



(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) 
1-0021112

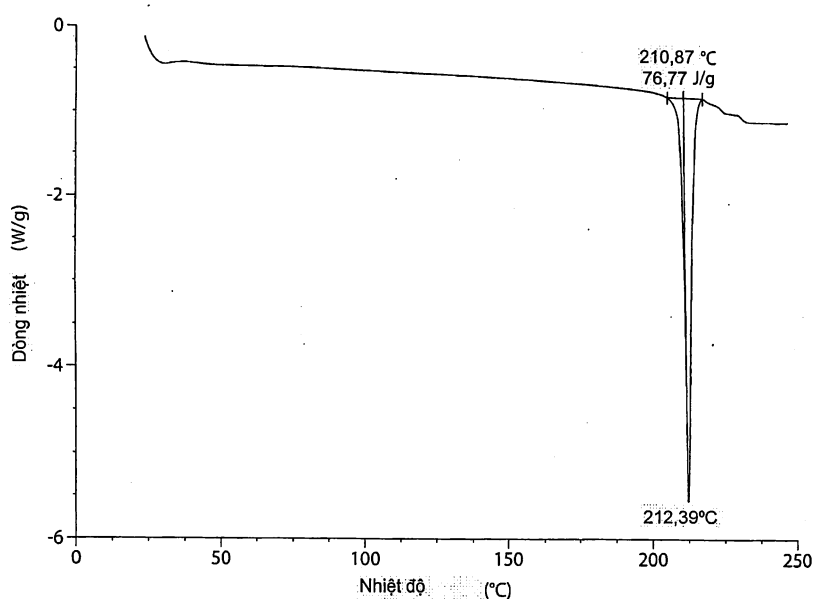
(51)⁷ **C07K 5/103, 5/107, C07C 51/41, C07D**
303/36, C07C 53/18, C07D 301/00, A61K
38/00, C07D 303/00, 301/03, C07K 1/30,
1/107

(13) **B**

-
- | | |
|---|---------------------------------|
| (21) 1-2013-03968 | (22) 03.10.2008 |
| (62) 1-2010-01114 | |
| (86) PCT/US2008/011443 03.10.2008 | (87) WO2009/045497A1 09.04.2009 |
| (30) 60/997,613 04.10.2007 US | |
| 61/008,987 20.12.2007 US | |
| (45) 25.06.2019 375 | (43) 25.04.2014 313 |
| (73) Onyx Therapeutics, Inc. (US) | |
| 333 Allerton Avenue, South San Francisco, CA 94080, United States of America | |
| (72) PHIASIVONGSA, Pasit (US), SEHL, Louis, C. (US), FULLER, William, Dean (US), LAIDIG, Guy, J. (US) | |
| (74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ WINCO (WINCO CO., LTD.) | |
-

(54) **HỢP CHẤT PEPTIT KETO-EPOXIT DẠNG TINH THỂ VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất peptit keto-epoxit dạng tinh thể, phương pháp điều chế chúng và dược phẩm liên quan. Sáng chế này còn đề cập đến phương pháp điều chế axit amin keto-epoxit. Cụ thể, các hợp chất keton alyl được biến đổi chọn lọc lập thể thành các hợp chất ketoepoxit mong muốn.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất peptit keto-epoxit dạng tinh thể, phương pháp điều chế chúng và dược phẩm liên quan. Sáng chế này còn đề cập đến phương pháp điều chế axit amin keto-epoxit. Cụ thể, các hợp chất keton alyl được biến đổi chọn lọc lập thể thành các hợp chất ketoepoxit mong muốn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ở các sinh vật có nhân điển hình, quá trình thoái biến protein chủ yếu trung gian qua con đường ubiquitin trong đó các protein là đích để phân hủy được gắn với polypeptit ubiquitin có 76 axit amin. Khi là đích, các protein không được ubiquitin hóa đóng vai trò là chất nền cho proteasom 26S, là proteaza đa xúc tác, để phân cắt các protein thành các peptit ngắn nhờ tác dụng của ba hoạt tính phân giải protein chính của nó. Trong khi có chức năng thông thường trong vòng tuần hoàn protein trong tế bào, sự thoái biến qua trung gian proteasom cũng đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình như sự trình diện kháng nguyên phức hợp tương thích mô chính (major histocompatibility complex: MHC) lớp I, gây chết tế bào theo chương trình, điều hòa quá trình sinh trưởng của tế bào, hoạt hóa NF- κ B, xử lý kháng nguyên và tải nạp các dấu hiệu tiền viêm.

Proteasom 20S là phức hợp proteaza đa xúc tác có dạng hình trụ và trọng lượng phân tử 700 kDa, gồm 28 cấu trúc dưới phân tử được tổ chức thành bốn vòng. Ở nấm men và các sinh vật có nhân điển hình khác, 7 cấu trúc dưới phân tử α khác nhau tạo thành các vòng ngoài và 7 cấu trúc dưới phân tử β chứa các vòng bên trong. Các cấu trúc dưới phân tử α đóng vai trò làm vị trí gắn kết của các phức hợp điều hòa proteasom 19S (PA700) và proteasom 11S (PA28), cũng như lớp ngăn cách vật lý đối với ngăn phân giải protein bên trong được tạo bởi hai vòng cấu trúc dưới phân tử β . Do đó, *in vivo*, proteasom được cho là tồn tại dưới dạng tiểu phần 26S ("proteasom 26S"). Các thử nghiệm *in vivo* đã cho thấy rằng sự ức chế proteasom dạng 20S có thể dễ dàng có tương quan với sự ức chế proteasom 26S. Sự phân cắt các tiền trình tự đầu tận cùng có nhóm amin của các cấu trúc dưới phân tử β trong quá trình tạo ra tiểu phần tiếp xúc với gốc

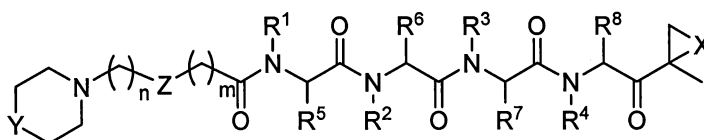
threonin có đầu tận cùng có nhóm amin, đóng vai trò là chất ái nhân xúc tác. Các cấu trúc dưới phân tử gây ra tác dụng xúc tác trong proteasom do đó có gốc ái nhân có đầu tận cùng có nhóm amin và các cấu trúc dưới phân tử này thuộc họ các hydrolaza ái nhân có đầu tận cùng N (N-terminal nucleophile: Ntn) (khi gốc có đầu tận cùng N ái nhân là, ví dụ Cys, Ser, Thr và các gốc ái nhân khác). Họ này bao gồm, ví dụ, penixilin G axylaza (penicillin G acylase: PGA), penixilin V axylaza (penicillin V acylase: PVA), glutamin PRPP amidotransferaza (glutamine PRPP amidotransferase: GAT) và glycosylasparaginaza của vi khuẩn. Ngoài các cấu trúc dưới phân tử β được biểu hiện khắp nơi, các động vật có xương sống cấp cao hơn cũng có ba cấu trúc dưới phân tử β cảm ứng interferon- γ (LMP7, LMP2 và MECL1), thay thế các bản sao bình thường X, Y và Z tương ứng của chúng, do đó làm thay đổi hoạt tính xúc tác của proteasom. Do việc sử dụng các chất nền peptit khác nhau, ba hoạt tính phân giải protein chính đã được xác định đối với proteasom 20S ở sinh vật có nhân điển hình: hoạt tính giống như chymotrypsin (CT-L), phân cắt sau các gốc kỵ nước lớn; hoạt tính giống như trypsin (T-L), phân cắt sau các gốc bazơ; và hoạt tính thủy phân peptidylglutamyl peptit (PGPH), phân cắt sau các gốc axit. Hai hoạt tính bổ sung ít đặc trưng cũng đã được gán cho proteasom là: hoạt tính BrAAP, phân cắt sau các axit amin có mạch nhánh; và hoạt tính SNAAP, phân cắt sau các axit amin trung tính nhỏ. Các hoạt tính phân giải protein chính của proteasom dường như được góp phần bởi các vị trí xúc tác khác nhau, do các chất ức chế, sự đột biến điểm ở các cấu trúc dưới đơn vị β và sự trao đổi các cấu trúc dưới đơn vị β cảm ứng interferon γ làm thay đổi các hoạt tính này với mức độ khác nhau.

Vẫn cần các hỗn hợp được cải tiến và phương pháp điều chế (các) chất ức chế proteasom.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nói chung, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chất ức chế proteasom và việc điều chế, tinh chế các hợp chất trung gian hữu ích cho quá trình này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó,



I

trong đó

X là O, NH hoặc N-alkyl, tốt hơn nếu là O;

Y là NH, N-alkyl, O hoặc $C(R^9)_2$, tốt hơn nếu là N-alkyl, O hoặc $C(R^9)_2$;

Z là O hoặc $C(R^9)_2$, tốt hơn nếu là $C(R^9)_2$;

R^1, R^2, R^3 và R^4 là hydro;

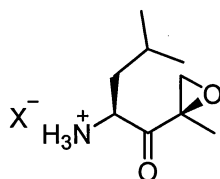
mỗi nhóm R^5, R^6, R^7, R^8 và R^9 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl và C_{1-6} aralkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ alkyl, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dựng của nó, este carboxyl, thiol và thioete, tốt hơn nếu R^5, R^6, R^7 và R^8 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl và C_{1-6} aralkyl và mỗi nhóm R^9 là hydro, tốt hơn nữa nếu nhóm R^6 và R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl, nhóm R^5 và R^7 độc lập là C_{1-6} aralkyl và mỗi nhóm R^9 là H;

m là số nguyên từ 0 đến 2; và

n là số nguyên từ 0 đến 2, tốt hơn nếu bằng 0 hoặc 1.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể có công thức

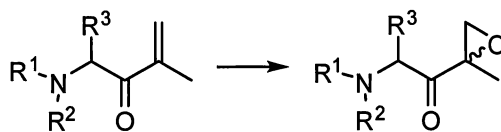
(III)



(III)

trong đó X là ion đối thích hợp bất kỳ.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế axit amin keto-epoxit theo sơ đồ (I)



(I)

trong đó

R^1 được chọn từ nhóm bảo vệ hoặc nhóm axit amin khác, chính nhóm này có thể tùy ý được thế, tốt hơn nếu là nhóm bảo vệ, tốt nhất nếu là nhóm bảo vệ kéo electron;

nhóm R^2 được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl;

nhóm R^3 được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl,

C_{1-6} heteroaralkyl và C_{1-6} aralkyl; và

trong đó phương pháp này bao gồm bước epoxy hóa chọn lọc lập thể trong điều kiện epoxy hóa, tốt hơn nếu là dung dịch natri hypoclorit (dung dịch tẩy trắng) hoặc canxi hypoclorit trong nước với sự có mặt của đồng dung môi được chọn từ nhóm bao gồm pyridin, axetonitril, dimetylformamit (dimethylformamide: DMF), dimetylsulfoxit (dimethylsulfoxide: DMSO), N-metylpyrrolidin (N-methylpyrrolidine: NMP), dimetylaxetamit (dimethylacetamide: DMA), tetrahydrofuran (tetrahydrofuran: THF) và nitrometan.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện nhiệt đồ đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (differential scanning calorimetry: DSC) của hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể.

Fig.2 thể hiện nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: XRPD) của hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể.

Fig.3 thể hiện nhiệt đồ đo nhiệt trọng lượng (Thermogravimetry: TG) của hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể.

Fig.4 thể hiện nhiệt đồ DSC của hợp chất có công thức 1 dạng vô định hình so với nhiệt đồ DSC của hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể.

Fig.5 thể hiện nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: XRPD) của hợp chất có công thức 1 dạng vô định hình so với nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: XRPD) của hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể.

Fig.6 thể hiện nhiệt đồ đo nhiệt trọng lượng (TG) của hợp chất có công thức 1 dạng vô định hình so với nhiệt đồ đo TG của hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể.

Fig.7 thể hiện đường cong DSC của mẫu dạng vô định hình của hợp chất có công thức 1.

Fig.8 thể hiện nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: XRPD) của hợp chất có công thức 1 dạng vô định hình.

Fig.9 thể hiện đường cong DSC của hợp chất có công thức F dạng tinh thể.

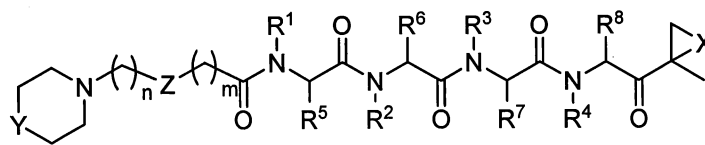
Fig.10 thể hiện nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: XRPD) của hợp chất có công thức F dạng tinh thể.

Fig.11 thể hiện đường cong DSC của muối xitrat dạng tinh thể của hợp chất có công thức 1.

Fig.12 thể hiện nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: XRPD) của muối xitrat dạng tinh thể của hợp chất có công thức 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất dạng tinh thể có công thức (I) hoặc muối được dựng của nó,



I

trong đó

X là O, NH hoặc N-alkyl, tốt hơn nếu là O;

Y là NH, N-alkyl, O hoặc $C(R^9)_2$, tốt hơn nếu là N-alkyl, O hoặc $C(R^9)_2$;

Z là O hoặc $C(R^9)_2$, tốt hơn nếu là $C(R^9)_2$;

R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là hydro;

mỗi nhóm R^5 , R^6 , R^7 , R^8 và R^9 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl và C_{1-6} aralkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ alkyl, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dựng của nó, este carboxyl, thiol và thioete, tốt hơn nếu nhóm R^5 , R^6 , R^7 và R^8 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl và C_{1-6} aralkyl và mỗi nhóm R^9 là hydro, tốt hơn nữa nếu nhóm R^6 và R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl, nhóm R^5 và R^7 độc lập là C_{1-6} aralkyl và nhóm R^9 là H;

m là số nguyên từ 0 đến 2; và

n là số nguyên từ 0 đến 2, tốt hơn nếu bằng 0 hoặc 1.

Theo một số phương án, X là O và tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 và R^4 đều giống nhau, tốt hơn nếu các nhóm R^1 , R^2 , R^3 và R^4 đều là hydro. Theo một số phương án này, R^5 , R^6 , R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl và C_{1-6} aralkyl, tốt hơn nữa nếu R^6 và R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl và R^5 và R^7 độc lập là độc lập là C_{1-6} aralkyl.

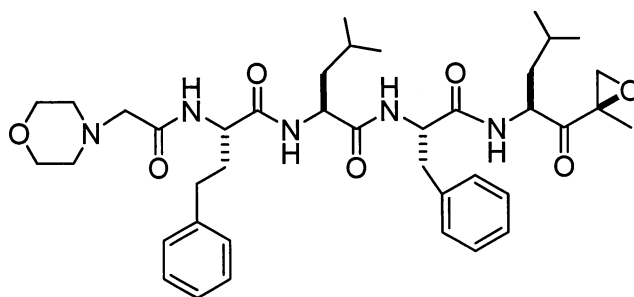
Theo một số phương án được ưu tiên, X là O, tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 và R^4 đều là hydro, cả hai nhóm R^6 và R^8 đều là isobutyl, nhóm R^5 là phenyletyl, và nhóm R^7 là phenylmetyl.

Theo một số phương án, các nhóm R^5 , R^6 , R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl và C_{1-6} aralkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ alkyl, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dựng của nó, este carboxyl, thiol và thioete. Theo một số phương án, ít nhất một trong hai nhóm R^5 và R^7 là C_{1-6} aralkyl được thế bằng alkyl, tốt hơn nữa nếu được thế bằng

perhaloalkyl. Theo một số phương án này, nhóm R^7 là C_{1-6} aralkyl được thế bằng triflometyl.

Theo một số phương án, Y được chọn từ N-alkyl, O và CH_2 . Theo một số phương án này, Z là CH_2 , và cả m và n đều bằng 0. Theo một số phương án khác này, Z là CH_2 , m bằng 0 và n bằng 2 hoặc 3. Theo một số phương án khác này, Z bằng O, m bằng 1 và n bằng 2.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể có công thức (II)



(II)

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất dạng tinh thể có công thức (I) hoặc (II), bao gồm một hoặc nhiều bước sau: (i) điều chế hợp chất dạng vô định hình, ví dụ theo phương pháp trong patent Mỹ số 7232818; (ii) hòa tan hợp chất dạng vô định hình này trong dung môi hữu cơ; (iii) làm cho dung dịch thu được quá bão hòa để tạo ra các tinh thể; và (iv) tách các tinh thể này, ví dụ bằng cách lọc các tinh thể hoặc lắng gạn chất lỏng ra khỏi các tinh thể hoặc bằng kỹ thuật tách thích hợp khác bất kỳ. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước tạo kết tinh. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước rửa các tinh thể lọc được, ví dụ bằng dung môi hoặc chất lỏng không phải dung môi. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước làm khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm, ví dụ dưới áp suất chân không.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất dạng tinh thể có công thức (I) hoặc (II), bao gồm một hoặc nhiều bước sau: (i) điều chế dung dịch chứa hợp chất dạng vô định hình, hợp chất này có thể được điều chế, ví dụ theo phương pháp trong patent Mỹ số 7232818, trong dung môi hữu cơ; (ii) làm cho dung dịch thu được quá bão hòa để tạo ra các tinh thể; và (iii) tách các tinh thể này, ví dụ bằng cách lọc các tinh thể hoặc lắng gạn chất lỏng ra khỏi các tinh thể hoặc bằng kỹ thuật tách thích hợp khác bất kỳ. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước tạo kết tinh. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước rửa các tinh thể lọc được, ví dụ

bằng dung môi hoặc chất lỏng không phải dung môi. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước làm khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm, ví dụ dưới áp suất chân không.

Theo một số phương án, hợp chất dạng vô định hình có thể được hòa tan trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, metanol, etanol, etyl axetat, isopropanol, isopropyl axetat, isobutyl axetat, butyl axetat, propyl axetat, metyletyl keton, metylisobutyl keton và axeton, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, hợp chất dạng vô định hình có thể được hòa tan trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, metanol, etanol, etyl axetat, isopropyl axetat, metyletyl keton và axeton hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, hợp chất dạng vô định hình có thể được hòa tan trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, metanol, etanol, etyl axetat, metyletylketon, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ hoặc các dung môi có thể được kết hợp với nước.

Theo một số phương án, bước làm cho dung dịch quá bão hòa bao gồm các công đoạn: cho thêm chất chống hòa tan, ví dụ nước hoặc chất lỏng phân cực khác trộn lẫn được với dung môi hữu cơ, để nguội dung dịch này, làm giảm thể tích của dung dịch, hoặc tổ hợp bất kỳ của các công đoạn này. Theo một số phương án, bước làm cho dung dịch quá bão hòa bao gồm các công đoạn: cho thêm chất chống hòa tan, để nguội dung dịch đến nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ thấp hơn, và làm giảm thể tích của dung dịch, ví dụ bằng cách làm bay hơi dung môi ra khỏi dung dịch. Theo một số phương án, bước để nguội dung dịch có thể là bước bị động (ví dụ, để yên dung dịch ở nhiệt độ môi trường) hoặc bước chủ động (ví dụ làm nguội dung dịch trong bể nước đá hoặc máy làm lạnh).

Theo một số phương án, phương pháp theo sáng chế còn bao gồm bước làm kết tủa hoặc kết tinh. Theo một số phương án, bước làm kết tủa hoặc kết tinh là bước tạo nhân thứ cấp, trong đó sự tạo nhân diễn ra với sự có mặt của tinh thể mầm hoặc các tương tác với môi trường (thành của thiết bị kết tinh, các cánh khuấy, quá trình siêu âm, v.v.).

Theo một số phương án, bước rửa các tinh thể là bước rửa bằng chất lỏng được chọn từ nhóm bao gồm chất chống hòa tan, axetonitril, metanol, etanol, etyl axetat, metyletyl keton, axeton, hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nếu các tinh thể được rửa bằng

hỗn hợp gồm chất chống hòa tan và dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, chất chống hòa tan là nước.

Theo một số phương án, bước rửa các tinh thể là bước rửa hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể bằng metanol và nước.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể gần như tinh khiết. Theo một số phương án, điểm nóng chảy của hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể nằm trong khoảng từ 200 đến 220°C, từ 205 đến 215°C, từ 211 đến 213°C, hoặc thậm chí là khoảng 212 °C.

Theo một số phương án, đường cong DSC của hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể có đỉnh thu nhiệt cực đại nhọn ở nhiệt độ khoảng 212°C, ví dụ, do sự nóng chảy và phân hủy của dạng tinh thể như được thể hiện trên Fig.1.

Theo một số phương án, nhiễu xạ đồ bột tia X của hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể có góc θ -2 θ° là: 6,10; 8,10; 9,32; 10,10; 11,00; 12,14; 12,50; 13,64; 13,94; 17,14; 17,52; 18,44; 20,38; 21,00; 22,26; 23,30; 24,66; 25,98; 26,02; 27,84; 28,00; 28,16; 29,98; 30,46; 32,98; 33,22; 34,52; 39,46 như được thể hiện trên Fig.2.

Theo một số phương án, nhiệt độ đo TG của hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể có sự giảm trọng lượng từ 0,0 đến 0,1% trong khoảng nhiệt độ từ 25 đến 200°C như được thể hiện trên Fig.3.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể không được solvat hóa (ví dụ, mạng tinh thể không chứa các phân tử của dung môi). Theo một số phương án khác, hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể được solvat hóa.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II) dạng vô định hình bao gồm một hoặc nhiều bước sau: (i) hòa tan hợp chất dạng tinh thể trong dung môi hữu cơ; (ii) làm cho dung dịch thu được quá bão hòa để tạo ra các tinh thể; và (iii) tách các tinh thể này, ví dụ bằng cách lọc các tinh thể này hoặc lắng gạn chất lỏng ra khỏi các tinh thể hoặc bằng kỹ thuật tách thích hợp khác bất kỳ. Theo một số phương án, việc tách còn bao gồm bước làm kết tủa. Theo một số phương án, việc tách còn bao gồm bước rửa hợp chất dạng vô định hình. Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước làm khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm, ví dụ dưới áp suất chân không. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến muối dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) hoặc (II), trong đó ion đối của muối này được chọn từ nhóm bao gồm bromua, clorua, sulfat, phosphat, nitrat, axetat, trifloaxetat, xitrat,

metansulfonat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, benzoat, lactat, suxinat, tosylat, malonat, maleat, fumarat, suxinat, tartrat, mesylat, 2-hydroxyetansulfonat, và ion tương tự. Theo một số phương án này, ion đối của muối được chọn từ nhóm bao gồm xitrat, tartrat, trifloaxetat, metansulfonat, toluensulfonat, clorua và bromua, tốt hơn nếu là xitrat.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế muối dạng tinh thể của hợp chất có công thức (II), bao gồm một hoặc nhiều bước sau: (i) điều chế hợp chất dạng vô định hình, ví dụ theo phương pháp trong patent Mỹ số 7232818; (ii) hòa tan hợp chất dạng vô định hình trong dung môi hữu cơ; (iii) làm cho dung dịch thu được quá bão hòa để tạo ra các tinh thể; và (iv) tách các tinh thể này, ví dụ bằng cách lọc các tinh thể hoặc lắng gạn chất lỏng ra khỏi các tinh thể, hoặc bằng kỹ thuật tách thích hợp khác bất kỳ. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước làm kết tinh. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước rửa các tinh thể, ví dụ bằng dung môi hoặc chất lỏng không phải dung môi. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước làm khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm, ví dụ dưới áp suất chân không.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế muối dạng tinh thể của hợp chất có công thức (II), bao gồm một hoặc nhiều bước sau: (i) điều chế dung dịch chứa hợp chất có công thức (II) trong dung môi hữu cơ; (ii) cho thêm axit thích hợp; (iii) làm cho dung dịch thu được quá bão hòa để tạo ra các tinh thể; và (iv) tách các tinh thể này, ví dụ bằng cách lọc tinh thể hoặc lắng gạn chất lỏng ra khỏi các tinh thể hoặc bằng kỹ thuật tách thích hợp bất kỳ khác. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước làm kết tinh. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước rửa các tinh thể, ví dụ bằng dung môi hoặc chất lỏng không phải dung môi. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước làm khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm, ví dụ dưới áp suất chân không. Theo một số phương án khi muối có độ tan trong dung môi ít hơn so với trong bazơ tự do, chính việc cho thêm axit vào dung dịch cũng có thể là đủ để làm dung dịch này quá bão hòa.

Theo một số phương án, ion đối của muối được chọn từ nhóm bao gồm bromua, clorua, sulfat, phosphat, nitrat, axetat, trifloaxetat, xitrat, metansulfonat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, benzoat, lactat, suxinat, tosylat, malonat, maleat, fumarat, tartrat, mesylat, 2-hydroxyetansulfonat, và ion tương tự. Theo một số phương án này, ion đối của muối được chọn từ nhóm bao gồm xitrat, tartrat, trifloaxetat, metansulfonat, toluensulfonat, clorua và bromua, tốt hơn nếu là xitrat.

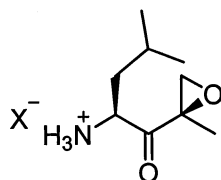
Theo một số phương án, dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm THF, axetonitril, ete và MTBE, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nếu là THF hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, muối xitrat dạng tinh thể của hợp chất có công thức (II) gần như tinh khiết. Theo một số phương án, điểm nóng chảy của muối xitrat dạng tinh thể của hợp chất có công thức (II) nằm trong khoảng từ 180 đến 190°C hoặc thậm chí là nằm trong khoảng từ 184 đến 188°C.

Theo một số phương án, đường cong DSC của muối xitrat dạng tinh thể của hợp chất có công thức (II) có đỉnh thu nhiệt cực đại nhọn ở nhiệt độ khoảng 187°C, ví dụ do sự nóng chảy và phân hủy của dạng tinh thể như được thể hiện trên Fig.11.

Theo một số phương án, nhiễu xạ đồ bột tia X của muối xitrat dạng tinh thể của hợp chất có công thức (II) có góc θ -2 θ° là: 4,40; 7,22; 9,12; 12,36; 13,35; 14,34; 15,54; 16,14; 16,54; 17,00; 18,24; 18,58; 19,70; 19,90; 20,30; 20,42; 21,84; 22,02; 23,34; 23,84; 24,04; 24,08; 24,48; 24,76; 25,48; 26,18; 28,14; 28,20; 28,64; 29,64; 31,04; 31,84; 33,00; 33,20; 34,06; 34,30; 34,50; 35,18; 37,48; 37,90; 39,48 như được thể hiện trên Fig.12.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III) dạng tinh thể



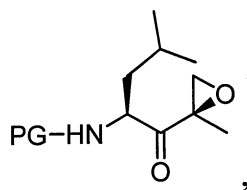
(III)

trong đó X là ion đối thích hợp bất kỳ.

Theo một số phương án, X là ion đối được chọn từ nhóm bao gồm bromua, clorua, sulfat, phosphat, nitrat, axetat, trifloaxetat, xitrat, metansulfonat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, benzoat, lactat, suxinat, tosylat, malonat, maleat, fumarat, suxinat, tartrat, mesylat, 2-hydroxyetansulfonat, và ion tương tự. (Ví dụ, xem tài liệu của Berge và các đồng tác giả (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.) Theo một số phương án X được chọn từ nhóm bao gồm trifloaxetat, metansulfonat, toluensulfonat, axetat, clorua, và bromua, tốt hơn nếu là trifloaxetat.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (III) dạng tinh thể bao gồm một hoặc nhiều bước sau: (i) điều chế hợp chất có

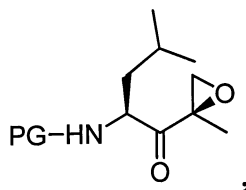
công thức (IV), ví dụ theo phương pháp trong tài liệu của Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88 hoặc đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2005-0256324, trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp (ví dụ, Boc hoặc Cbz)



(IV)

(ii) hòa tan hợp chất có công thức (IV) trong dung môi hữu cơ; (iii) cho thêm axit thích hợp; (iv) làm cho dung dịch thu được quá bão hòa để tạo ra các tinh thể; và (v) tách các tinh thể này, ví dụ bằng cách lọc các tinh thể hoặc lắng gạn chất lỏng ra khỏi các tinh thể hoặc bằng kỹ thuật tách thích hợp bất kỳ khác. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước làm kết tinh. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước rửa các tinh thể, ví dụ bằng dung môi hoặc chất lỏng không phải dung môi. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước làm khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm, ví dụ dưới áp suất chân không.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (III) dạng tinh thể, bao gồm một hoặc nhiều bước sau: (i) điều chế dung dịch chứa hợp chất có công thức (IV) dạng vô định hình, ví dụ theo phương pháp trong tài liệu của Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88 hoặc đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2005-0256324, trong dung môi hữu cơ, trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp (ví dụ Boc hoặc Cbz).



(IV)

(ii) làm cho dung dịch thu được quá bão hòa để tạo ra các tinh thể; và (iii) tách các tinh thể này, ví dụ bằng cách lọc các tinh thể hoặc lắng gạn chất lỏng ra khỏi các tinh thể hoặc bằng kỹ thuật tách thích hợp bất kỳ khác. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước làm kết tinh. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước rửa các tinh thể, ví dụ bằng dung môi hoặc chất lỏng không phải dung môi. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm việc làm khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm, ví dụ dưới áp

suất chân không.

Theo một số phương án, axit được chọn từ axit bromhydric, axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit metansulfonic, axit valeric, axit oleaic, axit palmitic, axit stearic, axit lauric, axit benzoic, axit lactic, axit suxinic, axit p-toluensulfonic, axit xitric, axit malonic, axit maleic, axit fumaric, axit suxinic, axit tartaric, axit metansulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, và axit tương tự. Tốt hơn nếu axit này là axit trifloaxetic.

Theo một số phương án, X là ion đối được chọn từ nhóm bao gồm hydrobromua, hydroclorua, sulfat, phosphat, nitrat, axetat, trifloaxetat, xitrat, metansulfonat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, benzoat, lactat, suxinat, tosylat, malonat, maleat, fumarat, suxinat, tartrat, mesylat, 2-hydroxyetansulfonat, và ion tương tự. (Ví dụ, xem tài liệu của Berge và các đồng tác giả (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.) Theo một số phương án, X được chọn từ nhóm bao gồm trifloaxetat, metansulfonat, toluensulfonat, axetat, clorua và bromua, tốt hơn nếu là trifloaxetat.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (IV) có thể được hòa tan trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, etyl axetat, isopropyl axetat, isobutyl axetat, butyl axetat, propyl axetat, dietyl ete, metyl tert-butyl ete (MTBE), hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, etyl axetat, MTBE hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nếu là diclometan và MTBE hoặc etyl axetat và MTBE.

Theo một số phương án, bước làm cho dung dịch quá bão hòa bao gồm các công đoạn: cho thêm chất chống hòa tan, ví dụ hexan hoặc heptan hoặc chất lỏng bất kỳ trộn lẫn được với dung môi hữu cơ, để nguội dung dịch này, làm giảm thể tích của dung dịch, hoặc tổ hợp bất kỳ của các công đoạn này. Theo một số phương án, bước làm cho dung dịch quá bão hòa bao gồm các công đoạn: cho thêm chất chống hòa tan, làm nguội dung dịch này đến nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ thấp hơn, và làm giảm thể tích của dung dịch, ví dụ bằng cách làm bay hơi dung môi ra khỏi dung dịch. Theo một số phương án, chất chống hòa tan là hexan hoặc heptan, tốt hơn nếu là heptan.

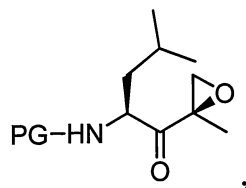
Theo một số phương án, bước rửa các tinh thể là bước rửa bằng chất lỏng được chọn từ nhóm bao gồm chất chống hòa tan, etyl axetat, diclometan hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Tốt hơn nếu các tinh thể được rửa bằng chất chống hòa tan, tốt hơn nếu là heptan.

Theo một số phương án, đường cong DSC của hợp chất có công thức (III) dạng tinh thể có đỉnh thu nhiệt cực đại nhọn ở nhiệt độ khoảng 137°C, ví dụ do sự nóng chảy và phân hủy của dạng tinh thể được thể hiện trên Fig.9.

Theo một số phương án, nhiễu xạ bột tia X của hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể có góc θ -2 θ° là: 8,84; 15,18; 15,32; 16,20; 16,82; 17,66; 18,26; 19,10; 21,20; 22,58; 23,06; 23,52; 25,32; 26,58; 28,60; 30,08; 30,48; 30,84; 32,20; 36,14; 37,12 như được thể hiện trên Fig.10.

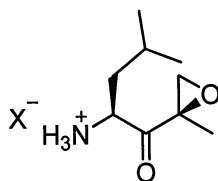
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (III) dạng tinh thể không được solvat hóa (ví dụ, mạng tinh thể không chứa các phân tử của dung môi). Theo một số phương án khác, hợp chất có công thức (III) dạng tinh thể được solvat hóa.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể, bao gồm một hoặc nhiều bước: (i) điều chế dung dịch chứa hợp chất có công thức (IV) trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp (ví dụ, Boc hoặc Cbz), trong dung môi hữu cơ thứ nhất



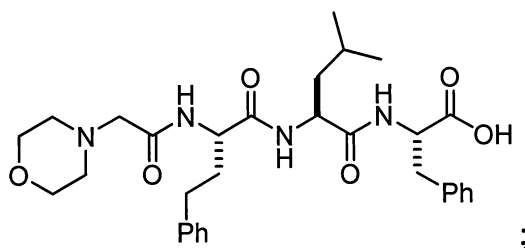
(IV)

(ii) cho thêm axit thích hợp; (iii) làm cho dung dịch thu được quá bão hòa để tạo ra các tinh thể; (iv) tách các tinh thể để thu được hợp chất có công thức (III) dạng tinh thể; (v) cho hợp chất có công thức (III) dạng tinh thể



(III)

trong đó X là ion đối thích hợp bất kỳ, phản ứng với hợp chất có công thức (V)



(V)

để thu được hợp chất có công thức (II); (vi) điều chế dung dịch chứa hợp chất có công thức (II) trong dung môi hữu cơ thứ hai; (vii) làm cho dung dịch thu được quá bão hòa để tạo ra các tinh thể; và (viii) tách các tinh thể này để thu được hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể, ví dụ bằng cách lọc các tinh thể hoặc lắng gạn hoặc bằng kỹ thuật tách thích hợp khác bất kỳ. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước làm kết tinh. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước rửa các tinh thể, ví dụ bằng dung môi hoặc chất lỏng không phải dung môi. Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước làm khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm, ví dụ dưới áp suất chân không.

Theo một số phương án, axit được chọn từ nhóm bao gồm axit bromhydric, axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit metansulfonic, axit valeric, axit oleaic, axit palmitic, axit stearic, axit lauric, axit benzoic, axit lactic, axit suxinic, axit p-toluensulfonic, axit xitric, axit malonic, axit maleic, axit fumaric, axit suxinic, axit tartaric, axit metansulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, và axit tương tự. Tốt hơn nếu axit này là axit trifloaxetic.

Theo một số phương án, X là ion đối được chọn từ nhóm bao gồm hydrobromua, hydroclorua, sulfat, phosphat, nitrat, axetat, trifloaxetat, xitrat, metansulfonat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, benzoat, lactat, suxinat, tosylat, malonat, maleat, fumarat, suxinat, tartrat, mesylat, 2-hydroxyetansulfonat, và ion tương tự. (Ví dụ, xem tài liệu của Berge và các đồng tác giả (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.) Theo một số phương án, X được chọn từ các ion: trifloaxetat, metansulfonat, toluensulfonat, axetat, clorua và bromua, tốt hơn nếu là trifloaxetat.

Theo một số phương án, dung môi hữu cơ thứ nhất được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, etyl axetat, isopropyl axetat, isobutyl axetat, butyl axetat, propyl axetat, dietyl ete, metyl tert-butyl ete (MTBE), hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, etyl axetat, MTBE, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, tốt hơn nếu là diclometan và MTBE hoặc etyl axetat và MTBE.

Theo một số phương án, dung môi hữu cơ thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, metanol, etanol, etyl axetat, isopropanol, isopropyl axetat, isobutyl axetat, butyl axetat, propyl axetat, metyletyl keton, metylisobutyl keton, và axeton, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, hợp chất dạng vô định hình có thể được hòa

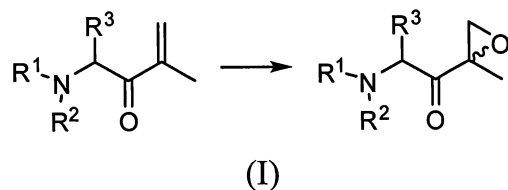
tan trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, metanol, etanol, etyl axetat, axeton, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ hoặc các dung môi có thể được kết hợp với nước.

Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước rửa các tinh thể của một trong hai hoặc cả hai hợp chất có công thức (II) hoặc (III). Theo một số phương án, bước rửa các tinh thể của hợp chất có công thức (II) là bước rửa bằng chất lỏng được chọn từ nhóm bao gồm chất chống hòa tan, axetonitril, metanol, etanol, etyl axetat, axeton, hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nếu các tinh thể của hợp chất có công thức (II) được rửa bằng hỗn hợp chứa chất chống hòa tan và dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, bước rửa các tinh thể là bước rửa hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể bằng metanol và nước. Theo một số phương án, bước rửa các tinh thể của hợp chất có công thức (III) là bước rửa bằng chất lỏng được chọn từ nhóm bao gồm chất chống hòa tan, etyl axetat, diclometan, hoặc hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nếu các tinh thể của hợp chất có công thức (III) được rửa bằng chất chống hòa tan, tốt hơn nếu là heptan.

Theo một số phương án, việc điều chế còn bao gồm bước làm khô các tinh thể của một trong hai hoặc cả hai hợp chất có công thức (II) hoặc (III), tốt hơn là dưới áp suất giảm, ví dụ dưới áp suất chân không.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (II) dạng tinh thể và chất mang dược dụng. Theo một số phương án, được phẩm này được chọn từ viên nén, viên nang và thuốc tiêm.

Sáng chế này còn đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất epoxyketon, ví dụ các hợp chất có công thức (III) và (IV) trên đây. Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế axit amin keto-epoxit theo sơ đồ (I)



trong đó

R^1 được chọn từ nhóm bảo vệ hoặc nhóm axit amin khác, chính nhóm này có thể tùy ý

được thế, tốt hơn nếu là nhóm bảo vệ, tốt nhất nếu là nhóm bảo vệ hút electron;

nhóm R^2 được chọn từ hydro và $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; và

nhóm R^3 được chọn từ hydro, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkoxyalkyl}$, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl,

$\text{C}_{1-6}\text{heteroaralkyl}$, và $\text{C}_{1-6}\text{aralkyl}$; và

trong đó phương pháp này bao gồm bước epoxy hóa chọn lọc lập thể trong điều kiện epoxy hóa, tốt hơn nếu là dung dịch natri hypoclorit (dung dịch tẩy trắng) hoặc canxi hypoclorit trong nước với sự có mặt của đồng dung môi được chọn từ nhóm bao gồm pyridin, axetonitril, DMF, DMSO, NMP, DMA, THF và nitrometan.

Theo một số phương án, đồng dung môi được chọn từ NMP và pyridin, tốt hơn nếu là pyridin.

Theo một số phương án, bước epoxy hóa được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch natri hypoclorit trong nước với sự có mặt của đồng dung môi được chọn từ pyridin, axetonitril, DMF, DMSO, NMP, DMA, THF, và nitrometan, tốt hơn nếu là NMP hoặc pyridin, tốt hơn nữa nếu là pyridin. Theo một số phương án, bước epoxy hóa được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch natri hypoclorit 10% trong nước. Theo một số phương án, bước epoxy hóa được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch natri hypoclorit 10% trong nước với sự có mặt của pyridin. Theo một số phương án, bước epoxy hóa được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch canxi hypoclorit với sự có mặt của NMP.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ nhóm bảo vệ hoặc nhóm axit amin khác, chính nhóm này có thể tùy ý được thế. Theo một số phương án này, R^1 là nhóm bảo vệ, tốt hơn nếu là nhóm bảo vệ hút electron.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm *t*-butoxy cacbonyl (Boc), benzoyl (Bz), fluoren-9-ylmetoxycarbonyl (Fmoc), tricloetoxycarbonyl (Troc), và benzyloxy carbonyl (Cbz). Theo một số phương án này, R^1 được chọn từ nhóm bao gồm *t*-butoxy carbonyl (Boc), benzoyl (Bz), tricloetoxycarbonyl (Troc), và benzyloxy carbonyl (Cbz), tốt hơn nếu là nhóm Cbz hoặc Boc. Theo một số các phương án được ưu tiên, nhóm R^1 là Boc.

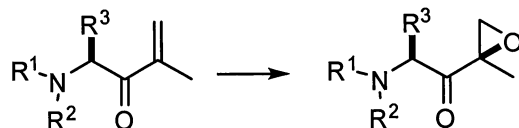
Theo một số phương án, R^3 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, C_{1-6} heteroaralkyl, và C_{1-6} aralkyl. Theo các phương án được ưu tiên, nhóm R^3 là C_{1-6} alkyl, tốt hơn nếu là isobutyl. Theo một số phương án được ưu tiên, nhóm R^3 là C_{1-6} aralkyl, tốt hơn nếu là phenylmetyl, 4-hydroxyphenylmetyl hoặc 2-phenyletyl.

Theo một số phương án, bước epoxy hóa chọn lọc lập thể được thực hiện trong điều kiện để không làm epime hóa đáng kể cacbon mang nhóm R^3 , chẳng hạn mức độ epime hóa cacbon mang nhóm R^3 là ít hơn 10%, ít hơn 5%, ít hơn 2%, hoặc thậm chí ít hơn 1%. Theo một số phương án, bước epoxy hóa chọn lọc lập thể được thực hiện sao

cho sản phẩm có độ tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang lớn hơn 90%, lớn hơn 95%, lớn hơn 98%, hoặc thậm chí lớn hơn 99%.

Theo một số phương án, bước epoxy hóa được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -15°C đến 10°C, từ -10°C đến 5°C, hoặc thậm chí từ -5°C đến 0°C.

Theo một số phương án, các hợp chất trong sơ đồ I có cấu trúc hóa học lập thể sau:

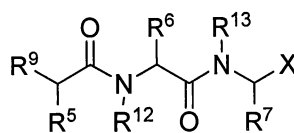


Theo một số phương án, bước epoxy hóa chọn lọc lập thể được thực hiện sao cho sản phẩm có độ tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang lớn hơn 90%, lớn hơn 95%, lớn hơn 98%, hoặc thậm chí lớn hơn 99%.

Việc sử dụng các nhóm bảo vệ N khác nhau, ví dụ nhóm benzyloxy cacbonyl hoặc nhóm t-butyloxycarbonyl (Boc), các chất liên kết khác nhau, ví dụ, dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1,3-diisopropylcarbodiimide (DIC), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC), N-hydroxyazabenzotriazole (HATU), cacbonyldiimidazole hoặc 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (HOBt), và các điều kiện loại nhóm bảo vệ khác nhau: ví dụ, axit trifloaxetic (trifluoroacetic acid: TFA), HCl trong dioxan, sự hydro hóa trên Pd/C trong các dung môi hữu cơ (ví dụ metanol hoặc etyl axetat), boron tris(trifloaxetat), và xyanogen bromua, và phản ứng trong dung dịch có sự tách và tinh chế các hợp chất trung gian đã biết rõ trong lĩnh vực tổng hợp peptit, và đều có thể áp dụng cho việc điều chế các hợp chất quan tâm (xem tài liệu của Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999).

Theo một số phương án, axit amin keto-epoxide có thể được cải biến thêm bằng cách khử bảo vệ amin, nếu có thể, và liên kết với nhóm axit amin. Các phương pháp để liên kết các phân đoạn này là đã biết rõ trong lĩnh vực này (xem tài liệu của Elofsson, M. và các đồng tác giả (1999) *Chemistry & Biology*, 6:811-822; Elofsson, M. và các đồng tác giả (1999) *Chemistry & Biology*, 6:811-822). Theo một phương án được ưu tiên, nhóm các axit amin bao gồm từ một đến ba axit amin.

Theo một số phương án, nhóm axit amin có công thức (VI) hoặc muối được dùng của nó



(VI)

trong đó mỗi A độc lập được chọn từ C=O, C=S và SO₂, tốt hơn nếu là C=O; hoặc

A tùy ý là liên kết cộng hóa trị khi liền kề với sự xuất hiện của Z;

L không có mặt hoặc được chọn từ C=O, C=S và SO₂, tốt hơn nếu L không có mặt hoặc là nhóm C=O;

M không có mặt hoặc là nhóm C₁₋₁₂alkyl, tốt hơn nếu là nhóm C₁₋₈alkyl;

Q không có mặt hoặc được chọn từ O, NH và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu Q không có mặt hoặc là O hoặc NH, tốt nhất nếu Q không có mặt hoặc là O;

X là COOH hoặc dạng hoạt hóa của nó, tốt hơn nếu X là COOH, COCl hoặc CON(Me)(OMe), tốt nhất nếu X là COOH hoặc COCl;

Y không có mặt hoặc được chọn từ O, NH, N-C₁₋₆alkyl, S, SO, SO₂, CHOR¹⁷ và CHCO₂R¹⁷;

mỗi Z độc lập được chọn từ O, S, NH và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là O; hoặc

Z tùy ý là liên kết cộng hóa trị khi liền kề với sự xuất hiện của A;

mỗi nhóm R⁵, R⁶ và R⁷ độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, C₁₋₆alkoxyalkyl, aryl và C₁₋₆aralkyl, nhóm bất kỳ trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế bao gồm: amit, amin, axit carboxylic (hoặc muối của nó), este (bao gồm este C₁₋₆alkyl và este C₁₋₅alkyl và este aryl), thiol, hoặc thioete;

nhóm R⁹ là N(R¹⁰)LQR¹¹;

R¹⁰, R¹² và R¹³ độc lập được chọn từ hydro, OH và C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu R¹⁰ được chọn từ hydro, OH và C₁₋₆alkyl, và R¹² và R¹³ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là hydro;

R¹¹ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, aryl, C₁₋₆aralkyl, heteroaryl, C₁₋₆heteroaralkyl, R¹⁵ZAZ-C₁₋₈alkyl-, R¹⁸Z-C₁₋₈alkyl-, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, R¹⁵ZAZ-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, heterocycliMZA-C₁₋₈alkyl-, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-, (R¹⁷)₂N-C₁₋₁₂alkyl-, (R¹⁷)₃N⁺-C₁₋₁₂alkyl-, heterocycliM-, carboxycyliM-, R¹⁸SO₂C₁₋₈alkyl-, và R¹⁸SO₂NH; tốt hơn nếu là C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, aryl, C₁₋₆aralkyl, heteroaryl, C₁₋₆heteroaralkyl, R¹⁵ZA-C₁₋₈alkyl-, R¹⁸Z-C₁₋₈alkyl-,

$(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-$
 $Z-C_{1-8}alkyl-$, $R^{15}ZA-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, heteroxyclylM $ZAZ-C_{1-8}alkyl-$,
 $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{17})_2N-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{17})_3N^+-C_{1-8}alkyl-$,
 heteroxyclylM-, carboxyclylM-, $R^{18}SO_2C_{1-8}alkyl-$, và $R^{18}SO_2NH$, trong đó mỗi lần
 xuất hiện của Z và A độc lập không là liên kết cộng hóa trị; hoặc
 R^{10} và R^{11} cùng nhau là $C_{1-6}alkyl-Y-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-ZAZ-C_{1-6}alkyl$, $ZAZ-C_{1-6}alkyl-$
 $ZAZ-C_{1-6}alkyl$, $ZAZ-C_{1-6}alkyl-ZAZ$, hoặc $C_{1-6}alkyl-A$, để tạo thành vòng; tốt hơn
 nếu là $C_{1-2}alkyl-Y-C_{1-2}alkyl$, $C_{1-2}alkyl-ZA-C_{1-2}alkyl$, $A-C_{1-2}alkyl-ZA-C_{1-2}alkyl$, $A-$
 $C_{1-3}alkyl-A$, hoặc $C_{1-4}alkyl-A$, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và A độc lập
 không là liên kết cộng hóa trị;
 R^{15} và R^{16} độc lập được chọn từ hydro, cation kim loại, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, aryl, heteroaryl, $C_{1-6}aralkyl$, và $C_{1-6}heteroaralkyl$, tốt hơn nếu được chọn
 từ nhóm bao gồm hydro, cation kim loại, và $C_{1-6}alkyl$, hoặc R^{15} và R^{16} cùng nhau
 là nhóm $C_{1-6}alkyl$ để tạo thành vòng;
 mỗi nhóm R^{17} độc lập được chọn từ hydro và $C_{1-6}alkyl$, tốt hơn nếu là $C_{1-6}alkyl$;
 R^{18} độc lập được chọn từ hydro, OH, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, carboxyclyl,
 heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $C_{1-6}aralkyl$ và $C_{1-6}heteroaralkyl$;
 với điều kiện là trong mỗi lần xuất hiện bất kỳ của trình tự ZAZ, ít nhất một thành phần
 của trình tự này phải không là liên kết cộng hóa trị.
 Theo một số phương án, R^5 , R^6 và R^7 được chọn từ $C_{1-6}alkyl$ hoặc $C_{1-6}aralkyl$.
 Theo các phương án được ưu tiên, nhóm R^6 là $C_{1-6}alkyl$ và nhóm R^5 và R^7 là $C_{1-6}aralkyl$.
 Theo phương án được ưu tiên nhất, nhóm R^6 là isobutyl, nhóm R^5 là 2-phenyletyl và
 nhóm R^7 là phenylmetyl.

Theo một số phương án, L và Q không có mặt và R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm
 $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, $C_{1-6}aralkyl$ và $C_{1-6}heteroaralkyl$. Theo một số phương
 án này, nhóm R^{10} là $C_{1-6}alkyl$ và R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm butyl, allyl, propargyl,
 phenylmetyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl.

Theo các phương án khác, L là SO_2 , Q không có mặt, và R^{11} được chọn từ $C_{1-6}alkyl$
 và aryl. Theo một số phương án này, R^{11} được chọn từ metyl và phenyl.

Theo một số phương án, L là $C=O$ và R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}alkyl$,
 $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, aryl, $C_{1-6}aralkyl$, heteroaryl, $C_{1-6}heteroaralkyl$, $R^{15}ZA-C_{1-8}alkyl-$,
 $R^{18}Z-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-ZAZ-$

$C_{1-8}alkyl-$, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-Z-C_{1-8}alkyl-$, $R^{15}ZA-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, heteroxyclylMZA- $C_{1-8}alkyl-$, $(R^{17})_2N-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{17})_3N^+-C_{1-8}alkyl-$, heteroxyclylM-, carboxyclylM-, $R^{18}SO_2C_{1-8}alkyl-$ và $R^{18}SO_2NH-$, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và A độc lập không là liên kết cộng hóa trị. Theo một số phương án, L là C=O, Q không có mặt, và nhóm R^{11} là H.

Theo một số phương án, nhóm R^{10} là $C_{1-6}alkyl$, nhóm R^{11} là $C_{1-6}alkyl$, Q không có mặt, và L là C=O. Theo một số phương án này, nhóm R^{11} là etyl, isopropyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc 2-(metylsulfonyl)etyl.

Theo các phương án khác, L là C=O, Q không có mặt, và nhóm R^{11} là $C_{1-6}aralkyl$. Theo một số phương án này, R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm 2-phenyletyl, phenylmetyl, (4-metoxyphephenyl)metyl, (4-clophenyl)metyl và (4-flophenyl)metyl.

Theo các phương án khác, L là C=O, Q không có mặt, nhóm R^{10} là $C_{1-6}alkyl$, và nhóm R^{11} là aryl. Theo một số phương án này, nhóm R^{11} là phenyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, L là C=O, Q không có mặt hoặc là O, n bằng 0 hoặc 1, và nhóm R^{11} là $-(CH_2)_n$ carboxyclyl. Theo một số phương án này, nhóm R^{11} là xyclopropyl hoặc xyclohexyl.

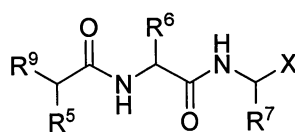
Theo một số phương án, L và A là C=O, Q không có mặt, Z là O, n là số nguyên từ 1 đến 8 (tốt hơn nếu là 1), và R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm $R^{15}ZA-C_{1-8}alkyl-$, $R^{18}Z-C_{1-8}alkyl-$, $R^{15}ZA-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-Z-C_{1-8}alkyl-$, và heteroxyclylMZA- $C_{1-8}alkyl-$, trong đó mỗi lần xuất hiện của A độc lập không là liên kết cộng hóa trị. Theo một số phương án này, nhóm R^7 là heteroxyclylMZA- $C_{1-8}alkyl-$ trong đó heteroxyclyl là oxodioxolenyl hoặc $N(R^{12})(R^{13})$ được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm R^{12} và R^{13} cùng nhau là $C_{1-6}alkyl-Y-C_{1-6}alkyl$, tốt hơn nếu là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$, để tạo thành vòng.

Theo một số phương án được ưu tiên, L là C=O, Q không có mặt, n là số nguyên từ 1 đến 8, và R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{17})_2NC_{1-8}alkyl$, $(R^{17})_3N^+(CH_2)_n-$, và heteroxyclyl-M-. Theo một số phương án này, nhóm R^{11} là $-C_{1-8}alkylN(R^{17})_2$ hoặc $-C_{1-8}alkylN^+(R^{17})_3$, trong đó nhóm R^{17} là $C_{1-6}alkyl$. Theo một số phương án khác này, nhóm R^{11} là heteroxyclylM-, trong đó heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm morpholino, piperidino, piperazino và pyrrolidino.

Theo một số phương án, L là C=O, nhóm R^{10} là C_{1-6} alkyl, Q được chọn từ O và NH và R^{11} được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, xycloalkyl-M, C_{1-6} aralkyl, và C_{1-6} heteroaralkyl. Theo các phương án khác, L là C=O, nhóm R^{10} là C_{1-6} alkyl, Q được chọn từ O và NH, và nhóm R^{11} là C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl được chọn từ nhóm bao gồm methyl, ethyl và isopropyl. Theo các phương án khác, L là C=O, nhóm R^{10} là C_{1-6} alkyl, Q được chọn từ O và NH và nhóm R^{11} là C_{1-6} aralkyl, trong đó aralkyl là phenylmetyl. Theo các phương án khác, L là C=O, nhóm R^{10} là C_{1-6} alkyl, Q được chọn từ O và NH, và nhóm R^{11} là C_{1-6} heteroaralkyl, trong đó heteroaralkyl là (4-pyridyl)metyl.

Theo một số phương án, L không có mặt hoặc là C=O, và R^{10} và R^{11} cùng nhau là các nhóm: C_{1-6} alkyl-Y- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-ZA- C_{1-6} alkyl, hoặc C_{1-6} alkyl-A, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và A độc lập không là liên kết cộng hóa trị, để tạo thành vòng. Theo một số phương án được ưu tiên, L là C=O, Q và Y không có mặt, và R^{10} và R^{11} cùng nhau là nhóm C_{1-3} alkyl-Y- C_{1-3} alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L và Q không có mặt, và R^{10} và R^{11} cùng nhau là nhóm C_{1-3} alkyl-Y- C_{1-3} alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L là C=O, Q không có mặt, Y được chọn từ NH và N- C_{1-6} alkyl, và R^{10} và R^{11} cùng nhau là nhóm C_{1-3} alkyl-Y- C_{1-3} alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L là C=O, Y không có mặt, và R^{10} và R^{11} cùng nhau là nhóm C_{1-3} alkyl-Y- C_{1-3} alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là nhóm C=O, và R^{10} và R^{11} cùng nhau là nhóm C_{1-2} alkyl-ZA- C_{1-2} alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là C=O và R^{10} và R^{11} cùng nhau là nhóm C_{2-3} alkyl-A.

Theo một số phương án, nhóm axit amin có công thức (VII)



(VII)

trong đó

mỗi A độc lập được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu là C=O; hoặc

A tùy ý là liên kết cộng hóa trị khi liền kề với sự xuất hiện của Z;

mỗi B độc lập được chọn từ C=O, C=S và SO₂, tốt hơn nếu là C=O;

D không có mặt hoặc là nhóm C_{1-8} alkyl;

G được chọn từ O, NH, và N- C_{1-6} alkyl;

K không có mặt hoặc được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu K không có mặt hoặc là C=O;

L không có mặt hoặc được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu L không có mặt hoặc là C=O;

M không có mặt hoặc là C₁₋₈alkyl;

Q không có mặt hoặc được chọn từ O, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu Q không có mặt, O, hoặc NH, tốt nhất nếu Q không có mặt;

X là COOH hoặc dạng hoạt hóa của nó, tốt hơn nếu X là COOH, COCl, hoặc CON(Me)(OMe), tốt nhất nếu X là COOH hoặc COCl;

mỗi V độc lập không có mặt hoặc được chọn từ O, S, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu V không có mặt hoặc là O;

W không có mặt hoặc độc lập được chọn từ O, S, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là O;

Y không có mặt hoặc được chọn từ O, NH, N-C₁₋₆alkyl, S, SO, SO₂, CHOR¹⁷, và CHCO₂R¹⁷;

mỗi Z độc lập được chọn từ O, S, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là O; hoặc

Z tùy ý là liên kết cộng hóa trị khi liền kề với sự xuất hiện của A;

mỗi R⁵, R⁶, và R⁷ độc lập được chọn từ các nhóm: C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, C₁₋₆alkoxyalkyl, aryl, C₁₋₆aralkyl, và R¹⁶DVKOC₁₋₃alkyl-, trong đó ít nhất một nhóm trong số R⁵ và R⁷ là R¹⁶DVKOC₁₋₃alkyl-;

R⁹ là nhóm N(R¹⁰)LQR¹¹;

R¹⁰ được chọn từ hydro, OH, và C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là hydro hoặc C₁₋₆alkyl;

R¹¹ là nhóm axit amin khác, hydro, nhóm bảo vệ, aryl, hoặc heteroaryl, nhóm bất kỳ trong số chúng tùy ý được thế bằng halogen, cacbonyl, nitro, hydroxy, aryl, C₁₋₆alkyl; hoặc R¹¹ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, C₁₋₆aralkyl, C₁₋₆heteroaralkyl, R¹²ZAZ-C₁₋₈alkyl-, R¹⁵ZAZ-C₁₋₈alkyl-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, R¹²ZAZ-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, heteroxyclylMZAZ-C₁₋₈alkyl-, (R¹²O)(R¹³O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-, (R¹⁴)₂N-C₁₋₈alkyl-, (R¹⁴)₃N⁺-C₁₋₈alkyl-, heteroxyclylM-, carboxyclylM-, R¹⁵SO₂C₁₋₈alkyl-, và R¹⁵SO₂NH; hoặc

R¹⁰ và R¹¹ cùng nhau là C₁₋₆alkyl-Y-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-ZAZ-C₁₋₆alkyl, ZAZ-C₁₋₆alkyl-ZAZ-C₁₋₆alkyl, ZAZ-C₁₋₆alkyl-ZAZ, hoặc C₁₋₆alkyl-ZAZ;

R¹² và R¹³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, cation kim loại, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆aralkyl, và C₁₋₆heteroaralkyl, tốt hơn nếu được chọn từ hydro, cation kim loại, và C₁₋₆alkyl, hoặc R¹² và R¹³ cùng nhau

là C₁₋₆alkyl, để tạo thành vòng;

mỗi nhóm R¹⁴ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là C₁₋₆alkyl;

mỗi nhóm R¹⁵ độc lập được chọn từ hydro, OR¹⁴, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, carboxycyl, heteroxycyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆aralkyl, và C₁₋₆heteroaralkyl;

R¹⁶ được chọn từ hydro, (R¹⁷O)(R¹⁸O)P(=O)W-, R¹⁷GB-, heteroxycyl-, (R¹⁹)₂N-, (R¹⁹)₃N⁺-, R¹⁹SO₂GBG-, và R¹⁷GBC₁₋₈alkyl- trong đó gốc C₁₋₈alkyl tùy ý được thế bằng OH, C₁₋₈alkylW (tùy ý được thế bằng halogen, tốt hơn nếu là flo), aryl, heteroaryl, carboxycyl, heteroxycyl, và C₁₋₆aralkyl, tốt hơn nếu ít nhất một lần xuất hiện của R¹⁶ không phải là hydro;

R¹⁷ và R¹⁸ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, cation kim loại, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆aralkyl, và C₁₋₆heteroaralkyl, tốt hơn nếu được chọn từ hydro, cation kim loại, và C₁₋₆alkyl, hoặc R¹⁷ và R¹⁸ cùng nhau là C₁₋₆alkyl, để tạo thành vòng; và

mỗi nhóm R¹⁹ độc lập được chọn từ các nhóm: hydro, OR¹⁴, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, carboxycyl, heteroxycyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆aralkyl, và C₁₋₆heteroaralkyl; và

D, g V, K, và W được chọn sao cho không có liên kết nào là O-O, N-O, S-N, hoặc S-O.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R⁵, R⁶, và R⁷ độc lập được chọn từ các nhóm: C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, C₁₋₆alkoxyalkyl, aryl, C₁₋₆aralkyl, và R¹⁶DVKOC₁₋₃alkyl- trong đó ít nhất một nhóm trong số R⁵ và R⁷ là R¹⁶DVKOC₁₋₃alkyl-. Theo các phương án được ưu tiên, một trong hai nhóm R⁵ và R⁷ là C₁₋₆aralkyl và nhóm còn lại là R¹⁶DVKOC₁₋₃alkyl-, và nhóm R⁶ độc lập là C₁₋₆alkyl. Theo các phương án được ưu tiên nhất, một trong hai nhóm R⁵ và R⁷ là 2-phenylethyl hoặc phenylmetyl và nhóm còn lại là R¹⁶DVKOCH₂- hoặc R¹⁶DVKO(CH₃)CH-, và nhóm R⁶ là isobutyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R¹⁵ độc lập được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, carboxycyl, heteroxycyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆aralkyl, và C₁₋₆heteroaralkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R¹⁹ độc lập được chọn từ các nhóm: hydro, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, carboxycyl, heteroxycyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆aralkyl, và C₁₋₆heteroaralkyl.

Theo một số phương án, L và Q không có mặt và R¹¹ được chọn từ các nhóm: hydro, nhóm axit amin khác, C₁₋₆axyl, nhóm bảo vệ, aryl, heteroaryl, C₁₋₆alkyl, C₁₋

$_6$ alkenyl, C_{1-6} alkynyl, C_{1-6} aralkyl và C_{1-6} heteroaralkyl. Theo một số phương án này, nhóm R^{10} là C_{1-6} alkyl và R^{11} được chọn từ các nhóm: butyl, allyl, propargyl, phenylmetyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl.

Theo các phương án khác, L là SO_2 , Q không có mặt và nhóm R^{11} được chọn từ C_{1-6} alkyl và aryl. Theo một số phương án này, nhóm R^{11} được chọn từ metyl và phenyl.

Theo một số phương án, L là $C=O$ và R^{11} được chọn từ các nhóm: C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, aryl, C_{1-6} aralkyl, heteroaryl, C_{1-6} heteroaralkyl, $R^{12}ZA-C_{1-8}$ alkyl-, $R^{15}Z-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-Z- C_{1-8} alkyl-, $R^{12}ZA-C_{1-8}$ alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, heteroxyclylMZAZ- C_{1-8} alkyl-, $(R^{14})_2N-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^{14})_3N^+-C_{1-8}$ alkyl, heteroxyclylM-, carboxyclylM-, $R^{15}SO_2C_{1-8}$ alkyl- và $R^{15}SO_2NH-$. Theo một số phương án, L là $C=O$, Q không có mặt và R^{11} là H.

Theo một số phương án, nhóm R^{10} là C_{1-6} alkyl, nhóm R^{11} là C_{1-6} alkyl, Q không có mặt và L là $C=O$. Theo một số phương án này, nhóm R^{11} là etyl, isopropyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc 2-(metylsulfonyl)etyl.

Theo các phương án khác, L là $C=O$, Q không có mặt và nhóm R^{11} là C_{1-6} aralkyl. Theo một số phương án này, nhóm R^{11} được chọn từ các nhóm: 2-phenyletyl, phenylmetyl, (4-metoxyphephenyl)metyl, (4-clophenyl)metyl và (4-flophenyl)metyl.

Theo các phương án khác, L là $C=O$, Q không có mặt, nhóm R^{10} là C_{1-6} alkyl và nhóm R^{11} là aryl. Theo một số phương án này, nhóm R^{11} là phenyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, L là $C=O$, Q không có mặt hoặc là O và nhóm R^{11} là $-(CH_2)_n$ carboxyclyl. Theo một số phương án này, nhóm R^{11} là xyclopropyl hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, L và A là $C=O$, Q không có mặt, Z là O và nhóm R^{11} được chọn từ các nhóm: $R^{12}ZA-C_{1-8}$ alkyl-, $R^{15}Z-C_{1-8}$ alkyl-, $R^{12}ZA-C_{1-8}$ alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-Z- C_{1-8} alkyl- và heteroxyclylMZAZ- C_{1-8} alkyl-. Theo một số phương án này, nhóm R^{11} là heteroxyclylMZAZ- C_{1-8} alkyl- trong đó heteroxyclyl là nhóm oxodioxolenyl hoặc $N(R^{20})(R^{21})$ được thế hoặc không được thế, khi R^{20} và R^{21} cùng nhau là C_{1-6} alkyl-Y- C_{1-6} alkyl, tốt hơn nếu là C_{1-3} alkyl-Y- C_{1-3} alkyl, để tạo thành vòng.

Theo một số phương án được ưu tiên, L là $C=O$, Q không có mặt và nhóm R^{11}

được chọn từ các nhóm: $(R^{12}O)(R^{13}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{14})_2NC_{1-8}alkyl$, $(R^{14})_3N^+(CH_2)_n-$ và heteroxyclyl-M-. Theo một số phương án này, nhóm R^{11} là $-C_{1-8}alkylN(R^{14})_2$ hoặc $-C_{1-8}alkylN^+(R^{14})_3$, trong đó R^{14} là $C_{1-6}alkyl$. Theo một số phương án khác này, nhóm R^{11} là heteroxyclylM-, trong đó heteroxyclyl được chọn từ các nhóm: morpholino, piperidino, piperazino và pyrrolidino.

Theo một số phương án, L là $C=O$, nhóm R^{10} là $C_{1-6}alkyl$, Q được chọn từ O và NH và nhóm R^{11} được chọn từ các nhóm: $C_{1-6}alkyl$, xycloalkyl-M, $C_{1-6}araalkyl$ và $C_{1-6}heteroaraalkyl$. Theo các phương án khác, L là $C=O$, nhóm R^{10} là $C_{1-6}alkyl$, Q được chọn từ O và NH và nhóm R^{11} là $C_{1-6}alkyl$, trong đó $C_{1-6}alkyl$ được chọn từ các nhóm metyl, etyl và isopropyl. Theo các phương án khác, L là $C=O$, nhóm R^{10} là $C_{1-6}alkyl$, Q được chọn từ O và NH và nhóm R^{11} là $C_{1-6}aralkyl$, trong đó aralkyl là phenylmetyl. Theo các phương án khác, L là $C=O$, nhóm R^{10} là $C_{1-6}alkyl$, Q được chọn từ O và NH và nhóm R^{11} là $C_{1-6}heteroaralkyl$, trong đó heteroaralkyl là (4-pyridyl)metyl.

Theo một số phương án, L không có mặt hoặc là $C=O$ và R^{10} và R^{11} cùng nhau là $C_{1-6}alkyl-Y-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-ZA-C_{1-6}alkyl$ hoặc $C_{1-6}alkyl-A$, để tạo thành vòng. Theo một số phương án được ưu tiên, L là $C=O$, Q và Y không có mặt và R^{10} và R^{11} cùng nhau là nhóm $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L và Q không có mặt và nhóm R^{10} và R^{11} cùng nhau là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L là $C=O$, Q không có mặt, Y được chọn từ NH và $N-C_{1-6}alkyl$ và nhóm R^{10} và R^{11} cùng nhau là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L là $C=O$, Y không có mặt và nhóm R^{10} và R^{11} cùng nhau là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là $C=O$ và nhóm R^{10} và R^{11} cùng nhau là $C_{1-2}alkyl-ZA-C_{1-2}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là $C=O$ và nhóm R^{10} và R^{11} cùng nhau là $C_{2-3}alkyl-A$.

Theo một số phương án, nhóm R^{16} là $(R^{17}O)(R^{18}O)P(=O)W-$. Theo một số phương án này, D, V, K và W không có mặt. Theo các phương án khác này, V và K không có mặt, D là nhóm $C_{1-8}alkyl$ và W là O. Theo các phương án khác nữa, D là nhóm $C_{1-8}alkyl$, K là $C=O$ và V và W là O.

Theo một số phương án, nhóm R^{16} là $R^{17}GB-$. Theo các phương án được ưu tiên, B là $C=O$, G là O, D là $C_{1-8}alkyl$, V là O và K là $C=O$.

Theo một số phương án, nhóm R^{16} là heteroxyclyl-. Theo các phương án được ưu tiên này, D là $C_{1-8}alkyl$. Theo một số phương án này, V là O, K là $C=O$ và heteroxyclyl là

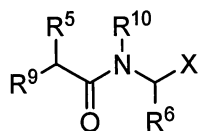
oxodioxolenyl. Theo các phương án khác này, V không có mặt, K không có mặt hoặc là C=O và heteroxyclyl là $N(R^{20})(R^{21})$, trong đó R^{20} và R^{21} cùng nhau là J-T-J, J-WB-J hoặc B-J-T-J, T không có mặt hoặc được chọn từ O, NR^{17} , S, SO, SO_2 , $CHOR^{19}$, $CHCO_2R^{17}$, C=O, CF_2 và CHF và J không có mặt hoặc là nhóm $C_{1-3}alkyl$.

Theo một số phương án, nhóm R^{16} là $(R^{19})_2N-$ hoặc $(R^{19})_3N^+$ và tốt hơn nếu V không có mặt. Theo các phương án được ưu tiên này, D là $C_{1-8}alkyl$ và K không có mặt hoặc là C=O. Theo một số phương án, khi V không có mặt và nhóm R^{16} là $(R^{19})_2N-$, D không có mặt, K không có mặt hoặc là C=O, tốt hơn nếu K là C=O.

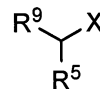
Theo một số phương án, nhóm R^{16} là $R^{19}SO_2GBG-$. Theo các phương án được ưu tiên này, B là C=O, D, V và K không có mặt và G là NH hoặc $NC_{1-6}alkyl$.

Theo một số phương án, nhóm R^{16} là $R^{17}GBC_{1-8}alkyl-$. Theo các phương án được ưu tiên, B là C=O, G là O và gốc $C_{1-8}alkyl$ tùy ý được thế bằng OH, $C_{1-8}alkyl$ (tùy ý được thế bằng halogen, tốt hơn nếu là flo), $C_{1-8}alkylW$, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heteroxyclyl và $C_{1-6}aralkyl$. Theo một số phương án này, gốc $C_{1-8}alkyl$ là C_1alkyl không được thế, được thế một lần hoặc hai lần.

Theo một số phương án, nhóm axit amin có công thức (VIII) hoặc (IX) hoặc muối được dụng của nó



(VIII)



(IX)

trong đó

mỗi Ar độc lập là nhóm thơm hoặc dị thơm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế;

L không có mặt hoặc được chọn từ C=O, C=S và SO_2 , tốt hơn nếu là SO_2 hoặc C=O;

X là COOH hoặc dạng hoạt hóa của nó, tốt hơn nếu X là COOH, COCl hoặc

CON(Me)(OMe), tốt nhất nếu X là COOH hoặc COCl;

Y không có mặt hoặc được chọn từ C=O và SO_2 ;

Z không có mặt hoặc là nhóm $C_{1-6}alkyl$;

mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ các nhóm: $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}hydroxyalkyl$,

$C_{1-6}alkoxyalkyl$, aryl và $C_{1-6}aralkyl$, nhóm bất kỳ trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế bao gồm amit, amin, axit carboxylic (hoặc muối của nó), este (bao gồm este $C_{1-6}alkyl$, este $C_{1-5}alkyl$ và este aryl), thiol hoặc thioete;

nhóm R^9 là $N(R^{10})L-Z-R^{11}$;

nhóm R^{10} được chọn từ các nhóm: hydro, OH, $C_{1-6}aralkyl-Y-$ và $C_{1-6}alkyl-Y-$, tốt hơn nếu là hydro;

nhóm R^{11} được chọn từ các nhóm hydro, OR^{12} , $C_{1-6}alkenyl$, $Ar-Y-$, carboxyclyl và heteroxyclyl; và

nhóm R^{12} được chọn từ hydro, $C_{1-6}alkyl$ và $C_{1-6}aralkyl$, tốt hơn nếu là hydro.

Theo một số phương án, L được chọn từ $C=O$, $C=S$ và SO_2 , tốt hơn nếu là SO_2 hoặc $C=O$.

Theo một số phương án, nhóm R^{10} được chọn từ các nhóm: hydro, OH, $C_{1-6}aralkyl$ và $C_{1-6}alkyl$, tốt hơn nếu là hydro.

Theo một số phương án, nhóm R^{11} được chọn từ các nhóm: hydro, $C_{1-6}alkenyl$, $Ar-Y-$, carboxyclyl và heteroxyclyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^5 và R^6 độc lập được chọn từ các nhóm: $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}hydroxyalkyl$ và $C_{1-6}aralkyl$. Theo các phương án được ưu tiên này, nhóm R^5 là $C_{1-6}alkyl$ và nhóm R^6 là $C_{1-6}aralkyl$. Theo các phương án được ưu tiên hơn này, nhóm R^5 là isobutyl và nhóm R^6 là phenylmetyl.

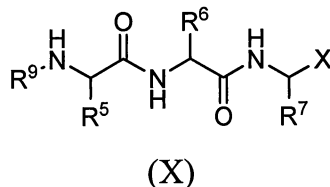
Theo một số phương án, nhóm R^{10} là hydro, L là $C=O$ hoặc SO_2 , nhóm R^{11} là $Ar-Y-$ và mỗi nhóm Ar độc lập được chọn từ các nhóm phenyl, indolyl, benzofuranyl, naphtyl, quinoliny, quinolonyl, thienyl, pyridyl, pyrazyl và nhóm tương tự. Theo một số phương án này, Ar có thể được thế bằng $Ar-Q-$, khi Q được chọn từ liên kết trực tiếp, -O- và $C_{1-6}alkyl$. Theo một số phương án khác này, khi Z là $C_{1-6}alkyl$, Z có thể được thế, tốt hơn là bằng Ar, ví dụ phenyl.

Theo một số phương án, nhóm R^{10} là hydro, Z không có mặt, L là $C=O$ hoặc SO_2 và nhóm R^{11} được chọn từ $Ar-Y$ và heteroxyclyl. Theo một số phương án được ưu tiên này, heteroxyclyl được chọn từ các nhóm: chromonyl, chromanyl, morpholino và piperidiny. Theo một số phương án được ưu tiên khác này, Ar được chọn từ các nhóm: phenyl, indolyl, benzofuranyl, naphtyl, quinoliny, quinolonyl, thienyl, pyridyl, pyrazyl và nhóm tương tự.

Theo một số phương án, nhóm R^{10} là hydro, L là $C=O$ hoặc SO_2 , Z không có mặt và nhóm R^{11} là $C_{1-6}alkenyl$, khi $C_{1-6}alkenyl$ là nhóm vinyl được thế thì tốt hơn nếu nhóm thế này là aryl hoặc heteroaryl, tốt hơn nữa nếu nhóm phenyl tùy ý được thế bằng từ một đến bốn nhóm thế.

Theo một số phương án, nhóm R^{12} được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án được ưu tiên này, nhóm R^{12} được chọn từ hydro và methyl. Theo các phương án được ưu tiên hơn, nhóm R^{12} là hydro.

Theo một số phương án được ưu tiên, nhóm axit amin có công thức (X)

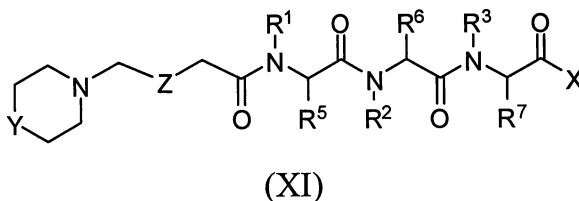


X là COOH hoặc dạng hoạt hóa của nó, tốt hơn nếu X là COOH, COCl hoặc CON(Me)(OMe), tốt nhất nếu X là COOH hoặc COCl;

R^5 , R^6 và R^7 độc lập được chọn từ các nhóm; C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl và C_{1-6} aralkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dụng của nó, este carboxyl, thiol và thioete, tốt hơn nếu nhóm R^6 là C_{1-6} alkyl và nhóm R^5 và R^7 là C_{1-6} aralkyl, tốt nhất nếu nhóm R^6 là isobutyl, nhóm R^5 là 2-phenyletyl và nhóm R^7 là phenylmetyl;

R^9 là nhóm axit amin khác, hydro, C_{1-6} axyl, nhóm bảo vệ, aryl hoặc heteroaryl, khi các nhóm thế bao gồm halogen, cacbonyl, nitro, hydroxy, aryl và C_{1-5} alkyl, tốt hơn nếu nhóm R^9 là C_{1-6} axyl, tốt nhất nếu R^9 là axetyl.

Theo một số phương án được ưu tiên, nhóm axit amin khác có công thức (XI) hoặc muối được dụng của nó,



trong đó

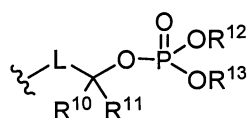
L không có mặt hoặc được chọn từ $-CO_2$ hoặc $-C(=S)O$;

X là COOH hoặc dạng hoạt hóa của nó, tốt hơn nếu X là COOH, COCl hoặc CON(Me)(OMe), tốt nhất nếu X là COOH hoặc COCl;

Y là NH, N-alkyl, O hoặc $C(R^9)_2$, tốt hơn nếu là N-alkyl, O hoặc $C(R^9)_2$;

Z là O hoặc $C(R^9)_2$, tốt hơn nếu là $C(R^9)_2$;

nhóm R^1 , R^2 và R^3 độc lập được chọn từ hydro và nhóm có công thức (XII), tốt hơn nếu tất cả các nhóm R^1 , R^2 và R^3 đều giống nhau, tốt hơn nữa nếu các nhóm R^1 , R^2 và R^3 đều là hydro;



(XII)

mỗi nhóm R^5 , R^6 , R^7 và R^9 độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl và C_{1-6} aralkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ các nhóm: alkyl, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dụng của nó, este carboxyl, thiol và thioete, tốt hơn nếu R^5 , R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl và C_{1-6} aralkyl và mỗi nhóm R^9 là hydro, tốt hơn nếu nhóm R^6 là C_{1-6} alkyl, nhóm R^5 và R^7 độc lập là C_{1-6} aralkyl và mỗi nhóm R^9 là H;

nhóm R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl hoặc nhóm R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng có 3-6 cạnh;

nhóm R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ các nhóm: hydro, cation kim loại, C_{1-6} alkyl và C_{1-6} aralkyl hoặc nhóm R^{12} và R^{13} cùng nhau là C_{1-6} alkyl, để tạo thành vòng;

m là số nguyên từ 0 đến 2; và

n là số nguyên từ 0 đến 2, tốt hơn nếu là 0 hoặc 1.

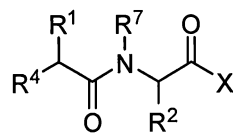
Theo một số phương án, X là O và tất cả các nhóm R^1 , R^2 và R^3 đều giống nhau, tốt hơn nếu tất cả các nhóm R^1 , R^2 và R^3 đều là hydro. Theo một số phương án này, R^5 , R^6 và R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl và C_{1-6} aralkyl, tốt hơn nữa nếu nhóm R^6 là C_{1-6} alkyl và nhóm R^5 và R^7 độc lập là C_{1-6} aralkyl.

Theo một số phương án được ưu tiên, tất cả các nhóm R^1 , R^2 và R^3 đều là hydro, cả hai nhóm R^6 và R^8 đều là isobutyl, nhóm R^5 là phenyletyl và nhóm R^7 là phenylmetyl.

Theo một số phương án, R^5 , R^6 và R^7 độc lập được chọn từ các nhóm: hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl và C_{1-6} aralkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ các nhóm: alkyl, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dụng của nó, este carboxyl, thiol và thioete. Theo một số phương án, ít nhất một nhóm trong số R^5 và R^7 là C_{1-6} aralkyl được thế bằng alkyl, tốt hơn nữa nếu được thế bằng perhaloalkyl. Theo một số phương án này, nhóm R^7 là C_{1-6} aralkyl được thế bằng triflometyl.

Theo một số phương án, Y được chọn từ N-alkyl, O và CH_2 . Theo một số phương án này, Z là CH_2 và m và n đều bằng 0. Theo một số phương án khác này, Z là CH_2 , m bằng 0 và n bằng 2 hoặc 3. Theo các phương án khác nữa này, Z là O, m bằng 1 và n bằng 2.

Theo một số phương án được ưu tiên, nhóm axit amin có công thức (XIII)



(XIII)

trong đó

mỗi Ar độc lập là nhóm thơm hoặc dị thơm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế;

mỗi A độc lập được chọn từ C=O, C=S và SO₂, tốt hơn nếu là C=O; hoặc

A tùy ý là liên kết cộng hóa trị khi liền kề với sự xuất hiện của Z;

B không có mặt hoặc là N(R⁹)R¹⁰, tốt hơn là không có mặt;

L không có mặt hoặc được chọn từ C=O, C=S và SO₂, tốt hơn nếu là SO₂ hoặc C=O;

M không có mặt hoặc là nhóm C₁₋₁₂alkyl, tốt hơn nếu là C₁₋₈alkyl;

Q không có mặt hoặc được chọn từ O, NH và N-C₁₋₆alkyl;

X là COOH hoặc dạng hoạt hóa của nó, tốt hơn nếu X là COOH, COCl hoặc CON(Me)(OMe), tốt nhất nếu X là COOH hoặc COCl;

Y không có mặt hoặc được chọn từ C=O và SO₂;

mỗi Z độc lập được chọn từ O, S, NH và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là O; hoặc

Z tùy ý là liên kết cộng hóa trị khi liền kề với sự xuất hiện của A;

R¹ được chọn từ H, -C₁₋₆alkyl-B, C₁₋₆hydroxyalkyl, C₁₋₆alkoxyalkyl, aryl và C₁₋₆aralkyl;

R² được chọn từ nhóm bao gồm aryl, C₁₋₆aralkyl, heteroaryl và C₁₋₆heteroaralkyl;

R⁴ là N(R⁵)L-Q-R⁶;

R⁵ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH, C₁₋₆aralkyl và C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là hydro;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, Ar-Y-, carboxycyl, heteroxycyl, nhóm bảo vệ đầu tận cùng N, aryl, C₁₋₆aralkyl, heteroaryl, C₁₋₆heteroaralkyl, R¹¹ZAZ-C₁₋₈alkyl-, R¹⁴Z-C₁₋₈alkyl-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, R¹¹ZAZ-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, heteroxycylMZA-C₁₋₈alkyl-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-, (R¹³)₂N-C₁₋₁₂alkyl-, (R¹³)₃N⁺-C₁₋₁₂alkyl-, heteroxycylM-, carboxycylM-, R¹⁴SO₂C₁₋₈alkyl- và R¹⁴SO₂NH; tốt hơn nếu là nhóm gắn mũ N, tốt hơn nữa nếu là nhóm t-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl; hoặc

R^5 và R^6 cùng nhau là $C_{1-6}alkyl-Y-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-ZAZ-C_{1-6}alkyl$, $ZAZ-C_{1-6}alkyl-ZAZ-C_{1-6}alkyl$, $ZAZ-C_{1-6}alkyl-ZAZ$ hoặc $C_{1-6}alkyl-A$, để tạo thành vòng;

R^7 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}alkyl$ và $C_{1-6}aralkyl$, tốt hơn nếu là hydro;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH và $C_{1-6}alkyl$, tốt hơn nếu là $C_{1-6}alkyl$; và

R^{10} là nhóm bảo vệ đầu tận cùng N;

R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, cation kim loại, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, aryl, heteroaryl, $C_{1-6}aralkyl$ và $C_{1-6}heteroaralkyl$, tốt hơn nếu được chọn từ nhóm bao gồm hydro, cation kim loại và $C_{1-6}alkyl$ hoặc nhóm R^{11} và R^{12} cùng nhau là $C_{1-6}alkyl$, để tạo thành vòng;

mỗi nhóm R^{13} độc lập được chọn từ hydro và $C_{1-6}alkyl$, tốt hơn nếu là nhóm $C_{1-6}alkyl$; và

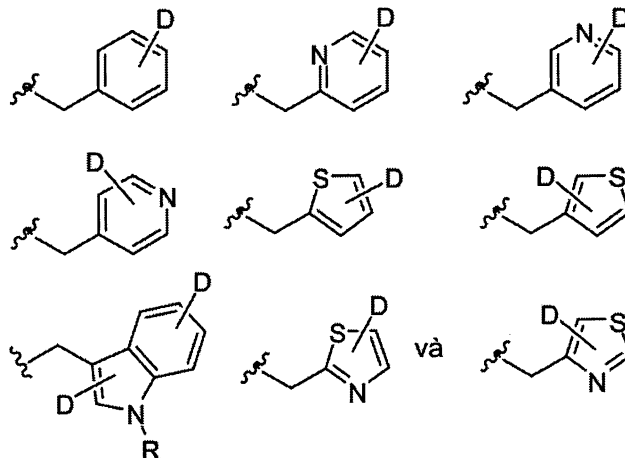
R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $C_{1-6}aralkyl$ và $C_{1-6}heteroaralkyl$;

với điều kiện là khi có sự xuất hiện bất kỳ của trình tự ZAZ, ít nhất một thành phần của trình tự này phải không là liên kết cộng hóa trị.

Theo một số phương án, nhóm R^1 được chọn từ $-C_{1-6}alkyl-B$ và $C_{1-6}aralkyl$. Theo một số phương án này, R^1 được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, amit, amin, axit carboxylic (hoặc muối của nó), este (bao gồm este $C_{1-6}alkyl$, este $C_{1-5}alkyl$ và este aryl), thiol hoặc thioete. Theo một số phương án được ưu tiên này, R^1 được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ axit carboxylic và este. Theo một số phương án, R^1 được chọn từ các nhóm: metyl, etyl, isopropyl, carboxymetyl và benzyl. Theo một số phương án nhóm R^1 là $-C_{1-6}alkyl-B$ và $C_{1-6}aralkyl$. Theo một số phương án được ưu tiên này, B không có mặt.

Theo một số phương án, nhóm R^2 được chọn từ $C_{1-6}aralkyl$ và $C_{1-6}heteroaralkyl$. Theo một số phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}alkyl-phenyl$, $C_{1-6}alkyl-indolyl$, $C_{1-6}alkyl-thienyl$, $C_{1-6}alkyl-thiazolyl$ và $C_{1-6}alkyl-isothiazolyl$, trong đó gốc alkyl có thể chứa sáu, năm, bốn, ba, hai hoặc một nguyên tử cacbon, tốt hơn nếu là một hoặc hai. Theo một số phương án này, R^2 được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, amit, amin, axit carboxylic (hoặc muối của nó), este (bao gồm este $C_{1-6}alkyl$, este $C_{1-5}alkyl$ và este aryl), thiol hoặc thioete. Theo một số

phương án này, R^2 được thế bằng nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, trihaloalkyl, alkoxy, hydroxy hoặc xyano. Theo một số phương án này, R^2 được chọn từ C_{1-6} alkyl-phenyl và C_{1-6} alkyl-indolyl. Theo một số phương án được ưu tiên này, R^2 được chọn từ các nhóm có công thức:



$R = H$ hoặc nhóm bảo vệ thích hợp bất kỳ

trong đó D được chọn từ nhóm bao gồm H, OMe, OBu^t , OH, CN, CF_3 và CH_3 . Theo một số phương án, D được chọn từ nhóm bao gồm H, OMe, OH, CN, CF_3 và CH_3 .

Theo một số phương án được ưu tiên này, khi D được gắn với vòng có 6 cạnh, D được gắn ở vị trí 4 so với điểm gắn này, tốt hơn là loại trừ phương án khi vị trí 4 của vòng là nitơ của vòng pyridin.

Theo một số phương án, R^5 là hydro, L là C=O hoặc SO_2 , R^6 là Ar-Y- và mỗi Ar độc lập được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, indolyl, benzofuranyl, naphtyl, quinoliny, quinolonyl, thienyl, pyridyl, pyrazyl và nhóm tương tự. Theo một số phương án này, Ar có thể được thế bằng Ar-E-, khi E được chọn từ liên kết trực tiếp, -O- và C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án khác này, khi Q là nhóm C_{1-6} alkyl, Q có thể được thế, tốt hơn là bằng Ar, ví dụ phenyl.

Theo một số phương án, R^5 là hydro, Q không có mặt, L là C=O hoặc SO_2 và R^6 được chọn từ Ar-Y và heteroxyclyl. Theo một số phương án được ưu tiên này, heteroxyclyl được chọn từ nhóm bao gồm chromonyl, chromanyl, morpholino và piperidinyl. Theo một số phương án khác được ưu tiên này, Ar được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, indolyl, benzofuranyl, naphtyl, quinoliny, quinolonyl, thienyl, pyridyl, pyrazyl và nhóm tương tự.

Theo một số phương án, R^5 là hydro, L là C=O hoặc SO_2 , Q không có mặt và R^6 là C_{1-6} alkenyl, khi C_{1-6} alkenyl là nhóm vinyl được thế thì tốt hơn nếu nhóm thế là nhóm aryl

hoặc heteroaryl, tốt hơn nữa nếu nhóm phenyl tùy ý được thế bằng từ một đến bốn nhóm thế.

Theo một số phương án, L và Q không có mặt và R⁶ được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, C₁₋₆aralkyl và C₁₋₆heteroaralkyl. Theo một số phương án này, nhóm R⁵ là C₁₋₆alkyl và R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm butyl, allyl, propargyl, phenylmetyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl.

Theo các phương án khác, L là SO₂, Q không có mặt và R⁶ được chọn từ C₁₋₆alkyl và aryl. Theo một số phương án này, R⁶ được chọn từ metyl và phenyl.

Theo một số phương án, L là C=O và R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, aryl, C₁₋₆aralkyl, heteroaryl, C₁₋₆heteroaralkyl, R¹¹ZA-C₁₋₈alkyl-, R¹⁴Z-C₁₋₈alkyl-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-Z-C₁₋₈alkyl-, R¹¹ZA-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, heteroxyclylMZA-C₁₋₈alkyl-, (R¹³)₂N-C₁₋₈alkyl-, (R¹³)₃N⁺-C₁₋₈alkyl-, heteroxyclylM-, carboxyclylM-, R¹⁴SO₂C₁₋₈alkyl- và R¹⁴SO₂NH-, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và A độc lập không là liên kết cộng hóa trị. Theo một số phương án, L là C=O, Q không có mặt và R⁶ là H.

Theo một số phương án, nhóm R⁵ là C₁₋₆alkyl, nhóm R⁶ là C₁₋₆alkyl, Q không có mặt và L là C=O. Theo một số phương án này, R⁶ là etyl, isopropyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc 2-(metylsulfonyl)etyl.

Theo các phương án khác, L là C=O, Q không có mặt và nhóm R⁶ là C₁₋₆aralkyl. Theo một số phương án này, R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm 2-phenyletyl, phenylmetyl, (4-metoxypheyl)metyl, (4-clophenyl)metyl và (4-flophenyl)metyl.

Theo các phương án khác, L là C=O, Q không có mặt, nhóm R⁵ là C₁₋₆alkyl và nhóm R⁶ là aryl. Theo một số phương án này, nhóm R⁶ là phenyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, L là C=O, Q không có mặt và nhóm R⁶ được chọn từ heteroaryl và C₁₋₆heteroaralkyl. Theo một số phương án này, R⁶ là heteroaryl được chọn từ nhóm bao gồm pyrol, furan, thiophen, imidazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, thiazol, thiadiazol, triazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyridazin và pyrimidin. Theo một số phương án khác này, R⁶ là C₁₋₆heteroaralkyl được chọn từ nhóm bao gồm pyrolylmetyl, furanylmetyl, thienylmetyl, imidazolylmetyl, isoxazolylmetyl, oxazolylmetyl, oxadiazolylmetyl, thiazolylmetyl, thiadiazolylmetyl, triazolylmetyl, pyrazolylmetyl,

pyridylmetyl, pyrazinylmetyl, pyridazinylmetyl và pyrimidinylmetyl.

Theo một số phương án, L là C=O, Q không có mặt hoặc là O và nhóm R⁶ là carboxycylM-, trong đó M là C₀₋₁alkyl. Theo một số phương án này, R⁶ là xyclopropyl hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, L và A là C=O, Q không có mặt, Z là O, M là C₁₋₈alkyl, tốt hơn nếu là metylen và R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm R¹¹ZA-C₁₋₈alkyl-, R¹⁴Z-C₁₋₈alkyl-, R¹¹ZA-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-Z-C₁₋₈alkyl- và heteroxycylMZA-Z-C₁₋₈alkyl-, trong đó mỗi lần xuất hiện của A độc lập không là liên kết cộng hóa trị. Theo một số phương án này, nhóm R⁶ là heteroxycylMZA-Z-C₁₋₈alkyl- khi heteroxycyl là nhóm oxodioxolenyl hoặc N(R¹⁶)(R¹⁷) được thế hoặc không được thế, trong đó R¹⁶ và R¹⁷ cùng nhau là nhóm C₁₋₆alkyl-Y-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là C₁₋₃alkyl-Y-C₁₋₃alkyl, để tạo thành vòng.

Theo một số phương án được ưu tiên, L là C=O, Q không có mặt, M là C₁₋₈alkyl và R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-, (R¹³)₂NC₁₋₈alkyl-, (R¹³)₃N⁺C₁₋₈alkyl- và heteroxycyl-M-. Theo một số phương án này, nhóm R⁶ là (R¹³)₂NC₁₋₈alkyl hoặc (R¹³)₃N⁺C₁₋₈alkyl-, khi R¹³ là nhóm C₁₋₆alkyl. Theo một số phương án khác này, nhóm R⁶ là heteroxycylM-, khi heteroxycyl được chọn từ nhóm bao gồm morpholino, piperidino, piperazino và pyrrolidino.

Theo một số phương án, L là C=O, nhóm R⁵ là C₁₋₆alkyl, Q được chọn từ O và NH và R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆alkyl, xycloalkyl-M, C₁₋₆aralkyl và C₁₋₆heteroaralkyl. Theo các phương án khác, L là C=O, nhóm R⁵ là C₁₋₆alkyl, Q được chọn từ O và NH và nhóm R⁶ là C₁₋₆alkyl, khi C₁₋₆alkyl được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl và isopropyl. Theo các phương án khác, L là C=O, nhóm R⁵ là C₁₋₆alkyl, Q được chọn từ O và NH và nhóm R⁶ là C₁₋₆aralkyl, khi aralkyl là phenylmetyl. Theo các phương án khác, L là C=O, nhóm R⁵ là C₁₋₆alkyl, Q được chọn từ O và NH và nhóm R⁶ là C₁₋₆heteroaralkyl, khi heteroaralkyl là (4-pyridyl)metyl.

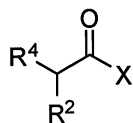
Theo một số phương án, L không có mặt hoặc là C=O và nhóm R⁵ và R⁶ cùng nhau là C₁₋₆alkyl-Y-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-ZA-C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆alkyl-A, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và A độc lập không là liên kết cộng hóa trị, để tạo thành vòng. Theo một số phương án được ưu tiên, L là C=O, Q và Y không có mặt và R⁵ và R⁶ cùng nhau là C₁₋₃alkyl-Y-C₁₋₃alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L và Q không có mặt và nhóm R⁵ và R⁶ cùng nhau là C₁₋₃alkyl-Y-C₁₋₃alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L là C=O,

Q không có mặt, Y được chọn từ NH và N-C₁₋₆alkyl và nhóm R⁵ và R⁶ cùng nhau là C₁₋₃alkyl-Y-C₁₋₃alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L là C=O, Y không có mặt và nhóm R⁵ và R⁶ cùng nhau là C₁₋₃alkyl-Y-C₁₋₃alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là C=O và R⁵ và R⁶ cùng nhau là C₁₋₂alkyl-ZA-C₁₋₂alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là C=O và nhóm R⁵ và R⁶ cùng nhau là C₂₋₃alkyl-A.

Theo một số phương án, nhóm R⁷ được chọn từ hydro và C₁₋₆alkyl. Theo các phương án được ưu tiên này, nhóm R⁷ được chọn từ hydro và metyl. Theo các phương án được ưu tiên hơn này, nhóm R⁷ là hydro.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R² và R³ độc lập là C₁₋₆aralkyl và R¹ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, C₁₋₆alkoxyalkyl, aryl và C₁₋₆aralkyl, nhóm bất kỳ trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế bao gồm amit, amin, axit carboxylic (hoặc muối của nó), este (bao gồm este C₁₋₆alkyl, este C₁₋₅alkyl và este aryl), thiol hoặc thioete.

Theo một số phương án được ưu tiên, nhóm axit main có công thức (XIV)



(XIV)

mỗi Ar độc lập là nhóm thơm hoặc dị thơm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 nhóm thế;

mỗi A độc lập được chọn từ C=O, C=S và SO₂, tốt hơn nếu là C=O; hoặc

A tùy ý là liên kết cộng hóa trị khi liên kết với sự xuất hiện của Z;

L không có mặt hoặc được chọn từ C=O, C=S và SO₂, tốt hơn nếu là SO₂ hoặc C=O;

M không có mặt hoặc là C₁₋₁₂alkyl, tốt hơn nếu là C₁₋₈alkyl;

Q không có mặt hoặc được chọn từ O, NH và N-C₁₋₆alkyl;

X là COOH hoặc dạng hoạt hóa của nó, tốt hơn nếu X là COOH, COCl hoặc CON(Me)(OMe), tốt nhất nếu X là COOH hoặc COCl;

Y không có mặt hoặc được chọn từ C=O và SO₂;

mỗi Z độc lập được chọn từ O, S, NH và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là O; hoặc

Z tùy ý là liên kết cộng hóa trị khi liên kết với sự xuất hiện của A;

R² được chọn từ nhóm bao gồm aryl, C₁₋₆aralkyl, heteroaryl và C₁₋₆heteroaralkyl;

R^4 là $N(R^5)L-Q-R^6$;

R^5 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH, C_{1-6} aralkyl và C_{1-6} alkyl, tốt hơn nếu là hydro;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, Ar-Y-, carboxycyl, heteroxycyl, nhóm bảo vệ đầu tận cùng N, aryl, C_{1-6} aralkyl, heteroaryl, C_{1-6} heteroaralkyl, $R^{11}ZAZ-C_{1-8}$ alkyl-, $R^{14}Z-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, $R^{11}ZAZ-C_{1-8}$ alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, heteroxycylMZA- C_{1-8} alkyl-, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^{13})_2N-C_{1-12}$ alkyl-, $(R^{13})_3N^+-C_{1-12}$ alkyl-, heteroxycylM-, carboxycylM-, $R^{14}SO_2C_{1-8}$ alkyl- và $R^{14}SO_2NH$; tốt hơn nếu là nhóm gắn mũ N, tốt hơn nữa nếu là t-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl; hoặc

R^5 và R^6 cùng nhau là nhóm C_{1-6} alkyl-Y- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-ZAZ- C_{1-6} alkyl, ZAZ- C_{1-6} alkyl-ZAZ- C_{1-6} alkyl, ZAZ- C_{1-6} alkyl-ZAZ hoặc C_{1-6} alkyl-A, để tạo thành vòng;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, OH và C_{1-6} alkyl, tốt hơn nếu là C_{1-6} alkyl; và

R^{10} là nhóm bảo vệ đầu tận cùng N;

R^{11} và R^{12} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, cation kim loại, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, C_{1-6} aralkyl và C_{1-6} heteroaralkyl, tốt hơn nếu được chọn từ hydro, cation kim loại và C_{1-6} alkyl hoặc nhóm R^{11} và R^{12} cùng nhau là C_{1-6} alkyl, để tạo thành vòng;

mỗi nhóm R^{13} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl, tốt hơn nếu là C_{1-6} alkyl; và

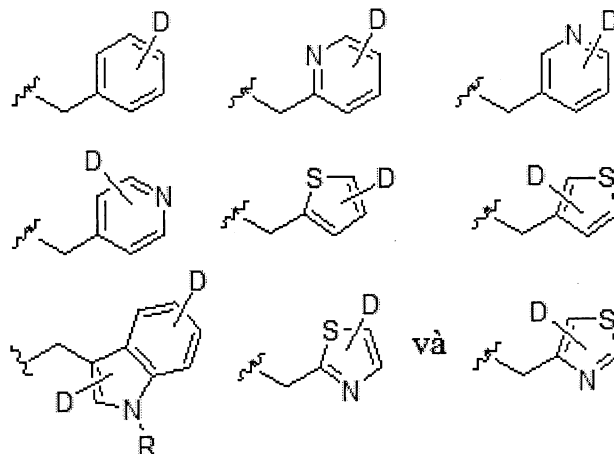
R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, carboxycyl, heteroxycyl, aryl, heteroaryl, C_{1-6} aralkyl và C_{1-6} heteroaralkyl;

R^{15} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxy, $-C(O)OC_{1-6}$ alkyl, $-C(O)NHC_{1-6}$ alkyl và C_{1-6} aralkyl, tốt hơn nếu là C_{1-6} alkyl và C_{1-6} hydroxyalkyl, tốt hơn nữa nếu là methyl, ethyl, hydroxymethyl và 2-hydroxyethyl;

với điều kiện là khi có sự xuất hiện bất kỳ của trình tự ZAZ, ít nhất một thành phần của trình tự này phải không là liên kết cộng hóa trị.

Theo một số phương án, nhóm R^2 được chọn từ C_{1-6} aralkyl và C_{1-6} heteroaralkyl. Theo một số phương án này, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl-phenyl, C_{1-6} alkyl-indolyl, C_{1-6} alkyl-thienyl, C_{1-6} alkyl-thiazolyl và C_{1-6} alkyl-isothiazolyl, trong đó gốc alkyl có thể chứa sáu, năm, bốn, ba, hai hoặc một nguyên tử cacbon, tốt hơn nếu là một hoặc hai. Theo một số phương án này, R^2 được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn

từ nhóm bao gồm hydroxy, halogen, amit, amin, axit carboxylic (hoặc muối của nó), este (bao gồm este C₁₋₆alkyl, este C₁₋₅alkyl và este aryl), thiol hoặc thioete. Theo một số phương án này, R² được thế bằng nhóm thế được chọn từ các nhóm: alkyl, trihaloalkyl, alkoxy, hydroxy hoặc xyano. Theo một số phương án này, R² được chọn từ C₁₋₆alkyl-phenyl và C₁₋₆alkyl-indolyl. Theo một số phương án được ưu tiên này, R² được chọn từ các nhóm có công thức sau



R=H hoặc nhóm bảo vệ phù hợp bất kỳ

trong đó D được chọn từ nhóm bao gồm H, OMe, OBU^t, OH, CN, CF₃ và CH₃. Theo một số phương án, D được chọn từ nhóm bao gồm H, OMe, OH, CN, CF₃ và CH₃.

Theo một số phương án được ưu tiên này, khi D được gắn với vòng có 6 cạnh, D được gắn ở vị trí 4 so với điểm gắn này, tốt hơn nếu loại trừ các phương án khi vị trí 4 của vòng được là nitơ của vòng pyridin.

Theo một số phương án, R⁵ là hydro, L là C=O hoặc SO₂, R⁶ là Ar-Y- và mỗi Ar độc lập được chọn từ các nhóm: phenyl, indolyl, benzofuranyl, naphtyl, quinoliny, quinolonyl, thienyl, pyridyl, pyrazyl và nhóm tương tự. Theo một số phương án này, Ar có thể được thế bằng Ar-E-, khi E được chọn từ liên kết trực tiếp, -O- và C₁₋₆alkyl. Theo một số phương án khác này, khi Q là C₁₋₆alkyl, Q có thể được thế, tốt hơn là bằng Ar, ví dụ phenyl.

Theo một số phương án, R⁵ là hydro, Q không có mặt, L là C=O hoặc SO₂ và R⁶ được chọn từ Ar-Y và heteroxycyl. Theo một số phương án được ưu tiên này, heteroxycyl được chọn từ chromonyl, chromanyl, morpholino và piperidiny. Theo một số phương án được ưu tiên khác này, Ar được chọn từ các nhóm: phenyl, indolyl, benzofuranyl, naphthyl, quinoliny, quinolonyl, thienyl, pyridyl, pyrazyl và nhóm tương tự.

Theo một số phương án, R^5 là hydro, L là C=O hoặc SO₂, Q không có mặt và nhóm R^6 là C₁₋₆alkenyl, khi C₁₋₆alkenyl là nhóm vinyl được thế thì tốt hơn nếu nhóm thế là aryl hoặc heteroaryl, tốt hơn nữa nếu là nhóm phenyl được thế bằng từ một đến bốn nhóm thế.

Theo một số phương án, L và Q không có mặt và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, C₁₋₆aralkyl và C₁₋₆heteroaralkyl. Theo một số phương án này, nhóm R^5 là C₁₋₆alkyl và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm butyl, allyl, propargyl, phenylmetyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl và 4-pyridyl.

Theo các phương án khác, L là SO₂, Q không có mặt và nhóm R^6 được chọn từ C₁₋₆alkyl và aryl. Theo một số phương án này, nhóm R^6 được chọn từ metyl và phenyl.

Theo một số phương án, L là C=O và R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, aryl, C₁₋₆aralkyl, heteroaryl, C₁₋₆heteroaralkyl, $R^{11}ZA-C_{1-8}alkyl-$, $R^{14}Z-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{11}O)(R^{12}O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-Z-C_{1-8}alkyl-$, $R^{11}ZA-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, heteroxyclylM $ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{13})_2N-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{13})_3N^+-C_{1-8}alkyl-$, heteroxyclylM-, carboxyclylM-, $R^{14}SO_2C_{1-8}alkyl-$ và $R^{14}SO_2NH-$, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và A độc lập không là liên kết cộng hóa trị. Theo một số phương án, L là C=O, Q không có mặt và nhóm R^6 là H.

Theo một số phương án, nhóm R^5 là C₁₋₆alkyl, nhóm R^6 là C₁₋₆alkyl, Q không có mặt và L là C=O. Theo một số phương án này, nhóm R^6 là etyl, isopropyl, 2,2,2-trifloetyl hoặc 2-(metylsulfonyl)etyl.

Theo các phương án khác, L là C=O, Q không có mặt và nhóm R^6 là C₁₋₆aralkyl. Theo một số phương án này, R^6 được chọn từ nhóm bao gồm 2-phenyletyl, phenylmetyl, (4-metoxyphephenyl)metyl, (4-clophenyl)metyl và (4-flophenyl)metyl.

Theo các phương án khác, L là C=O, Q không có mặt, nhóm R^5 là C₁₋₆alkyl và nhóm R^6 là aryl. Theo một số phương án này, R^6 là nhóm phenyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, L là C=O, Q không có mặt và nhóm R^6 được chọn từ heteroaryl và C₁₋₆heteroaralkyl. Theo một số phương án này, R^6 là nhóm heteroaryl được chọn từ pyrol, furan, thiophen, imidazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, thiazol, thiadiazol, triazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyridazin và pyrimidin. Theo một số phương án khác này, R^6 là C₁₋₆heteroaralkyl được chọn từ nhóm bao gồm pyrolylmetyl, furanylmetyl,

thienylmetyl, imidazolymetyl, isoxazolymetyl, oxazolymetyl, oxadiazolymetyl, thiazolymetyl, thiadiazolymetyl, triazolymetyl, pyrazolymetyl, pyridylmetyl, pyrazinylmetyl, pyridazinylmetyl và pyrimidinylmetyl.

Theo một số phương án, L là C=O, Q không có mặt hoặc là O và nhóm R⁶ là carboxycylM-, trong đó M là C₀₋₁alkyl. Theo một số phương án này, nhóm R⁶ là xyclopropyl hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, L và A là C=O, Q không có mặt, Z là O, M là C₁₋₈alkyl, tốt hơn nếu là metylen và R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm R¹¹ZA-C₁₋₈alkyl-, R¹⁴Z-C₁₋₈alkyl-, R¹¹ZA-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-Z-C₁₋₈alkyl- và heteroxycylMZA-Z-C₁₋₈alkyl-, trong đó mỗi lần xuất hiện của A độc lập không là liên kết cộng hóa trị. Theo một số phương án này, nhóm R⁶ là heteroxycylMZA-Z-C₁₋₈alkyl- khi heteroxycyl là oxodioxolenyl hoặc N(R¹⁶)(R¹⁷) được thế hoặc không được thế, trong đó R¹⁶ và R¹⁷ cùng nhau là C₁₋₆alkyl-Y-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là C₁₋₃alkyl-Y-C₁₋₃alkyl, để tạo thành vòng.

Theo một số phương án được ưu tiên, L là C=O, Q không có mặt, M là C₁₋₈alkyl và R⁶ được chọn từ (R¹¹O)(R¹²O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-, (R¹³)₂NC₁₋₈alkyl, (R¹³)₃N⁺C₁₋₈alkyl- và heteroxycyl-M-. Theo một số phương án này, nhóm R⁶ là (R¹³)₂NC₁₋₈alkyl hoặc (R¹³)₃N⁺C₁₋₈alkyl-, khi R¹³ là n C₁₋₆alkyl. Theo một số phương án khác này, nhóm R⁶ là heteroxycylM-, khi heteroxycyl được chọn từ nhóm bao gồm morpholino, piperidino, piperazino và pyrrolidino.

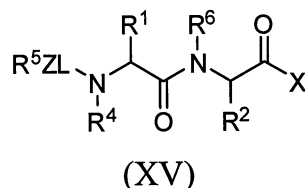
Theo một số phương án, L là C=O, nhóm R⁵ là C₁₋₆alkyl, Q được chọn từ O và NH và R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆alkyl, xycloalkyl-M, C₁₋₆aralkyl và C₁₋₆heteroaralkyl. Theo các phương án khác, L là C=O, nhóm R⁵ là C₁₋₆alkyl, Q được chọn từ O và NH và nhóm R⁶ là C₁₋₆alkyl, khi C₁₋₆alkyl được chọn từ metyl, etyl và isopropyl. Theo các phương án khác, L là C=O, nhóm R⁵ là C₁₋₆alkyl, Q được chọn từ O và NH và nhóm R⁶ là C₁₋₆aralkyl, khi aralkyl là phenylmetyl. Theo các phương án khác, L là C=O, nhóm R⁵ là C₁₋₆alkyl, Q được chọn từ O và NH và nhóm R⁶ là C₁₋₆heteroaralkyl, khi heteroaralkyl là (4-pyridyl)metyl.

Theo một số phương án, L không có mặt hoặc là C=O và nhóm R⁵ và R⁶ cùng nhau là C₁₋₆alkyl-Y-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-ZA-C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆alkyl-A, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và A độc lập không là liên kết cộng hóa trị, để tạo thành vòng. Theo một số phương án được ưu tiên, L là C=O, Q và Y không có mặt và nhóm R⁵ và R⁶ cùng nhau

là $C_{1-3}\text{alkyl-Y-C}_{1-3}\text{alkyl}$. Theo phương án được ưu tiên khác, L và Q không có mặt và nhóm R^5 và R^6 cùng nhau là $C_{1-3}\text{alkyl-Y-C}_{1-3}\text{alkyl}$. Theo phương án được ưu tiên khác, L là $C=O$, Q không có mặt, Y được chọn từ NH và $N-C_{1-6}\text{alkyl}$ và nhóm R^5 và R^6 cùng nhau là $C_{1-3}\text{alkyl-Y-C}_{1-3}\text{alkyl}$. Theo phương án được ưu tiên khác, L là $C=O$, Y không có mặt và nhóm R^5 và R^6 cùng nhau là $C_{1-3}\text{alkyl-Y-C}_{1-3}\text{alkyl}$. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là $C=O$ và nhóm R^5 và R^6 cùng nhau là $C_{1-2}\text{alkyl-ZA-C}_{1-2}\text{alkyl}$. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là $C=O$ và nhóm R^5 và R^6 cùng nhau là $C_{2-3}\text{alkyl-A}$.

Theo một số phương án, nhóm R^2 là $C_{1-6}\text{aralkyl}$ và R^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-6}\text{alkyl}$, $C_{1-6}\text{hydroxyalkyl}$, $C_{1-6}\text{alkoxyalkyl}$, aryl và $C_{1-6}\text{aralkyl}$, nhóm bất kỳ trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế là amit, amin, axit carboxylic (hoặc muối của nó), este (bao gồm este $C_{1-6}\text{alkyl}$, este $C_{1-5}\text{alkyl}$ và este aryl), thiol hoặc thioete.

Theo một số phương án được ưu tiên, nhóm axit main có công thức (XV)



trong đó

L được chọn từ $C=O$, $C=S$ và SO_2 , tốt hơn nếu là $C=O$;

X là $COOH$ hoặc dạng hoạt hóa của nó, tốt hơn nếu X là $COOH$, $COCl$ hoặc $CON(Me)(OMe)$, tốt nhất nếu X là $COOH$ hoặc $COCl$;

Z không có mặt, $C_{1-6}\text{alkyl}$, $C_{1-6}\text{alkoxy}$ hoặc NR , ví dụ không có mặt, $C_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc $C_{1-6}\text{alkoxy}$, tốt hơn nếu không có mặt;

R được chọn từ H và $C_{1-6}\text{alkyl}$, tốt hơn nếu là H hoặc CH_3 ;

mỗi nhóm R^1 và R^2 độc lập được chọn từ hydro, $C_{1-6}\text{alkyl}$, $C_{2-6}\text{alkenyl}$, $C_{2-6}\text{alkynyl}$, $C_{1-6}\text{hydroxyalkyl}$, $C_{1-6}\text{alkoxyalkyl}$, aryl, $C_{1-6}\text{aralkyl}$, heteroaryl, heterocyclyl, $C_{1-6}\text{heterocycloalkyl}$, $C_{1-6}\text{heteroaralkyl}$, carboxyclyl và $C_{1-6}\text{carbocyclolalkyl}$;

R^4 được chọn từ hydro, $C_{1-6}\text{aralkyl}$ và $C_{1-6}\text{alkyl}$;

R^5 là heteroaryl; và

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}\text{alkyl}$ và $C_{1-6}\text{aralkyl}$.

Theo một số phương án, R^1 và R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_{1-6}\text{alkyl}$, $C_{1-6}\text{hydroxyalkyl}$, $C_{1-6}\text{alkoxyalkyl}$, $C_{1-6}\text{aralkyl}$, $C_{1-6}\text{heterocycloalkyl}$, $C_{1-6}\text{heteroaralkyl}$, carboxyclyl và $C_{1-6}\text{carbocyclolalkyl}$;

heteroaralkyl và C₁₋₆carbocyclolalkyl. Theo một số phương án, nhóm R¹ và R² độc lập là C₁₋₆alkyl được chọn từ methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl và isobutyl. Theo một số phương án, nhóm R¹ và R² độc lập là C₁₋₆hydroxyalkyl. Theo một số phương án được ưu tiên này, nhóm R¹ và R² độc lập được chọn từ hydroxymethyl và hydroxyethyl, tốt hơn nếu là hydroxymethyl. Theo một số phương án, nhóm R¹ và R² độc lập là C₁₋₆alkoxyalkyl. Theo một số phương án này, nhóm R¹ và R² độc lập được chọn từ metoxymethyl và metoxyethyl, tốt hơn nếu là metoxymethyl. Theo một số phương án, nhóm R¹ và R² độc lập là C₁₋₆heteroaralkyl. Theo một số phương án này, R¹ và R² độc lập được chọn từ nhóm bao gồm imidazolylmethyl, pyrazolylmethyl và thiazolylmethyl và pyridylmethyl, tốt hơn nếu là imidazol-4-ylmethyl, thiazol-4-ylmethyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl hoặc 4-pyridylmethyl. Theo một số phương án, nhóm R¹ và R² độc lập là C₁₋₆aralkyl. Theo một số phương án này, nhóm R¹ và R² độc lập được chọn từ phenylmethyl (benzyl) và phenylethyl, tốt hơn nếu là phenylmethyl. Theo một số phương án, nhóm R¹ và R² độc lập là C₁₋₆carboxycloalkyl. Theo một số phương án này, nhóm R¹ là cyclohexylmethyl. Theo một số phương án, nhóm R¹ và R² là khác nhau. Theo một số phương án, nhóm R¹ và R² là giống nhau.

Theo một số phương án, ít nhất một nhóm trong số R¹ và R² được chọn từ C₁₋₆hydroxyalkyl và C₁₋₆alkoxyalkyl. Theo một số phương án này, ít nhất một nhóm trong số R¹ và R² là alkoxyalkyl. Theo một số phương án này, ít nhất một nhóm trong số R¹ và R² được chọn từ metoxymethyl và metoxyethyl.

Theo một số phương án, nhóm R⁴ và R⁶ độc lập được chọn từ hydro và methyl, tốt hơn nếu là hydro.

Theo một số phương án, nhóm R⁵ là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một số phương án này, R⁵ được chọn từ nhóm bao gồm isoxazol, isothiazol, furan, thiophen, oxazol, thiazol, pyrazol hoặc imidazol, tốt hơn nếu là isoxazol, furan hoặc thiazol.

Theo một số phương án, nhóm R⁵ là heteroaryl có hai vòng. Theo một số phương án này, heteroaryl có hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm benzisoxazol, benzoxazol, benzothiazol, benzisothiazol.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và nhóm R⁵ là 1,3-thiazol-5-yl hoặc 1,3-thiazol-4-yl. Theo một số phương án này, khi thiazol được thế, nhóm này được thế ít nhất ở vị trí 2. Theo các phương án khác này, nhóm R⁵ là 1,3-thiazol-5-yl hoặc 1,3-thiazol-4-yl không được thế.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và nhóm R⁵ là 1,3-thiazol-5-yl được thế. Theo một số phương án này, nhóm R⁵ là 1,3-thiazol-5-yl được thế bằng nhóm thế được chọn từ các nhóm: C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyalkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, axit carboxylic, aminocarboxylat, C₁₋₆alkylaminocarboxylat, (C₁₋₆alkyl)₂aminocarboxylat, C₁₋₆alkylcarboxylat, C₁₋₆heteroaralkyl, C₁₋₆aralkyl, C₁₋₆heteroxycloalkyl và C₁₋₆carboxycloalkyl. Theo một số phương án được ưu tiên này, nhóm R⁵ là 1,3-thiazol-5-yl được thế bằng nhóm thế được chọn từ các nhóm: metyl, etyl, isopropyl và xyclopropylmetyl.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm 1,3-thiazol-4-yl được thế. Theo một số phương án này, R⁵ là nhóm 1,3-thiazol-4-yl được thế bằng nhóm thế được chọn các nhóm: C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyalkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, axit carboxylic, aminocarboxylat, C₁₋₆alkylaminocarboxylat, (C₁₋₆alkyl)₂aminocarboxylat, C₁₋₆alkylcarboxylat, C₁₋₆heteroaralkyl, C₁₋₆aralkyl, C₁₋₆heteroxycloalkyl và C₁₋₆carboxycloalkyl. Theo một số phương án được ưu tiên này, R⁵ là nhóm 1,3-thiazol-4-yl được thế bằng nhóm thế được chọn từ các nhóm: metyl, etyl, isopropyl và xyclopropylmetyl.

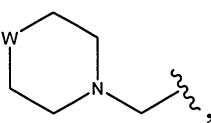
Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-3-yl hoặc isoxazol-5-yl. Theo một số phương án được ưu tiên này, khi isoxazol-3-yl được thế, nhóm này được thế ít nhất là ở vị trí 5. Theo một số phương án được ưu tiên, khi isoxazol-5-yl được thế, nhóm này được thế ít nhất là ở vị trí 3.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-3-yl không được thế.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-3-yl được thế. Theo một số phương án này, R⁵ là nhóm isoxazol-3-yl được thế bằng nhóm thế được chọn từ các nhóm: C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyalkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, axit carboxylic, aminocarboxylat, C₁₋₆alkylaminocarboxylat, (C₁₋₆alkyl)₂aminocarboxylat, C₁₋₆alkylcarboxylat, C₁₋₆heteroaralkyl, C₁₋₆aralkyl, C₁₋₆heteroxycloalkyl và C₁₋₆carboxycloalkyl. Theo một số phương án được ưu tiên này R⁵ là nhóm isoxazol-3-yl được thế bằng nhóm thế được chọn từ các nhóm: metyl, etyl, isopropyl và xyclopropylmetyl.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-3-yl được thế bằng nhóm C₁₋₆heteroxycloalkyl chứa nitơ có từ 4 đến 6 cạnh. Theo một số

phương án này, R⁵ là nhóm isoxazol-3-yl được thế bằng azetidinylmethyl, tốt hơn nếu là azetidin-1-ylmethyl. Theo một số phương án khác này, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là

nhóm isoxazol-3-yl được thế bằng nhóm có công thức , trong đó W là O, NR hoặc CH₂ và R là H hoặc C₁₋₆alkyl. Theo một số phương án này, W là O.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-3-yl được thế bằng nhóm C₁₋₆heteroaralkyl chứa nitơ có 5 cạnh, ví dụ pyrazolylmethyl, imidazolylmethyl, triazol-5-ylmethyl, tốt hơn nếu là 1,2,4-triazol-5-ylmethyl.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-3-yl được thế bằng C₁₋₆alkoxy hoặc C₁₋₆alkoxyalkyl, tốt hơn nếu là metoxy, etoxy, metoxymethyl hoặc metoxyetyl.

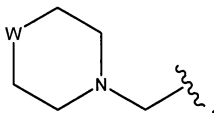
Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-3-yl được thế bằng nhóm C₁₋₆hydroxyalkyl, tốt hơn nếu là hydroxymethyl hoặc hydroxyetyl.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-3-yl được thế bằng axit carboxylic, aminocarboxylat, C₁₋₆alkylaminocarboxylat, (C₁₋₆alkyl)₂aminocarboxylat hoặc C₁₋₆alkylcarboxylat. Theo một số phương án này, nhóm R⁵ được thế bằng methyl carboxylat hoặc ethyl carboxylat, tốt hơn nếu là methyl carboxylat.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-5-yl không được thế.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-5-yl được thế. Theo một số phương án này, R⁵ là nhóm isoxazol-5-yl được thế bằng nhóm thế được chọn từ các nhóm: C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkoxyalkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, axit carboxylic, aminocarboxylat, C₁₋₆alkylaminocarboxylat, (C₁₋₆alkyl)₂aminocarboxylat, C₁₋₆alkylcarboxylat, C₁₋₆heteroaralkyl, C₁₋₆aralkyl, C₁₋₆heteroxycloalkyl và C₁₋₆carboxycloalkyl. Theo một số phương án được ưu tiên này, R⁵ là nhóm isoxazol-5-yl được thế bằng nhóm thế được chọn từ các nhóm: methyl, ethyl, isopropyl và cyclopropylmethyl.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-5-yl được thế bằng nhóm C₁₋₆heteroxycloalkyl chứa nitơ có 4-6 cạnh. Theo một số phương án này, R⁵ là nhóm isoxazol-5-yl được thế bằng azetidinylmethyl, tốt hơn nếu là azetidin-1-ylmethyl. Theo một số phương án khác này, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm

isoxazol-5-yl được thế bằng nhóm có công thức , trong đó W là O, NR hoặc CH₂ và R là H hoặc C₁₋₆alkyl. Theo một số phương án này, W là O.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-5-yl được thế bằng nhóm C₁₋₆heteroaralkyl chứa nitơ có 5 cạnh, ví dụ pyrazolylmetyl, imidazolylmetyl, triazol-5-ylmetyl, tốt hơn nếu là 1,2,4-triazol-5-ylmetyl.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-5-yl được thế bằng nhóm C₁₋₆alkoxy hoặc C₁₋₆alkoxyalkyl, tốt hơn nếu là metoxy, etoxy, metoxymetyl hoặc metoxyetyl.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-5-yl được thế bằng nhóm C₁₋₆hydroxyalkyl, tốt hơn nếu là hydroxymetyl hoặc hydroxyetyl.

Theo một số phương án, L là C=O, Z không có mặt và R⁵ là nhóm isoxazol-5-yl được thế bằng axit carboxylic, aminocarboxylat, C₁₋₆alkylaminocarboxylat, (C₁₋₆alkyl)₂aminocarboxylat hoặc C₁₋₆alkylcarboxylat. Theo một số phương án này, R⁵ được thế bằng nhóm metyl carboxylat hoặc etyl carboxylat, tốt hơn nếu là metyl carboxylat.

Theo một số phương án, Z là NR, tốt hơn nếu là NH.

Sử dụng các chất ức chế enzym

Sự thoái biến protein theo thứ tự chủ yếu là để duy trì các chức năng của tế bào bình thường và proteasom là chất không thể thiếu đối với quá trình thoái biến protein. Proteasom kiểm soát mức protein là yếu tố quan trọng đối với sự phát triển của chu trình tế bào và gây chết tế bào theo chương trình ở các tế bào bình thường và tế bào ác tính; ví dụ, xyclin, caspas, BCL2 và nF-kB (xem tài liệu của Kumatori và các đồng tác giả, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1990) 87:7071-7075; tài liệu của Almond và các đồng tác giả, Leukemia (2002) 16: 433-443). Do đó, không bất ngờ khi việc ức chế hoạt tính của proteasom có thể dịch thành liệu pháp để điều trị các tình trạng bệnh khác nhau, ví dụ các bệnh ác tính, bệnh không ác tính và bệnh tự miễn, tùy thuộc vào các tế bào liên quan.

Cả hai mô hình *in vitro* và *in vivo* đều cho thấy rằng, nói chung, các tế bào ác tính mẫn cảm với sự ức chế proteasom. Trên thực tế, sự ức chế proteasom đã được công nhận là chiến lược để điều trị bệnh đa u tủy. Điều này có thể một phần là do các tế bào ác tính tăng sinh ở mức cao phụ thuộc vào hệ thống proteasom để nhanh chóng loại bỏ các protein (xem tài liệu của Rolfe và các đồng tác giả, J. Mol. Med. (1997) 75:5-17; Adams,

Nature (2004) 4: 349-360). Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị các bệnh ung thư bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất ức chế proteasom đã bộc lộ ở đây. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bệnh ung thư” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh lây qua đường máu và bệnh khối u dạng rắn. Các bệnh ung thư dùng để chỉ bệnh về máu, xương, các cơ quan, mô da và hệ thống mạch, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh ung thư bàng quang, ung thư máu, ung thư xương, ung thư não, ung thư vú, ung thư vùng cổ, ung thư vùng ngực, ung thư ruột kết, ung thư màng trong tử cung, ung thư thực quản, ung thư mắt, ung thư tai, ung thư thận, ung thư gan, ung thư phổi, ung thư hạch bạch huyết, ung thư miệng, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư thận, ung thư da, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư họng và ung thư tử cung. Các bệnh ung thư cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu lympho cấp tính (acute lymphocytic leukemia: ALL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (acute myelogenous leukemia: AML), bệnh bạch cầu lympho mạn tính (chronic lymphocytic leukemia: CLL), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (chronic myelogenous leukemia: CML), bệnh bạch cầu tế bào có lông, bệnh khối u tế bào B trưởng thành (u bạch huyết lympho bào nhỏ, bệnh bạch cầu tiền lympho tế bào B, bệnh u lympho tương bào (lymphoplasmacytic lymphoma) (ví dụ bệnh macroglobulin-huyết của Waldenström), bệnh u lympho vùng bờ nách, bệnh u tủy tương bào, bệnh u tương bào, bệnh lắng đọng globulin miễn dịch đơn dòng, bệnh chuỗi nặng, bệnh u lympho tế bào B vùng ngoài hạch (u lympho MALT), bệnh u lympho tế bào B vùng hạch (nodal marginal zone B cell lymphoma: NMZL), bệnh u lympho nang, bệnh u lympho tế bào vỏ, bệnh u lympho tế bào B khuếch tán, bệnh u lympho tế bào B ở trung thất lớn (tuyến ức), bệnh u lympho tế bào B trong mạch máu lớn, bệnh u lympho tràn dịch nguyên phát và u lympho/bệnh bạch cầu Burkitt), bệnh u tế bào T trưởng thành và u tế bào giết tự nhiên (natural killer: NK) (bệnh bạch cầu tiền lympho tế bào T, bệnh bạch cầu lympho tế bào T dạng hạt lớn (T cell large granular lymphocytic bệnh bạch cầu), bệnh bạch cầu tế bào NK tiến triển, bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T trưởng thành, bệnh u lympho tế bào NK/T ngoài hạch, bệnh u lympho tế bào T ở ruột non, bệnh u lympho tế bào T ở gan nách, bệnh u lympho tế bào NK mầm, bệnh u sùi dạng nấm (hội chứng Sezary), bệnh u lympho tế bào lớn thoái biến ở da tiên phát, bệnh sần dạng u lympho, bệnh u lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch, bệnh u lympho tế bào T ngoại vi không xác định và u

lympho tế bào lớn thoái biến), bệnh u lympho Hodgkin (thể vừa xơ động mạch, tế bào hỗn hợp, giàu tế bào lympho, tế bào lympho bị cạn kiệt hoặc không cạn kiệt, tế bào lympho hạt chiếm ưu thế), bệnh u tủy (bệnh đa u tủy, bệnh tủy không đau, bệnh u tủy tiến triển chậm, bệnh tăng sinh tủy xương mạn tính, bệnh loạn sản tủy/tăng sinh tủy xương, hội chứng loạn sản tủy, các rối loạn tăng sinh lympho liên quan đến sự suy giảm miễn dịch, bệnh u tế bào mô và tế bào đuôi gai, bệnh tế bào bón, sacom sụn, sacom Ewing, sacom sợi, bệnh u tế bào khổng lồ ác tính, bệnh xương do u tủy, sacoma xương, bệnh ung thư vú (phụ thuộc hormon, không phụ thuộc hormon), các bệnh ung thư phụ khoa (cổ tử cung, màng trong tử cung, vòi trứng, bệnh lá nuôi thời kỳ thai nghén, buồng trứng, màng bụng, tử cung, âm đạo và âm hộ), caxinom tế bào đáy (basal cell carcinoma (BCC), caxinom tế bào có vảy (squamous cell carcinoma: SCC), bệnh u melanin ác tính, sacom xơ da lồi, caxinom tế bào Merkel, sacom Kaposi, bệnh u tế bào hình sao, bệnh u tế bào hình sao sợi, bệnh u thần kinh biểu mô loạn sản phôi, bệnh u tế bào thần kinh đệm ít gai, bệnh u tế bào màng, bệnh u nguyên bào xộp đa dạng, bệnh u thần kinh đệm hỗn hợp, bệnh u tế bào hình sao ít gai (oligoastrocytomas), bệnh u nguyên tủy bào, bệnh u nguyên bào võng mạc, bệnh u nguyên bào thần kinh, bệnh u tế bào mầm, bệnh u quái, bệnh u trung biểu mô ác tính (bệnh u trung biểu mô màng bụng, bệnh u trung biểu mô màng ngoài tim, bệnh u trung biểu mô màng phổi), bệnh u thần kinh - nội tiết dạ dày-ruột-tụy hoặc u thần kinh nội tiết dạ dày ruột tụy (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor: GEP-NET), caxinoit, u nội tiết tụy (pancreatic endocrine tumor: PET), ung thư tuyến kết trực tràng, caxinom kết trực tràng, bệnh u thần kinh - nội tiết tiến triển, ung thư tuyến sacom cơ trơn dạng nhầy, ung thư tuyến tế bào nhẫn đóng dấu (Signet Ring cell), caxinom tế bào gan, caxinom ống mật, bệnh u nguyên bào gan, bệnh u mạch máu, bệnh u tuyến gan, chứng tăng sản khu trú thể khối (focal nodular hyperplasia) (chứng tăng sản thể nốt tái tạo, bệnh u mô thừa), caxinom phổi tế bào không nhỏ (non-small cell lung carcinoma: NSCLC) (caxinom phổi tế bào có vảy, ung thư tuyến, caxinom phổi tế bào lớn), caxinom phổi tế bào nhỏ, caxinom tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến tiền liệt (sự chống lại hormon, không phụ thuộc androgen, phụ thuộc androgen, không nhạy với hormon) và sacom mô mềm (sacoma sợi, bệnh u mô bào xơ ác tính, sacom xơ da, sacom mỡ, sacom cơ vân, sacom cơ trơn, sacom mạch, sacom hoạt dịch, bệnh u vỏ tế bào thần kinh ngoại biên ác tính/sacoma xơ thần kinh, sacom xương bộ xương ngoài).

Nhiều khối u của các mô tạo máu và mô dạng bạch huyết được đặc trưng bởi sự

gia tăng về quá trình tăng sinh tế bào hoặc dạng cụ thể của tế bào. Các bệnh tăng sinh tủy xương mạn tính (chronic myeloproliferative diseases: CMPDs) là các rối loạn tế bào gốc tạo máu vô tính được đặc trưng bởi sự tăng sinh ở tủy xương của một hoặc nhiều dòng tủy, dẫn đến làm tăng số lượng các bạch cầu hạt, tế bào hồng cầu và /hoặc tiểu cầu trong máu ngoại vi. Vì thế, việc sử dụng các chất ức chế proteasom để điều trị các bệnh này có sức hấp dẫn và được nghiên cứu (xem tài liệu của Cilloni và các đồng tác giả, *Haematologica* (2007) 92: 1124-1229). CMPD có thể bao gồm bệnh bạch cầu tạo tủy xương mạn tính, bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính, bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính, chứng tăng hồng cầu vô căn, chứng xơ hóa tủy xương tự phát mạn tính, chứng tăng tiểu cầu chủ yếu và bệnh tăng sinh tủy xương mạn tính không xác định được. Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh CMPD bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất ức chế proteasom được bộc lộ ở đây.

Các bệnh loạn sản tủy/tăng sinh tủy xương, như bệnh bạch cầu đơn nhân tủy mạn tính, bệnh bạch cầu tủy mạn tính không điển hình, bệnh bạch cầu đơn nhân ở người trẻ và bệnh loạn sản tủy/tăng sinh tủy xương không xác định được, được đặc trưng bởi tình trạng tăng sinh tế bào của tủy xương do sự tăng sinh ở một hoặc nhiều dòng tủy. Việc ức chế proteasom bằng chế phẩm được bộc lộ ở đây có thể có tác dụng điều trị các bệnh loạn sản tủy/tăng sinh tủy xương bằng cách cho đối tượng cần điều trị này sử dụng lượng hữu hiệu hoặc chế phẩm này.

Hội chứng loạn sản tủy (Myelodysplastic syndromes: MDs) dùng để chỉ nhóm các rối loạn của tế bào gốc tạo máu, đặc trưng bởi tình trạng loạn sản và tạo máu không hữu hiệu ở một hoặc nhiều dòng tế bào tủy chủ yếu. Việc nhắm đích NF-kB bằng chất ức chế proteasom ở các bệnh ác tính về máu này gây chết tế bào theo chương trình, nhờ đó tiêu diệt tế bào ác tính (xem tài liệu của Braun và các đồng tác giả, *Cell Death và Differentiation* (2006) 13:748-758). Một phương án khác của sáng chế là phương pháp điều trị hội chứng loạn sản tủy (MDs) bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị bệnh sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất được bộc lộ ở đây. Hội chứng MDs bao gồm chứng thiếu máu dai dẳng, chứng thiếu máu dai dẳng có nguyên bào sắt hình nhẵn, sự giảm tế bào máu dai dẳng có rối loạn đa dòng, chứng thiếu máu dai dẳng có dư nguyên bào, hội chứng loạn sản tủy không xác định được và hội chứng loạn sản tủy có liên quan đến sự bất thường nhiễm sắc thể del(5q) phân lập được.

Bệnh u tế bào bón là sự tăng sinh các tế bào bón và sự tích tụ của chúng sau đó ở một hoặc nhiều hệ cơ quan. Các bệnh u tế bào bón bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh u tế bào bón ở da, bệnh u tế bào bón hệ thống không đau (indolent systemic mastocytosis: ISM), bệnh u tế bào bón hệ thống có liên quan đến bệnh máu không rối loạn dòng tế bào bón (systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast-cell-lineage disease: SM-AHNMD), bệnh u tế bào bón hệ thống tiến triển (aggressive systemic mastocytosis: ASM), bệnh bạch cầu do tế bào bón (mast cell leukemia: MCL), sácôm tế bào bón (mast cell sarcoma: MCS) và bệnh u tế bào bón ở ngoài da. Phương án khác của sáng chế là phương pháp điều trị bệnh u tế bào bón bao gồm bước cho đối tượng được chẩn đoán là mắc bệnh này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất được bộc lộ ở đây.

Proteasom điều hòa NF- κ B, chất này lại điều hòa các gen liên quan đến đáp ứng miễn dịch và đáp ứng viêm. Ví dụ, NF- κ B là cần thiết để biểu hiện gen κ của chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, gen chuỗi α của thụ thể IL-2, gen MHC lớp I và một số gen xytokin gen của mã hóa, ví dụ, IL-2, IL-6, yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt và IFN- β (xem tài liệu của Palombella và các đồng tác giả, *Cell* (1994) 78:773-785). Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến các phương pháp tác động đến mức độ biểu hiện của IL-2, MHC-I, IL-6, TNF α , IFN- β hoặc protein bất kỳ trong số các protein khác đã đề cập trên đây, mỗi phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa chất ức chế proteasom đã bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, sáng chế bao gồm phương pháp điều trị bệnh miễn dịch ở động vật có vú bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất được bộc lộ ở đây. “Bệnh tự miễn” ở đây là bệnh hoặc rối loạn do và trực tiếp chống lại các mô của chính đối tượng. Ví dụ về các bệnh tự miễn hoặc rối loạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đáp ứng viêm như các bệnh viêm da bao gồm bệnh vẩy nến và chứng viêm da (ví dụ, chứng viêm da dị ứng); bệnh cứng bì và chứng xơ cứng toàn thân; các đáp ứng liên quan đến bệnh viêm ruột (chẳng hạn, bệnh Crohn và bệnh viêm ruột kết mạn loét); hội chứng suy hô hấp cấp (kể cả rối loạn suy hô hấp cấp ở người trưởng thành (adult respiratory distress syndrome: ARDS); chứng viêm da; bệnh viêm màng não; bệnh viêm não; bệnh viêm màng mạch nhỏ; bệnh viêm ruột kết; bệnh viêm thận tiểu cầu; các bệnh dị ứng như eczema và bệnh hen và các bệnh khác liên quan đến sự thâm nhiễm của tế bào T và các đáp ứng viêm mạn tính; bệnh vữa xơ động mạch; bệnh thiếu hụt kết dính bạch cầu; bệnh

viêm đa khớp dạng thấp; bệnh luput ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus: SLE); bệnh đái tháo đường (ví dụ bệnh đái tháo đường Typ I hoặc bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin); bệnh xơ cứng rải rác; hội chứng Reynaud; bệnh viêm tuyến giáp tự miễn; bệnh viêm não - tủy dị ứng; hội chứng Sjorgen; các bệnh đái tháo đường khởi phát ở người trẻ; và các đáp ứng miễn dịch liên quan đến hiện tượng tăng nhạy cảm cấp tính và tăng nhạy cảm muộn trung gian bởi các xytokin và tế bào lympho T thường được tìm thấy ở bệnh lao, bệnh saccit, bệnh viêm đa cơ, bệnh u hạt và bệnh viêm mạch; bệnh thiếu máu ác tính (bệnh Addison); các bệnh liên quan đến sự xuyên mạch của bạch cầu; rối loạn viêm hệ thần kinh trung ương (central nervous system: CNS); hội chứng tổn thương đa cơ quan; bệnh thiếu máu tan huyết (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chứng crioglobulin-huyết hoặc chứng thiếu máu có thử nghiệm Coombs dương tính); bệnh nhược cơ; các bệnh qua trung gian phức hợp kháng nguyên-kháng thể; bệnh kháng thể kháng màng nền cầu thận; hội chứng kháng phospho-lipit; bệnh viêm dây thần kinh dị ứng; bệnh Graves; hội chứng nhược cơ Lambert-Eaton; bệnh pemphigut có bọt nước; bệnh pemphigut; bệnh đa nội tiết tự miễn; bệnh Reiter; hội chứng người cứng; bệnh Beheet; bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ; bệnh viêm thận loại phức hợp miễn dịch; bệnh thận IgA; các bệnh đa thần kinh IgM; bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (immune thrombocytopenic purpura: ITP) hoặc bệnh giảm lượng tiểu cầu tự miễn.

Hàng rào hệ miễn dịch đối với các tế bào tự thân bị nhiễm virus, bị biến nạp gây ung thư hoặc biểu thị các peptit không cùng họ trên bề mặt của chúng. Sự phân hủy protein nội bào tạo ra các peptit nhỏ để trình diện các tế bào lympho T để tạo ra các đáp ứng miễn dịch qua trung gian MHC lớp I. Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp sử dụng hợp chất làm tác nhân điều biến miễn dịch để ức chế hoặc làm thay đổi sự trình diện kháng nguyên trong tế bào, bao gồm bước cho tế bào này tiếp xúc với (hoặc cho đối tượng sử dụng) hợp chất đã mô tả ở đây. Các phương án cụ thể bao gồm phương pháp điều trị bệnh liên quan đến mô ghép hoặc mảnh ghép, ví dụ bệnh mô ghép chống tủy chủ hoặc bệnh tủy chủ chống lại mô ghép ở động vật có vú, bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất đã mô tả ở đây. Thuật ngữ "mô ghép" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ vật liệu sinh học thu được từ người cho để ghép vào người nhận. Các mô ghép bao gồm các vật liệu khác nhau, ví dụ như, các tế bào phân lập được như tế bào đảo; mô, ví dụ màng ối của trẻ sơ sinh, tủy xương, các tế bào tiền thân tạo máu và mô mắt, ví dụ mô giác mạc; và các cơ quan như

da, tim, gan, nách, tụy, thùy tuyến giáp, phổi, thận, các cơ quan hình ống (ví dụ, ruột, các mạch máu hoặc thực quản). Các cơ quan hình ống có thể được sử dụng để thay thế các phần bị tổn thương của thực quản, mạch máu hoặc ống mật. Các mô ghép da có thể được sử dụng không chỉ cho các vết bỏng mà còn để làm liền vết thương ở ruột bị tổn thương hoặc làm kín một số khuyết tật nhất định như bệnh thoái vị hoành. Mô ghép thu được từ nguồn động vật có vú bất kỳ, kể cả người, dù từ người còn sống hay đã chết. Trong một số trường hợp, người cho và người nhận cùng là động vật có vú. Tốt hơn nếu mô ghép là tủy xương hoặc cơ quan như tim và người cho có mô ghép và vật chủ phù hợp về các kháng nguyên HLA lớp II.

Các khối u tế bào mô và tế bào có tua thu được các thực bào tế bào phụ, có vai trò chủ yếu trong việc xử lý và trình diện của kháng nguyên với tế bào lympho. Việc làm cạn kiệt hàm lượng proteasom trong các tế bào có tua đã được chứng minh là làm thay đổi đáp ứng tạo kháng nguyên (xem tài liệu của Chapatte và các đồng tác giả, *Cancer Res.* (2006) 66:5461-5468). Do đó, phương án khác của sáng chế bao gồm bước cho đối tượng có khối u tế bào mô hoặc tế bào có tua sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm được bộc lộ ở đây. Các khối u mô tế bào và tế bào có tua bao gồm sacom tế bào mô, chứng mô bào - huyết tế bào Langerhans, sacom tế bào Langerhans, khối u/sacom tế bào có tua dạng xòe ngón và sacom tế bào có tua không xác định.

Sự ức chế proteasom đã được chứng minh là có lợi để điều trị các bệnh có loại tế bào tăng sinh và các rối loạn miễn dịch; do đó, một phương án của sáng chế bao gồm việc điều trị các bệnh tăng sinh mô bạch huyết (lymphoproliferative diseases: LPD) liên quan đến các rối loạn miễn dịch lần đầu (primary immune disorder: PID) bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất được bộc lộ. Các chẩn đoán lâm sàng thông thường nhất về sự suy giảm miễn dịch liên quan đến tỷ lệ mắc các rối loạn tăng sinh mô bạch huyết gia tăng, bao gồm các khối u của tế bào B và tế bào T và u lympho, là các hội chứng suy giảm miễn dịch lần đầu và các rối loạn miễn dịch lần đầu khác, bệnh nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus: HIV), sự ức chế miễn dịch do dùng thuốc ở các bệnh nhân được ghép cơ quan dạng rắn ghép tủy xương khác gen cùng loài và sự ức chế miễn dịch do dùng thuốc có liên quan đến việc điều trị bằng metotrexat. Các rối loạn PID khác thường liên quan đến các bệnh LPD là, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh mất điều hòa- giãn mao mạch (ataxia telangiectasia: AT), hội chứng Wiskott-Aldrich (Wiskott-Aldrich syndrome: WAS), bệnh

suy giảm miễn dịch biến thiên phổ biến (common variable immunodeficiency: CVID), bệnh suy giảm miễn dịch kết hợp nặng (severe combined immunodeficiency: SCID), rối loạn tăng sinh mô bạch huyết liên kết với nhiễm sắc thể X (X-linked lymphoproliferative disorder: XLP), hội chứng Nijmegen (Nijmegen breakage syndrome: NBS), hội chứng tăng IgM và hội chứng tăng sinh mô bạch huyết tự miễn (autoimmune lymphoproliferative syndrome: ALPS).

Các phương án khác của sáng chế đề cập đến phương pháp tác động đến việc điều hòa oncoprotein phụ thuộc proteasom và phương pháp điều trị hoặc ức chế sự phát triển bệnh ung thư, mỗi phương pháp bao gồm bước cho tế bào (*in vivo*, ví dụ, trong đối tượng hoặc *in vitro*) tiếp xúc với chế phẩm chất ức chế được bộc lộ ở đây. Các protein E6 có nguồn gốc từ HPV-16 và HPV-18 kích thích sự tiếp hợp phụ thuộc ATP và ubiquitin và sự thoái biến của p53 trong dịch tan tế bào lưới dạng thô. Gen lặn gây ung thư p53 đã được chứng minh là tích tụ ở nhiệt độ không cho phép trong dòng tế bào với gen E1 kém chịu nhiệt được đột biến. Nồng độ p53 gia tăng có thể dẫn đến tình trạng gây chết tế bào theo chương trình. Ví dụ về các tiền oncoprotein bị thoái biến bởi hệ ubiquitin bao gồm c-Mos, c-Fos và c-Jun. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị tình trạng gây chết tế bào theo chương trình liên quan đến p53, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa chất ức chế proteasom được bộc lộ ở đây.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến việc sử dụng các chế phẩm chứa chất ức chế proteasom được bộc lộ ở đây để điều trị bệnh và tình trạng bệnh thoái hóa thần kinh, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng đột quỵ, sự tổn thương hệ thần kinh do thiếu máu cục bộ, sự chấn thương dây thần kinh (ví dụ, sự tổn thương não do gõ chấn, sự tổn thương tủy sống và sự tổn thương hệ thần kinh do chấn thương), bệnh xơ cứng rải rác và các bệnh thần kinh qua trung gian miễn dịch khác (ví dụ, hội chứng Guillain-Barre và các biến thể của nó, bệnh sợi trục thần kinh vận động cấp tính, bệnh đa dây thần kinh có hủy myelin do viêm cấp tính và hội chứng Fisher), bệnh phức hợp sa sút trí tuệ do HIV/AIDS, bệnh về sợi trục thần kinh, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm màng não do vi khuẩn, ký sinh trùng, nấm và virus, bệnh viêm não, bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều lần, bệnh sa sút trí tuệ do thể Lewy, bệnh sa sút trí tuệ do thùy trán như bệnh Pick, các bệnh sa sút trí tuệ do nguyên nhân dưới vỏ não (như bệnh Huntington

hoặc chứng liệt trên nhân tiền triền), hội chứng teo não giữa (ví dụ chứng mất ngôn ngữ nguyên phát), bệnh sa sút trí tuệ do chất độc của quá trình chuyển hóa (ví dụ chứng giảm chức năng tuyến giáp mạn tính hoặc tình trạng thiếu vitamin B12) và các bệnh sa sút trí tuệ do nhiễm khuẩn (ví dụ bệnh giang mai hoặc bệnh viêm màng não mạn tính).

Bệnh Alzheimer được đặc trưng bởi sự lắng đọng protein dạng tinh bột β (β -AP) ngoài tế bào thành các mảng lão hóa và trong mạch máu não. β -AP là một mảnh peptit chứa từ 39 đến 42 axit amin có nguồn gốc từ tiền chất protein dạng tinh bột (amyloid protein precursor: APP). Ít nhất ba đồng dạng của APP là đã biết (các axit amin thứ 695, 751 và 770). Việc ghép xen kẽ mRNA tạo ra các thể đồng dạng; việc xử lý bình thường tác động đến một phần của trình tự β -AP, nhờ đó ngăn ngừa sự tạo ra β -AP. Chắc chắn là việc xử lý protein bất thường bởi proteasom góp phần vào sự dồi dào của β -AP trong não của người mắc bệnh Alzheimer. Enzym xử lý APP ở các con chuột chứa khoảng 10 cấu trúc dưới phân tử khác nhau (22 kDa-32 kDa). Cấu trúc dưới phân tử có trọng lượng 25 kDa có trình tự đầu tận cùng N của X-Gln-Asn-Pro-Met-X-Thr-Gly-Thr-Ser, cấu trúc này giống với cấu trúc dưới phân tử β của macropain ở người (xem tài liệu của Kojima, S và các đồng tác giả, *Fed. Eur. Biochem. Soc.*, (1992) 304:57-60). Enzym xử lý APP phân giải ở liên kết Gln¹⁵--Lys¹⁶; với sự có mặt của ion canxi, enzym này còn phân cắt ở liên kết Met⁻¹--Asp¹ và các liên kết Asp¹--Ala² để giải phóng vùng ngoại bào của β -AP.

Do đó, một khía cạnh của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh Alzheimer, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa chất ức chế proteasom được bộc lộ ở đây. Việc điều trị này bao gồm bước làm giảm tốc độ xử lý β -AP, làm giảm tốc độ tạo thành mảng β -AP, làm giảm tốc độ tạo ra β -AP và làm giảm các dấu hiệu lâm sàng của bệnh Alzheimer.

Bệnh xơ hóa là sự tạo thành mô liên sợi liên tục và quá mức dẫn đến sự phát triển tăng sinh quá mức của nguyên bào sợi và có liên quan đến sự hoạt hóa con đường truyền tín hiệu TGF- β . Bệnh xơ hóa liên quan đến sự lắng đọng nhiều cơ chất ngoài tế bào và có thể xuất hiện gần như trong mô bất kỳ hoặc trên một số mô khác nhau. Bình thường, nồng độ protein (Smad) truyền tín hiệu trong tế bào để hoạt hóa quá trình phiên mã của các gen đích khi sự kích thích TGF- β được điều hòa bởi hoạt tính của proteasom (xem tài liệu của Xu và các đồng tác giả, 2000). Tuy nhiên, sự thoái biến gia tăng của các thành phần truyền tín hiệu TGF- β đã được quan sát ở các bệnh xơ hóa, ví dụ bệnh xơ nang tụy, bệnh xơ hóa do tiêm, bệnh xơ hóa màng trong tim, bệnh xơ hóa phổi tự phát, bệnh xơ hóa

tủy xương, bệnh xơ hóa sau màng bụng, bệnh xơ hóa thể khối tiến triển, bệnh xơ hóa hệ thống do thận. Các tình trạng bệnh khác thường có liên quan với bệnh xơ hóa bao gồm bệnh xơ gan, bệnh phổi nhu mô lan tỏa, hội chứng đau khi cắt bỏ ống dẫn tinh, bệnh lao, bệnh thiếu máu tế bào hình liềm và bệnh viêm khớp dạng thấp. Một khía cạnh của sang chế là đề cập đến phương pháp điều trị bệnh liên quan đến bệnh xơ hóa và tình trạng bệnh liên quan đến sự xơ hóa bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị bệnh sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm được bộc lộ ở đây.

Việc điều trị cho các bệnh nhân bị bỏng thường bị cản trở bởi sự xơ hóa, do đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng các chất ức chế qua đường khu trú hoặc toàn thân để điều trị các vết bỏng. Việc đóng vết thương sau phẫu thuật thường có liên quan đến các vết sẹo biến dạng, hiện tượng này có thể được phòng ngừa bằng cách ức chế sự xơ hóa. Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp phòng ngừa và làm giảm sự tạo sẹo.

Sự sinh sản quá mức của các xytokin tạo ra lipopolysaccharit (lipopolysaccharide: LPS) như $\text{TNF}\alpha$ được coi là nguyên nhân chủ yếu của các quá trình có liên quan đến tình trạng sốc nhiễm trùng. Ngoài ra, thường thừa nhận rằng bước thứ nhất của việc hoạt hóa các tế bào bằng LPS là bước gắn LPS với các thụ thể màng đặc hiệu. Các cấu trúc dưới phân tử α - và β - của phức hợp proteasom 20S đã được xác định làm các protein gắn LPS, gợi ý rằng việc truyền tín hiệu tạo ra LPS có thể là đích điều trị quan trọng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng sốc nhiễm trùng (xem tài liệu của Qureshi, N và các đồng tác giả, *J. Immun.* (2003) 171: 1515-1525). Do đó, theo một số phương án, chế phẩm chứa chất ức chế proteasom có thể được dùng để ức chế $\text{TNF}\alpha$ để phòng ngừa và/hoặc điều trị tình trạng sốc nhiễm trùng.

Sự thiếu màu cục bộ và tổn thương tái tưới máu dẫn đến chứng giảm oxy không khí thở vào, tình trạng bệnh trong đó có sự thiếu hụt oxy đến các mô của cơ thể. Tình trạng này gây ra sự thoái biến I κ -B α gia tăng, nhờ đó làm hoạt hóa NF- κ B (xem tài liệu của Koong và các đồng tác giả, 1994). Đã chứng minh được rằng mức độ tổn thương dẫn đến chứng giảm oxy không khí thở vào có thể được giảm đi bằng cách sử dụng chất ức chế proteasom (xem tài liệu của Gao và các đồng tác giả, 2000; tài liệu của Bao và các đồng tác giả, 2001; tài liệu của Pye và các đồng tác giả, 2003). Do đó, một số phương án của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị tình trạng thiếu máu cục bộ hoặc tổn thương tái tưới máu bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị bệnh này sử dụng lượng

hữu hiệu của hợp chất ức chế proteasom được bộc lộ ở đây. Ví dụ về các bệnh hoặc tổn thương này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hội chứng mạch vành cấp tính (các mảng có thể bị tổn thương), bệnh nghẽn động mạch (nghẽn mạch tim, nghẽn mạch não, nghẽn mạch máu ngoại vi và nghẽn mạch máu), bệnh vữa xơ động mạch (bệnh xơ cứng mạch vành, bệnh động mạch vành), bệnh nhồi máu, bệnh suy tim, bệnh viêm tụy, chứng phì đại cơ tim, chứng hẹp và sự tái phát hẹp (van tim).

NF- κ B còn gắn đặc hiệu với gen tăng cường/gen khởi đầu của virus HIV. Khi được so sánh với Nef của mac 239, protein điều hòa virus HIV là Nef của pbj14 khác bởi hai axit amin trong vùng kiểm soát sự gắn protein kinaza. Chắc chắn là protein kinaza truyền tín hiệu phospho hóa I κ B, tạo ra sự thoái biến I κ B qua con đường ubiquitin-proteasom. Sau khi thoái biến, NF- κ B được giải phóng vào nhân, nhờ đó làm gia tăng quá trình phiên mã của virus HIV (xem tài liệu của Cohen, J., *Science*, (1995) 267:960). Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoặc làm giảm bệnh nhiễm HIV ở đối tượng hoặc phương pháp làm giảm mức độ biểu hiện gen của virus, mỗi phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu chế phẩm chứa chất ức chế proteasom đã bộc lộ ở đây.

Bệnh nhiễm virus góp phần vào nguyên nhân bệnh của nhiều bệnh. Các bệnh tim ví dụ như bệnh viêm cơ tim tiến triển và bệnh cơ tim giãn có liên quan đến virus coxsackievirus B3. Theo phương pháp phân tích vi mảng hệ gen toàn phần so sánh đối với tim chuột nhiễm khuẩn, các cấu trúc dưới phân tử của proteasom đặc hiệu được điều hòa tăng đều trong tim chuột bị bệnh viêm cơ tim mạn tính (xem tài liệu của Szalay và các đồng tác giả, *Am J Pathol* 168:1542-52, 2006). Một số virus sử dụng hệ ubiquitin-proteasom trong bước xâm nhập của virus khi virus được giải phóng từ thể nhân vào phần bào tan. Virus viêm gan ở chuột (mouse hepatitis virus: MHV) thuộc họ *Coronaviridae*, cũng bao gồm coronavirus gây hội chứng đường hô hấp cấp tính nặng (severe acute respiratory syndrome: SARS). Yu và Lai (*J Virol* 79:644-648, 2005) đã chứng minh rằng việc điều trị các tế bào bị nhiễm virus MHV bằng chất ức chế proteasom làm giảm quá trình sao chép của virus, có tương quan với chuẩn độ virus được giảm đi so với của các tế bào không được điều trị. Virus viêm gan B (hepatitis B virus: HBV) ở người, thành viên của họ virus *Hepadnaviridae*, cũng cần các protein vỏ được mã hóa qua con đường virus để gây bệnh. Việc ức chế con đường thoái biến bởi proteasom làm giảm đáng kể lượng protein vỏ được tiết ra (xem tài liệu của Simsek và các đồng tác giả, *J Virol* 79:12914-

12920, 2005). Ngoài virus HBV, các virus viêm gan khác (A, C, D và E) cũng có thể sử dụng con đường thoái biến bởi ubiquitin-proteasom đối với quá trình tiết ra, sự phát triển hình dạng và sự phát sinh bệnh. Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh nhiễm virus, ví dụ virus gây hội chứng SARS hoặc các virus viêm gan A, B, C, D và E, bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với (hoặc cho đối tượng sử dụng) lượng hữu hiệu của hợp chất được bộc lộ ở đây.

Theo một số phương án, các chế phẩm được bộc lộ có thể hữu ích để điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng, ví dụ các bệnh do ký sinh trùng thuộc động vật nguyên sinh gây ra. Proteasom của các ký sinh trùng này được coi là liên quan chủ yếu đến hoạt tính sao chép và biệt hóa tế bào (xem tài liệu của Paugam và các đồng tác giả, Trends Parasitol. 2003, 19(2): 55-59). Ngoài ra, các loài *entamoeba* đã được chứng minh là không có khả năng kết kén khi được cho tiếp xúc với chất ức chế proteasom (xem tài liệu của Gonzales và các đồng tác giả, Arch. Med. Res. 1997, 28, Spec No: 139-140). Theo một số phương án này, cách thức sử dụng đối với các chế phẩm chứa chất ức chế proteasom hữu ích để điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng ở người do các ký sinh trùng thuộc động vật nguyên sinh gây ra được chọn từ Plasmodium spp. (bao gồm P. falciparum, P. vivax, P. malariae và P. ovale, các ký sinh trùng này gây bệnh sốt rét), Trypanosoma spp. (bao gồm T. cruzi, gây ra bệnh Chagas và T. brucei gây ra bệnh buồn ngủ nhiệt đới (African sleeping sickness), Leishmania spp. (bao gồm L. amazonensis, L. donovani, L. infantum, L. mexicana, v.v.), Pneumocystis carinii (các động vật nguyên sinh đã biết là gây ra bệnh viêm phổi ở các bệnh nhân AIDS và bệnh nhân bị ức chế miễn dịch khác), Toxoplasma gondii, Entamoeba histolytica, Entamoeba invadens và Giardia lamblia. Theo một số phương án, các chế phẩm chứa chất ức chế proteasom đã bộc lộ là hữu ích để điều trị bệnh nhiễm ký sinh trùng ở động vật và gia súc gây ra bởi ký sinh trùng thuộc động vật nguyên sinh được chọn từ Plasmodium hermani, Cryptosporidium spp., Echinococcus granulosus, Eimeria tenella, Sarcocystis neurona và Neurospora crassa. Các hợp chất khác có tác dụng làm chất ức chế proteasom trong việc điều trị bệnh do ký sinh trùng đã được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 98/10779, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa chất ức chế proteasom có tác dụng ức chế hoạt tính của proteasom ở ký sinh trùng mà không phục hồi hồng cầu và bạch cầu. Theo một số phương án này, thời gian bán hủy kéo dài của hồng cầu có thể tạo ra sự bảo vệ

kéo dài đối với liệu pháp chống lại sự tiếp xúc theo định kỳ với các ký sinh trùng. Theo một số phương án, chế phẩm chứa chất ức chế proteasom có thể tạo ra sự bảo vệ kéo dài đối với việc điều trị dự phòng đối với bệnh nhiễm khuẩn trong tương lai.

Các sinh vật có nhân nguyên thủy có tiểu phần tương đương với tiểu phần proteasom 20 của sinh vật có nhân chuẩn. Mặc dù, thành phần cấu trúc dưới phân tử của tiểu phần 20S của sinh vật có nhân nguyên thủy đơn giản hơn của các sinh vật có nhân chuẩn nhưng lại có khả năng phân giải các liên kết peptit theo cách tương tự. Ví dụ, sự tấn công ái nhân đối với các liên kết peptit diễn ra qua gốc threonin trên đầu tận cùng N của cấu trúc dưới phân tử β . Do đó, một phương án của sáng chế này là đề cập đến phương pháp điều trị bệnh nhiễm sinh vật có nhân nguyên thủy, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm chứa chất ức chế proteasom đã bộc lộ ở đây. Bệnh nhiễm sinh vật có nhân nguyên thủy có thể bao gồm các bệnh do chủng mycobacteria gây ra (ví dụ bệnh lao, bệnh phong hoặc bệnh loét Buruli) hoặc chủng archaeobacteria gây ra.

Cũng đã chứng minh được rằng các chất ức chế gắn với proteasom 20S kích thích sự tạo xương trong việc nuôi cấy xương. Ngoài ra, khi các chất ức chế này được sử dụng qua đường toàn thân cho chuột, một số chất ức chế làm tăng thể tích xương và tốc độ tạo xương là trên 70% (xem tài liệu của Garrett, I. R. và các đồng tác giả, *J. Clin. Invest.* (2003) 111: 1771-1782), do đó điều này gợi ý rằng cơ chế ubiquitin-proteasom điều hòa sự biệt hóa tế bào tạo xương và sự tạo xương. Do đó, chế phẩm chứa chất ức chế proteasom đã bộc lộ này có thể hữu ích trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến sự loãng xương, ví dụ chứng loãng xương.

Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ bệnh ung thư, bệnh tự miễn, bệnh liên quan đến mô ghép hoặc mảnh ghép, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh liên quan đến sự xơ hóa, bệnh liên quan đến thiếu máu cục bộ, bệnh nhiễm virus, ký sinh trùng hoặc sinh vật có nhân nguyên thủy và các bệnh liên quan đến sự loãng xương, bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (II) dạng tinh thể.

Các hợp chất điều chế được như đã mô tả ở đây có thể được sử dụng ở nhiều dạng khác nhau, tùy thuộc vào rối loạn cần được điều trị và độ tuổi, tình trạng bệnh và thể trọng của bệnh nhân, như đã biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, khi các hợp chất cần được sử dụng qua đường miệng, chúng có thể được bào chế ở dạng viên nén, viên nang, hạt,

bột hoặc xirô; hoặc để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, chúng có thể được bào chế dưới dạng thuốc tiêm (qua đường trong tĩnh mạch, đường trong cơ hoặc đường dưới da), thuốc truyền giọt hoặc thuốc đạn. Để sử dụng qua đường niêm mạc mắt, chúng có thể được bào chế dưới dạng thuốc nhỏ mắt dạng lỏng hoặc dạng pomat. Các chế phẩm này có thể được bào chế bằng cách thông thường và nếu muốn, hoạt chất có thể được trộn với chất phụ gia hoặc tá dược thông thường bất kỳ, ví dụ như chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất làm nhẹ, chất hòa tan, chất trợ tạo hỗn dịch, chất nhũ hóa, chất bao, xyclodextrin, và/hoặc chất đệm. Tuy nhiên, liều dùng sẽ thay đổi tùy thuộc vào các triệu chứng, lứa tuổi và thể trạng của bệnh nhân, tính chất và mức độ nghiêm trọng của rối loạn cần được điều trị hoặc ngăn ngừa, đường sử dụng và dạng dược chất, nói chung, liều dùng hàng ngày của hợp chất được khuyến cáo đối với bệnh nhân là người trưởng thành nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2000 mg và liều này có thể được sử dụng theo một liều hoặc các liều chia nhỏ. Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với chất mang để sản xuất dạng liều đơn sẽ thường là lượng hợp chất để tạo ra hiệu quả điều trị bệnh.

Thời gian sử dụng chính xác và/hoặc lượng dược phẩm sẽ tạo ra kết quả điều trị hữu hiệu nhất ở bệnh nhân nhất định sẽ tùy thuộc vào hạt tính, đặc tính dược động học và độ sinh khả dụng của hợp chất cụ thể, điều kiện sinh lý của bệnh nhân (bao gồm độ tuổi, giới tính, loại bệnh và giai đoạn bệnh, điều kiện cơ thể chung, sự đáp ứng với liều dùng cho trước và loại thuốc), đường sử dụng, v.v.. Tuy nhiên, các hướng dẫn nêu trên có thể được sử dụng làm cơ sở cho sự điều chỉnh chính xác việc điều trị, ví dụ, việc xác định thời gian tối ưu và/hoặc lượng sử dụng, sẽ không cần nhiều thử nghiệm thông thường bao gồm việc theo dõi đối tượng và điều chỉnh liều dùng và/hoặc thời điểm.

Thuật ngữ “dược dụng” được sử dụng ở đây dùng để chỉ các phối tử, nguyên liệu, chế phẩm và/hoặc dạng liều dùng, trong phạm vi đánh giá y học hợp lý, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không gây độc, kích ứng, đáp ứng dị ứng quá mức hoặc các vấn đề khác hoặc sự biến chứng, tương ứng với tỷ lệ có lợi/rủi ro hợp lý.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng” như được sử dụng ở đây có nghĩa là chất, hỗn hợp hoặc chất dẫn thuốc dược dụng, ví dụ như chất lỏng hoặc chất độn dạng rắn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc chất bao nang. Mỗi chất mang phải “chấp nhận được” theo nghĩa tương hợp được với các thành phần khác của chế phẩm và không gây tổn thương cho bệnh nhân. Một số ví dụ về các chất có thể được dùng làm chất mang dược dụng bao

gồm: (1) đường, ví dụ lactoza, glucoza và sucroza; (2) tinh bột, ví dụ tinh bột ngô, tinh bột khoai tây và β -cyclodextrin được thể hoặc không được thể; (3) xenluloza và các dẫn xuất của nó, ví dụ natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; (4) bột tragacan; (5) mạch nha; (6) gelatin; (7) bột talc; (8) các tá dược, ví dụ bơ cacao và sáp dùng cho thuốc đạn; (9) dầu, ví dụ dầu lạc, dầu hạt bông, dầu cây rum nhuộm, dầu hạt vừng, dầu oliu, dầu ngô và dầu đậu tương; (10) glycol, ví dụ propylen glycol; (11) polyol, ví dụ glycerin, sorbitol, manitol và polyetylen glycol; (12) este, ví dụ etyl oleat và etyl laurat; (13) aga; (14) chất đệm, ví dụ magie hydroxit và nhôm hydroxit; (15) axit alginic; (16) nước không chứa chất gây sốt; (17) muối đẳng trương; (18) dung dịch Ringer; (19) rượu etylic; (20) dung dịch đệm phosphat; và (21) các chất tương hợp được khác không độc được sử dụng trong dược phẩm. Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế không gây sốt, nghĩa là không làm tăng nhiệt độ đáng kể khi được sử dụng cho bệnh nhân.

Thuật ngữ “muối dược dụng” dùng để chỉ các muối cộng axit hữu cơ và vô cơ của (các) chất ức chế, tương đối không độc. Các muối này có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách và tinh chế cuối (các) chất ức chế hoặc bằng cách cho (các) chất ức chế ở dạng bazơ tự do đã tinh chế phản ứng riêng với axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp và tách muối tạo thành. Các muối đại diện bao gồm: muối hydrobromua, muối hydroclorua, muối sulfat, muối bisulfat, muối phosphat, muối nitrat, muối axetat, muối valerat, muối oleat, muối palmitat, muối stearat, muối laurat, muối benzoat, muối lactat, muối phosphat, muối tosylat, muối xitrat, muối maleat, muối fumarat, muối suxinat, muối tartrat, muối naphtylat, muối mesylat, muối glucoheptonat, muối lactobionat, muối laurylsulphonat và muối của axit amin và muối tương tự. (Ví dụ, xem tài liệu của Berge và các đồng tác giả, (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66: 1-19.)

Trong các trường hợp khác, các chất ức chế hữu ích trong phương pháp theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều nhóm chức có tính axit và do đó có khả năng tạo ra các muối dược dụng với các bazơ dược dụng. Thuật ngữ “muối dược dụng” trong các trường hợp này dùng để chỉ các muối cộng bazơ hữu cơ và vô cơ không độc của (các) chất ức chế. Các muối này cũng có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách và tinh chế cuối (các) chất ức chế hoặc bằng cách cho (các) chất ức chế đã tinh chế ở dạng axit tự do của nó phản ứng riêng với bazơ thích hợp, ví dụ hydroxit, cacbonat hoặc bicarbonat của cation kim loại dược dụng, với amoniac hoặc với amin hữu cơ bậc một, bậc hai hoặc bậc

ba được dùng. Các muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ làm đại diện bao gồm các muối lithi, natri, kali, canxi, magie và nhôm và muối tương tự. Các amin hữu cơ hữu dụng làm đại diện để tạo ra các muối cộng bazơ bao gồm etylamin, dietylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin và amin tương tự (ví dụ, xem tài liệu của Berge và các đồng tác giả ở trên).

Các chất thấm ướt, chất nhũ hóa và chất làm trơn, ví dụ như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như chất tạo màu, chất giải phóng, chất bao, chất làm ngọt, chất tạo hương vị và chất tạo vị, chất bảo quản và chất oxy hóa cũng có thể có mặt trong các dược phẩm.

Ví dụ về các chất chống oxy hóa được dùng bao gồm: (1) các chất chống oxy hóa tan trong nước, ví dụ axit ascorbic, xystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfit, natri sulfat và chất tương tự; (2) các chất chống oxy hóa tan trong dầu, ví dụ ascorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa (butylated hydroxyanisole: BHA), hydroxytoluen được butyl hóa (butylated hydroxytoluene: BHT), lexitin, propyl galat, alpha-tocopherol và chất tương tự; và (3) chất tạo chelat kim loại, ví dụ axit xitric, axit etylendiamin tetraaxetic (ethylenediamine tetraacetic acid: EDTA), sorbitol, axit tartaric, axit phosphoric và chất tương tự.

Các dạng trình bày thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang, viên nhộng, viên tròn, viên nén, viên hình thoi (bằng cách sử dụng chất nền tạo hương, thường là sucroza và acaxia hoặc tragacan), bột, hạt hoặc dưới dạng dung dịch hoặc hỗn định trong chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nước trong dầu hoặc dưới dạng cồn ngọt hoặc xirô hoặc dưới dạng viên kẹo ngậm (bằng cách sử dụng chất nền trơ, ví dụ gelatin và glyxerin hoặc sucroza và acaxia) và/hoặc dưới dạng nước súc miệng và dạng tương tự, mỗi dạng này chứa (các) chất ức chế với lượng định trước làm hoạt chất. Dược phẩm cũng có thể được sử dụng dưới dạng viên lớn, thuốc tê hoặc thuốc nhão.

Ở dạng liều rắn để sử dụng qua đường miệng (viên nang, viên nén, viên tròn, viên bao đường, bột, hạt và dạng tương tự), hoạt chất được trộn với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, ví dụ natri xitrat hoặc dicanxi phosphat, và/hoặc thành phần bất kỳ trong số các thành phần sau: (1) chất độn hoặc, ví dụ tinh bột, xyclodextrin, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và/hoặc axit silixic; (2) chất kết dính, ví dụ như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinyl pyrrolidon, sucroza, và/hoặc acaxia; (3)

chất giữ ẩm, ví dụ glyxerol; (4) chất gây rã, ví dụ aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số hợp chất silicat, và natri cacbonat; (5) dung dịch chất làm chậm, ví dụ parafin; (6) các chất làm tăng tốc độ hấp thụ, ví dụ hợp chất amoni bậc bốn; (7) chất thấm ướt, ví dụ như rượu axetylic và glyxerol monostearat; (8) các chất hấp thụ, ví dụ kaolin và đất sét bentonit; (9) các chất làm trơn, ví dụ bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol dạng rắn, natri lauryl sulfat và hỗn hợp của chúng; và (10) các chất tạo màu. Trong trường hợp là viên nang, viên nén và viên tròn, dược phẩm cũng có thể chứa chất đệm. Các hỗn hợp dạng rắn của loại dạng tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang làm bằng gelatin mềm và cứng bằng cách sử dụng các tá dược này như lactoza hoặc đường sữa, cũng như polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao và chất tương tự.

Viên nén có thể được bào chế bằng cách nén hoặc ép khuôn tùy ý bằng một hoặc nhiều thành phần phụ. Các viên nén dạng ép có thể được bào chế bằng cách sử dụng chất kết dính (ví dụ, gelatin hoặc hydroxypropylmetyl xenluloza), chất làm trơn, chất pha loãng trợ, chất bảo quản, chất gây rã (ví dụ, natri tinh bột glycolat hoặc natri carboxymetyl xenluloza tạo liên kết ngang), chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Các viên nén dạng ép khuôn có thể được bào chế bằng cách ép khuôn trong máy thích hợp hỗn hợp (các) chất ức chế dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng trợ dạng lỏng.

Viên nén và các dạng liều rắn khác, ví dụ viên bao đường, viên nang, viên tròn và hạt, có thể tùy ý được tạo nhân hoặc được bào chế có lớp nhân và lớp vỏ, ví dụ lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác đã biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng cũng có được bào chế để tạo ra tốc độ giải phóng hoạt chất chậm hoặc có kiểm soát khi sử dụng, ví dụ, hydroxypropylmetyl xenluloza với tỷ lệ thay đổi để tạo ra profin giải phóng mong muốn, các chất nền polyme khác, liposom, và/hoặc các vi cầu. Chúng có thể được tiệt trùng, ví dụ bằng cách lọc qua bộ lọc giữ lại vi khuẩn hoặc bằng cách kết hợp các chất tiệt trùng ở dạng dược phẩm dạng rắn tiệt trùng để có thể được hòa tan trong nước tiệt trùng hoặc một số môi trường tiêm được tiệt trùng khác ngay trước khi sử dụng. Các dược phẩm cũng có thể tùy ý chứa các chất cản quang và có thể là hỗn hợp mà chúng giải phóng chỉ (các) hoạt chất hoặc theo cách ưu tiên, ở vị trí nhất định của đường dạ dày – ruột, tùy ý, theo cách làm chậm. Ví dụ về các chế phẩm bao có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và sáp. Hoạt chất cũng có thể ở dạng dược bao vi nang, nếu thích hợp, bằng một hoặc nhiều tá dược đã mô tả trên đây.

Các dạng liều lỏng để sử dụng qua đường miệng bao gồm nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, xirô và cồn ngọt. Ngoài thành phần hoạt tính, dạng liều lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ như nước hoặc các dung môi khác, chất làm ổn định và chất nhũ hóa, ví dụ rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, các dầu (cụ thể là, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, mầm, dầu oliu, dầu thầu dầu và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurylic, polyetylen glycol và các este sorbitan của axit béo và hỗn hợp của chúng.

Ngoài các chất pha loãng trợ, các dược phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể chứa các chất độn, ví dụ chất tạo ngọt, chất nhũ hóa và chất tạo hỗn dịch, chất tạo ngọt, chất tạo vị, chất tạo màu, chất tạo hương và chất bảo quản.

Các hỗn dịch, ngoài (các) chất ức chế có hoạt tính, có thể chứa chất tạo hỗn dịch, ví dụ như isostearylic được etoxy hóa, este polyoxyetylen sorbitol và sorbitan, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga và tragacan và hỗn hợp của chúng.

Dạng trình bày để sử dụng qua đường trực tràng hoặc đường âm đạo có thể được thể hiện dưới dạng viên đạn, viên này có thể được bào chế bằng cách trộn một hoặc nhiều chất ức chế với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang không gây kích ứng thích hợp bao gồm, ví dụ bơ cacao, polyetylen glycol, sáp dùng cho thuốc đạn hoặc salixylat, là chất rắn ở nhiệt độ trong phòng, nhưng là chất lỏng ở nhiệt độ cơ thể và, do đó sẽ tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Các dạng trình bày thích hợp cho việc sử dụng qua đường âm đạo còn bao gồm thuốc đặt âm đạo, dạng nút gạc, dạng kem, gel, bột nhão, bột hoặc dạng phun chứa các chất mang đã biết rõ trong lĩnh vực này, khi thích hợp.

Các dạng liều để sử dụng (các) chất ức chế qua đường khu trú hoặc qua da bao gồm dạng bột, dạng phun, dạng mỡ, dạng kem, thuốc xức, gel, dung dịch, miếng dán và thuốc hít. Hợp chất có hoạt tính có thể được trộn trong điều kiện tiệt trùng với chất mang dược dụng và với các chất bảo quản bất kỳ, chất đệm hoặc chất đẩy là các chất có thể cần thiết.

Thuốc mỡ, thuốc nhão, kem và gel có thể chứa, ngoài (các) chất ức chế, các tá dược, ví dụ mỡ động vật và thực vật, dầu, sáp, parafin, tinh bột, tragacan, dẫn xuất xenluloza, polyetylen glycol, silicon, bentonit, axit silixic, bột talc và oxit kẽm hoặc hỗn hợp của chúng.

Thuốc bột và thuốc phun có thể chứa, ngoài (các) chất ức chế, các tá dược như lactoza, bột talc, axit silixic, nhôm hydroxit, canxi silicat và bột polyamit hoặc hỗn hợp của các chất này. Các thuốc phun có thể chứa thêm các chất đẩy thông thường, ví dụ các hydrocacbon được thể cloflohydrocacbon và chất dễ bay hơi, ví dụ butan và propan.

(Các) chất ức chế này có thể được sử dụng theo cách khác bằng khí dung. Cách này được thực hiện bằng cách điều chế dung dịch khí dung, chế phẩm liposom hoặc chế phẩm chứa các hạt chất rắn. Hỗn dịch không chứa nước (ví dụ chất đẩy flocacbon) có thể được sử dụng. Các máy khí dung Sonic là được ưu tiên do chúng làm giảm đến mức tối thiểu sự tiếp xúc của hoạt chất với dao cắt, điều này có thể làm phân hủy hợp chất.

Thông thường, khí dung dạng nước được tạo ra bằng cách bào chế dung dịch hoặc hỗn dịch trong nước của chất cùng với các chất mang và chất làm ổn định được dùng thông thường. Các chất mang và chất làm ổn định thay đổi theo yêu cầu của chế phẩm cụ thể, nhưng thường chứa các chất hoạt động bề mặt không ion (Tweens, Pluronic, este sorbitan, lecithin, Cremophors), các đồng dung môi được dùng như polyetylen glycol, các protein không gây hại như albumin huyết thanh, axit oleic, các axit amin như glyxin, chất đệm, muối, đường hoặc rượu đường. Các khí dung thường được điều chế từ dung dịch đẳng trương.

Các miếng dán dùng qua da có ưu điểm bổ sung là tạo ra sự cung cấp có kiểm soát của (các) chất ức chế vào cơ thể. Các dạng liều này có thể được tạo ra bằng cách hòa tan hoặc phân tán hoạt chất trong môi trường thích hợp. Các chất làm gia tăng sự hấp thụ cũng có thể được sử dụng để làm tăng dòng (các) chất ức chế qua da. Tốc độ của dòng này có thể được kiểm soát bằng cách tạo ra màng kiểm soát tốc độ hoặc phân tán (các) chất ức chế trong chất nền polyme hoặc gel.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa chứa một hoặc nhiều chất ức chế kết hợp với một hoặc nhiều dung dịch không chứa nước hoặc dung dịch trong nước, hệ phân tán, hỗn dịch hoặc nhũ tương tiệt trùng được dùng hoặc bột tiệt trùng có thể được hoàn nguyên thành dung dịch hoặc hệ phân tán có thể tiêm được ngay trước khi sử dụng, dược phẩm này có thể chứa các chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, chất tan để tạo ra chế phẩm đẳng trương với máu chứa tá dược dự định hoặc chất tạo hỗn dịch hoặc chất làm đặc.

Ví dụ về các chất mang chứa nước hoặc không chứa nước thích hợp có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm nước, etanol, polyol (ví dụ glyxerol,

propylen glycol, polyetylen glycol và chất tương tự) và các hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật, ví dụ dầu oliu và các este hữu cơ có thể tiêm được, ví dụ etyl oleat. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng chất bao, ví dụ lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt cần thiết trong trường hợp hệ phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt.

Các chế phẩm này cũng có thể chứa các tá dược, ví dụ chất bảo quản, chất thẩm ướt, chất nhũ hóa và chất phân tán. Việc ngăn ngừa tác dụng của vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng cách đưa vào các chất chống vi khuẩn và chất chống nấm, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic và chất tương tự. Cũng có thể cần phải sử dụng các chất điều chỉnh độ trương, ví dụ đường, natri clorua và chất tương tự vào các chế phẩm. Ngoài ra, khả năng hấp thụ kéo dài của dạng dược phẩm có thể tiêm được có thể đạt được bằng cách đưa vào các chất làm chậm mức độ hấp thụ như nhôm monostearat và gelatin.

Trong một số trường hợp, để kéo dài tác dụng của dược chất, có thể làm chậm quá trình hấp thụ dược chất từ việc tiêm dưới da hoặc tiêm trong cơ. Ví dụ, mức độ hấp thụ của dược chất được sử dụng ngoài đường tiêu hóa chậm lại được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo hỗn dịch dược chất trong chất dẫn thuốc dạng dầu.

Dạng thuốc tác dụng chậm có thể tiêm được được bào chế bằng cách tạo ra chất nền vi nang của (các) chất ức chế trong polyme có thể thoái biến sinh học, ví dụ polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ của dược chất với polyme và tính chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ giải phóng dược chất có thể được kiểm soát. Ví dụ về các polyme có thể thoái biến sinh học khác bao gồm poly(ortoeste) và poly(anhydrit). Các dạng chế phẩm tiêm được tác dụng chậm còn được bào chế bằng cách gắn dược chất trong liposom hoặc vi nhũ tương tương hợp được với mô của cơ thể.

Các chế phẩm chứa hoạt chất có thể được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, đường khu trú hoặc đường trực tràng. Tất nhiên, chúng có thể được bào chế ở các dạng thích hợp đối với mỗi đường sử dụng. Ví dụ, chúng được sử dụng ở dạng viên nén hoặc viên nang, dạng thuốc tiêm, thuốc hít, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhão, thuốc đạn, dạng tiêm truyền; sử dụng qua đường khu trú như dạng thuốc xức hoặc thuốc nhão; và sử dụng qua đường trực tràng như dạng thuốc đạn. Việc sử dụng qua đường miệng được ưu tiên.

Thuật ngữ “sử dụng ngoài đường tiêu hóa” và “dược sử dụng ngoài đường tiêu hóa” như được sử dụng ở đây có nghĩa là các cách sử dụng không phải là qua đường

miệng và đường khu trú, mà thường là bằng cách tiêm và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, qua đường trong tĩnh mạch, đường trong cơ, trong động mạch, nội tủy mạc, trong vỏ, trong hốc mắt, trong tim, qua chân bì, trong màng bụng, qua khí quản, dưới da, dưới biểu bì, trong khớp, dưới vỏ, dưới màng nhện, trong cột sống và trong xương ức, và truyền.

Thuật ngữ “sử dụng qua đường toàn thân”, “được sử dụng qua đường toàn thân” “sử dụng qua đường ngoại biên” và “được sử dụng qua đường ngoại biên” như được sử dụng ở đây có nghĩa là việc sử dụng phối tử, dược chất hoặc chất khác không phải qua đường trực tiếp vào hệ thần kinh trung ương, sao cho nó đi vào hệ thần kinh trung ương của bệnh nhân, và do đó được chuyển hóa và các quá trình tương tự khác, ví dụ, sử dụng dưới da.

(Các) chất ức chế này có thể được sử dụng cho người và các động vật khác theo liệu pháp qua đường sử dụng thích hợp bất kỳ, bao gồm qua đường miệng, đường mũi, ví dụ bằng cách phun, đường trực tràng, đường âm đạo, ngoài đường tiêu hóa, đường trong bể lớn và đường khu trú, dưới dạng thuốc bột, thuốc nhão hoặc thuốc giọt, kể cả qua đường trong má và dưới lưỡi.

Bất kể đường sử dụng được chọn, (các) chất ức chế, có thể được sử dụng ở dạng được hydrat hóa, và/hoặc các dược phẩm theo sáng chế được bào chế thành dạng liều được dùng bằng các phương pháp thông thường đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Mức liều dùng thực tế của các hoạt chất trong dược phẩm theo sáng chế có thể được thay đổi để thu được lượng hoạt chất hữu hiệu sao cho đạt được đáp ứng điều trị mong muốn cho bệnh nhân cụ thể, thành phần và cách sử dụng, mà không gây độc cho bệnh nhân.

Nồng độ của hợp chất được bộc lộ trong hỗn hợp dược dụng sẽ thay đổi tùy thuộc vào một số yếu tố, bao gồm liều dùng của hợp chất cần được sử dụng, các đặc tính dược lý của (các) hợp chất được sử dụng và đường sử dụng. Nói chung, các dược phẩm theo sáng chế này có thể được bào chế ở dạng dung dịch chứa hợp chất được bộc lộ ở đây với lượng nằm trong khoảng 0,1-10% trọng lượng/thể tích, ngoài các chất khác, để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Khoảng liều dùng cụ thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50 mg/kg thể trọng /ngày, được đưa ra ở dạng 1-4 liều chia nhỏ. Mỗi liều chia nhỏ có thể chứa các hợp chất giống hoặc khác nhau của sáng chế. Liều dùng sẽ là lượng hữu hiệu tùy thuộc vào một số yếu tố bao gồm sức khỏe toàn diện của bệnh nhân, dạng trình bày và đường

sử dụng của (các) hợp chất được chọn.

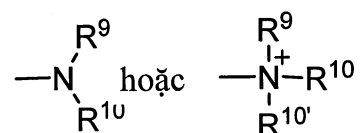
Thuật ngữ “C_{x-y}alkyl” dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon no được thế hoặc không được thế, bao gồm các nhóm alkyl có mạch thẳng và mạch nhánh, chứa từ x đến y nguyên tử cacbon trong mạch, bao gồm các nhóm haloalkyl như triflometyl và 2,2,2-trifloetyl, v.v.. C₀alkyl dùng để chỉ hydro khi nhóm này ở vị trí tận cùng và là liên kết nếu ở trong. Thuật ngữ “C_{2-y}alkenyl” và “C_{2-y}alkynyl” dùng để chỉ các nhóm béo không no được thế hoặc không được thế có chiều dài và khả năng thế tương tự với các nhóm alkyl đã mô tả trên đây, nhưng chúng chứa ít nhất một liên kết đôi hoặc ba tương ứng.

Thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ nhóm alkyl được liên kết với oxy. Các nhóm alkoxy làm đại diện bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, tert-butoxy và nhóm tương tự. “Ete” là hai hydrocacbon được liên kết cộng hóa trị bởi oxy. Do đó, nhóm thế của alkyl làm cho alkyl là ete hoặc giống với alkoxy.

Thuật ngữ “C₁₋₆alkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm C₁₋₆alkyl group được thế bằng nhóm alkoxy để tạo ra ete.

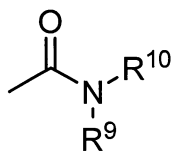
Thuật ngữ “C₁₋₆aralkyl”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm C₁₋₆alkyl được thế bằng nhóm aryl.

Thuật ngữ “amin” và “amino” đã được thừa nhận trong lĩnh vực này và dùng để chỉ cả amin no và chưa no và các muối của chúng, ví dụ gốc có thể được thể hiện bởi công thức chung:



trong đó mỗi nhóm R⁹, R¹⁰ và R^{10'} độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, -(CH₂)_m-R⁸ hoặc nhóm R⁹ và R¹⁰ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng; nhóm R⁸ là aryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl hoặc polyxyclyl; và m bằng 0 hoặc là số nguyên từ 1 đến 8. Theo các phương án được ưu tiên, chỉ một nhóm R⁹ hoặc R¹⁰ có thể là cacbonyl, ví dụ nhóm R⁹, R¹⁰ và nitơ cùng nhau không tạo thành imit. Theo các phương án được đặc biệt ưu tiên, mỗi nhóm R⁹ và R¹⁰ (và tùy ý là R^{10'}) độc lập là hydro, alkyl, alkenyl hoặc -(CH₂)_m-R⁸. Theo một số phương án, nhóm amino là bazơ, có nghĩa là dạng proton hóa có giá trị pK_a ≥ 7,00.

Thuật ngữ “amit” và “amido” đã được thừa nhận trong lĩnh vực này dưới dạng nhóm cacbonyl được thế amino và bao gồm gốc có thể được thể hiện bởi công thức chung:

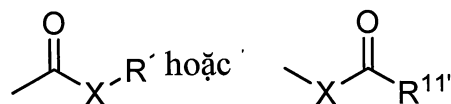


trong đó nhóm R^9 , R^{10} là như đã xác định trên đây. Các phương án được ưu tiên của amit sẽ không bao gồm imit có thể không bền.

Thuật ngữ “aryl” như được sử dụng ở đây bao gồm các nhóm thơm có một vòng được thế hoặc không được thế có 5-, 6- và 7 cạnh trong đó mỗi nguyên tử của vòng đều là cacbon. Thuật ngữ “aryl” còn bao gồm hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề, trong đó ít nhất một trong số các vòng là vòng thơm, ví dụ các vòng có vòng khác có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl. Các nhóm aryl bao gồm benzen, naphtalen, phenanthren, phenol, anilin và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “vòng cacbon” và “carboxyclyl”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ vòng không thơm được thế hoặc không được thế, trong đó mỗi nguyên tử của vòng đều là cacbon. Thuật ngữ “vòng cacbon” và “carboxyclyl” còn bao gồm các hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng có vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề, trong đó ít nhất một trong số các vòng là vòng cacbon, ví dụ, các vòng có vòng khác có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl.

Thuật ngữ “cacbonyl” đã được thừa nhận trong lĩnh vực này và bao gồm các gốc như có thể được thể hiện bằng công thức chung:



trong đó X là liên kết hoặc là oxy hoặc lưu huỳnh và nhóm R^{11} là hydro, alkyl, alkenyl, $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^8$ hoặc muối được dung, R^{11} là hydro, alkyl, alkenyl hoặc $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^8$, trong đó m và R^8 là như đã xác định trên đây. Khi X là oxy và nhóm R^{11} hoặc R^{11} không là hydro, công thức này là “este”. Khi X là oxy và R^{11} là hydro, công thức này là “axit carboxylic”.

Thuật ngữ “heteroaryl” bao gồm các cấu trúc vòng thơm có từ 5 đến 7 cạnh, được thế hoặc không được thế, tốt hơn nếu là vòng có từ 5 đến 6 cạnh, cấu trúc vòng của nó có từ một đến bốn nguyên tử khác loại. Thuật ngữ “heteroaryl” còn bao gồm các hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng có vòng, trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề, trong đó ít nhất một trong số các vòng là vòng dị thơm, ví dụ các vòng có vòng khác có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc

heteroxyclyl. Các nhóm heteroaryl bao gồm, ví dụ pyrol, furan, thiophen, imidazol, oxazol, thiazol, triazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyridazin và pyrimidin và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” như được sử dụng ở đây có nghĩa là nguyên tử của thành phần bất kỳ không phải là cacbon hoặc hydro. Các nguyên tử được ưu tiên là nitơ, oxy, phospho và lưu huỳnh.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “nhóm dị vòng” dùng để chỉ các cấu trúc vòng không thơm có từ 3 đến 10 cạnh, được thế hoặc không được thế, tốt hơn nếu các vòng có từ 3 đến 7 cạnh, cấu trúc vòng của nó có từ một đến bốn nguyên tử khác loại. Các thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “nhóm dị vòng” còn bao gồm các hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng có vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề, trong đó ít nhất một vòng là dị vòng, ví dụ về các vòng có vòng khác có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl. Các nhóm dị vòng bao gồm, ví dụ piperidin, piperazin, pyrrolidin, morpholin, lacton, lactam và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₁₋₆hydroxyalkyl” dùng để chỉ nhóm C₁₋₆alkyl được thế bằng nhóm hydroxy.

Thuật ngữ “polyxyclyl” hoặc “đa vòng” dùng để chỉ hai hoặc nhiều vòng (ví dụ, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl) trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề, ví dụ các vòng là “vòng ngưng tụ”. Mỗi vòng của vòng đa vòng có thể được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ “proteasom” như được sử dụng ở đây có nghĩa là bao gồm các proteasom miễn dịch và cơ định.

Thuật ngữ “gần như tinh khiết” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ dạng đa hình tinh thể có độ tinh khiết lớn hơn 90%, có nghĩa là chứa hợp chất khác bất kỳ, kể cả hợp chất dạng vô định hình tương ứng, với lượng ít hơn 10%. Tốt hơn nếu dạng đa hình tinh thể có độ tinh khiết lớn hơn 95% hoặc thậm chí có độ tinh khiết lớn hơn 98%.

Thuật ngữ “được thế” dùng để chỉ các gốc có các nhóm thế thay thế hydro trên một hoặc nhiều cacbon của khung chính. Cần hiểu rằng thuật ngữ “sự thay thế” hoặc “được thế bằng” có điều kiện tuyệt đối cần thiết là sự thay thế này phải theo hóa trị cho phép của nguyên tử được thế và nhóm thế và sự thay thế này làm cho hợp chất bền, ví dụ không gây ra sự chuyển hóa tự động như bằng cách sắp xếp lại, tạo vòng, loại bỏ, v.v.. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được thế” được hiểu là bao gồm tất cả các nhóm thế

chấp nhận được của hợp chất hữu cơ. Theo nghĩa rộng, các nhóm thế chấp nhận được bao gồm các nhóm thế thơm và không thơm của các hợp chất hữu cơ, không có vòng và có vòng, có nhánh và không có nhánh, vòng cacbon và dị vòng. Các nhóm thế chấp nhận được có thể là một hoặc nhiều hợp chất hữu cơ thích hợp, giống nhau hoặc khác nhau. Theo các mục đích của sáng chế này, các nguyên tử khác loại như nitro có thể có các nhóm thế hydro và/hoặc các nhóm thế chấp nhận được bất kỳ của các hợp chất hữu cơ đã mô tả ở đây thỏa mãn hóa trị của các nguyên tử khác loại. Các nhóm thế có thể bao gồm, ví dụ, halogen, hydroxyl, cacbonyl (ví dụ như carboxyl, alkoxycarbonyl, formyl hoặc axyl), thiocarbonyl (ví dụ thioeste, thioaxetat hoặc thioformat), alkoxyl, phosphoryl, phosphat, phosphonat, phosphinat, amin, amido, amidin, imin, xyano, nitro, azido, sulfhydryl, alkylthio, sulfat, sulfonat, sulfamoyl, sulfonamido, sulfonyl, heteroxycyl, aralkyl hoặc gốc thơm hoặc dị thơm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng chính các gốc được thế trên mạch hydrocacbon có thể được thế, khi thích hợp.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị” của hợp chất đối với phương pháp điều trị cho đối tượng, dùng để chỉ lượng (các) hợp chất trong chế phẩm mà khi được sử dụng làm một phần chế độ liều mong muốn (cho động vật có vú, tốt hơn nếu là người) sẽ làm giảm triệu chứng, cải thiện tình trạng hoặc làm chậm sự khởi phát tình trạng bệnh theo các tiêu chuẩn chấp nhận được về mặt lâm sàng đối với rối loạn hoặc tình trạng bệnh cần được điều trị hoặc mục đích mỹ phẩm, ví dụ với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý có thể áp dụng cho việc điều trị bệnh bất kỳ.

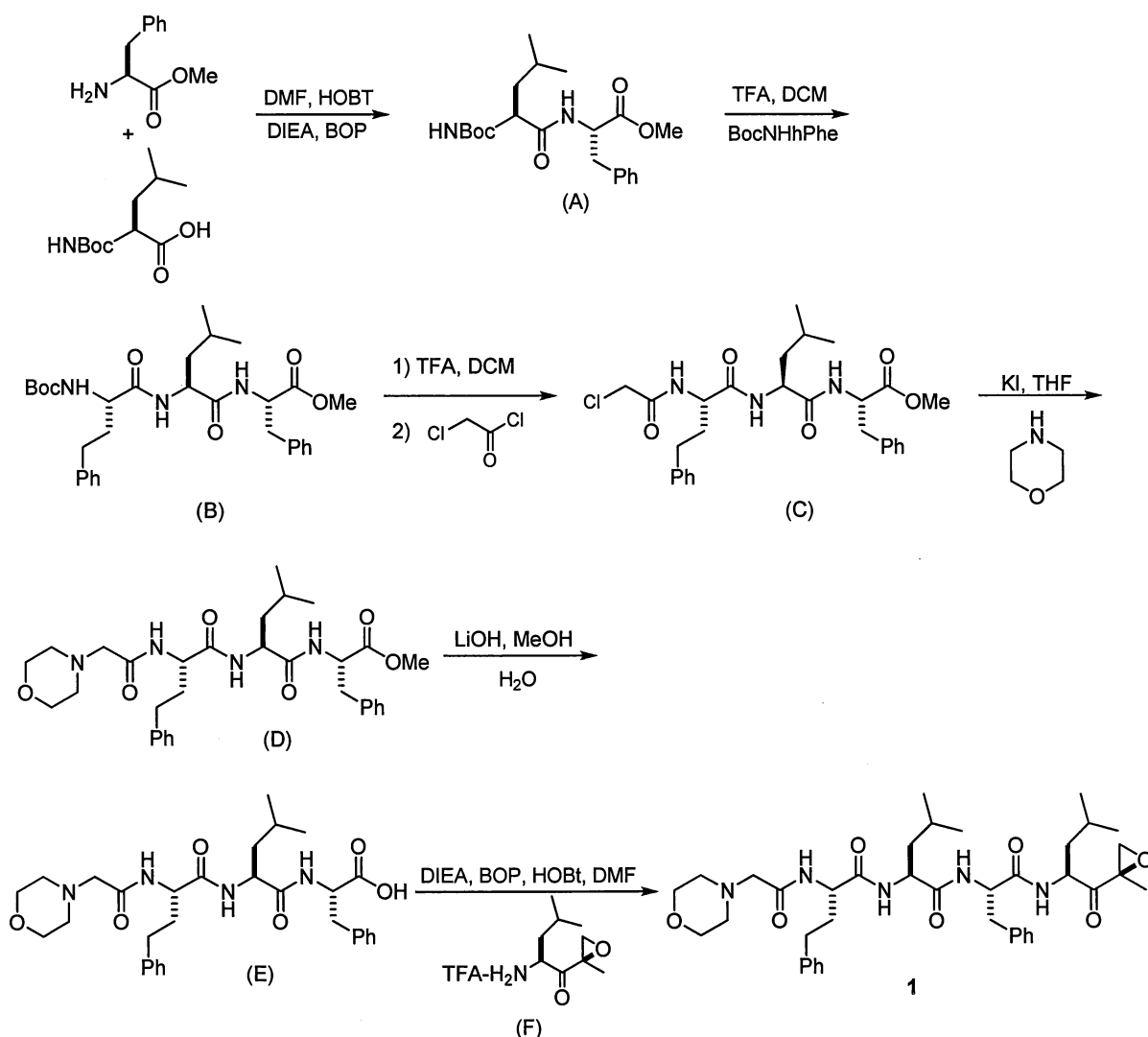
Thuật ngữ “thioete” dùng để chỉ nhóm alkyl, như đã xác định trên đây, được liên kết với gốc lưu huỳnh. Theo các phương án được ưu tiên, “thioete” được thể hiện bởi -S-alkyl. Các nhóm thioete làm đại diện bao gồm metylthio, etylthio và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “việc điều trị” bao gồm việc làm đảo ngược, làm giảm hoặc làm dừng các triệu chứng, dấu hiệu lâm sàng và bệnh lý cơ bản của bệnh theo cách làm cải thiện hoặc làm ổn định bệnh của đối tượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Điều chế hợp chất có công thức 1



Điều chế hợp chất có công thức (B)

Hydroxybenztriazol (HOBT) (10,81g 80,0mmol) và DIEA (200,0mmol, 25,85g 35ml) được thêm vào dung dịch chứa NBoc leuxin (50,0mmol, 11,56g) và este phenylalanin metyl (50,0mmol, 10,78g) trong 500ml DMF. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C trong bể nước đá và benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoni hexaflophosphat (BOP) (80,0mmol, 35,38g) được thêm theo vài lần trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được để trong môi trường argon và khuấy qua đêm. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước muối (1000ml) và chiết bằng EtOAc (5 x 200ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước (10 x 100ml) và nước muối (2 x 150ml) và được làm khô bằng MgSO₄. MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức (A) (18,17g). 50ml dung dịch TFA/DCM 80% đã được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C được cho thêm BocNHLeuPheOMe (45,86mmol, 18,0g). Dung dịch này được khuấy và để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm

để thu được dầu. Sau đó, BocNHhPhe (45,86mmol, 12,81g), DMF (500ml), HOBT (73,37mmol, 9,91g) và DIEA (183,44mmol, 23,70g 32,0ml) được thêm vào dầu này. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C trong bể nước đá và BOP (73,37mmol, 32,45g) được thêm theo vài lần trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được để trong môi trường argon và để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng H₂O (1500ml) và chiết bằng DCM (5 x 300ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng H₂O (6 x 300ml) và nước muối (1 x 300ml) và làm khô bằng MgSO₄. MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng. Sau đó, EtOH (200ml, 95%) được thêm vào chất rắn màu vàng này và hỗn hợp được gia nhiệt đến 65°C để hòa tan toàn bộ các chất rắn. Tiếp đó, dung dịch được thêm vào 1000ml H₂O lạnh và chất kết tủa tạo thành được thu hồi để thu được hợp chất có công thức (B) (21,59g).

Điều chế hợp chất có công thức (C)

Hợp chất có công thức (B) (1,80mmol, 1,0g) được trộn với TFA/DCM (80%) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, khi đó hỗn hợp được cô và cho vào môi trường có độ chân không cao trong thời gian 2 giờ để tạo ra muối TFA của tri-peptit amin. Dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa muối TFA (1,80mmol) trong DMF (10ml) được cho thêm DIEA (3,6mmol, 0,7ml), tiếp đó cho thêm cloaxetyl clorua (2,7mmol, 0,215ml). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy qua đêm trong môi trường nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước muối (15ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 15ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng H₂O (2x15ml) và nước muối (2 x 15ml) và làm khô bằng Na₂SO₄. Na₂SO₄ được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô được tạo huyền phù trong EtOAc và được lọc để thu được hợp chất có công thức (C) (0,640g)

Điều chế hợp chất có công thức (D)

KI (0,019mmol, 0,0032g) và morpholin (0,110mmol, 0,0096g) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất có công thức (C) (0,094mmol, 0,050g) trong THF (10ml) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm trong môi trường nitơ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất thô được hòa tan trong EtOAc (15ml), rửa bằng H₂O (2x10ml) và nước muối (2x10ml) và làm khô bằng MgSO₄. MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức (D).

Điều chế hợp chất có công thức (E)

LiOH (0,94mmol, 0,023g) được cho vào huyền phù chứa hợp chất có công thức (D) (0,094mmol) trong 4ml hỗn hợp chứa MeOH/H₂O theo tỷ lệ 3:1 được làm lạnh đến 0°C. Sau thời gian 12 giờ ở nhiệt độ 5°C, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 20ml NH₄Cl bão hòa và pha loãng tiếp bằng 10ml H₂O. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến mức 3 bằng HCl 1N, được chiết bằng DCM (3 x 15ml) và làm khô bằng MgSO₄. MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức (E).

Điều chế hợp chất có công thức 1

Hợp chất có công thức (E) (0,082mmol, 0,046g), DIEA (0,328mmol, 0,057ml) và HOBT (0,133mmol, 0,018g) được cho vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất có công thức (F) (0,082mmol) trong DMF (2ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C trong bể nước đá và BOP (0,131mmol, 0,058g) được thêm theo vài lần. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong môi trường argon qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H₂O (15ml) và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, NaHCO₃ bão hòa và nước muối và làm khô bằng MgSO₄ khan. MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức 1 (0,034g) (IC₅₀ trên cơ sở proteasom 20S CT-L<100nM; IC₅₀ trên cơ sở tế bào CT-L<100nM).

Ví dụ 2

Hợp chất có công thức 1 (1,0g) đã hòa tan trong metanol (16ml) được gia nhiệt đến 80°C. Sau đó, nước (4ml) được cho thêm từ từ vào và dung dịch trong suốt được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung dịch này được làm quá bão hòa bằng cách làm bay hơi 10ml dung môi bằng không khí nén. Các tinh thể tạo thành được lọc, rửa bằng 8ml hỗn hợp chứa nước đã loại ion-metanol theo tỷ lệ 1:1 và làm khô trong chân không trong thời gian 12 giờ để thu được hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể (0,9g) có điểm nóng chảy bằng 212°C.

Đường cong DSC đặc trưng của mẫu được thể hiện trên Fig.1 khi được ghi lại trên nhiệt lượng kế quét vi phân TA 2920 với tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút.

Ví dụ 3

Hợp chất có công thức 1 (1,0g) đã hòa tan trong axetonitril (17ml) được gia nhiệt đến 80°C. Sau đó, nước (8ml) được thêm từ từ vào và dung dịch trong suốt được để

nguội đến nhiệt độ môi trường và dung dịch này được làm quá bão hòa bằng cách làm bay hơi 10ml dung môi bằng không khí nén. Các tinh thể tạo thành được lọc, rửa bằng 8ml hỗn hợp chứa nước đã loại ion -axetonitril theo tỷ lệ 1:1 và làm khô trong chân không trong thời gian 12 giờ để thu được hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể (0,85g) có điểm nóng chảy bằng 212°C.

Ví dụ 4

Hợp chất có công thức 1 (1,0g) đã hòa tan trong etanol (17ml) được gia nhiệt đến 80°C. Sau đó, nước (5ml) được cho thêm từ từ vào và dung dịch trong suốt được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung dịch này được làm quá bão hòa bằng cách làm bay hơi 15ml dung môi bằng không khí nén. Các tinh thể tạo thành được lọc, rửa bằng 8ml hỗn hợp chứa nước đã loại ion -axetonitril theo tỷ lệ 1:1 và được làm khô trong chân không trong thời gian 12 giờ để thu được hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể (0,82g) có điểm nóng chảy bằng 212°C.

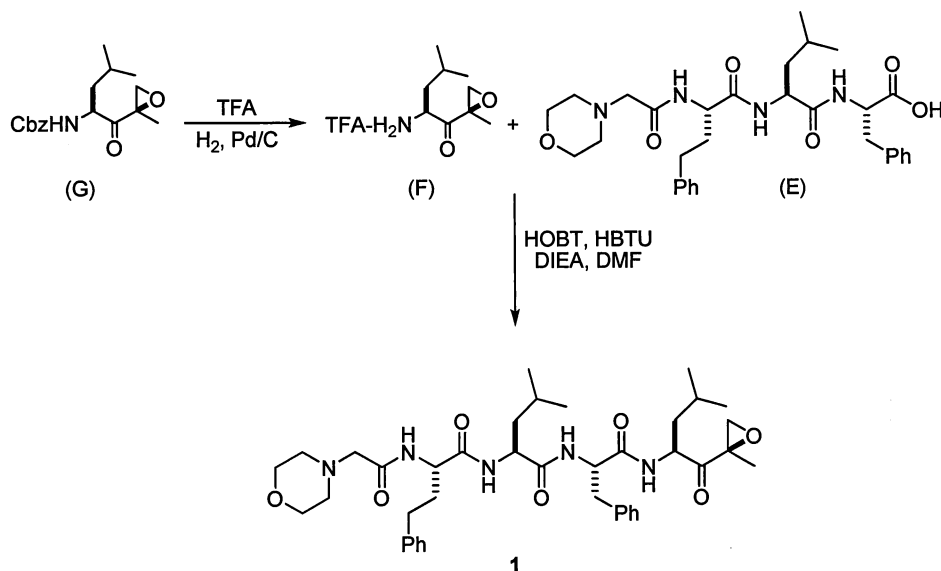
Ví dụ 5

Hợp chất có công thức 1 (1,0g) đã hòa tan trong etyl axetat (30ml) được gia nhiệt đến 80°C. Sau đó, nước (5ml) được cho thêm từ từ vào và dung dịch trong suốt được để nguội đến nhiệt độ môi trường và dung dịch này được làm quá bão hòa bằng cách làm bay hơi 20ml dung môi bằng không khí nén. Các tinh thể tạo thành được lọc, rửa bằng 5ml ethyl axetat và được làm khô trong chân không trong thời gian 12 giờ để thu được hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể (0,60g) có điểm nóng chảy bằng 212 °C.

Ví dụ 6

Hợp chất có công thức 1 (1,0g) đã hòa tan trong etanol (15ml) được gia nhiệt đến 80°C. Sau đó, nước (5ml) được cho thêm từ từ vào và dung dịch trong suốt được để nguội đến nhiệt độ môi trường, dung dịch này được làm quá bão hòa bằng cách làm bay hơi 10ml dung môi bằng không khí nén. Các tinh thể tạo thành được lọc, rửa bằng 10ml hỗn hợp chứa nước đã loại ion -axetonitril theo tỷ lệ 1:1 và được làm khô trong chân không trong thời gian 12 giờ để thu được hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể (0,54g) có điểm nóng chảy bằng 212°C.

Ví dụ 7



Điều chế hợp chất có công thức (F)

Hợp chất có công thức (G) (0,43g) được điều chế theo phương pháp trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2005-0256324 và được thêm vào bình phản ứng cùng với Pd/C (10% trọng lượng, 0,10g), sau đó cho thêm từ từ TFA (35ml). Bình phản ứng được tạo chân không và thổi lại bằng khí hydro ba lần và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro có áp suất 1 at ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Diclometan (25ml) được thêm vào và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Xirô đặc màu vàng tạo thành được làm khô trong môi trường có độ chân không cao đến trọng lượng không đổi. Sau đó, xirô này được chuyển vào bình có dung tích 50ml và rửa bằng 8,5ml dietyl ete để thu được hợp chất có công thức (F) dạng tinh thể (0,33g).

Điều chế hợp chất có công thức 1

Bình phản ứng có dung tích 10ml được nạp hợp chất 1-hydroxybenzotriazol (HOBT, 0,54g) và N,N,N',N'-tetrametyl-O-(1H-benzotriazol-1-yl)uron hexaflorophosphat (HBTU, 1,54g) và được pha loãng đến 50ml bằng DMF. Dung dịch gốc này chứa chất liên kết có nồng độ 0,40 M đối với cả HOBT và HBTU.

Hợp chất có công thức (E) (0,61g), hợp chất có công thức (F) (0,33g) và dung dịch gốc chứa chất liên kết (2,7ml), được thêm vào bình phản ứng có dung tích 10ml và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. Sau đó, DIEA (0,56ml) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch đã lạnh này. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 60 phút và sau đó được tôi bằng cách cho thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa (15ml). Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat (35ml) và các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa bằng

dung dịch natri bicacbonat bão hòa (3 x 15ml), nước muối (2 x 15ml) và làm khô bằng natri sulfat. Natri sulfat được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được xirô đặc, xirô này được làm khô tiếp trong môi trường có độ chân không cao để thu được hợp chất có công thức 1 thô dưới dạng bột (0,59g).

Ví dụ 8

Hợp chất có công thức 1 thô (0,590g) được hòa tan hoàn toàn trong metanol (11ml) bằng cách khuấy và gia nhiệt trong bể dầu (80°C) và nước đã khử ion (17ml) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp này được cấy mầm kết tinh là hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể, khuấy và để bay hơi từ từ trong thời gian 12 giờ đến khoảng 20ml để làm kết tủa hợp chất có công thức 1. Huyền phù được lọc, rửa bằng hỗn hợp chứa nước đã loại ion - metanol (4ml) theo tỷ lệ 1:1 và được làm khô trong chân không trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra hợp chất có công thức 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (0,25g). Bước làm kết tinh được lặp lại thêm hai lần để thu được hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể (0,13g).

Hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể (0,3g) được hòa tan trong isopropanol (15ml) bằng cách khuấy và gia nhiệt trong bể dầu (80°C). Dung dịch này được cô dưới áp suất giảm để làm giảm thể tích đến 5ml. Nước đã loại ion (20ml) được thêm nhanh vào và huyền phù tạo thành được khuấy mạnh trong thời gian 1 giờ. Chất kết tủa như thủy tinh được lọc, rửa bằng nước đã loại ion (25ml) và được làm khô để thu được hợp chất có công thức 1 dạng vô định hình (0,3g).

Đường cong DSC đặc trưng của mẫu vô định hình được thể hiện trên Fig.7 được ghi lại trên nhiệt lượng kế quét vi phân TA 2920 với tốc độ gia nhiệt là 1°C/phút đối với dạng vô định hình của hợp chất có công thức 1.

Nhiều xạ đồ bột tia X (XRDP) đặc trưng của bột vô định hình được thể hiện trên Fig.8 và được ghi trên thiết bị Shimadzu XRD-6000 sử dụng bức xạ Cu K α [điện áp và cường độ dòng điện được đặt ở 40 kV và 40 mA tương ứng; góc phân kỳ và khe tán xạ được đặt ở 1° và khe nhận được đặt ở 0,15 mm; Bộ phát hiện nhấp nháy chứa NaI được sử dụng để phát hiện bức xạ nhiễu xạ; quét liên tục ở tốc độ quét 3°/phút (0,4 giây/bậc 0,02°) với góc θ -2 θ nằm trong khoảng từ 2,5 đến 40° 2 θ ; các mẫu được cho vào cốc nhôm có gắn silic; và các số liệu được thu thập và phân tích bằng cách sử dụng thiết bị XRD-6100/7000 v.5.0].

Ví dụ 9

Điều chế hợp chất có công thức (F)

Bình phản ứng được nạp hợp chất có công thức (G) và etyl axetat (400ml) và dung dịch này được làm lạnh trong bể nước đá trong 15 phút kèm theo khuấy. Axit trifloaxetic (200ml) được cho thêm nhỏ giọt vào, duy trì nhiệt độ bên trong ở mức thấp hơn 10°C . Pd/C (3,6g) được thêm vào theo một lần và bình phản ứng được thổi trong môi trường có độ chân không cao và được nạp lại hydro ba lần. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và phần nước lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm thành dầu màu cam đặc, dầu này được lắc nhẹ với 170ml dietyl ete. Khi bình phản ứng được lắc, các tinh thể mịn được tạo ra. Bình này được để yên ở nhiệt độ trong phòng và quá trình kết tinh nhanh được diễn ra. Sau thời gian 1 giờ ở nhiệt độ môi trường, bình phản ứng được đậy nắp chặt và cho vào máy làm lạnh qua đêm (nhiệt độ $< -5^{\circ}\text{C}$). Chất rắn dạng tinh thể tạo thành được lọc và rửa bằng etyl ete được làm lạnh bằng nước đá (50ml) và làm khô trong môi trường có độ chân không cao, thu được hợp chất có công thức (F) dưới dạng các tinh thể màu trắng mịn (14,1g; điểm nóng chảy: 137°C).

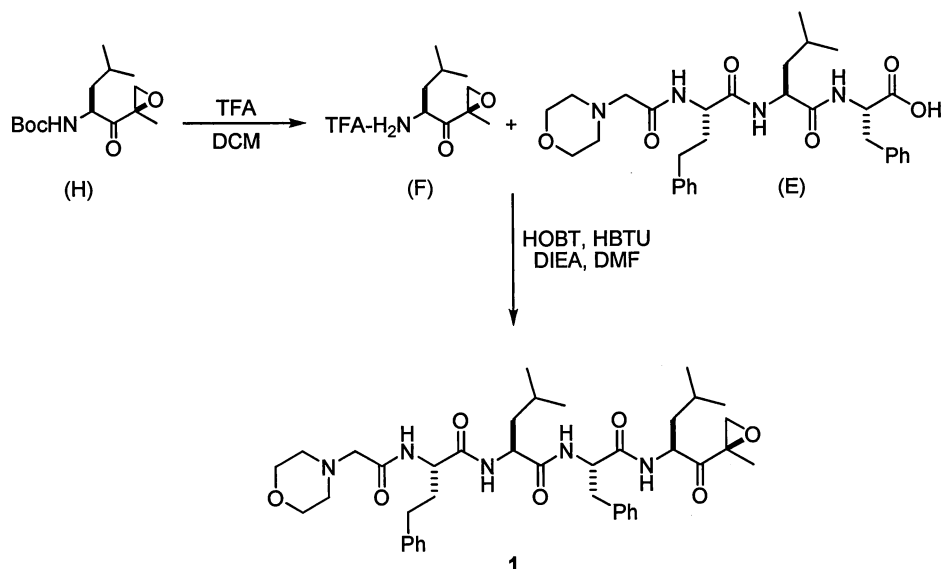
Điều chế hợp chất có công thức 1

Bình phản ứng được nạp hợp chất có công thức (F) (10g), hợp chất có công thức (E) (15,3g), HBTU (15,3g), HOBt (5,5g) và DMF (300ml). Hỗn hợp này được khuấy mạnh cho đến khi hòa tan và được cho vào bể NaCl/nước đá (-5°C). Sau thời gian 15 phút, DIEA (7,1ml) được cho thêm nhỏ giọt trong thời gian ít hơn 10 phút, duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn -3°C . Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bể nêu trên trong thời gian 1 giờ và được tôi bằng cách cho thêm dung dịch NaHCO_3 bão hòa (200ml). Huyền phù đặc được chiết bằng etyl axetat (1,5 l) và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2 x 300ml) và dung dịch NaCl bão hòa (200ml) và sau đó làm khô bằng MgSO_4 .

Lớp hữu cơ được cô đến khoảng 50ml dưới áp suất giảm và metyletyl keton (200ml) được thêm vào và dung dịch này lại được cô đến khoảng 50ml. Metyletyl keton (125ml) lại được thêm vào và dung dịch thu được được khuấy trong bể dầu (80°C) cho đến khi trong suốt. Sau đó, dung dịch này được để nguội và được cấy mầm kết tinh là hợp chất có công thức 1 tinh khiết dạng tinh thể. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 25°C và sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ 0°C . Chất kết tủa rắn màu trắng được lọc và rửa bằng metyletyl keton được làm lạnh bằng nước đá (300ml) để thu

được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được làm khô trong môi trường có độ chân không cao ở nhiệt độ môi trường đến khi trọng lượng không đổi để thu được 13,5g hợp chất có công thức 1 dạng tinh khiết.

Ví dụ 10



Điều chế hợp chất có công thức (F)

Bình phản ứng được nạp hợp chất có công thức (H) (100g) [xem tài liệu: Bioorg. Med. Chem. Letter 1999, 9, 2283-88] và diclometan (300ml) trong môi trường nitơ và dung dịch này được làm lạnh trong bể nước đá đến nhiệt độ 0-5°C. Axit trifloaxetic (136,9ml) được cho thêm nhỏ giọt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 0-10°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được lấy ra khỏi bể nước đá và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Tiếp đó, metyl tert-butyl ete (300ml) được thêm vào và 400ml dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sau đó, MTBE (200ml) được thêm vào qua phễu bổ sung và dung dịch này được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ 20°C, tiếp đó heptan (1000ml) được thêm vào trong 10 phút và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0-5°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và sau đó các chất rắn được lọc, rửa bằng heptan lạnh (0-5°C, 3 x 100ml) và làm khô trong môi trường có độ chân không cao đến trọng lượng không đổi để thu được 90,69g hợp chất có công thức (F) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Điều chế hợp chất có công thức 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức (F) (137,53g) trong DMF (900ml) được làm lạnh trong bể NaCl/nước đá đến nhiệt độ -2°C. HBTU (138,06g), HOBT (55,90g),

hợp chất có công thức (F) (90,00g) và sau đó DMF được làm lạnh bằng nước đá (180ml) được thêm vào dung dịch, tiếp đó cho thêm DIEA tinh khiết (67,19g 509,66mmol) qua phễu nhỏ giọt với tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì ở $\sim 0^{\circ}\text{C}$. Sau thời gian 2 giờ, isopropyletylamin tinh khiết (24,0g) được thêm vào qua phễu nhỏ giọt. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C cho đến khi mức độ chuyển hóa $>99\%$. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được chuyển từng phần vào phễu nhỏ giọt và cho thêm từ từ vào dung dịch NaHCO_3 nửa bão hòa được làm lạnh bằng nước đá (3,6 l) (nhiệt độ bên trong được duy trì ở 20°C). Huyền phù đặc tạo thành được khuấy bằng thiết bị khuấy cơ học trong 30 phút và sau đó các chất rắn được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước đá lạnh (2 x 1350ml). Tiếp đó, các chất rắn được hòa tan trong diclometan (2,7 l) và pha hữu cơ được chiết bằng nước (các phần 2700ml) cho đến khi tỷ lệ % diện tích tương đối của HOBt/HBTU là $<15\%$ theo phương pháp HPLC (200 μl dung dịch mẫu HPLC). Pha hữu cơ được lọc qua nút natri sulfat và sau đó được lọc tiếp qua tấm than hoạt tính.

Pha hữu cơ được cô dưới áp suất giảm và metyletyl keton (1350ml) được thêm vào và dung dịch này lại được cô dưới áp suất giảm. Tiếp đó, metyletyl keton (1350ml) được thêm vào và dung dịch này lại được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch cô tạo thành được làm lạnh đến 0°C cho đến khi tạo ra các chất rắn; sau đó, hỗn hợp này được gia nhiệt đến 75°C khi metyletyl keton bổ sung được thêm vào (khoảng 750ml) cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Dung dịch này được làm nguội đến 65°C và được cấy mầm kết tinh và dung dịch/huyền phù đặc tạo thành được làm nguội với tốc độ $0,5^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ đến 20°C (tốc độ khuấy 60-70 vòng/phút). Huyền phù đặc được khuấy trong thời gian ít nhất là 5 giờ ở nhiệt độ 20°C để làm kết tinh hoàn toàn. Các chất rắn được lọc bỏ và rửa bằng metyletyl keton được làm lạnh bằng nước đá (720ml) và bánh lọc được làm khô dưới dòng nitơ trong thời gian 1 giờ. Các chất rắn được chuyển vào bình phản ứng có đáy tròn và làm khô dưới áp suất giảm đến trọng lượng không đổi để thu được 116g hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể.

Ví dụ 11

Metanol (200ml) được thêm vào hợp chất có công thức 1 dạng thô và hỗn hợp này được cô đến 100ml. Thêm tiếp metanol (275ml) vào, cùng với nước đã khử ion (75ml) và hỗn hợp này được cô đến 400ml. Tiếp đó, dung dịch trong suốt được cấy mầm kết tinh là hợp chất có công thức 1 tinh khiết dạng tinh thể, được khuấy và để bay hơi từ từ trong dòng không khí nén đến 200ml. Chất rắn màu hơi vàng tạo thành được rửa bằng nước đã

loại ion (400ml) và hỗn hợp chứa nước đã loại ion-metanol theo tỷ lệ 1:1 (300ml) cho đến khi trở thành màu trắng và phần nước lọc trở thành trong suốt. Sau đó, hợp chất có công thức 1 được làm khô trong chân không trong thời gian 12 giờ.

Hợp chất có công thức 1 tạo thành (17,3g) được hòa tan hoàn toàn trong metanol (275ml) bằng cách khuấy và gia nhiệt trong bể dầu (bể được điều chỉnh ở 85°C; nhiệt độ của hỗn hợp thấp hơn 65°C). Nước đã loại ion (75ml) được cho thêm nhỏ giọt trong 15 phút và hỗn hợp trong suốt được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Các tinh thể mầm của hợp chất có công thức 1 được thêm vào dung dịch đã khuấy và hỗn hợp này được để cô dần dần trong dòng không khí nén đến khoảng 250ml trong thời gian 9 giờ. Sau đó, các tinh thể được lọc và rửa bằng hỗn hợp chứa nước đã loại ion-metanol theo tỷ lệ 1:1 (300ml). Chất rắn màu trắng được làm khô trong chân không trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ 22°C để thu được hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể (14,0g).

Ví dụ 12

Hợp chất có công thức 1 dạng thô (12,1g) được hòa tan hoàn toàn trong metanol (50ml) bằng cách khuấy và gia nhiệt trong bể dầu (bể được điều chỉnh ở nhiệt độ 85 °C; nhiệt độ của hỗn hợp thấp hơn 65°C). Dung dịch trong suốt được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và các tinh thể mầm là hợp chất có công thức 1 được thêm vào dung dịch. Hỗn hợp này được để kết tinh trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn tạo thành được rửa bằng hỗn hợp chứa nước đã loại ion-metanol theo tỷ lệ 1:1 (500ml), được lọc và làm khô trong chân không trong thời gian 12 giờ để thu được hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể (9,4g).

Ví dụ 13

Điều chế hợp chất có công thức (F)

Bình phản ứng được nạp hợp chất có công thức (H) (1g) và etyl axetat (20ml) và dung dịch này được làm lạnh trong bể nước đá trong 15 phút kèm theo khuấy. Tiếp đó, axit trifloaxetic (10ml) được cho thêm nhỏ giọt vào, trong khi duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn 3°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong thời gian 2 giờ nữa. Sau đó, dung dịch này được làm bay hơi dưới áp suất giảm thành dầu đặc không màu. Hỗn hợp thô này được lắc nhẹ với 10ml dietyl ete và khi dung dịch được lắc, các tinh thể mịn được tạo ra. Sau 30 phút ở nhiệt độ môi trường, bình phản ứng được đậy nắp chặt và cho vào

máy làm lạnh qua đêm. Chất rắn dạng tinh thể tạo thành được lọc và rửa bằng dietyl ete được làm lạnh bằng nước đá và sau đó được làm khô trong môi trường có độ chân không cao đến trọng lượng không đổi để thu được các tinh thể mịn màu trắng của hợp chất có công thức (F) (670 mg).

Ví dụ 14

Điều chế hợp chất có công thức 1

Hợp chất có công thức (E) (14,2g), HBTU (14,3g), HOBT (5,1g) và DMF (300ml), được thêm vào hợp chất có công thức (F) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng để hòa tan hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong bể nước đá trong 15 phút và DIEA (32ml) được thêm vào trong 15 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn 10°C. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ trước khi nó được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (200ml). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (1,5l) và lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (2 x 300ml) và nước đã loại ion (1 x 200ml). Phần nước rửa kết hợp được chiết bằng etyl axetat (200ml) và các lớp hữu cơ được kết hợp (1,7 l).

Các lớp hữu cơ kết hợp (1,7 l) được cô dưới áp suất giảm đến 100ml, sau đó cho thêm metanol (200ml) và hỗn hợp này lại được cô đến 100ml. Cho thêm tiếp metanol (200ml), nước đã loại ion (75ml) được cho thêm từ từ kèm theo khuấy và hỗn hợp này được cô đến 300ml. Dung dịch trong suốt được cấy mầm kết tinh là hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể, được khuấy và cô từ từ trong dòng không khí nén đến khoảng 200ml. Chất rắn màu trắng ngà được rửa cho đến khi chất rắn này trở thành màu trắng và phần nước lọc trở thành trong suốt bằng hỗn hợp chứa nước đã loại ion-metanol theo tỷ lệ 4:1 (2 l) và hỗn hợp chứa nước đã loại ion-metanol theo tỷ lệ 1:1 (500ml). Chất rắn tạo thành được làm khô trong chân không trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ 22°C để thu được hợp chất có công thức 1 (16,8g).

Hợp chất có công thức 1 được hòa tan hoàn toàn trong etanol (200ml) bằng cách khuấy và gia nhiệt trong bể dầu (bể được điều chỉnh ở nhiệt độ 85°C; nhiệt độ của hỗn hợp thấp hơn 65°C). Dung dịch trong suốt được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và các tinh thể mầm của hợp chất có công thức 1 được thêm vào dung dịch đã khuấy và hỗn hợp này được thổi bằng không khí và để kết tinh. Sau đó, hỗn hợp này được lọc, rửa bằng hỗn hợp chứa nước đã loại ion -axetonitril theo tỷ lệ 1:1(200ml) và được làm khô trong chân không trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng để thu được 10,2g hợp chất có công

thức 1 dạng tinh thể.

Ví dụ 15

Điều chế hợp chất có công thức (F)

Bình phản ứng có dung tích 500ml được lắp máy khuấy cơ học, cặp nhiệt điện, bể làm lạnh. Hợp chất có công thức (G) (12,5g) được hòa tan trong etyl axetat (125ml) và dung dịch trong suốt được làm lạnh đến nhiệt độ 0-5°C, sau đó cho thêm từ từ axit trifloaxetic (375ml) sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì ở mức dưới 10°C. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, Pd 5%/C (1,25g) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được để trong môi trường hydro trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua sợi thủy tinh và rửa bằng etyl axetat (50ml). Tiếp đó, phần nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu màu vàng. MTBE (50ml) được thêm vào dầu này và được làm đồng bay hơi với dầu màu vàng ở nhiệt độ 25°C. MTBE (60ml) được thêm tiếp vào và hỗn hợp này được làm lạnh đến -10°C và khuấy trong 60 phút. Sau đó, heptan (120ml) được cho thêm từ từ vào hỗn hợp đã khuấy và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ -10°C trong 15 phút nữa. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc và các tinh thể được rửa bằng heptan (2 x 40ml) và làm khô trong môi trường có độ chân không cao ở nhiệt độ trong phòng (22°C) đến trọng lượng không đổi (10,1g).

Điều chế hợp chất có công thức 1

Bình phản ứng có lắp thiết bị khuấy cơ học, cặp nhiệt điện, bể làm lạnh, ống nạp nitơ và ống làm khô được nạp DMF, hợp chất có công thức (F) (133,9g), hợp chất có công thức (E) (241,8g), HBTU (242,8g) và HOBT (86,5g) và hỗn hợp này được khuấy và làm lạnh đến nhiệt độ 0-5°C. Sau đó, DIEA (156ml) được cho thêm từ từ vào trong thời gian ít nhất là 30 phút, trong khi duy trì nhiệt độ bên trong trong khoảng 0-5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0-5°C trong thời gian 1 giờ và sau đó được rót vào dung dịch bão hòa được khuấy mạnh chứa natri bicacbonat (3630ml) và etyl axetat (900ml). Etyl axetat (2000ml) được thêm tiếp vào để chiết sản phẩm và lớp hữu cơ được tách ra. Sau đó, lớp nước được chiết bằng etyl axetat (1930ml). Các pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (2420ml) và nước muối (2420ml), làm khô bằng magie sulfat (360g), lọc qua sợi thủy tinh và rửa bằng etyl axetat (2 x 360ml).

Dung dịch tạo thành được cô đến trạng thái bán rắn dưới áp suất giảm và metanol (725ml) được thêm vào và làm đồng bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất có

công thức 1 dạng bán rắn. Sản phẩm thô này được hòa tan trong metanol (5320ml) và dung dịch tạo thành được khuấy trong khi nước (2130ml) được thêm vào trong 20 phút. Khi cho thêm nước xong, khoảng 0,3g hạt tinh thể tinh khiết được thêm vào và dung dịch metanol/nước được khuấy trong thời gian 3 giờ. Chất rắn màu trắng dạng tinh thể tạo thành được tách bằng cách lọc và sản phẩm màu trắng dạng tinh thể mịn được rửa bằng dung dịch metanol/nước (theo tỷ lệ 1:1, 1200ml). Chất rắn tạo thành được rửa bằng dung dịch metanol/nước (tỷ lệ 1:1, 1200ml) và sản phẩm dạng tinh thể được rót vào khay làm khô và được làm khô đến trọng lượng không đổi trong môi trường có độ chân không cao ở nhiệt độ 27°C dưới dòng nitơ để thu được hợp chất có công thức 1 dạng tinh thể (230g).

Ví dụ 16

Điều chế hợp chất có công thức (F)

Bình đáy tròn có 3 cổ, dung tích 100ml được nạp hợp chất có công thức (G) (5g) và diclometan (15ml). Hỗn hợp này được khuấy cho đến khi các chất rắn được hòa tan hết và sau đó cho vào bể nước đá. Sau 20 phút, nhiệt độ bên trong đạt đến 0,6°C và axit trifloaxetic được cho thêm nhỏ giọt trong 5 phút. Sau khi cho thêm xong, bình phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau thời gian 2 giờ, MTBE được cho thêm vào bình này (35ml) và hỗn hợp được làm lạnh trong bể nước đá, trong đó hợp chất có công thức (F) bắt đầu kết tinh trong khi làm lạnh. Sau đó, heptan (65ml) được cho thêm nhỏ giọt vào bình phản ứng trong 15 phút và bình này được để trong máy làm lạnh (-5°C). Sau thời gian 1 giờ, sản phẩm dạng rắn màu trắng được thu hồi và rửa bằng heptan (10ml) để thu được 4,57g hợp chất có công thức (F).

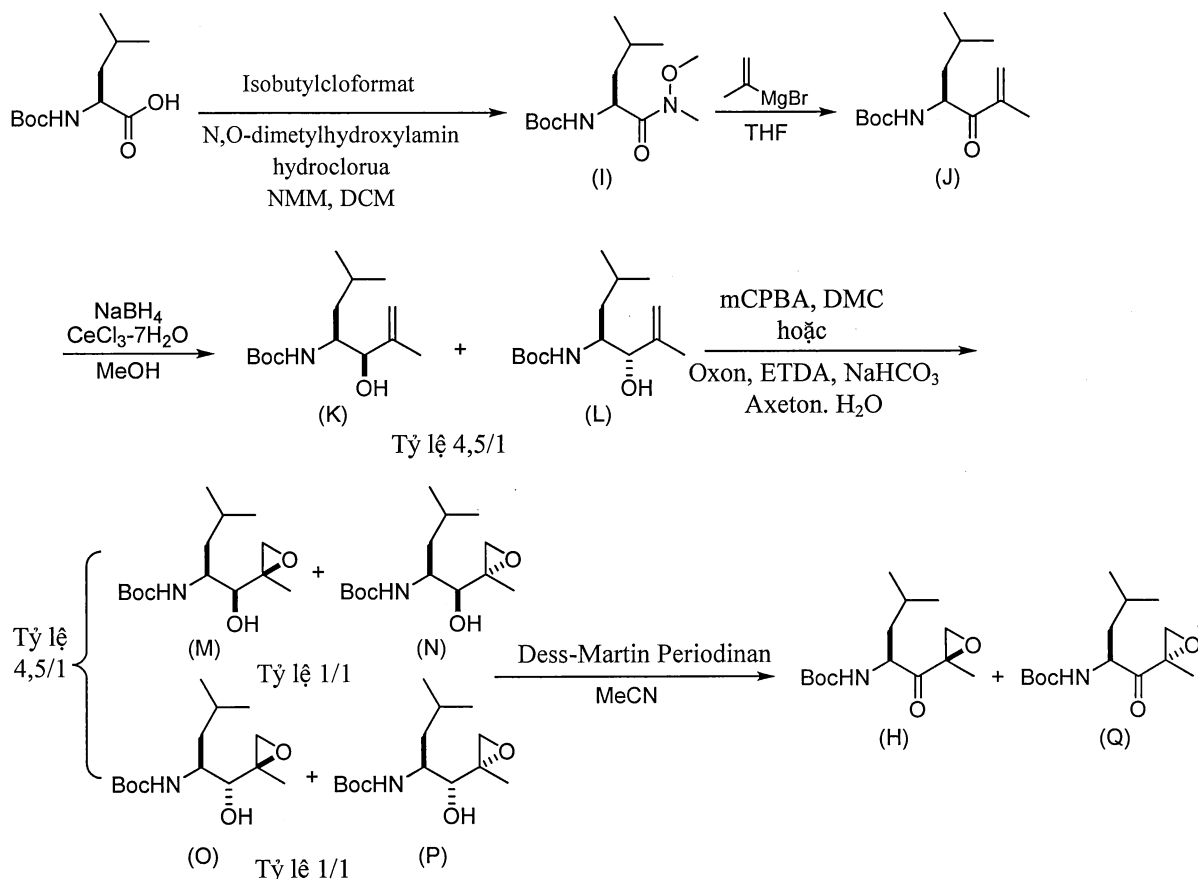
Ví dụ 17

Điều chế muối xitrat của hợp chất có công thức 1

Hợp chất có công thức 1 (10g) và axit xitric (2,7g) được hòa tan trong THF (75ml) và axetonitril (50ml). Tiếp đó, dung dịch này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, khi đó chất kết tủa màu trắng được tạo ra. Sau đó, bình này được làm lạnh đến -10°C và khuấy qua đêm. Các chất rắn được lọc và rửa bằng 100ml axetonitril để thu được 11,52g muối xitrat của hợp chất có công thức 1.

Ví dụ 18

Điều chế hợp chất có công thức (H) và (Q)



Điều chế hợp chất có công thức (I)

Huyền phù chứa hợp chất dimethyl hydroxylamin hydroclorua (10,53g 108mmol) trong DCM (270ml) trong môi trường argon được khuấy mạnh trong thời gian 0,5 giờ, sau đó cho thêm TEA (10,92g 14,75ml, 108mmol) qua phễu bổ sung. Dung dịch chứa Boc-Leuxin-OH (25,0g 108mmol) trong DCM (270ml) được làm lạnh đến 0°C , sau đó cho thêm nhỏ giọt isobutylchloroformate (14,73g 13,98ml, 108mmol) qua phễu bổ sung. Hỗn hợp này được làm lạnh tiếp đến -20°C và NMM (10,92g 11,87ml, 108mmol) được thêm vào qua phễu bổ sung với tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì thấp hơn -10°C . Sau khi khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ -20°C , dung dịch dimethylhydroxylamin đã điều chế từ trước được thêm vào qua ống bằng Teflon có lòng ống rộng. Hỗn hợp phản ứng được lấy ra khỏi bể làm lạnh và để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (100ml) và khuấy trong 15 phút. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng HCl 1N (4 x 150ml), nước (1 x 150ml), NaHCO_3 bão hòa (2 x 100ml), nước muối (1 x 250ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 . Na_2SO_4 được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức (I) (28,05g 102mmol).

Điều chế hợp chất có công thức (J)

Dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa hợp chất có công thức (I) (10,0g 36,4mmol) trong 100ml THF khô, trong môi trường argon được cho thêm nhỏ giọt isopropenyl magie bromua (364ml, 182mmol, 5,0 đương lượng, dung dịch 0,5M trong THF) bằng cách sử dụng phễu bổ sung. Tốc độ cho thêm được điều chỉnh sao cho nhiệt độ hỗn hợp phản ứng bên trong được duy trì ở mức dưới 5°C. Sau thời gian 6 giờ, hỗn hợp này được rót vào 250ml NH₄Cl bão hòa và 500ml nước đá uớt. Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp trở thành trong suốt và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất thô được pha loãng bằng EtOAc (200ml). Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 150ml), các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước (2 x 150ml), nước muối (2 x 150ml) và làm khô bằng MgSO₄. MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (hỗn hợp hexan/ EtOAc theo tỷ lệ 15:1) thu được hợp chất có công thức (J) dưới dạng chất rắn (7,5g 29,37mmol).

Điều chế hợp chất có công thức (K) và (L)

Dung dịch ở nhiệt độ 0°C chứa hợp chất có công thức (J) (5,0g 19,58mmol) trong 200ml MeOH được cho thêm CeCl₃·7H₂O (8,75g 23,50mmol). Dung dịch này được khuấy trong môi trường argon cho đến khi CeCl₃·7H₂O được hòa tan hoàn toàn. Dung dịch thu được được cho thêm NaBH₄ (0,88g 23,50mmol) theo 10 lần trong 2 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường argon ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp thu được được tôi ở nhiệt độ 0°C bằng khoảng 2,5ml HOAc băng và sau 30 phút khuấy tiếp ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp này trở thành trong suốt. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và dầu tạo thành được hòa tan trong EtOAc (200ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 x 100ml), nước muối (2 x 100ml) và làm khô bằng MgSO₄. MgSO₄ được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất có công thức (K) và (L) dưới dạng chất rắn màu trắng giống như sáp (4,75g 18,5mmol). Tỷ lệ chất đồng phân không đối quang là 4,5:1 khi được xác định theo phương pháp HPLC.

Điều chế các hợp chất có công thức (M), (N), (O) và (P)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức (K) và (L) (0,025g 0,097mmol) trong DCM (1ml) được cho thêm mCPBA (0,018g 0,107mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, khi đó hỗn hợp được pha loãng bằng NaHCO₃ bão hòa (5ml).

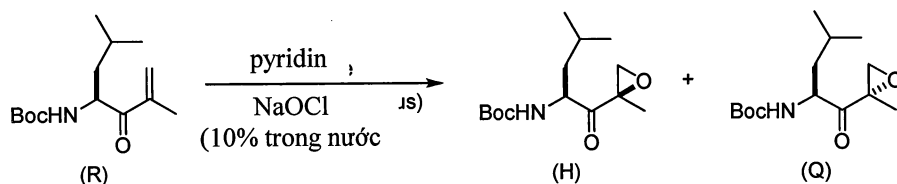
Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 2ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước (2 x 5ml), nước muối (2 x 5ml) và làm khô bằng MgSO_4 . MgSO_4 được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dầu.

Điều chế hợp chất có công thức (H) và (Q)

Dung dịch chứa Dess-Martin Periodinan (0,023g 0,055mmol) trong 1ml MeCN ở nhiệt độ 5°C được cho thêm hỗn hợp chứa hợp chất (M), (N), (O) và (P) (0,010g 0,037mmol) dưới dạng dung dịch trong MeCN (1ml). Hỗn hợp này được cho vào môi trường argon và để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy qua đêm. Khi khuấy xong, chất kết tủa màu trắng được tạo ra và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong bể nước đá và pha loãng bằng 2ml NaHCO₃ bão hòa. Hỗn hợp này được pha loãng bằng 10ml EtOAc và các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc qua nút xelit. Hỗn hợp thu được được chuyển vào phễu tách và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 5ml) và các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước (3 x 5ml) và nước muối (1 x 10ml) và sau đó làm khô bằng Na₂SO₄. Na₂SO₄ được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (H) và (Q) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Ví dụ 19

Điều chế hợp chất có công thức (H) và (Q) theo cách khác

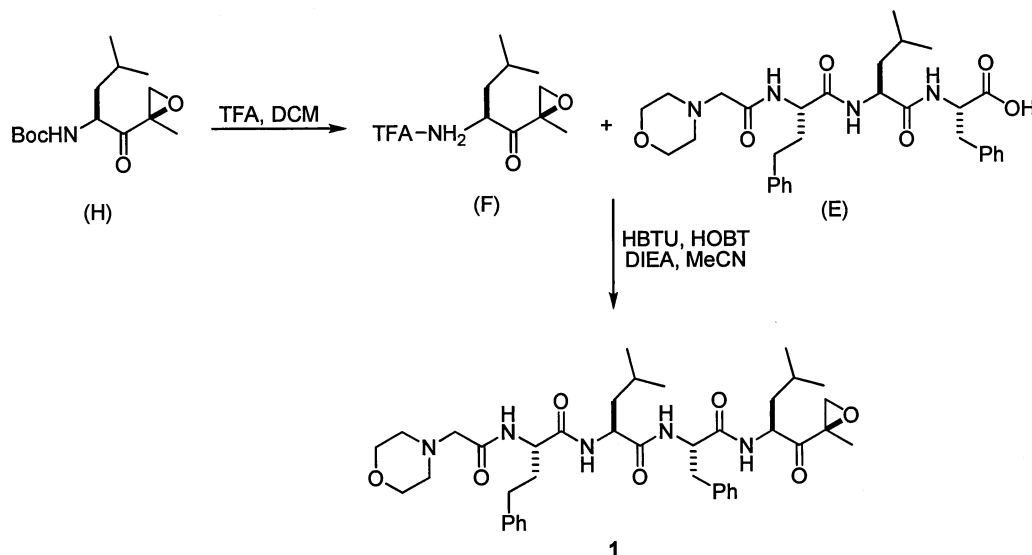


Dung dịch ở nhiệt độ -5°C chứa hợp chất có công thức (R) ($0,200\text{g } 0,78\text{mmol}$) trong pyridin (3ml) được cho thêm nhỏ giọt dung dịch NaOCl 10% trong nước ($1,5\text{ml}$) với tốc độ sao cho nhiệt độ phản ứng bên trong được duy trì ở mức dưới -4°C . Sau khi cho thêm NaOCl xong, bình phản ứng được cho vào bể nước đá ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong thời gian 2 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (10ml), rửa bằng nước ($2 \times 10\text{ml}$), nước muối ($2 \times 10\text{ml}$) và làm khô bằng Na_2SO_4 . Na_2SO_4 được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp thô chứa hợp chất có công thức (H) và (Q). Tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (hỗn hợp hexan/ EtOAc theo tỷ lệ 20:1) để thu được hợp chất có công thức (H) dưới dạng dầu.

(0,059g 0,216mmol) và hợp chất có công thức (Q) dưới dạng chất rắn (0,023g 0,085mmol).

Ví dụ 20

Điều chế hợp chất có công thức 1



Điều chế hợp chất có công thức (F)

Bình phản ứng đáy tròn có dung tích 10ml được cho thêm hợp chất có công thức (H) (0,050g 0,18mmol) và DCM (0,80ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và TFA tinh khiết (0,20ml) được cho thêm nhỏ giọt vào. Sau khi việc cho thêm TFA kết thúc, bình phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và dầu tạo thành được ép suất bằng DCM (2ml x 2) và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm.

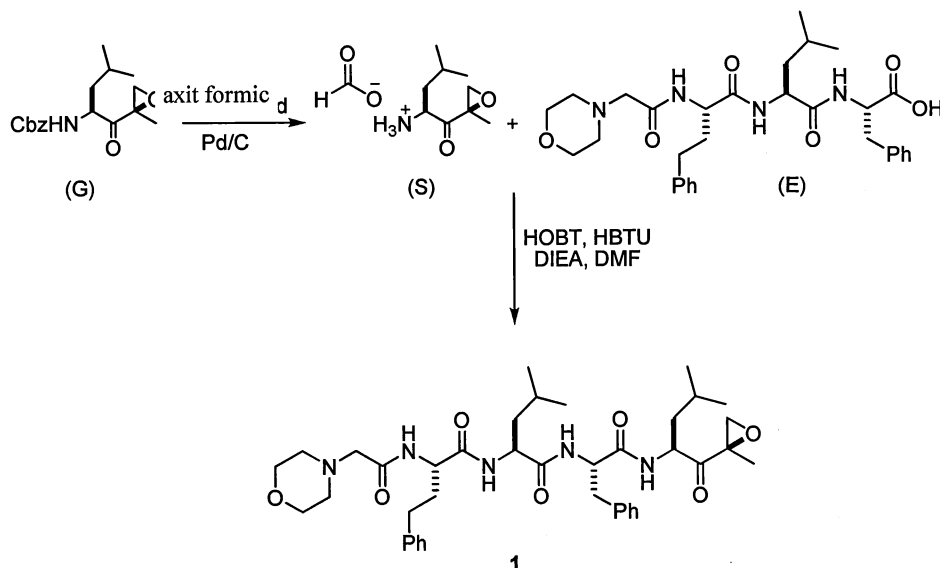
Điều chế hợp chất có công thức 1

Bình đáy tròn có dung tích 10ml chứa hợp chất có công thức (F) được cho thêm hợp chất có công thức (E) (0,085g 0,15mmol), MeCN (2,0ml), HOBT (0,031g 0,23mmol) và HBTU (0,087g 0,23mmol) và hỗn hợp thu được được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được cho thêm từ từ DIEA (0,077g 0,104ml, 0,6mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ trước khi tôi bằng NaHCO₃ bão hòa (5ml). Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (15ml) và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (3 x 5ml), nước muối (2 x 5ml) và làm khô bằng Na₂SO₄. Na₂SO₄ được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dầu đặc. Bình phản ứng chứa dầu này được cho thêm DCM (1ml)

và cho vào môi trường có độ chân không cao trong khi lắc để thu được hợp chất có công thức 1 (0,100g 0,14mmol) dưới dạng bột.

Ví dụ 21

Điều chế hợp chất có công thức 1



Điều chế hợp chất có công thức (S) theo cách khác

Bình đáy tròn có dung tích 10ml được cho thêm hợp chất có công thức (G) (0,055g, 0,18mmol), axit formic (2ml) và Pd/C (5% trọng lượng, 0,05g). Khi quá trình loại nhóm bảo vệ đường như kết thúc theo phương pháp sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography: TLC) và sắc ký lỏng phổ khối (Liquid chromatography-mass spectrometry: LCMS), các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Dầu được ép xuất bằng DCM (2ml x 2) và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm.

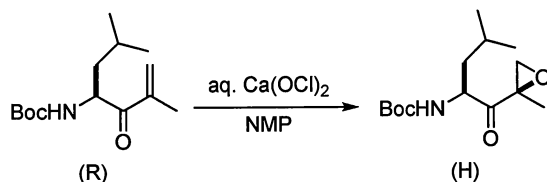
Điều chế hợp chất có công thức 1

Bình đáy tròn có dung tích 10ml chứa hợp chất có công thức (S) được cho thêm hợp chất có công thức (E) (0,085g 0,15mmol), MeCN (2,0ml), HOBT (0,031g 0,23mmol), HBTU (0,087g 0,23mmol) và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được cho thêm từ từ DIEA (0,077g 0,104ml, 0,6mmol). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 60 phút và được tôi bằng cách cho thêm NaHCO₃ bão hòa (5ml). Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng EtOAc (15ml) và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (3 x 5ml), nước muối (2 x 5ml) và làm khô bằng Na₂SO₄. Na₂SO₄ được loại bỏ bằng cách lọc và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được dầu đặc. Bình phản ứng chứa dầu được cho thêm DCM

(1ml) và hỗn hợp này được để trong môi trường có độ chân không cao trong khi lắc để thu được hợp chất có công thức 1 dưới dạng bột.

Ví dụ 22

Điều chế hợp chất có công thức (H)



Nước (214ml) được cho vào bình phản ứng có ba cổ có lắp thiết bị khuấy cơ học, phễu bổ sung và cặp nhiệt điện có bộ phận hiển thị và bình này được làm lạnh để nhiệt độ bên trong từ -5 đến 0°C. Tiếp đó, canxi hypoclorit dạng rắn (107g 748mmol) được cho thêm trong khoảng 5 phút, trong khi nhiệt độ của hỗn hợp được duy trì trong khoảng từ -5°C đến 0°C. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ trong khoảng từ -10°C đến -5°C và khuấy trong 10 phút, tiếp đó cho thêm NMP (1000ml) bằng phễu bổ sung với tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong được duy trì trong khoảng từ -10°C đến -5 °C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng dạng huyền phù đặc được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 15 phút. Hợp chất có công thức (R) (47,8g 187mmol) đã hòa tan trong NMP (40 0ml) và được cho thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng trong khi duy trì nhiệt độ bên trong trong khoảng từ -15°C đến -10°C. Tiếp đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ từ -5°C đến 0°C cho đến khi phản ứng kết thúc theo phương pháp TLC. Khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp thu được được tôi bằng cách cho thêm từ từ dung dịch natri thiosulfat 1,0M (500ml), duy trì nhiệt độ bên trong trong khoảng từ -10°C đến -5°C. Sau đó, etyl axetat (1000ml) được thêm vào, các lớp được tách ra và lớp nước được chiết hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (500ml) và nước muối (500ml), làm khô bằng magie sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu màu vàng, dầu này được hòa tan trong hexan (600ml) và lọc qua nút silic oxit để thu được hợp chất có công thức (H) dưới dạng dầu màu vàng nhạt (20,8g).

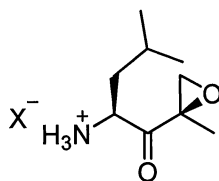
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra hoặc có thể biết chắc mà không cần sử dụng nhiều thử nghiệm thông thường về các phương án tương đương với các hợp chất và phương pháp sử dụng của chúng đã được mô tả ở đây. Các phương án này được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế và phần yêu cầu bảo hộ sau đây.

Tất cả các tài liệu viện dẫn và tài liệu công bố đã nêu trên đây được đưa vào đây

bằng cách viện dẫn.

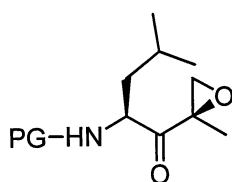
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất dạng tinh thể có công thức (III),



(III)

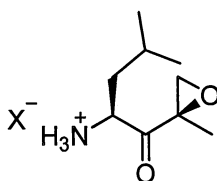
trong đó X là trifloaxetat, bao gồm các bước (i) điều chế dung dịch chứa hợp chất có công thức (IV) trong dung môi hữu cơ, trong đó PG là nhóm bảo vệ thích hợp



(IV)

- (ii) bổ sung axit trifloaxetic; (iii) làm cho dung dịch thu được quá bão hòa để tạo ra các tinh thể; và (iv) tách các tinh thể này, trong đó hợp chất tinh thể đã nêu có các trị số 2θ là: 8,84; 15,18; 15,32; 16,20; 16,82; 17,66; 18,26; 19,10; 21,20; 22,58; 23,06; 23,52; 25,32; 26,58; 28,60; 30,08; 30,48; 30,84; 32,20; 36,14; 37,12.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó PG được chọn từ Boc và Cbz và X là trifloaxetat.
3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, etyl axetat, isopropyl axetat, isobutyl axetat, butyl axetat, propyl axetat, dietyl ete, metyl tert-butyl ete (methyl tert-butyl eter: MTBE), hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.
4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, etyl axetat, MTBE, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.
5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước làm cho dung dịch quá bão hòa bao gồm các công đoạn: cho thêm chất chống hòa tan, để nguội dung dịch này, làm giảm thể tích của dung dịch, hoặc tổ hợp bất kỳ của các công đoạn này.
6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó bước làm cho dung dịch quá bão hòa bao gồm các công đoạn: cho thêm chất chống hòa tan, làm nguội dung dịch này đến nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ thấp hơn, và làm giảm thể tích của dung dịch.

7. Phương pháp theo điểm 5, trong đó chất chống hòa tan là hexan hoặc heptan.
8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước rửa các tinh thể.
9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó bước rửa là bước rửa bằng chất lỏng được chọn từ nhóm bao gồm chất chống hòa tan, diclometan, etyl axetat, isopropyl axetat, isobutyl axetat, butyl axetat, propyl axetat, dietyl ete, và metyl tert-butyl ete, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.
10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó bước rửa là bước rửa bằng chất chống hòa tan.
11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó chất chống hòa tan là hexan hoặc heptan.
12. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước tách các tinh thể là bước lọc các tinh thể này.
13. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước làm khô các tinh thể dưới áp suất giảm.
14. Hợp chất dạng tinh thể có công thức (III)



(III)

trong đó X là trifloaxetat, và trong đó hợp chất tinh thể đã nêu có các trị số 2θ là:

8,84; 15,18; 15,32; 16,20; 16,82; 17,66; 18,26; 19,10; 21,20; 22,58; 23,06; 23,52;
25,32; 26,58; 28,60; 30,08; 30,48; 30,84; 32,20; 36,14; 37,12.

15. Hợp chất dạng tinh thể theo điểm 14, trong đó hợp chất này có nhiệt độ DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig.9.
16. Hợp chất dạng tinh thể theo điểm 14, trong đó hợp chất này có nhiễu xạ đồ bột tia X (XRPD) về cơ bản như được thể hiện trên Fig.10.

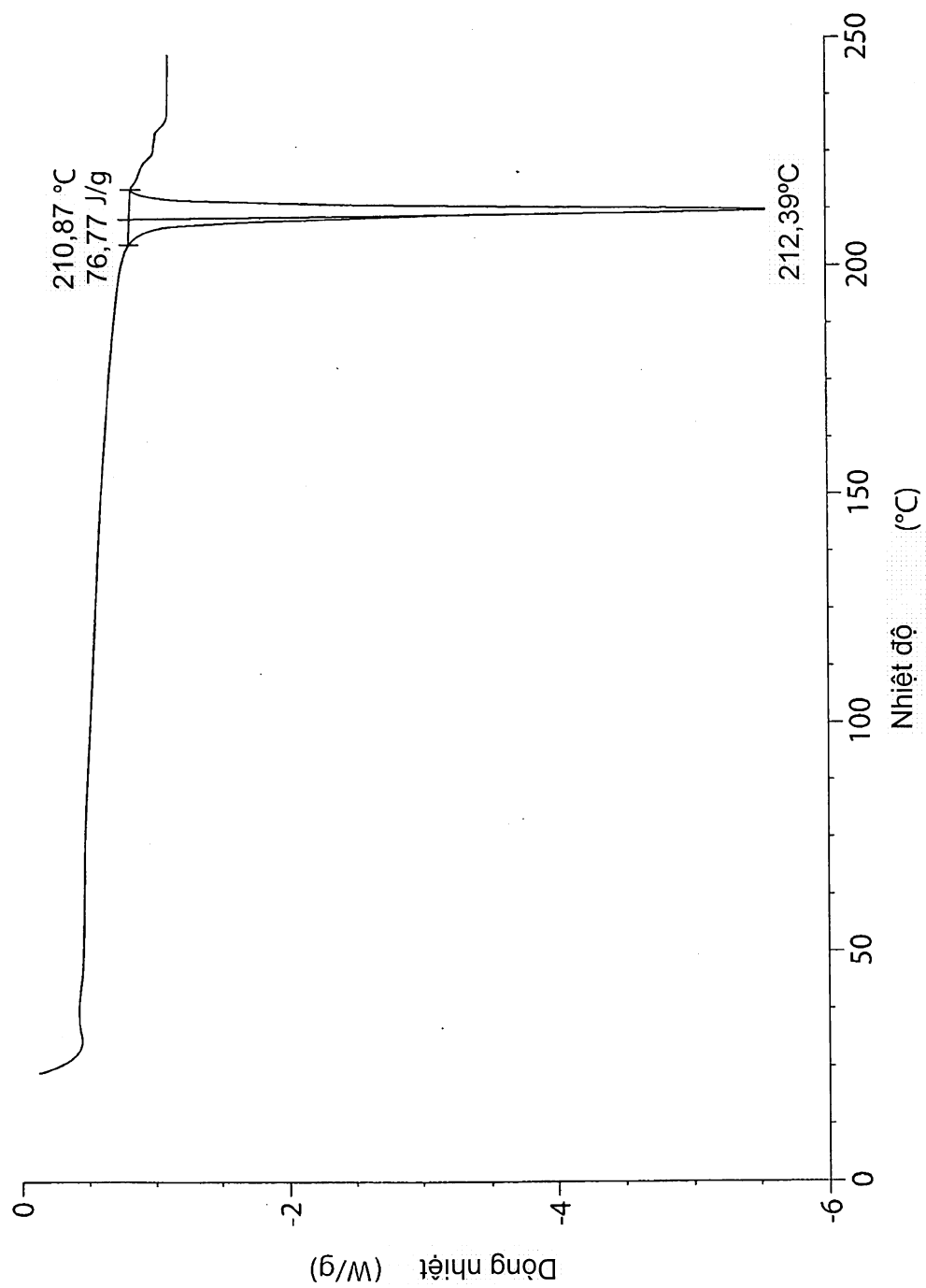


Fig. 1

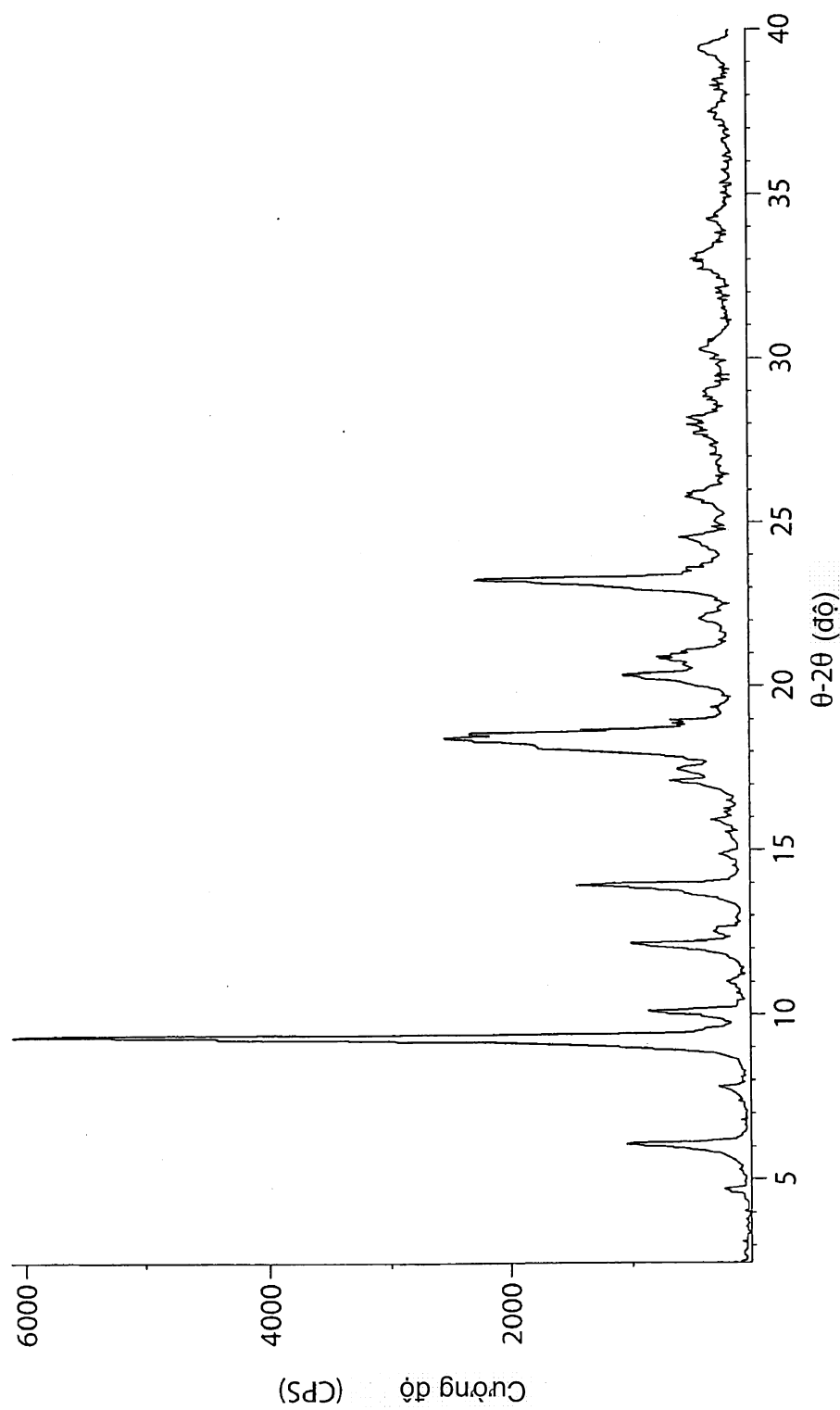


Fig. 2

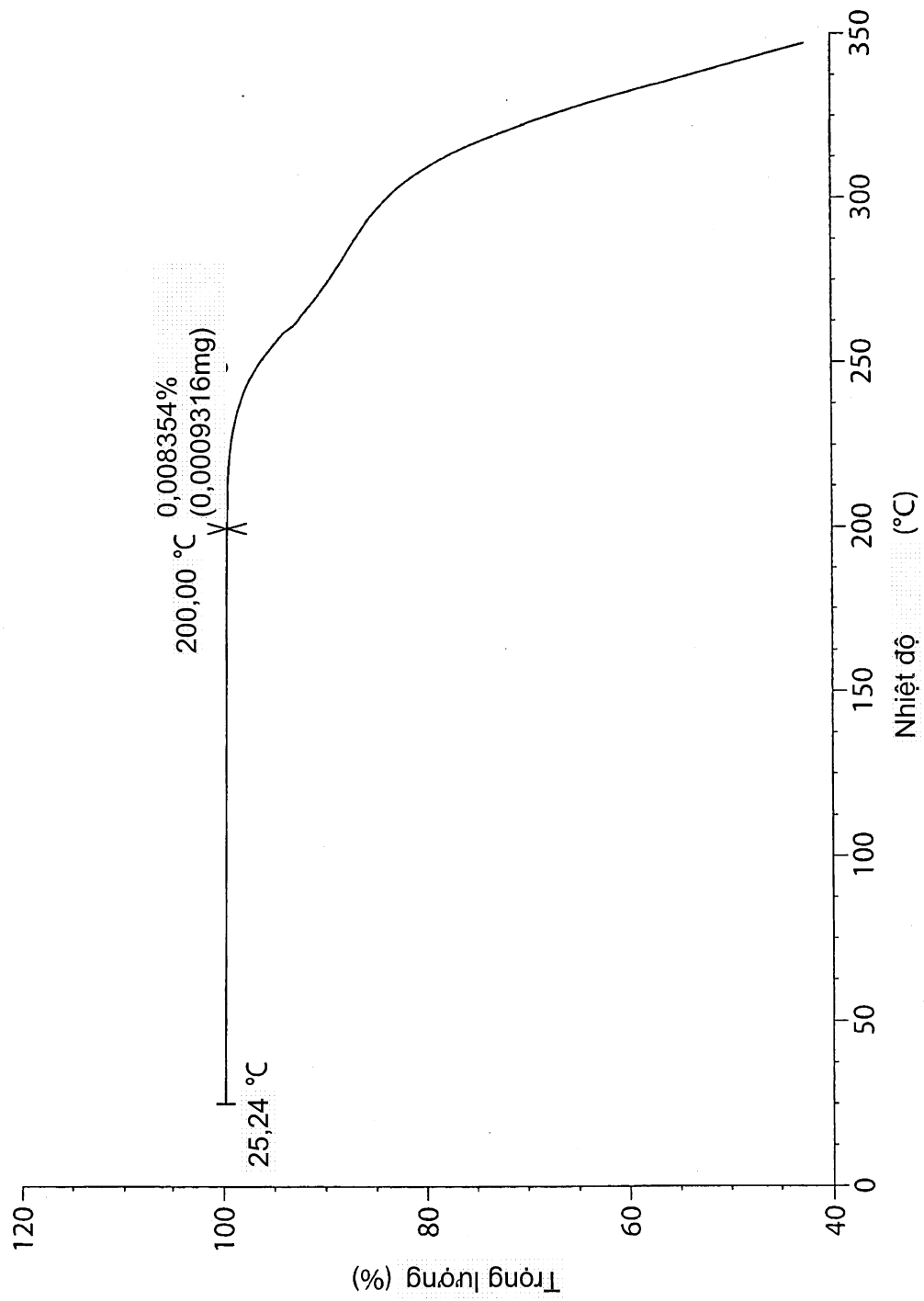


Fig. 3

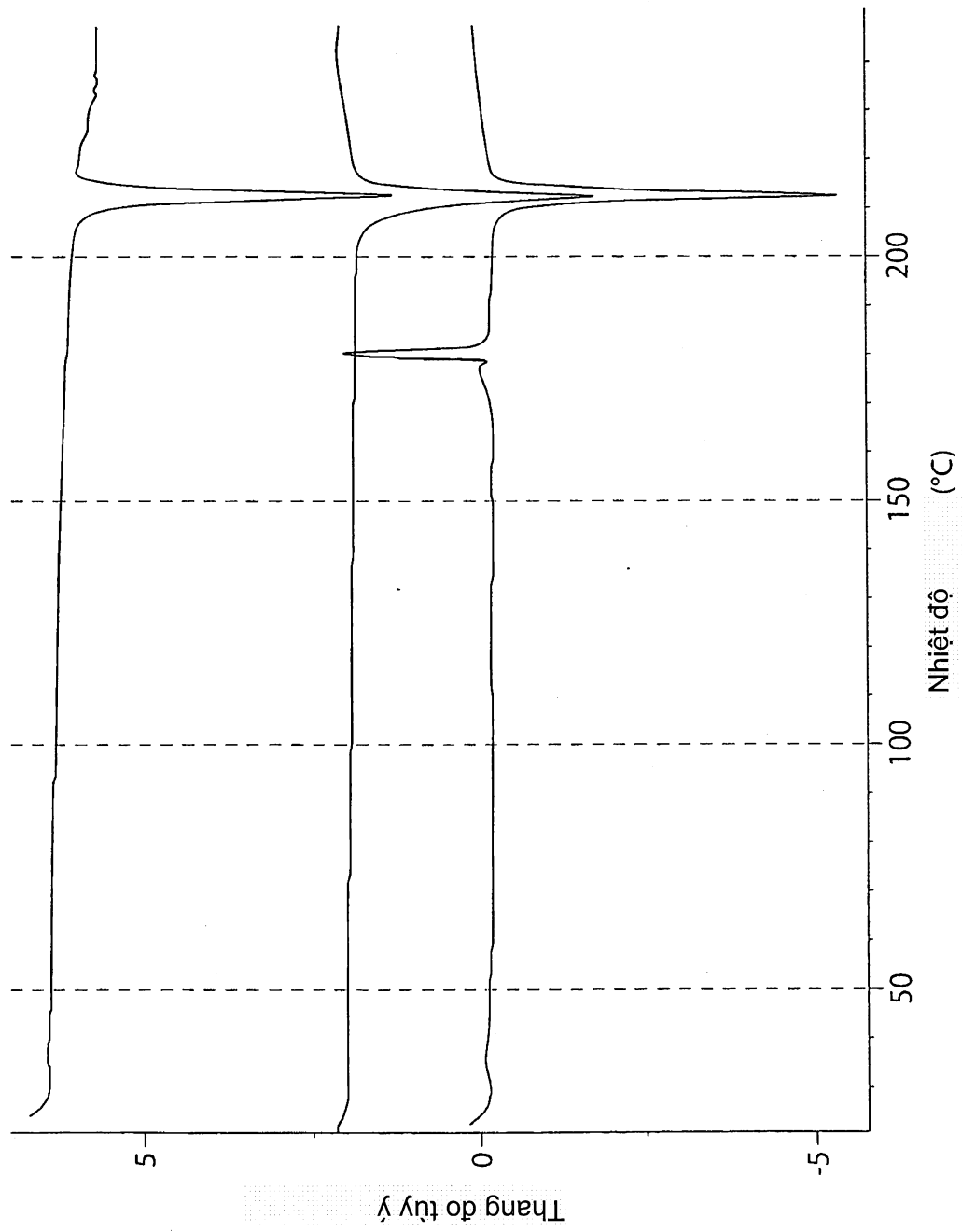


Fig. 4

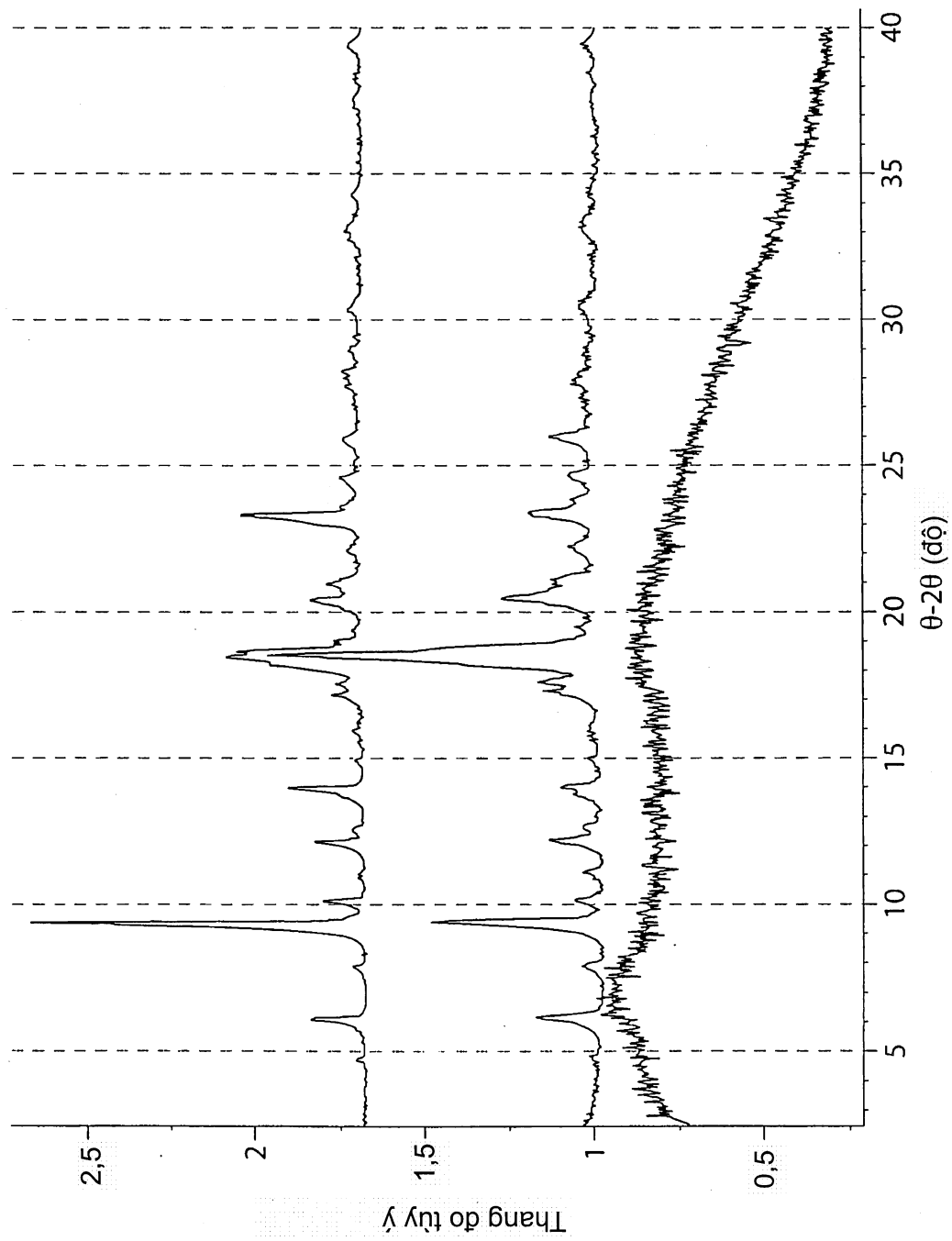


Fig. 5

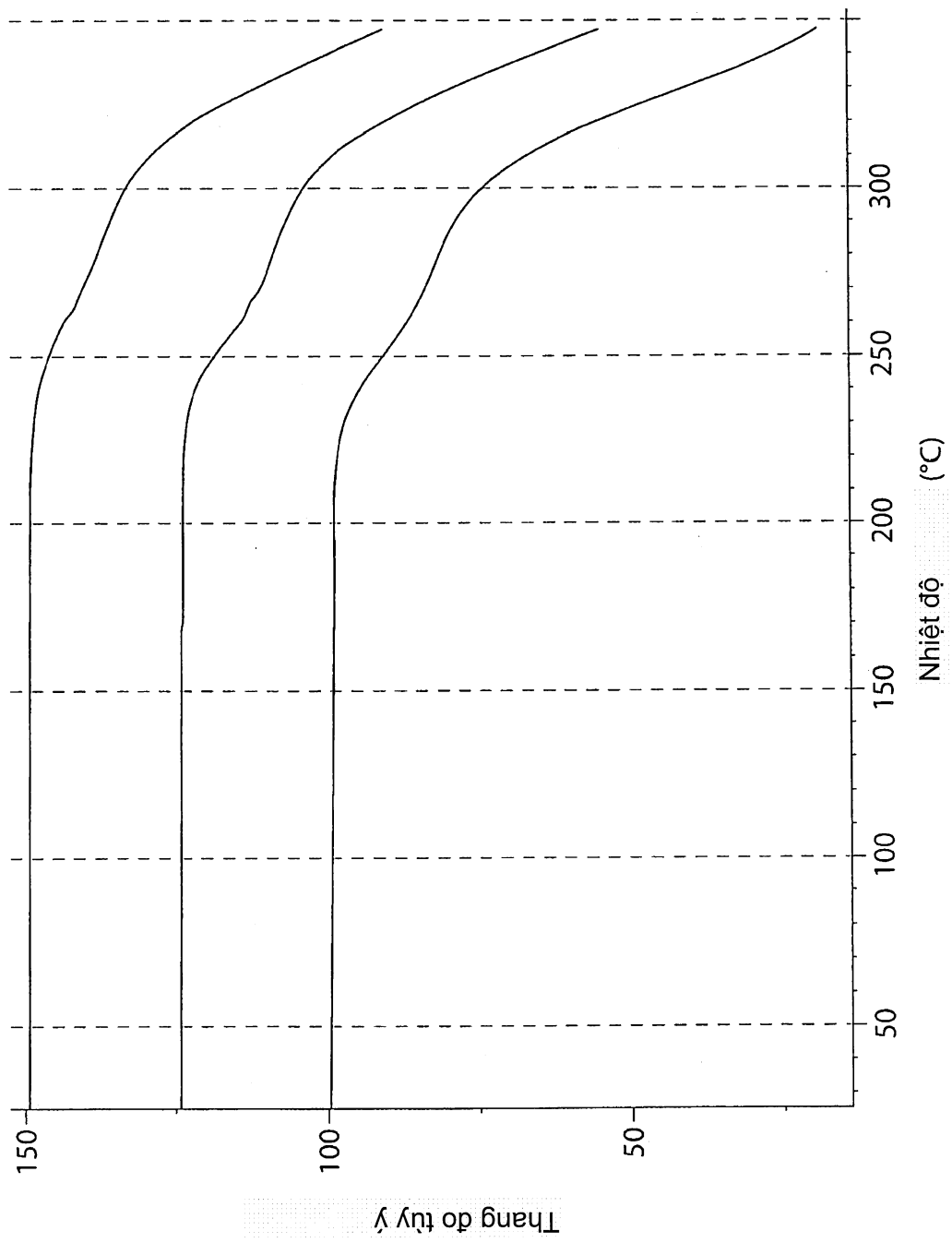


Fig. 6

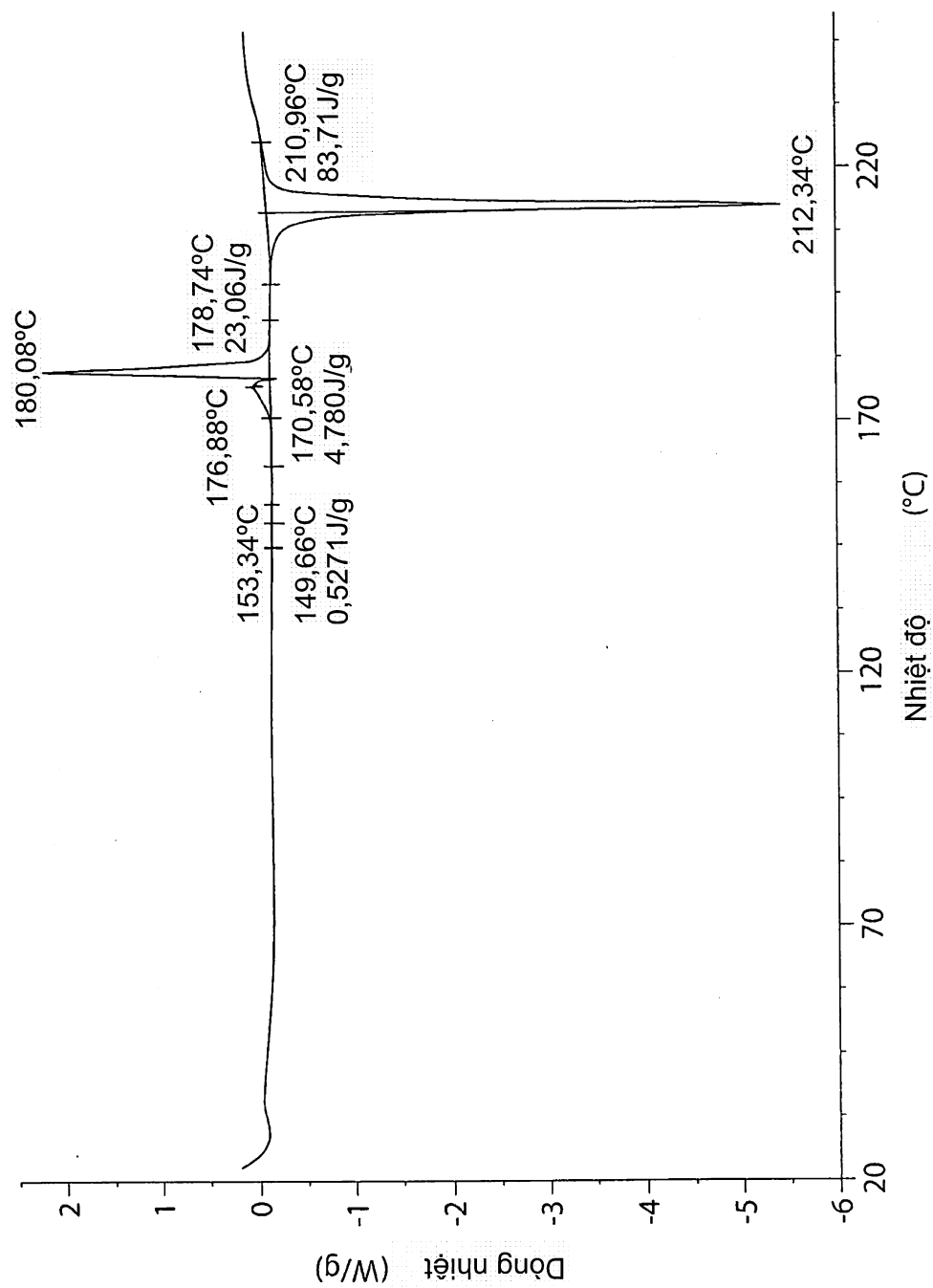


Fig. 7

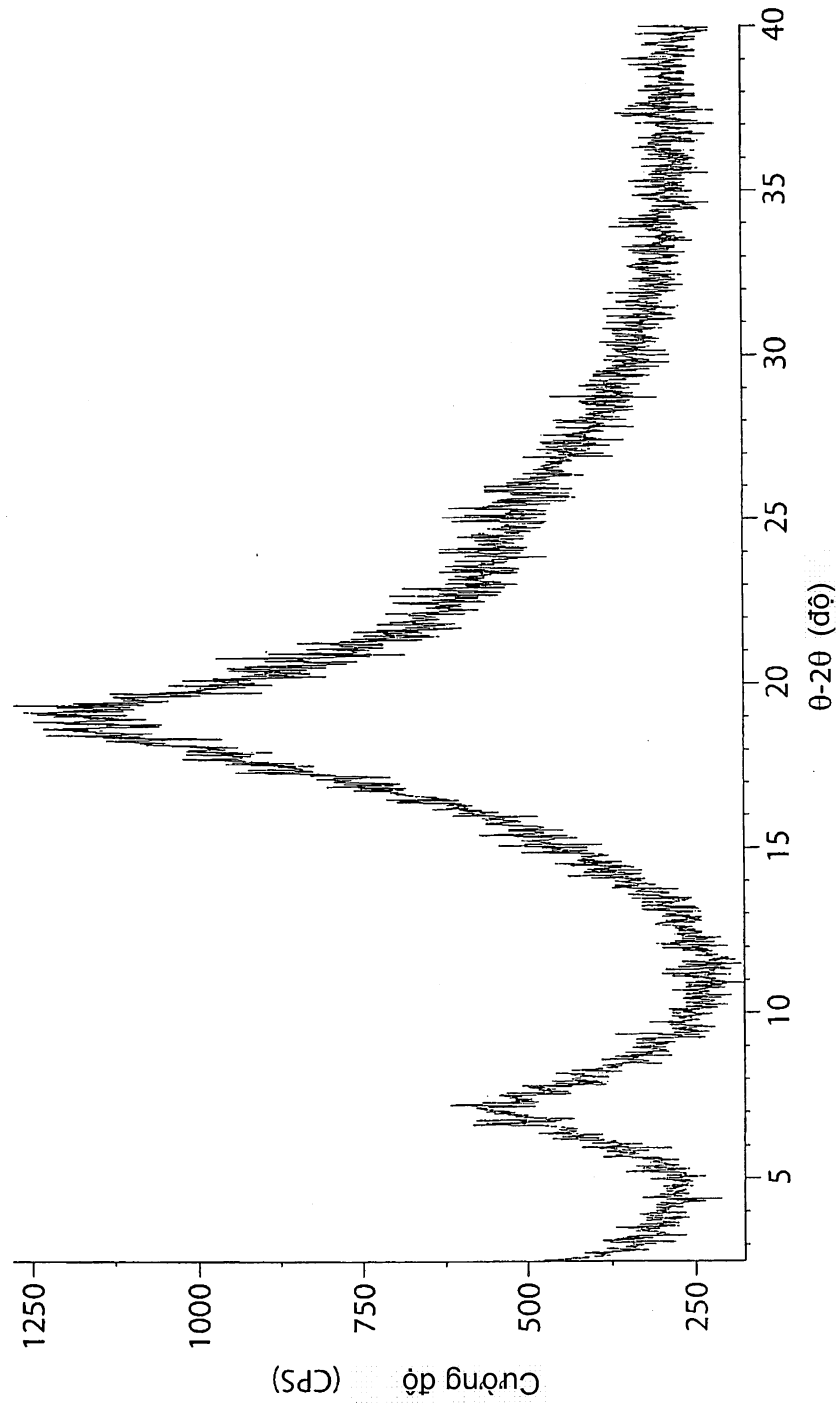


Fig. 8

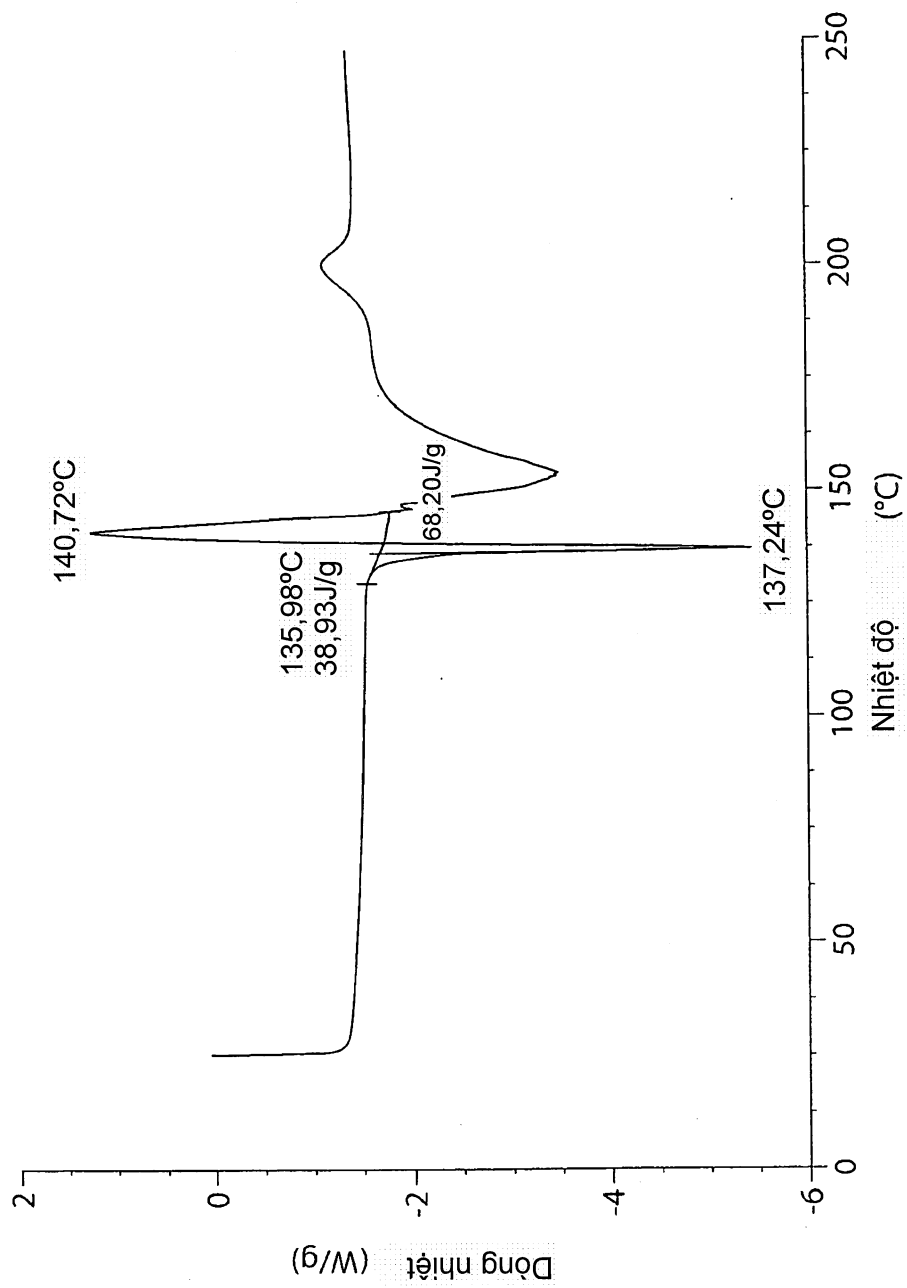


Fig. 9

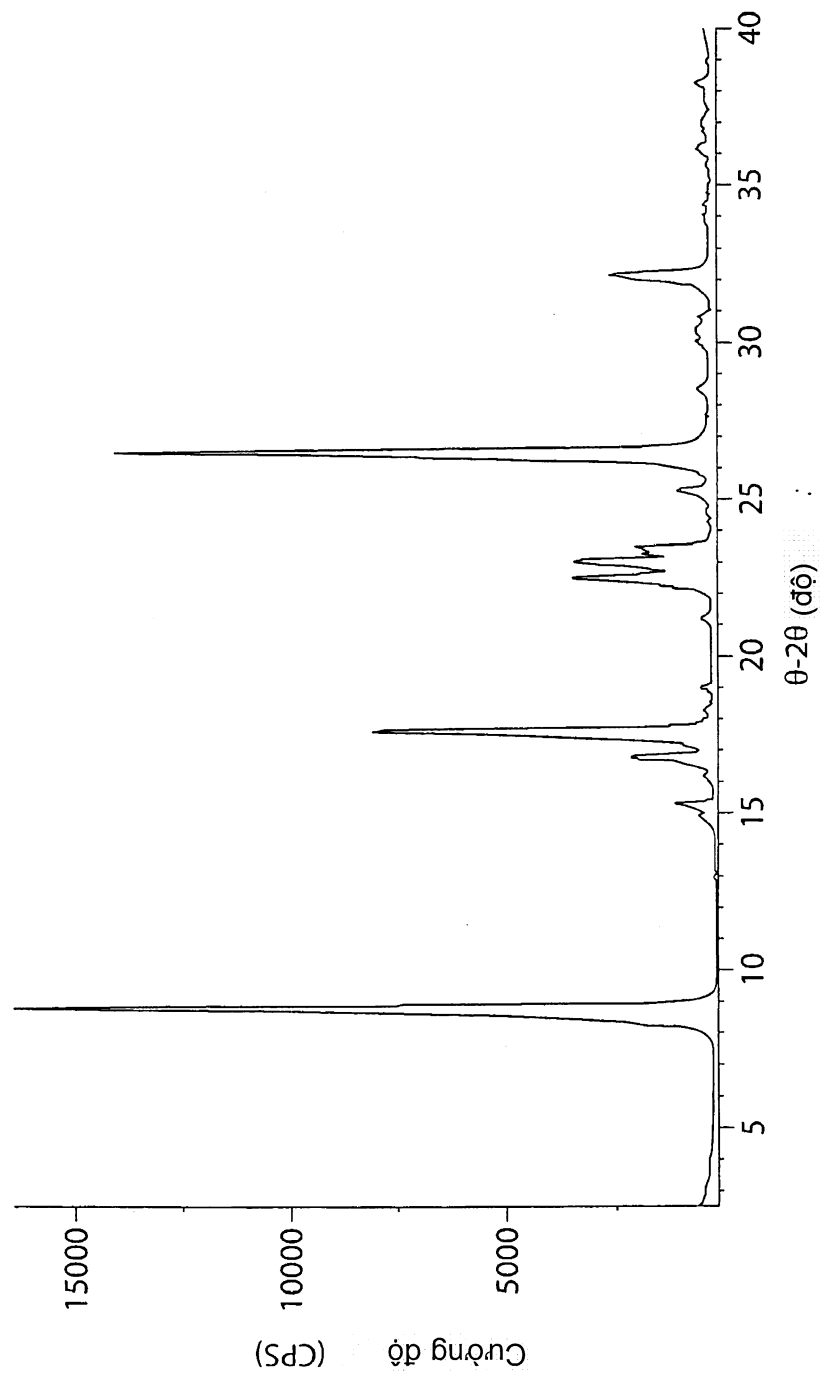


Fig. 10

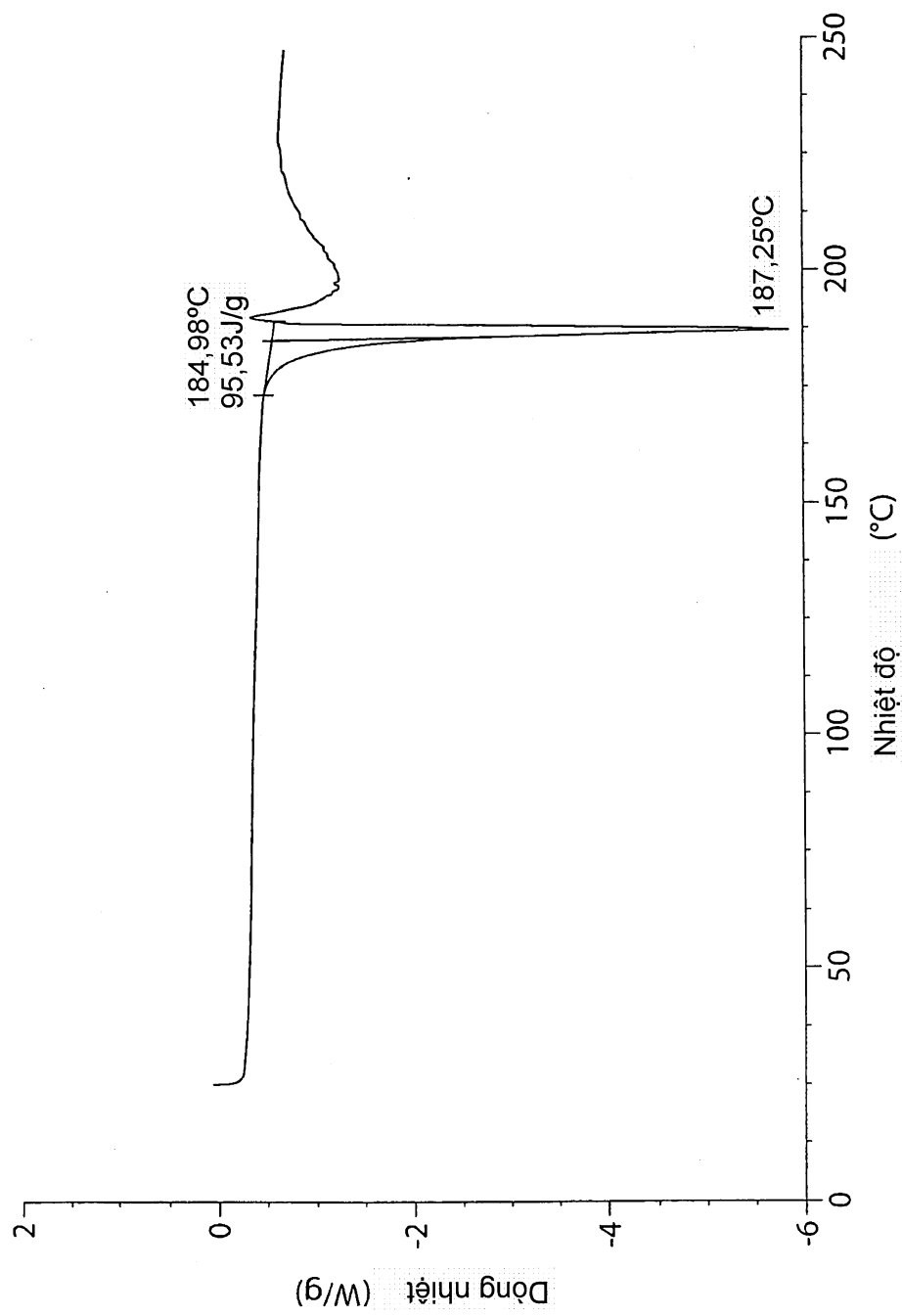


Fig. 11

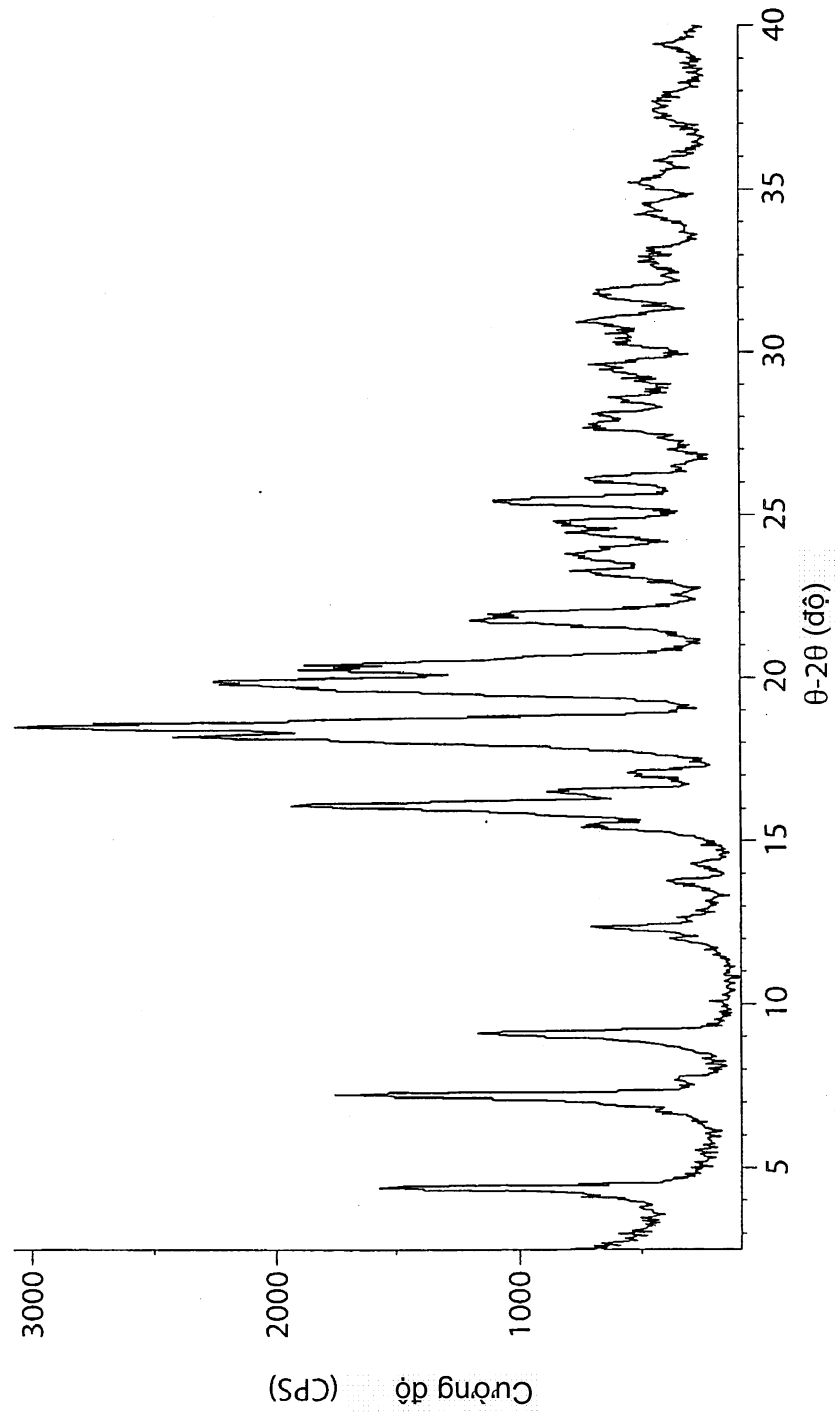


Fig. 12