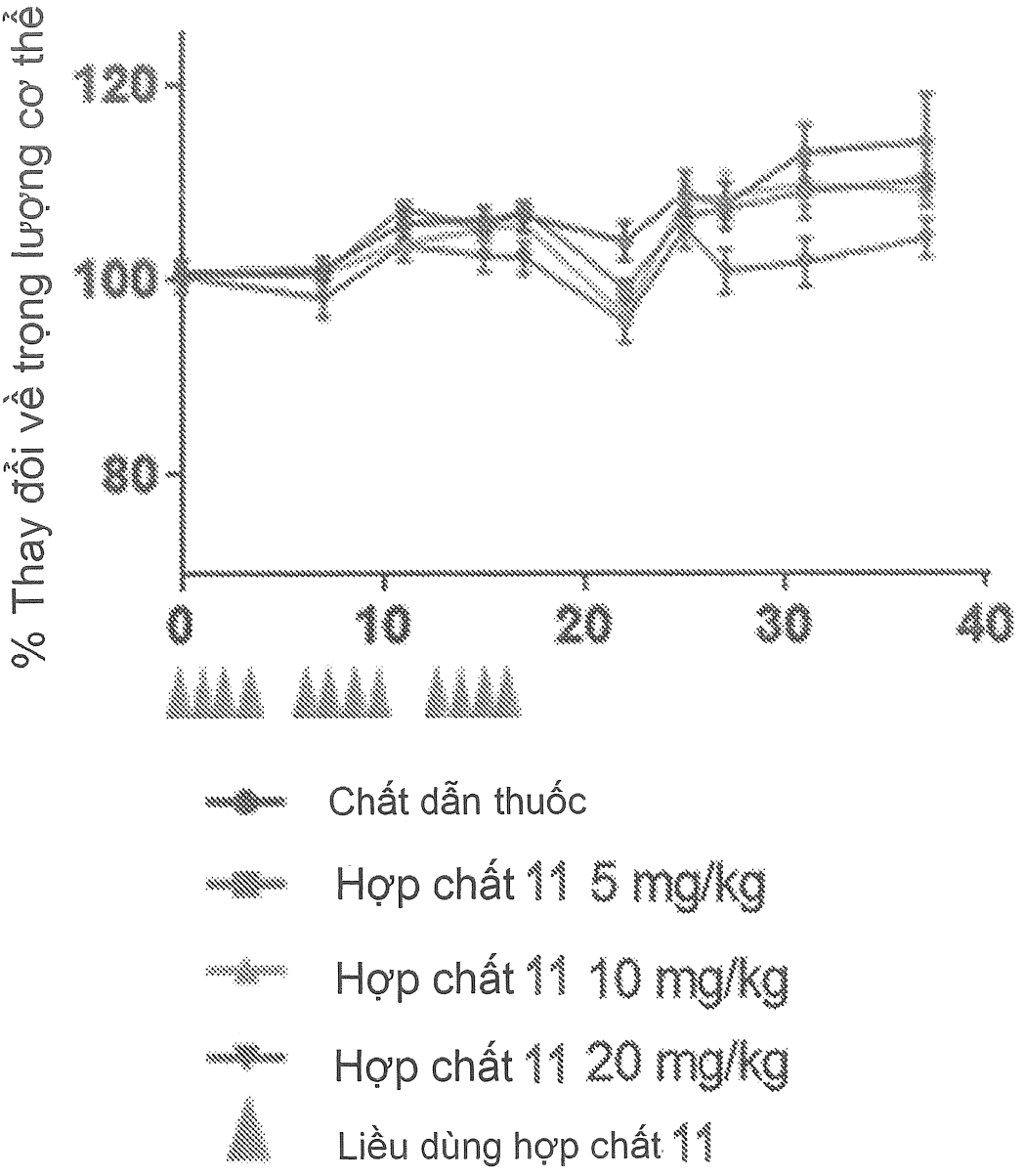

% Thay đổi về trọng lượng cơ thể
120
100
80
0
10
20
30
40
Chất dẫn thuốc
Hợp chất 11 5 mg/kg
Hợp chất 11 10 mg/kg
Hợp chất 11 20 mg/kg
Liều dùng hợp chất 11

Fig. 8B

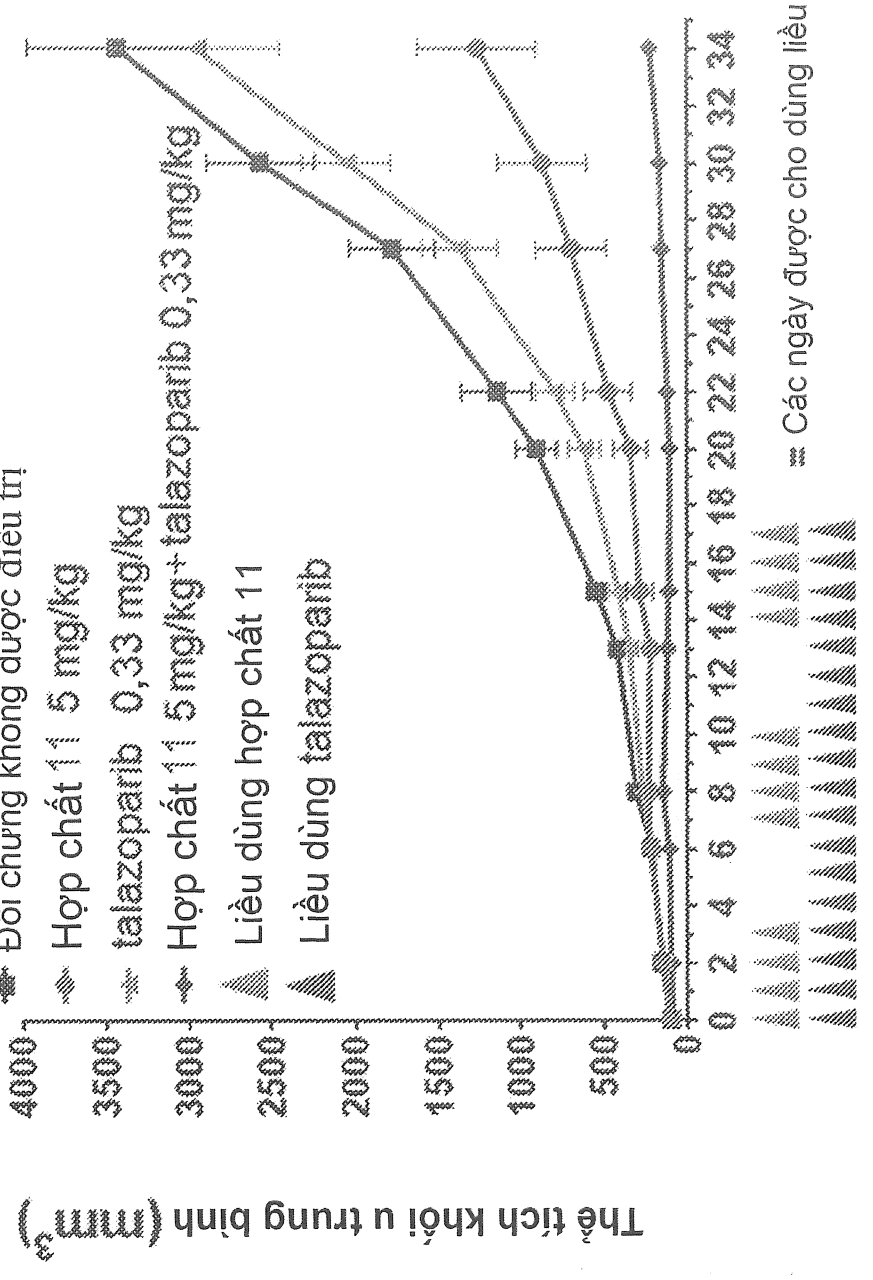

Thể tích khối u trung bình (mm^3)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34
≈ Các ngày được cho dùng liều
Đối chứng không được điều trị
Hợp chất 11 5 mg/kg
talazoparib 0,33 mg/kg
Hợp chất 11 5 mg/kg+ talazoparib 0,33 mg/kg
Liều dùng hợp chất 11
Liều dùng talazoparib

Fig. 9A

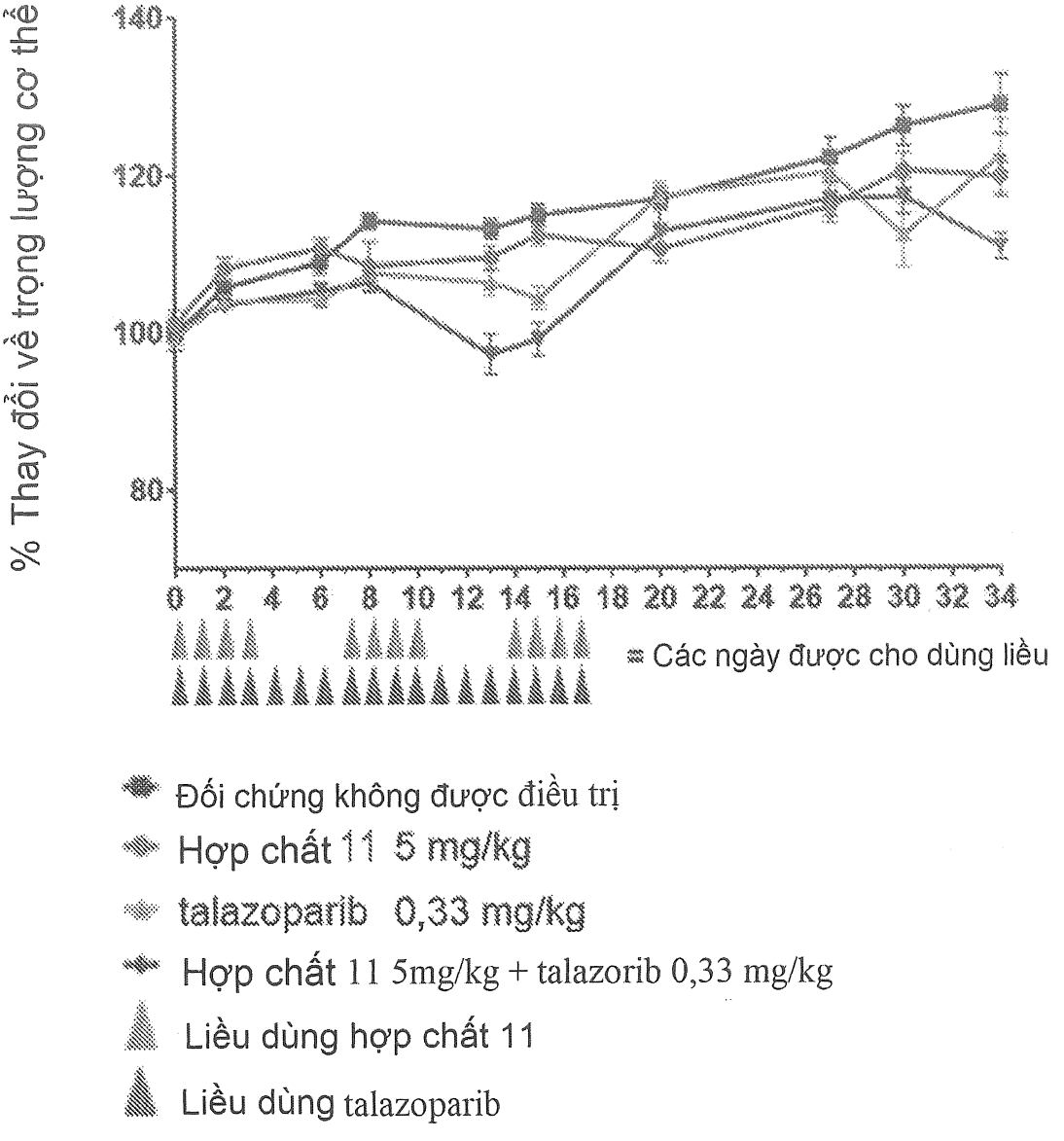

% Thay đổi về trọng lượng cơ thể
140
120
100
80
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34
= Các ngày được cho dùng liều
Đối chứng không được điều trị
Hợp chất 11 5 mg/kg
talazoparib 0,33 mg/kg
Hợp chất 11 5mg/kg + talazorib 0,33 mg/kg
Liều dùng hợp chất 11
Liều dùng talazoparib

Fig. 9B

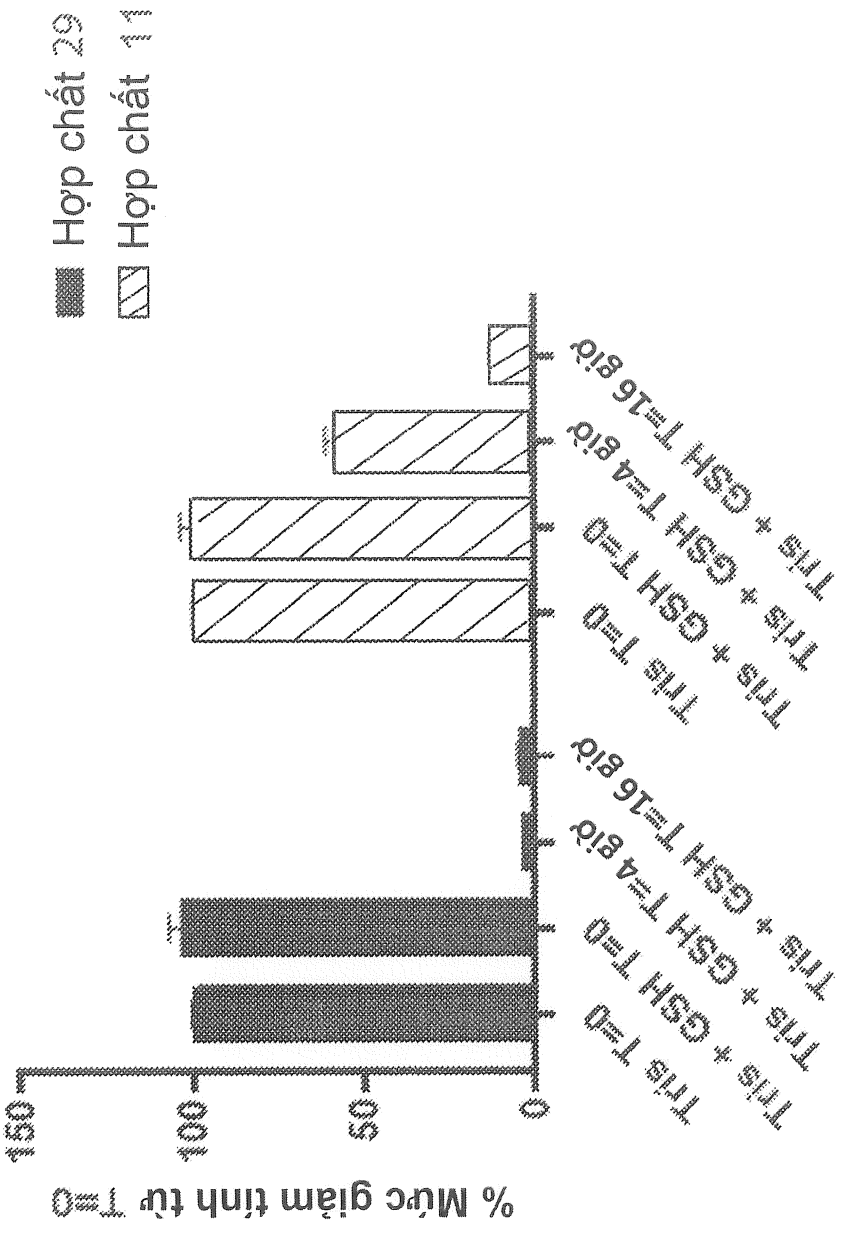

Hợp chất 29
Hợp chất 11
% Mức giảm tính từ T=0
0
50
100
150
Tris T=0
Tris + GSH T=0
Tris + GSH T=4 giờ
Tris + GSH T=16 giờ
Tris T=0
Tris + GSH T=0
Tris + GSH T=4 giờ
Tris + GSH T=16 giờ

Fig. 10