



(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) 
1-0019985

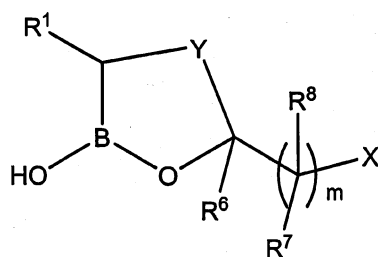
(51)⁷ **C07F 5/02, A61K 31/69, A61P 31/04**

(13) **B**

-
- | | | | |
|------|--|------|--------------------------|
| (21) | 1-2013-00725 | (22) | 08.08.2011 |
| (86) | PCT/US2011/046957 08.08.2011 | (87) | WO2012/021455 16.02.2012 |
| (30) | 61/372,296 10.08.2010 US | | |
| | 61/488,655 20.05.2011 US | | |
| (45) | 26.11.2018 368 | (43) | 25.07.2013 304 |
| (73) | REMPEX PHARMACEUTICALS, INC. (US)
11535 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121-1309, United States of America | | |
| (72) | HIRST, Gavin (GB), REDDY, Raja (US), HECKER, Scott (US), TOTROV, Maxim (RU), GRIFFITH, David, C. (US), RODNY, Olga (US), DUDLEY, Michael, N. (US), BOYER, Serge (US) | | |
| (74) | Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyến (INVENCO.,LTD) | | |
-

(54) **HỢP CHẤT ESTE CỦA AXIT BORONIC VÒNG, DƯỢC PHẨM, DỤNG CỤ CHỨA VÔ TRÙNG CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất kháng vi sinh vật, dược phẩm chứa hợp chất này, và phương pháp bảo chế dược phẩm này. Một vài phương án đề cập đến hợp chất este của axit boronic vòng có công thức (I) và hợp chất này được dùng làm thuốc điều trị bệnh, đặc biệt là điều trị tình trạng nhiễm khuẩn.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất kháng vi sinh vật, dược phẩm, dụng cụ chứa vô trùng chứa hợp chất này và phương pháp bào chế dược phẩm làm thuốc điều trị bệnh. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất este của axit boronic vòng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thuốc kháng sinh là công cụ hữu hiệu để điều trị các tình trạng nhiễm khuẩn trong suốt nửa thế kỷ qua. Từ khi phát triển liệu pháp kháng sinh đến cuối những năm 1980, tình trạng nhiễm khuẩn gần như được kiểm soát hoàn toàn ở các nước đang phát triển. Tuy nhiên, đáp lại sức ép về việc dùng thuốc kháng sinh, nhiều cơ chế kháng thuốc đã trở nên phổ biến và đang đe dọa tính hữu dụng lâm sàng của liệu pháp kháng khuẩn. Việc gia tăng các chủng kháng kháng sinh đặc biệt phổ biến ở các bệnh viện lớn và các trung tâm chăm sóc sức khỏe. Hậu quả của việc gia tăng các chủng kháng thuốc bao gồm tình trạng bệnh tật và tỷ lệ tử vong cao hơn, thời gian nằm viện của bệnh nhân lâu hơn, và tăng chi phí điều trị bệnh.

Các loại vi khuẩn khác nhau đã làm tiến triển các enzym khử hoạt tính của β -lactam, cụ thể là enzym β -lactamaza, enzym này chống lại tác dụng của các β -lactam khác nhau. Enzym β -lactamaza có thể được phân thành 4 nhóm dựa vào trình tự axit amin của chúng, cụ thể là, các nhóm A, B, C, và D theo Ambler. Các enzym trong nhóm A, C, và D bao gồm serin β -lactamaza có hoạt tính tại vị trí, và các enzym nhóm B, các enzym này ít gặp hơn, là phụ thuộc Zn. Các enzym này xúc tác quá trình thoái biến hóa học của thuốc kháng sinh β -lactam, làm cho chúng không hoạt động. Một vài enzym β -lactamaza có thể được truyền trong và giữa các chủng và các loài vi khuẩn khác nhau. Sự lan truyền nhanh của việc kháng khuẩn và sự tiến triển nhiều chủng kháng thuốc làm hạn chế nghiêm trọng mục đích điều trị bằng β -lactam có sẵn.

Việc gia tăng các chủng vi khuẩn biểu hiện β -lactamaza nhóm D như *Acinetobacter baumannii* đã trở thành mối đe dọa kháng nhiều thuốc nổi cộm. Các chủng *A. baumannii* biểu hiện β -lactamaza nhóm A, C, và D. β -lactamaza nhóm D như họ OXA là đặc biệt hữu hiệu để phá hủy thuốc kháng sinh β -lactam loại carbapenem, ví dụ, imipenem, thành phần carbapenem có hoạt tính của Merck's Primaxin® (Montefour, K.; *et al.* Crit. Care Nurse 2008, 28, 15; Perez, F. *et al.* Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2008, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G. *et al.*, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 1556). Enzym này tạo ra mối đe dọa cấp bách đối với việc sử dụng hữu hiệu các thuốc trong phác đồ điều trị và phòng ngừa tình trạng nhiễm khuẩn. Thực vậy, số lượng các enzym β -lactamaza dựa trên serin đã bùng nổ từ ít hơn 10 biến thể trong những năm 1970 thành hơn 300 biến thể. Các kết quả này thúc đẩy sự phát triển năm “thế hệ” của xephalosporin. Ban đầu, khi được đưa vào thực tiễn lâm sàng, các xephalosporin phổ rộng chống lại được sự thủy phân của các enzym β -lactamaza nhóm A phổ biến, TEM-1 và SHV-1. Tuy nhiên, sự phát triển các chủng kháng thuốc bởi sự tiến triển các nhóm thay thế axit amin đơn ở TEM-1 và SHV-1 dẫn đến sự xuất hiện kiểu hình β -lactamaza phổ rộng (extended-spectrum β -lactamaza: ESBL).

Gần đây, các enzym β -lactamaza mới đã tiến triển mà thủy phân nhóm carbapenem của các thuốc kháng vi sinh vật, bao gồm imipenem, biapenem, doripenem, meropenem, và ertapenem, cũng như các thuốc kháng sinh β -lactam khác. Các enzym carbapenemaza này thuộc các nhóm phân tử A, B, và D. Các enzym carbapenemaza nhóm A thuộc loại KPC phần lớn là ở *Klebsiella pneumoniae* nhưng hiện nay cũng được báo cáo ở *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii* khác. Các enzym KPC carbapenemaza được mô tả đầu tiên vào năm 1996 ở Bắc Carolina, nhưng sau đó đã phổ biến rộng rãi ở Mỹ. Đặc biệt khó giải quyết là ở vùng New York City, nơi mà có một vài báo cáo về sự lan truyền trong các bệnh viện lớn và tình trạng bệnh tật của bệnh nhân đã được ghi nhận. Các enzym này cũng đã được báo cáo gần đây ở Pháp, Hy Lạp, Thụy điển, vương quốc Anh, và sự bùng nổ ở Đức gần

đây đã được báo cáo. Việc điều trị các chủng kháng carbapenem có thể kết hợp với hiệu quả kém.

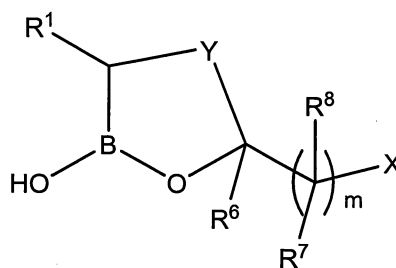
Cơ chế khác của sự kháng với carbapenem do β -lactamaza gián tiếp gây ra bao gồm sự kết hợp của tính thấm được hoặc cơ chế thoát dòng được kết hợp với sự tạo ra quá mức các beta-lactamaza. Một ví dụ là sự giảm porin kết hợp với tạo ra quá mức ampC beta-lactamaza dẫn đến sự kháng imipenem ở *Pseudomonas aeruginosa*. Bơm thoát dòng đối với sự biểu hiện kết hợp với tạo ra quá mức ampC β -lactamaza cũng dẫn đến sự kháng carbapenem như meropenem.

Vì có ba nhóm phân tử chủ yếu của β -lactamaza dựa trên serin, và mỗi nhóm trong số các nhóm này chứa số lượng đáng kể các biến thể β -lactamaza, nên việc ức chế một hoặc một lượng nhỏ trong số các β -lactamaza là không thể trong tác dụng điều trị bệnh. Các chất ức chế β -lactamaza kế thừa không hữu hiệu trên quy mô lớn chống lại ít nhất carbapenemaza nhóm A, chống lại xephalosporinaza nhóm C do nhiễm sắc thể và plasmid gián tiếp gây ra và chống lại nhiều loại oxacillinaza nhóm D. Do đó, có nhu cầu về các chất ức chế β -lactamaza được cải thiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến thuốc kháng vi sinh vật và chất tăng cường hiệu lực của chúng. Một vài phương án bao gồm hợp chất, dược phẩm, dụng cụ chứa vô trùng chứa hợp chất này và phương pháp bào chế dược phẩm. Cụ thể, một vài phương án đề cập đến hợp chất este của axit boronic vòng.

Một vài phương án bao gồm hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

Y là cầu nối alkylen có 1 đến 4 nguyên tử hoặc alkenylen có 2 đến 4 nguyên tử, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm Cl, F, CN, CF₃, -R⁹, -OR⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, và -C(=O)OR⁹, trong đó cầu nối alkylen hoặc alkenylen nêu trên tùy ý được ngưng tụ với aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, carboxyclyl tùy ý được thế, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế;

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm -C₁₋₉alkyl, -C₂₋₉alkenyl, -C₂₋₉alkynyl, -NR⁹R¹⁰, -C₁₋₉alkylR¹¹, -C₂₋₉alkenylR¹¹, -C₂₋₉alkynylR¹¹, -carboxyclyl-R¹¹, -CH(OH)C₁₋₉alkylR⁹, -CH(OH)C₂₋₉alkenylR⁹, -CH(OH)C₂₋₉alkynylR⁹, -CH(OH)carboxyclyl-R⁹, -C(=O)R⁹, -C(=O)C₁₋₉alkylR⁹, -C(=O)C₂₋₉alkenylR⁹, -C(=O)C₂₋₉alkynylR⁹, -C(=O)C₂₋₉carboxyclyl-R⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)R⁹, -N(R⁹)C(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)OR⁹, -N(R⁹)C(=O)C(=NR¹⁰)R⁹, -N(R⁹)C(=O)C(=CR⁹R¹⁰)R⁹, -N(R⁹)C(=O)C₁₋₄alkylN(R⁹)C(=O)R⁹, -N(R⁹)C(=NR¹⁰)R⁹, -C(=NR¹⁰)NR⁹R¹⁰, -N=C(R⁹)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)SO₂R⁹, -N(R⁹)SO₂NR⁹R¹⁰, -N=CHR⁹, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm H, -C₁₋₉alkyl, C₂₋₉alkenyl, -C₂₋₉alkynyl, carboxyclyl, -C₁₋₉alkylR¹¹, -C₂₋₉alkenylR¹¹, -C₂₋₉alkynylR¹¹, carboxyclyl-R¹¹, -C(=O)OR⁹, -C₁₋₉alkylCO₂R⁹, -C₂₋₉alkenylCO₂R⁹, -C₂₋₉alkynylCO₂R⁹, và -carboxyclyl-CO₂R⁹, hoặc theo cách khác:

- (i) R^6 và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra carboxyclyl được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế,
- (ii) R^6 và nguyên tử cacbon trong Y cùng với các nguyên tử xen kẽ tạo ra carboxyclyl được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc
- (iii) R^6 là vắng mặt khi nguyên tử cacbon mà nó gắn vào là nguyên tử vòng trong vòng aryl hoặc heteroaryl;

mỗi nhóm R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, $-C_{1-9}$ alkyl, $-C_{2-9}$ alkenyl, $-C_{2-9}$ alkynyl, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-C_{1-9}$ alkylCO₂R⁹, $-C_{2-9}$ alkenylCO₂R⁹, $-C_{2-9}$ alkynylCO₂R⁹, và $-carboxyclyl-CO_2R^9$, hoặc độc lập:

- (i) R^6 và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra carboxyclyl được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế,
- (ii) R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra carboxyclyl được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế,
- (iii) R^7 và nguyên tử cacbon trong Y cùng với các nguyên tử xen kẽ tạo ra carboxyclyl được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế,
- (iv) mỗi trong số các điều kiện sau được đáp ứng:

(a) Y là cầu nối alkylen có 3 đến 4 nguyên tử hoặc alkenylen có 3 đến 4 nguyên tử,

(b) R^6 là vắng mặt,

(c) R^7 và nguyên tử cacbon trong Y cùng với các nguyên tử xen kẽ tạo ra aryl được thế hoặc không được thế hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế, và

(d) mỗi nhóm R^8 gắn với nguyên tử vòng tạo ra một phần của aryl được thế hoặc không được thế hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế được tạo ra bởi R^7 và Y là vắng mặt;

mỗi nhóm R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, $-C_{1-9}alkyl$, $-C_{2-9}alkenyl$, $-C_{2-9}alkynyl$, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-C_{1-9}alkylCO_2R^9$, $-C_{2-9}alkenylCO_2R^9$, $-C_{2-9}alkynylCO_2R^9$, $-carboxyclyl-CO_2R^9$, hoặc độc lập:

- (i) R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra carboxyclyl được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế,
- (ii) cặp R^7 và R^8 cùng nhau tạo ra $-C_{2-9}alkenylenylCO_2R^9$, hoặc
- (iii) mỗi nhóm R^8 gắn vào nguyên tử vòng tạo ra một phần của aryl được thế hoặc không được thế là vắng mặt;

mỗi nhóm R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $-C_{1-9}alkyl$, $C_{2-9}alkenyl$, $-C_{2-9}alkynyl$, carboxyclyl, $-C_{1-9}alkylR^{11}$, $-C_{2-9}alkenylR^{11}$, $-C_{2-9}alkynylR^{11}$, $-carboxyclyl-R^{11}$, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $-C_{1-9}alkyl$, $-OR^9$, $-CH(=NH)$, $-C(=O)OR^9$, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

X được chọn từ nhóm bao gồm H, $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, và các đẳng cấu điện tử của axit carboxylic;

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm H, $\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-9}\text{alkyl}$ và $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$;

mỗi nhóm R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

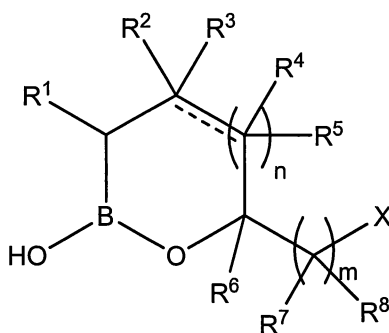
và

m độc lập là không hoặc số nguyên từ 1 đến 2,

trong đó mỗi $\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-9}\text{alkenyl}$, và $\text{C}_{2-9}\text{alkynyl}$ độc lập tùy ý được thể.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức I có cấu trúc là công thức

II:



II

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn và liên kết đôi với điều kiện là đường nét đứt và đường nét liền chỉ có thể là liên kết đôi khi n là 1;

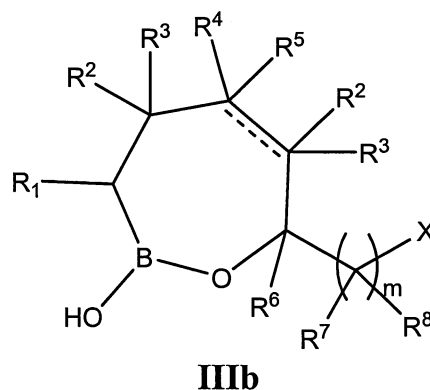
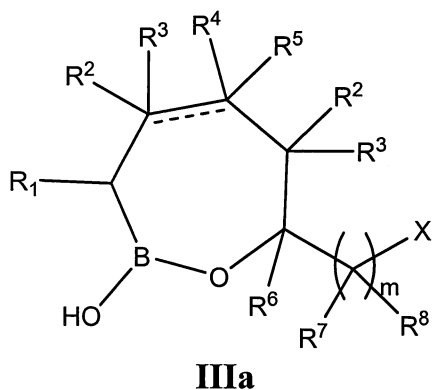
R^2 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl, F, CN, CF_3 , $-\text{R}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, và $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$; hoặc theo cách khác, R^2 và R^4 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra aryl được thể hoặc không được thể, heteroaryl được thể hoặc không được thể, carboxyclyl được thể hoặc không được thể hoặc heteroxyclyl được thể hoặc không được thể;

R^3 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl, F, CN, CF_3 , $-\text{R}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, và $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^9$, với điều kiện là nếu liên kết được

thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết đôi thì R^3 và R^5 là vắng mặt; và

n độc lập là không hoặc số nguyên từ 1 đến 2.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức I có cấu trúc là công thức IIIa hoặc IIIb:



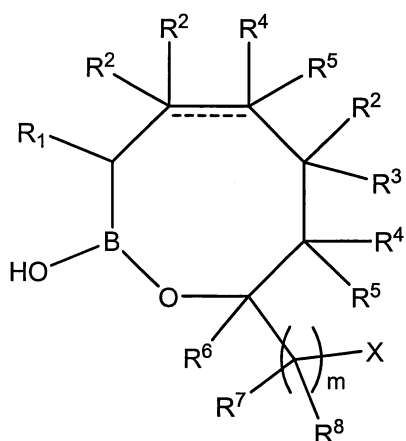
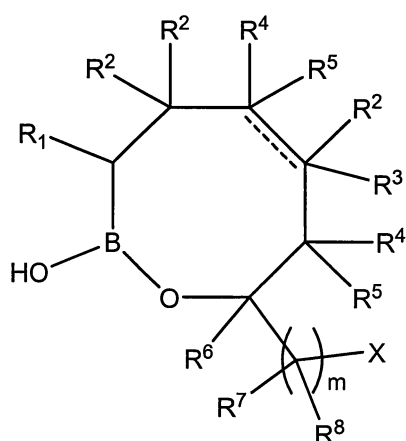
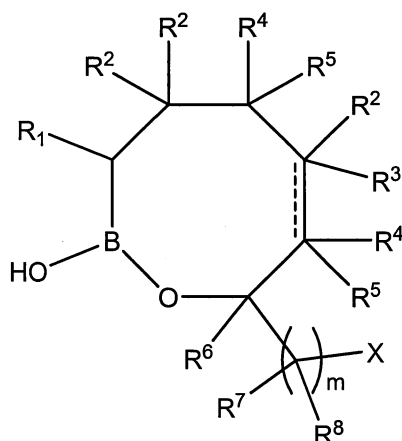
hoặc muối được dùng của chúng, trong đó:

liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn và liên kết đôi;

mỗi nhóm R^2 và R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl, F, CN, CF_3 , $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, và $-C(=O)OR^9$; hoặc theo cách khác, R^2 và R^4 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra aryl được thể hoặc không được thể, heteroaryl được thể hoặc không được thể, carboxyclyl được thể hoặc không được thể hoặc heteroxyclyl được thể hoặc không được thể;

mỗi nhóm R^3 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl, F, CN, CF_3 , $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, và $-C(=O)OR^9$, với điều kiện là nếu liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết đôi thì R^3 và R^5 là vắng mặt.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức I có công thức IVa, IVb, hoặc IVc:

**IVa****IVb****IVc**

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn và liên kết đôi;

mỗi nhóm R^2 và mỗi nhóm R^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl, F, CN, CF_3 , $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, và $-C(=O)OR^9$; hoặc theo cách khác, R^2 và R^4 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra aryl được thể hoặc không được thể, heteroaryl được thể hoặc không được thể, carboxyclyl được thể hoặc không được thể hoặc heteroxyclyl được thể hoặc không được thể;

mỗi nhóm R^3 và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl, F, CN, CF_3 , $-R^9$, $-OR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, và $-C(=O)OR^9$, với điều kiện là nếu liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là

liên kết đôi thì R^3 và R^5 gắn với nguyên tử cacbon được liên kết với liên kết đó là vắng mặt.

Một vài phương án bao gồm dược phẩm chứa lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên và tá dược được dụng.

Một vài phương án bao gồm hợp chất hoặc dược phẩm bất kỳ trong số các hợp chất hoặc dược phẩm nêu trên dùng để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng nhiễm khuẩn.

Một vài phương án còn bao gồm hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế được sử dụng kết hợp với một chất khác, ở dạng dược phẩm riêng biệt hoặc trong cùng một dược phẩm.

Theo một vài phương án, chất khác bao gồm chất kháng khuẩn, chất chống nấm, chất kháng virus, chất chống viêm hoặc chất chống dị ứng.

Theo một vài phương án, chất khác bao gồm chất kháng khuẩn như β -lactam.

Theo một vài phương án, β -lactam bao gồm Amoxicillin, Ampicillin (Pivampicillin, Hetacillin, Bacampicillin, Metampicillin, Talampicillin), Epicillin, Carbenicillin (Carindacillin), Ticarcillin, Temocillin, Azlocillin, Piperacillin, Mezlocillin, Mecillinam (Pivmecillinam), Sulbenicillin, Benzylpenicillin (G), Clometocillin, Benzathine benzylpenicillin, Procaine benzylpenicillin, Azidocillin, Penamecillin, Phenoxymethylpenicillin (V), Propicillin, Benzathine phenoxymethylpenicillin, Pheneticillin, Cloxacillin (Dicloxacillin, Flucloxacillin), Oxacillin, Meticillin, Nafcillin, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolin, Cefacetrile, Cefadroxil, Cefalexin, Cefaloglycin, Cefalonium, Cefaloridine, Cefalotin, Cefapirin, Cefatrizine, Cefazedone, Cefazaflur, Cefradine, Cefroxadine, Ceftezole, Cefaclor, Cefamandole, Cefminox, Cefonicid, Ceforanide, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazone, Cefuroxime, Cefuzonam, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazole, Loracarbef, Cefixime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefcapene, Cefdaloxime, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxime, Cefodizime, Cefoperazone,

Cefotaxime, Cefpimizole, Cefpiramit, Cefpodoxime, Cefsulodin, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolene, Ceftizoxime, Flomoxef, Latamoxef, Cefepime, Cefozopran, Cefpirome, Cefquinome, Ceftobiprole, Ceftaroline, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinome, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, hoặc RWJ-333442.

Theo một vài phương án, β -lactam bao gồm Ceftazidime, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, hoặc Panipenem.

Theo một vài phương án, β -lactam được chọn từ Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, SYN 2416, hoặc Carumonam.

Theo một vài phương án, β -lactam Tigemonam, được phẩm là thích hợp để sử dụng qua đường miệng, X là $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$, và R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-9}\text{alkyl}$ và $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$.

Theo một vài phương án, tình trạng nhiễm khuẩn được điều trị hoặc phòng ngừa là tình trạng nhiễm các vi khuẩn bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus*

ducreyi, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides 3452A* homology group, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, hoặc *Staphylococcus saccharolyticus*.

Theo một vài phương án, tình trạng nhiễm khuẩn được điều trị hoặc phòng ngừa là tình trạng nhiễm các vi khuẩn bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella*,

Bacteroides fragilis, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, hoặc *Bacteroides splanchnicus*.

Một vài phương án bao gồm dụng cụ chứa vô trùng chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên ở dạng rắn và chất kháng khuẩn ở dạng rắn. Theo một vài phương án, thuốc kháng vi sinh vật là một trong các chất khác nêu trên. Một vài phương án bao gồm phương pháp bào chế dược phẩm để sử dụng bao gồm bước hoàn nguyên lượng có trong dụng cụ chứa vô trùng bằng cách sử dụng chất pha loãng được dụng. Theo một vài phương án, dung dịch đã được hoàn nguyên được sử dụng trong tĩnh mạch cho bệnh nhân.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là đồ thị mô tả profin nồng độ huyết tương của hợp chất este của axit boronic vòng dưới dạng hàm thời gian sau khi sử dụng cho chuột Sprague Dawley.

FIG. 2 là đồ thị mô tả profin nồng độ huyết tương của tiền dược chất của hợp chất este của axit boronic vòng trong Fig. 1 dưới dạng hàm thời gian sau khi sử dụng cho chuột Sprague Dawley.

FIG. 3 là ảnh nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể của hợp chất este của axit boronic vòng.

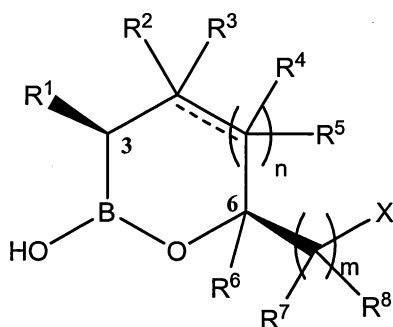
FIG. 4 là đồ thị mô tả sự gồi lên nhau của kết quả phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (differential scanning calorimetry-DSC) và phép phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis-TGA) đối với dạng tinh thể trong Fig. 3.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến thuốc kháng vi sinh vật và chất tăng cường hiệu lực của chúng. Một vài phương án bao gồm hợp chất, dược phẩm, dụng cụ chứa vô trùng chứa hợp chất này, và phương pháp bào chế dược phẩm. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất este của axit boronic vòng. Theo một vài phương án, hợp

chất este của axit boronic vòng có công thức I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb, hoặc IVc như nêu trên.

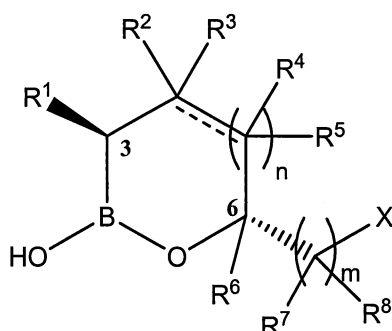
Một vài phương án về hợp chất có công thức II có hóa học lập thể 3,6-cis xác định được thể hiện trong công thức IIa:



IIa

hoặc muối được dụng của chúng.

Một vài phương án về hợp chất có công thức II có hóa học lập thể 3,6-trans xác định được thể hiện trong công thức IIb:



IIb

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án về hợp chất có công thức II:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm $-C_{1-9}alkyl$, $-C_{2-9}alkenyl$, $-C_{2-9}alkynyl$, $-NR^9R^{10}$, $-C_{1-9}alkylR^{11}$, $-C_{2-9}alkenylR^{11}$, $-C_{2-9}alkynylR^{11}$, $-CH(OH)C_{1-9}alkylR^9$, $-CH(OH)C_{2-9}alkenylR^9$, $-CH(OH)C_{2-9}alkynylR^9$, $-C(=O)R^9$, $-C(=O)C_{1-9}alkylR^9$, $-C(=O)C_{2-9}alkenylR^9$, $-C(=O)C_{2-9}alkynylR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)OR^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)C_{1-4}alkylN(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, -

$N=C(R^9)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)SO_2R^9$, $-N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm H, $-C_{1-9}alkyl$, $C_{2-9}alkenyl$, $-C_{2-9}alkynyl$, $-C_{1-9}alkylR^{11}$, $-C_{2-9}alkenylR^{11}$, $-C_{2-9}alkynylR^{11}$, $-C(=O)OR^9$, và $-C_{1-9}alkylCO_2R^9$, $-C_{2-9}alkenylCO_2R^9$, và $-C_{2-9}alkynylCO_2R^9$, hoặc theo cách khác R^6 và R^7 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra carboxyclyl được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

mỗi nhóm R^7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, và $-C_{1-9}alkylCO_2R^9$, $-C_{2-9}alkenylCO_2R^9$, và $-C_{2-9}alkynylCO_2R^9$, hoặc độc lập, R^6 và R^7 hoặc độc lập R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra carboxyclyl được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

mỗi nhóm R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $-NR^9R^{10}$, $-OR^9$, và $-C_{1-9}alkylCO_2R^9$, $-C_{2-9}alkenylCO_2R^9$, và $-C_{2-9}alkynylCO_2R^9$, hoặc độc lập, R^7 và R^8 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra carboxyclyl được thế hoặc không được thế hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

mỗi nhóm R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $-C_{1-9}alkyl$, $C_{2-9}alkenyl$, $-C_{2-9}alkynyl$, $-C_{1-9}alkylR^{11}$, $-C_{2-9}alkenylR^{11}$, $-C_{2-9}alkynylR^{11}$, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, $-(CH_2)_{0-3}carboxyclyl$ được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $-C_{1-9}alkyl$, $-OR^9$, $-CH(=NH)$, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế; và

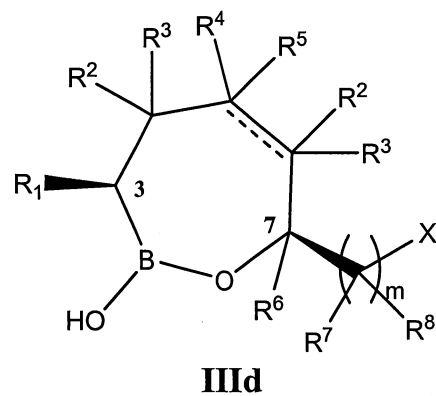
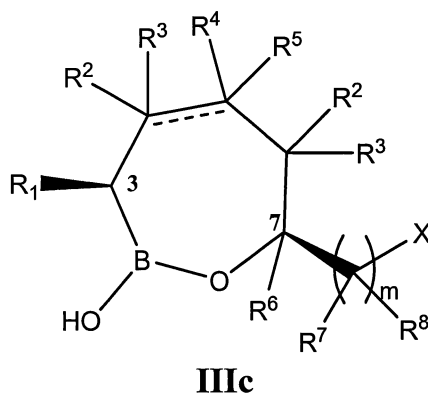
X được chọn từ nhóm bao gồm H, $-\text{CO}_2\text{H}$ và các đẳng cấu điện tử của axit carboxylic.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức II, IIa, hoặc IIb, n là 1.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức II, IIa, hoặc IIb, n là không.

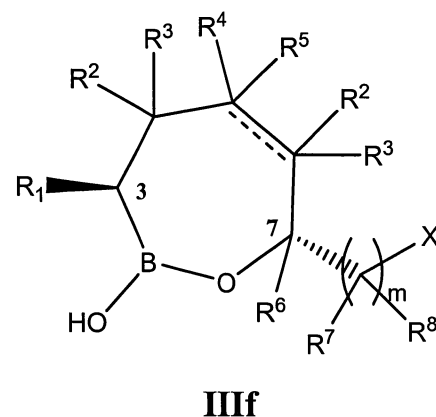
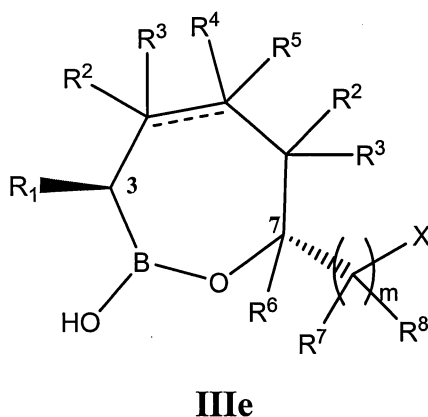
Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức II, IIa, hoặc IIb, n là 2.

Một vài phương án về các hợp chất có công thức IIIa hoặc IIIb có hóa học lập thể 3,7-cis được thể hiện trong công thức IIIc và IIId:



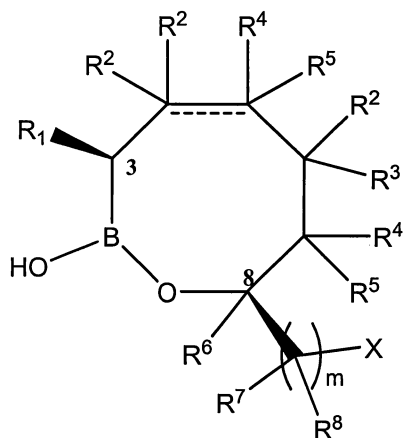
hoặc muối được dụng của chúng.

Một vài phương án về các hợp chất có công thức IIIa hoặc IIIb có hóa học lập thể 3,7-trans được thể hiện trong công thức IIIe và IIIf:

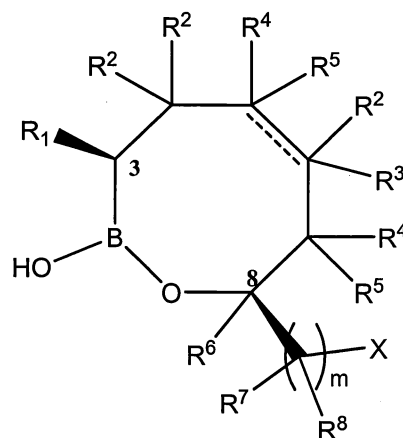


hoặc muối được dụng của chúng.

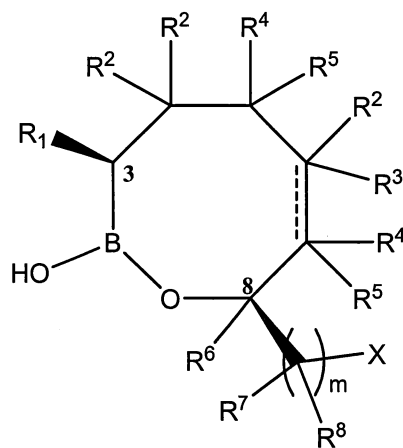
Một vài phương án về các hợp chất có công thức IVa, IVb, hoặc IVc có hóa học lập thể 3,8-cis được thể hiện trong công thức IVd, IVe, và IVf:



IVd



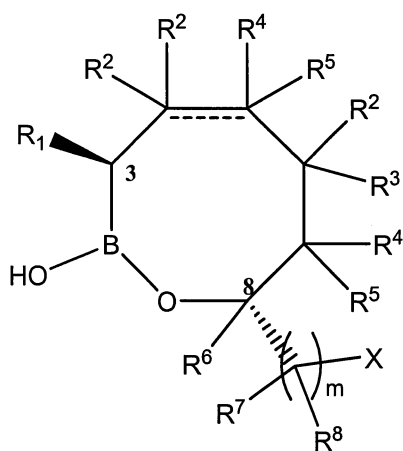
IVe



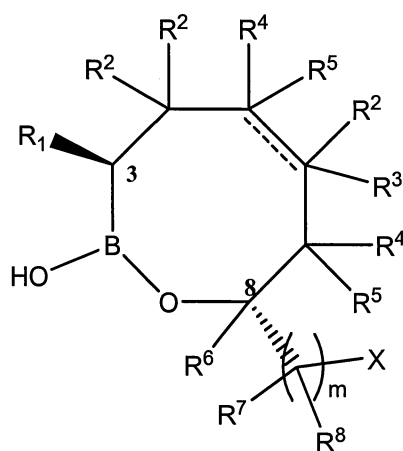
IVf

hoặc muối được dùng của chúng.

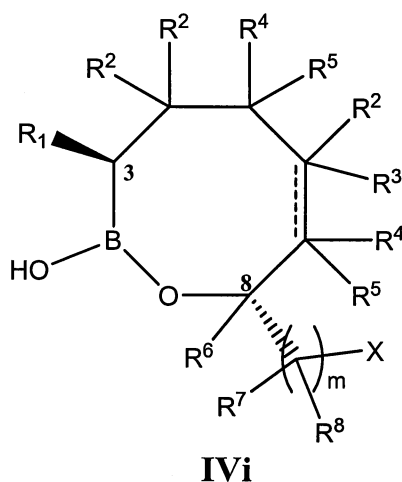
Một vài phương án về các hợp chất có công thức IVa, IVb, hoặc IVc có hóa học lập thể 3,8-trans được thể hiện trong công thức IVg, IVh, và IVi:



IVg



IVh



hoặc muối được dùng của chúng.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, mỗi nhóm R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 là hydro.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, ít nhất một R^2 là aryl được thế hoặc không được thế.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, ít nhất một R^4 là aryl được thế hoặc không được thế.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, ít nhất một R^2 và R^4 cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra aryl được thế hoặc không được thế.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết đơn. Theo các phương án khác, liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết đôi.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^6 và mỗi nhóm R^7 và R^8 là hydro.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-NHC(=O)C_{1-9}alkylR^{11}$. Theo một vài phương án này, R^{11} là aryl được thế hoặc không được thế hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế. Theo một vài phương án này, R^{11} là thien-2-yl.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-NHC(=O)C(=NOR^9)R^9$, trong đó R^9 được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-9}alkyl$, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-NHC(=O)C_{1-9}alkylR^{11}$. Theo một vài phương án này, R^{11} là aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-NHC(=O)R^9$, trong đó R^9 là aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, carboxyclyl được thế hoặc không được thế, hoặc heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-NR^9R^{10}$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-C_{1-9}alkylR^{11}$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-CH(OH)C_{1-9}alkylR^9$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-C(=O)C_{1-9}alkyl R^9$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-C(=O)NR^9R^{10}$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-N(R^8)C(=O)NR^9R^{10}$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-N(R^9)C(=O)OR^9$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-N(R^9)C(=O)C_{1-4}alkylN(R^9)C(=O)R^9$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-N(R^9)C(=NR^{10})R^9$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$.

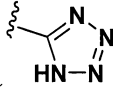
Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-C(=O)C(=NR^{10})R^9$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-N(R^9)SO_2R^9$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^1 là $-N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, X là $-CO_2H$.

Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, X là đẳng cấu điện tử của axit carboxylic. Theo một vài phương án này, đẳng cấu điện tử của axit carboxylic được chọn từ nhóm bao gồm $-P(O)(OR^9)_2$, $-P(O)(R^9)(OR^9)$, $-P(O)(OR^{12'})_2$, $-P(O)(R^9)(OR^{12'})$, $-CON(R^9)OH$, $-SO_3H$, $-SO_2N(R^9)OH$, và , trong đó $R^{12'}$ được chọn từ nhóm bao gồm H, R_{11} , -

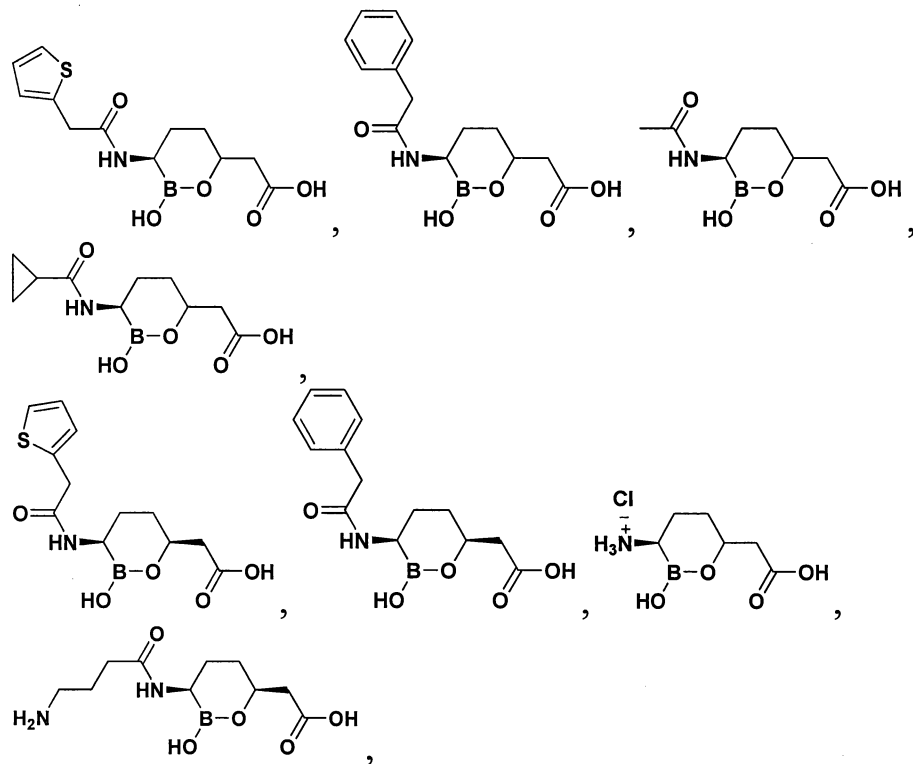
$C(R^{13})_2OC(O)C_{1-9}alkyl$, $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)OC_{1-9}alkyl$ và $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$.

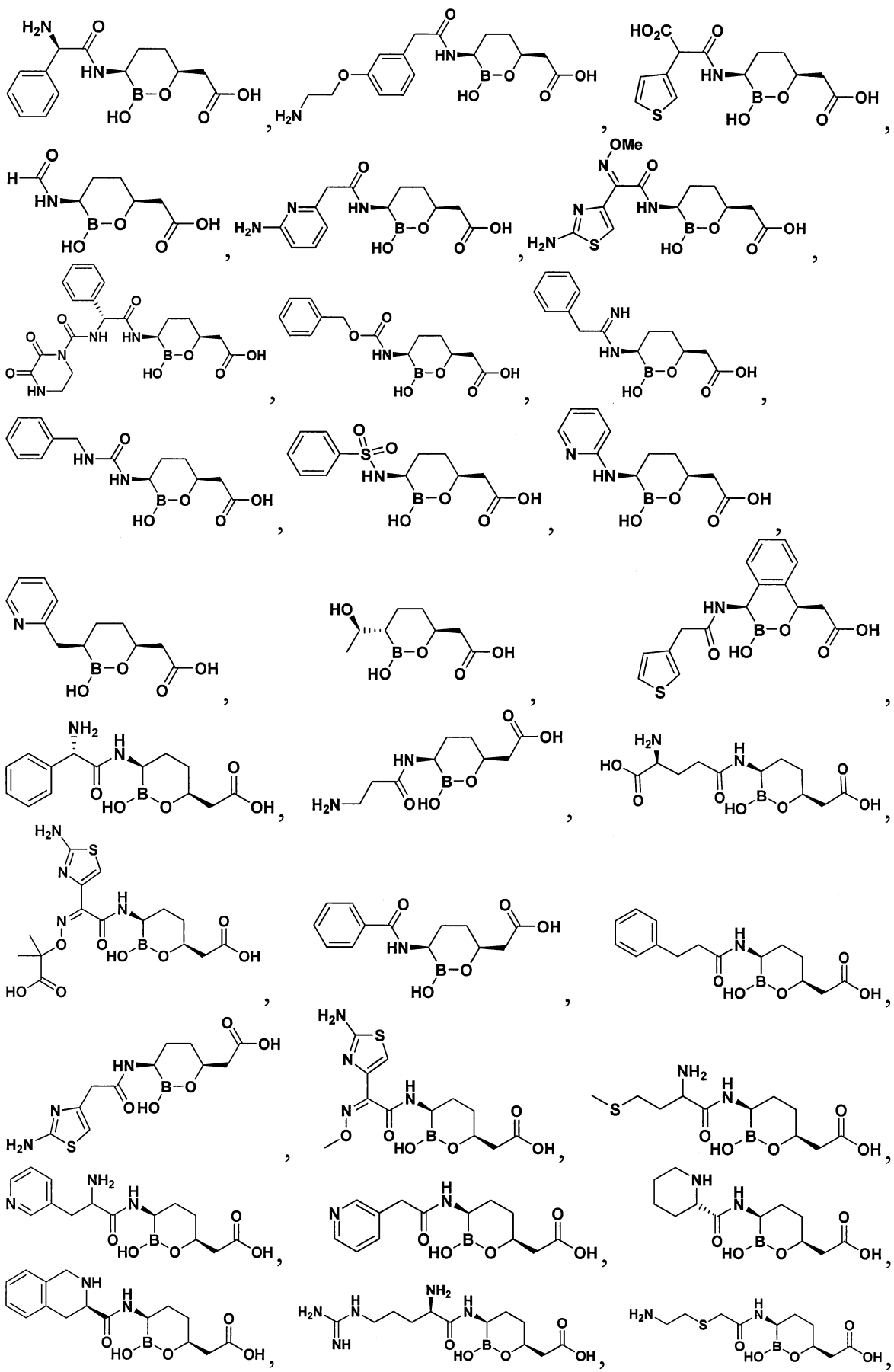
Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, m là 1.

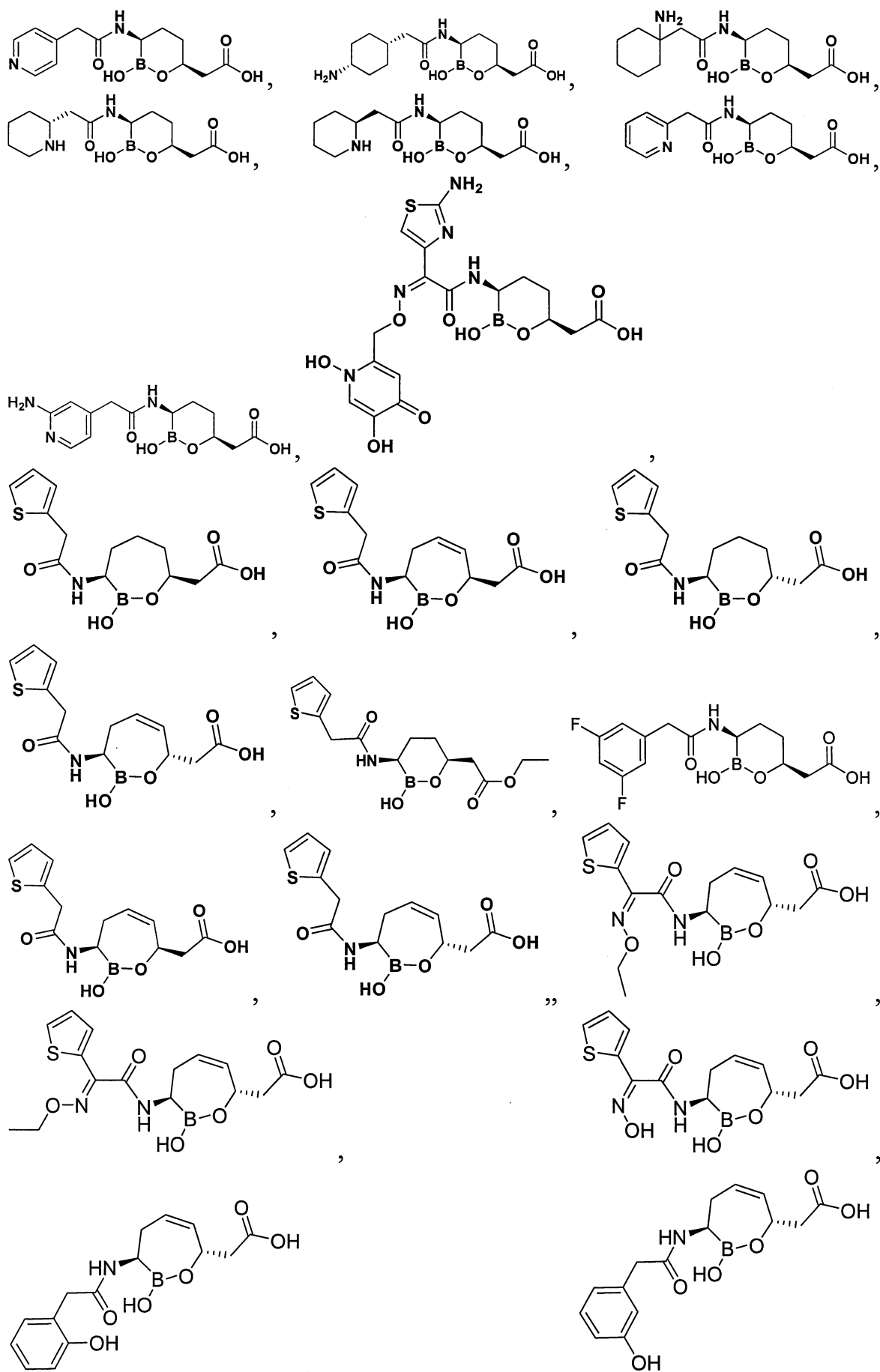
Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^6 , R^7 và R^8 là H.

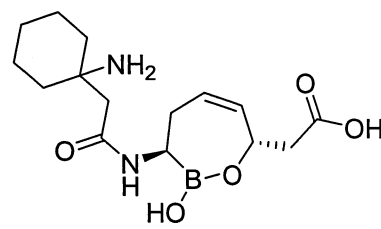
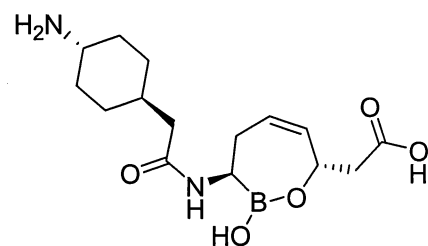
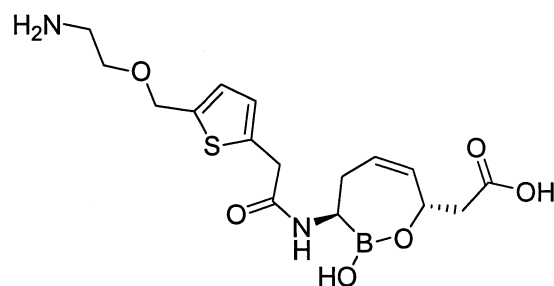
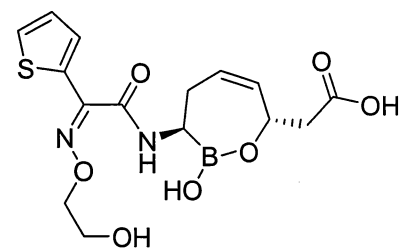
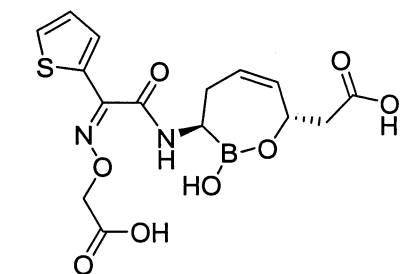
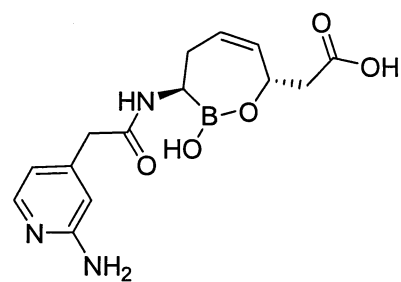
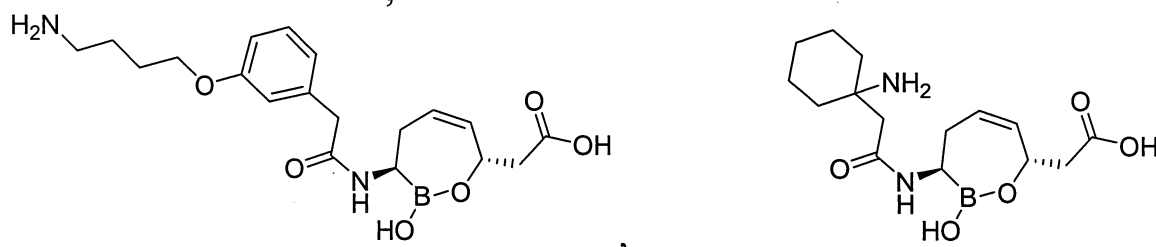
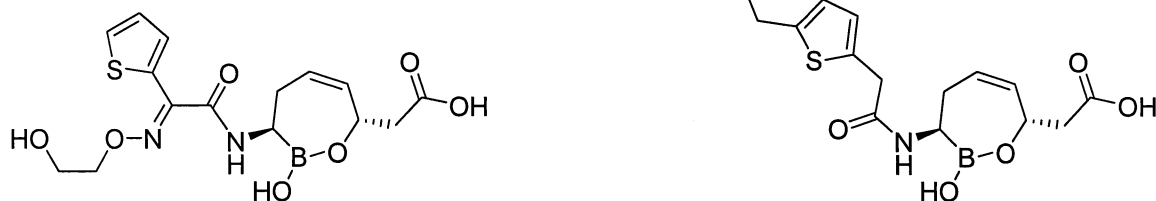
Theo một vài phương án về các hợp chất có công thức I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, và IVi, R^7 là H; R^8 là $-C_{1-9}alkylCO_2R^9$; và R^9 là H.

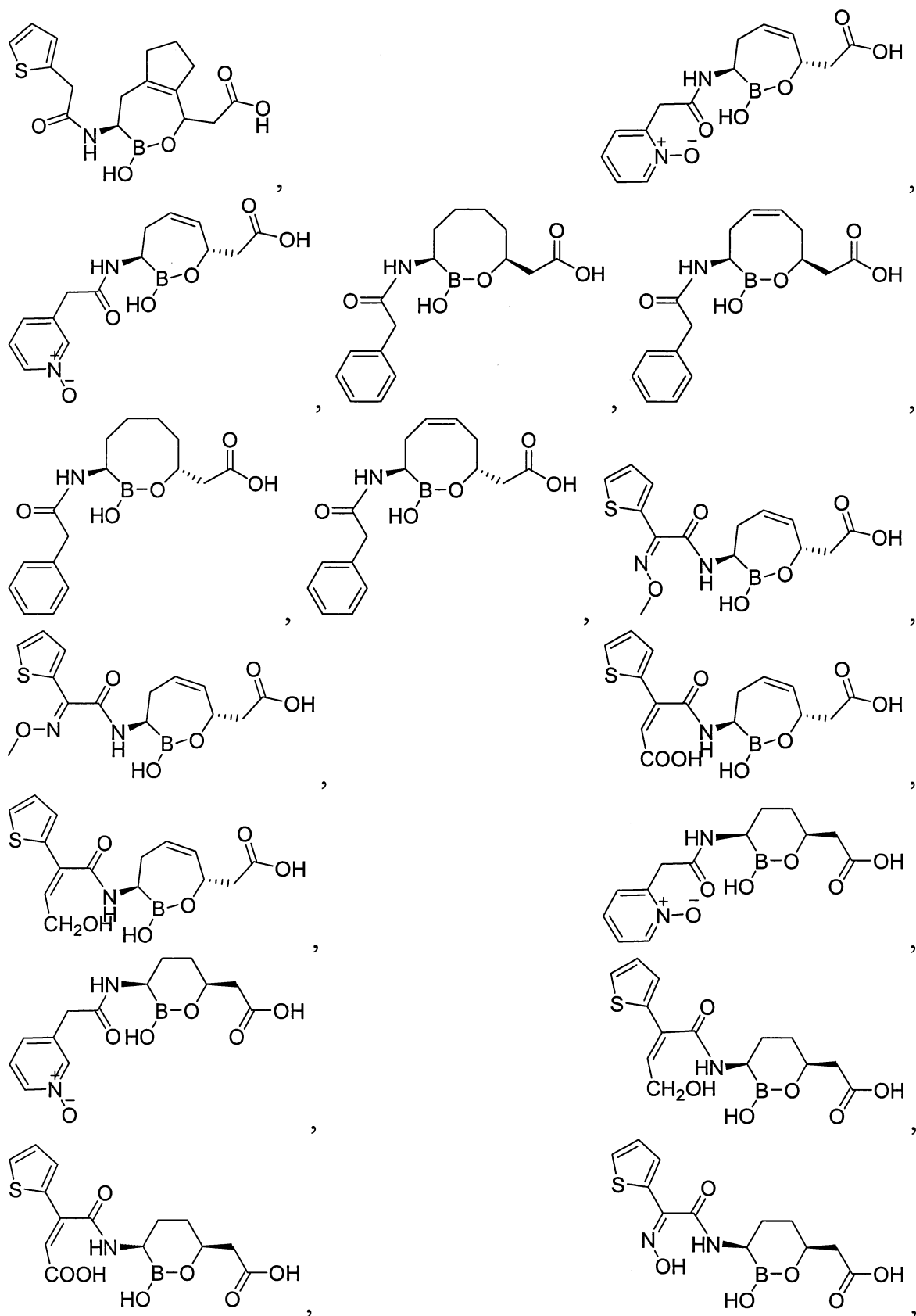
Một vài phương án bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức sau:

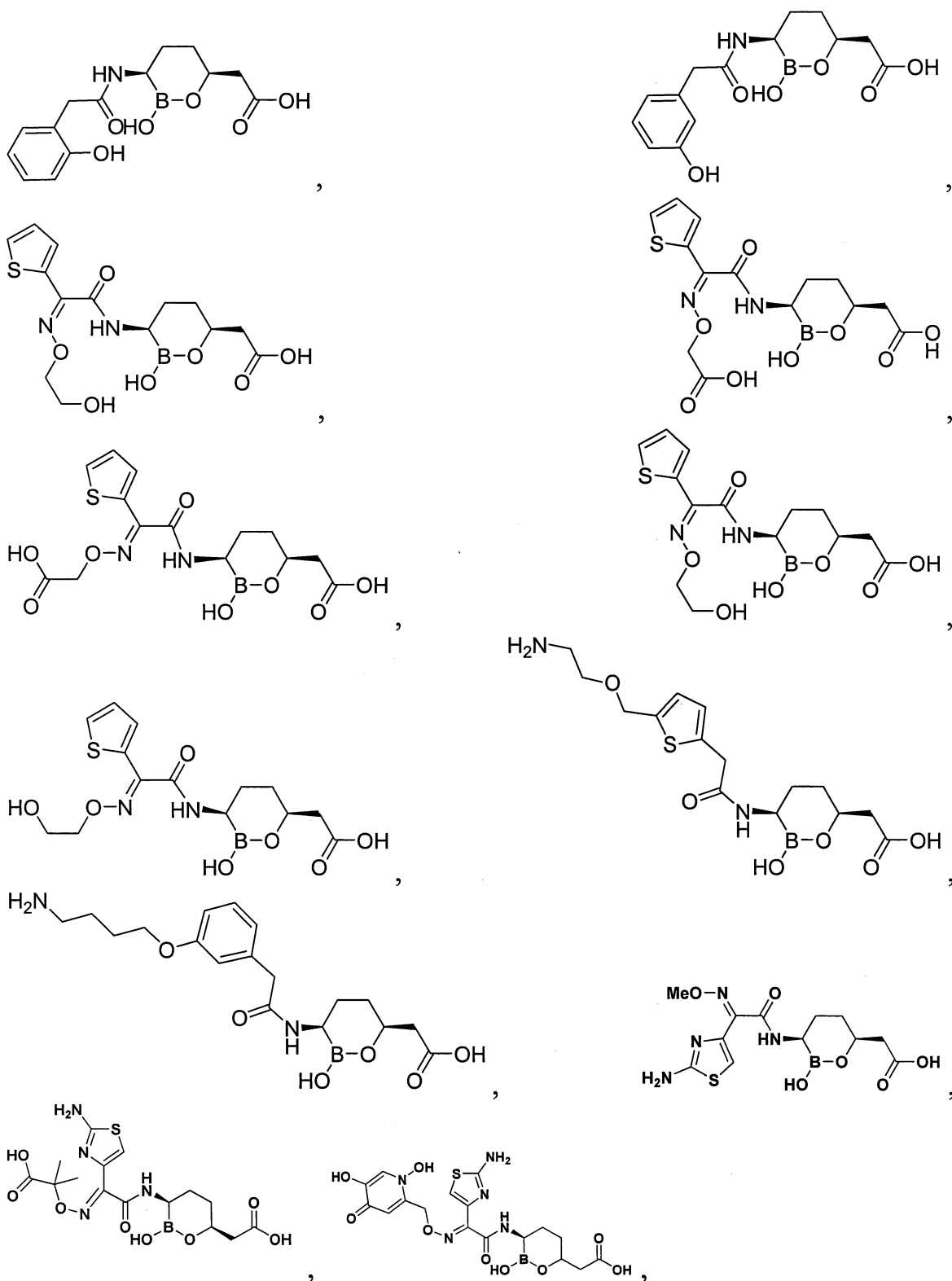


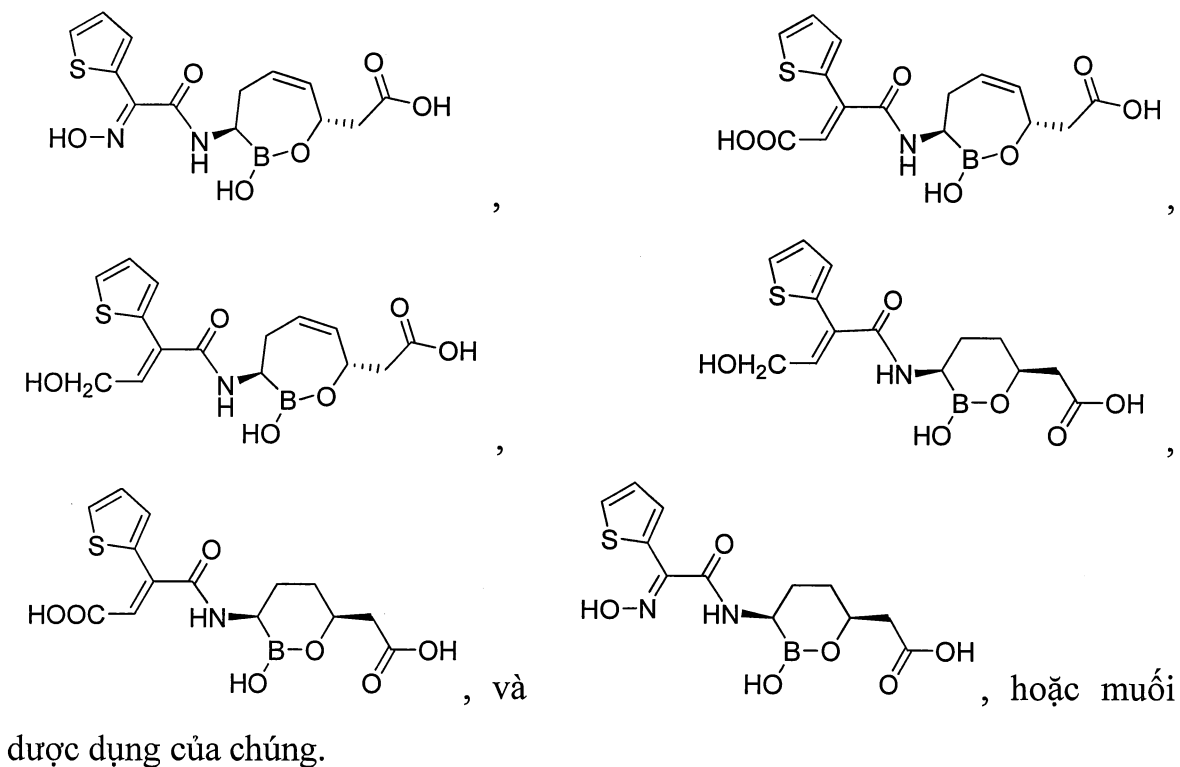




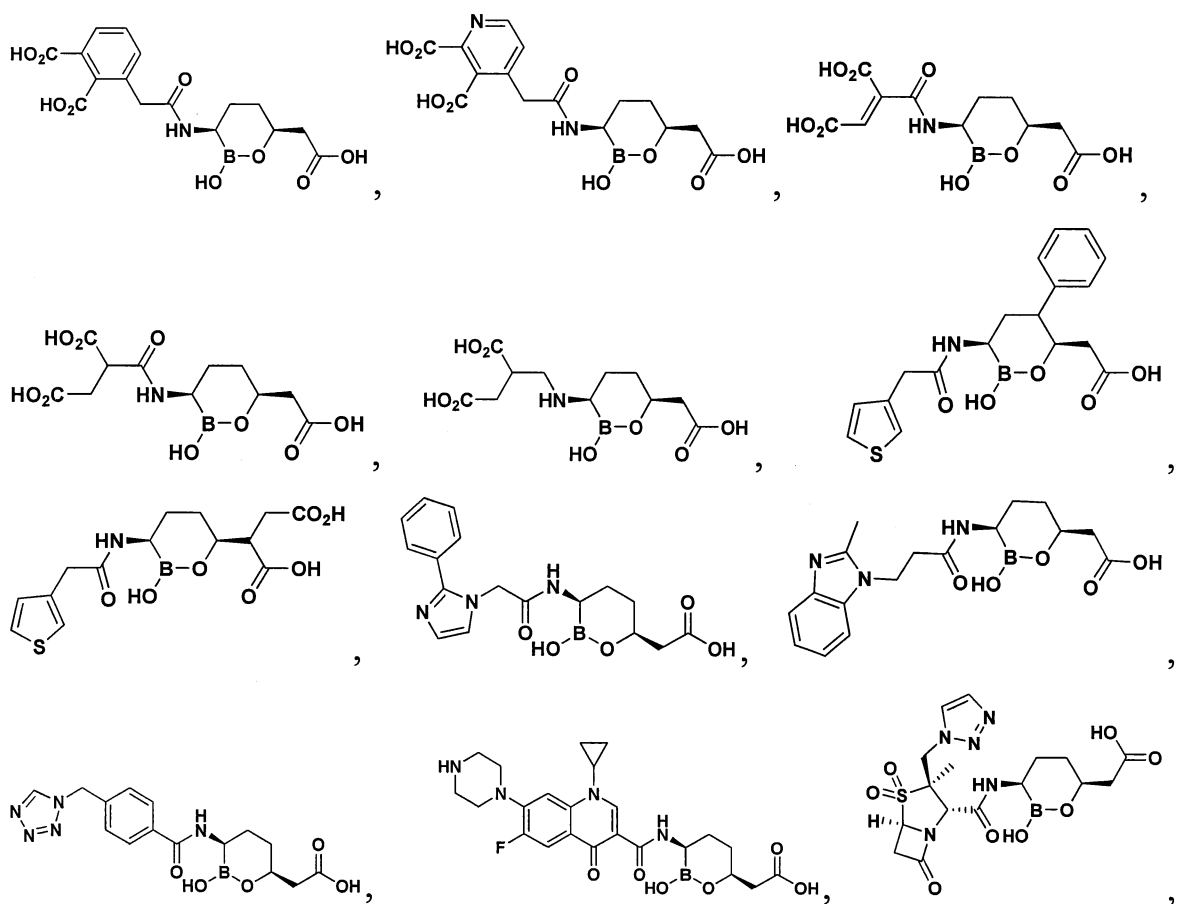


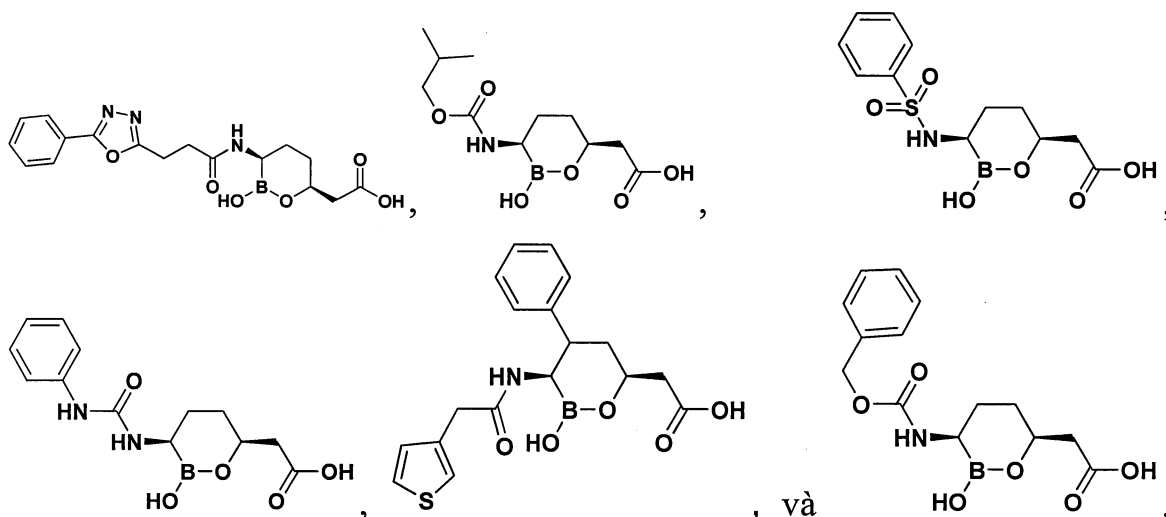






Một vài phương án bao gồm các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:





hoặc muối được dụng của chúng.

Các định nghĩa

Các thuật ngữ và các phần tử thể được nêu theo ý nghĩa thông thường của chúng, trừ khi có quy định khác, và có thể được xác định khi được đưa ra và vẫn giữ các định nghĩa của chúng trong bản mô tả, trừ khi có quy định khác, và vẫn giữ các định nghĩa của chúng dù là một mình hay dưới dạng một phần của nhóm khác, trừ khi có quy định khác.

Như được sử dụng ở đây, "alkyl" nghĩa là nhóm hóa học bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ chứa nguyên tử cacbon và hydro, như metyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl và pentyl. Theo các phương án khác nhau, nhóm alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, halogen, hydroxyl, hydroxyl được thế, alkoxy, amino, amino được thế, amido, xyano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, mercapto được thế, carboxy, sulfonyloxy, carbonyl, benzyloxy, aryl, heteroaryl, carboxycyl, heteroxycyl, hoặc nhóm chức khác mà có thể được chắn thích hợp bằng nhóm bảo vệ. Thông thường, nhóm alkyl sẽ có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, 1 đến 9 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 6, và tốt hơn là 1 đến 5 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, "alkenyl" nghĩa là nhóm hóa học mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ chứa nguyên tử cacbon và hydro và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, như 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-

butenyl, 2-butenyl, và các nhóm tương tự. Theo các phương án khác nhau, alkenyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, halogen, hydroxyl, hydroxyl được thế, axyloxy, amino, amino được thế, amido, xyano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, mercapto được thế, carboxy, sulfonyloxy, cacbonyl, benzyloxy, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heteroxyclyl, hoặc nhóm chức khác mà có thể được chắn thích hợp bằng nhóm bảo vệ. Thông thường, nhóm alkenyl sẽ có 2 đến 20 nguyên tử cacbon, 2 đến 9 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 2 đến 6, và tốt hơn là 2 đến 5 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, “alkynyl” nghĩa là nhóm hóa học mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ chứa nguyên tử cacbon và hydro và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, như 1-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, và các nhóm tương tự. Theo các phương án khác nhau, alkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, halogen, hydroxyl, hydroxyl được thế, axyloxy, amino, amino được thế, amido, xyano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, mercapto được thế, carboxy, sulfonyloxy, cacbonyl, benzyloxy, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heteroxyclyl, hoặc nhóm chức khác mà có thể được chắn thích hợp bằng nhóm bảo vệ. Thông thường, nhóm alkynyl sẽ có 2 đến 20 nguyên tử cacbon, 2 đến 9 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 2 đến 6, và tốt hơn là 2 đến 5 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, “carboxyclyl” nghĩa là hệ vòng không thơm chỉ chứa nguyên tử cacbon trong khung hệ vòng, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xyclohexenyl. Carboxyclyl có thể bao gồm nhiều vòng được ngưng tụ. Carboxyclyl có thể có mức bão hòa bất kỳ với điều kiện là ít nhất một vòng trong hệ vòng này là không thơm. Theo các phương án khác nhau, nhóm carboxyclyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, halogen, alkoxy, axyloxy, amino, amido, xyano, nitro, hydroxyl, mercapto, carboxy, cacbonyl, benzyloxy, aryl, heteroaryl, hoặc nhóm chức khác mà có thể được chắn thích hợp bằng nhóm bảo vệ. Thông thường, nhóm carboxyclyl sẽ có 3 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 3 đến 6.

Như được sử dụng ở đây, “xycloalkyl” nghĩa là hệ vòng carboxyclyl hoàn toàn bão hòa. Các ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Như được sử dụng ở đây, “xycloalkenyl” nghĩa là hệ vòng carboxyclyl có ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ là xyclohexenyl.

Như được sử dụng ở đây, “alkyl thấp” nghĩa là tập con của alkyl, và do đó là phân tử thể hydrocacbon, là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Alkyl thấp được ưu tiên là alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ về alkyl thấp bao gồm butyl, propyl, isopropyl, etyl, và metyl. Tương tự, các gốc sử dụng thuật ngữ “thấp” dùng để chỉ các gốc tốt hơn là có 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong phần alkyl của gốc này.

Như được sử dụng ở đây, “aryl” nghĩa là gốc thơm có một vòng (ví dụ, phenyl) hoặc nhiều vòng được ngưng tụ (ví dụ, naphtyl hoặc antryl) chỉ có nguyên tử cacbon trong khung vòng. Theo các phương án khác nhau, các nhóm aryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, amino, xyano, hydroxyl, alkyl thấp, haloalkyl, alkoxy, nitro, halo, mercapto, carboxy, cacbonyl, benzyloxy, aryl, heteroaryl, và các phần tử thế khác. Một vài phương án bao gồm việc thế bằng nhóm alkoxy, còn có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, amino, xyano, hydroxyl, alkyl thấp, haloalkyl, alkoxy, nitro, halo, mercapto, và các phần tử thế khác. Aryl được ưu tiên là phenyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroaryl” nghĩa là gốc thơm có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, N, O, hoặc S) trong khung vòng và có thể bao gồm một vòng (ví dụ, pyridin) hoặc nhiều vòng được ngưng tụ (ví dụ, quinolin). Theo các phương án khác nhau, nhóm heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, amino, xyano, hydroxyl, alkyl thấp, haloalkyl, alkoxy, nitro, halo, mercapto, carboxy, cacbonyl, benzyloxy, aryl, heteroaryl, và các phần tử thế khác. Ví dụ về heteroaryl bao gồm thienyl, pyridyl, furyl, oxazolyl, oxadiazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, triazolyl, thiodiazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyranlyl,

pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thiazolyl, quinolinyl, quinazolinyl và các nhóm khác.

Trong các định nghĩa này, dự định rằng việc thế ở vòng aryl và heteroaryl là nằm trong phạm vi các phương án nhất định. Khi việc thế xảy ra, gốc này được gọi là aryl được thế hoặc heteroaryl được thế. Tốt hơn, nếu một đến ba và tốt hơn nếu một hoặc hai phần tử thế có ở vòng aryl. Mặc dù nhiều phần tử thế sẽ là hữu ích, song các phần tử thế được ưu tiên bao gồm các phần tử thế thường được thấy trong các hợp chất aryl, như alkyl, xycloalkyl, hydroxy, alkoxy, xyano, halo, haloalkyl, mercapto và các phần tử thế tương tự.

Như được sử dụng ở đây, “amit” hoặc “amido” bao gồm cả RNR'CO- (trong trường hợp R = alkyl, alkaminocacbonyl-) và RCONR'- (trong trường hợp R = alkyl, alkyl cacbonylamino-). “Amit” hoặc “amido” bao gồm nhóm H-CON-, alkyl-CON-, carboxyclyl-CON-, aryl-CON-, heteroaryl-CON- hoặc heteroxyclyl-CON-, trong đó nhóm alkyl, carboxyclyl, aryl hoặc heteroxyclyl là như được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “este” bao gồm cả ROCO- (trong trường hợp R = alkyl, alkoxyacacbonyl-) và RCOO- (trong trường hợp R = alkyl, alkylcacbonoxy-).

Như được sử dụng ở đây, "axyl" nghĩa là nhóm H-CO-, alkyl-CO-, carboxyclyl-CO-, aryl-CO-, heteroaryl-CO- hoặc heteroxyclyl-CO- trong đó nhóm alkyl, carboxyclyl, aryl hoặc heteroxyclyl là như được mô tả ở đây. Các axyl được ưu tiên chứa alkyl thấp. Nhóm alkyl axyl ví dụ bao gồm formyl, axetyl, propanoyl, 2-metylpropanoyl, t-butylaxetyl, butanoyl và palmitoyl.

Như được sử dụng ở đây, "halo hoặc halogenua" là nguyên tử clo, brom, flo hoặc iot. Clo và flo là các halogenua được ưu tiên. Thuật ngữ “halo” còn bao gồm các thuật ngữ đôi khi được gọi là "halogen", hoặc "halogenua".

Như được sử dụng ở đây, “heteroxyclyl” nghĩa là hệ vòng không thơm chứa ít nhất một nguyên tử khác loại trong khung hệ vòng. Heteroxyclyl có thể bao gồm nhiều vòng được ngưng tụ. Heteroxyclyl có thể có mức bão hòa bất kỳ với điều kiện là ít nhất một vòng trong hệ vòng này là không thơm. (Các

nguyên tử khác loại có thể có mặt trong vòng không thơm hoặc vòng thơm trong hệ vòng này. Theo các phương án khác nhau, heteroxyclyl có thể được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, ví dụ, halogen, alkoxy, axyl, amino, amido, xyano, nitro, hydroxyl, mercapto, carboxy, cacbonyl, benzyloxy, aryl, heteroaryl, và các phần tử thế khác, và được gắn với các nhóm khác thông qua hóa trị có sẵn bất kỳ, tốt hơn là cacbon hoặc nitơ có sẵn bất kỳ. Dị vòng được ưu tiên có 5 đến 7 cạnh. Trong dị vòng một vòng có 6 cạnh, (các) nguyên tử khác loại được chọn từ một đến ba trong số O, N hoặc S, và khi dị vòng có 5 cạnh, thì tốt hơn là có một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, hoặc S. Ví dụ về heteroxyclyl bao gồm pyrrolidinyl, piperidinyl, azepanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, oxepanyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, thiepanyl, indolinyl và dihydrobenzofuranyl.

Như được sử dụng ở đây, “amino được thế” nghĩa là gốc amino được thế bằng một hoặc hai nhóm alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl, trong đó alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxyclyl là như nêu trên.

Như được sử dụng ở đây, “hydroxyl được thế” nghĩa là nhóm RO- trong đó R là nhóm alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, trong đó nhóm alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl là như nêu trên.

Như được sử dụng ở đây, “thiol được thế” nghĩa là nhóm RS- trong đó R là nhóm alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, trong đó nhóm alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl là như nêu trên.

Như được sử dụng ở đây, “sulfonyl” nghĩa là nhóm alkylSO₂, arylSO₂, heteroarylSO₂, carboxyclylSO₂, hoặc heteroxyclyl-SO₂ trong đó nhóm alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl là như nêu trên.

Như được sử dụng ở đây, "sulfamido" nghĩa là nhóm alkyl-N-S(O)₂N-, aryl-NS(O)₂N-, heteroaryl-NS(O)₂N-, carboxyclyl-NS(O)₂N hoặc heteroxyclyl-NS(O)₂N- trong đó nhóm alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl là như được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở đây, "sulfonamido" nghĩa là nhóm alkyl-S(O)₂N-, aryl-S(O)₂N-, heteroaryl-S(O)₂N-, carboxyclyl-S(O)₂N- hoặc heteroxyclyl-

$S(O)_2N-$ trong đó nhóm alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl là như được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở đây, "ureido" nghĩa là nhóm alkyl-NCON-, aryl-NCON-, heteroaryl-NCON-, carboxyclyl-NCON-, heteroxyclyl-NCON-group hoặc heteroxyclyl-CON- trong đó nhóm heteroxyclyl được gắn bằng nguyên tử nitơ trong vòng, và trong đó nhóm alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl là như được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở đây, "guanidino" nghĩa là nhóm alkyl-NC(=NR')N-, aryl-NC(=NR')N-, heteroaryl-NC(=NR')N-, carboxyclyl-NC(=NR')N- hoặc heteroxyclyl-NC(=NR')N- trong đó R' là H, hydroxyl được thế hoặc không được thế, CN, alkyl, aryl, heteroaryl hoặc nhóm heteroxyclyl, trong đó nhóm alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl là như được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở đây, nhóm được thế được tạo ra từ nhóm gốc không được thế trong đó có sự trao đổi một hoặc nhiều nguyên tử hydro cho nguyên tử hoặc nhóm khác. Khi được thế, (các) phần tử thế được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế riêng lẻ và độc lập được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkenyl, C_1 - C_6 alkynyl, vòng cacbon có 3 đến 7 nguyên tử C (tùy ý được thế bằng halo, alkyl, alkoxy, carboxyl, haloalkyl, CN, $-SO_2$ -alkyl, $-CF_3$, và $-OCF_3$), C_1 - C_6 heteroalkyl, heteroxyclyl có 5 đến 7 cạnh (ví dụ, tetrahydrofuryl) (tùy ý được thế bằng halo, alkyl, alkoxy, carboxyl, CN, $-SO_2$ -alkyl, $-CF_3$, và $-OCF_3$), aryl (tùy ý được thế bằng halo, alkyl, aryl tùy ý được thế bằng C_1 - C_6 alkyl, arylalkyl, alkoxy, carboxyl, CN, $-SO_2$ -alkyl, $-CF_3$, và $-OCF_3$), arylalkyl (tùy ý được thế bằng halo, alkyl, alkoxy, aryl, carboxyl, CN, $-SO_2$ -alkyl, $-CF_3$, và $-OCF_3$), heteroaryl (tùy ý được thế bằng halo, alkyl, alkoxy, aryl, aralkyl, carboxyl, CN, $-SO_2$ -alkyl, $-CF_3$, và $-OCF_3$), heteroarylalkyl (tùy ý được thế bằng halo, alkyl, alkoxy, aryl, carboxyl, CN, $-SO_2$ -alkyl, $-CF_3$, và $-OCF_3$), halo (ví dụ, clo, bromo, iot và flo), xyano, hydroxy, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxyalkyl (tức là, ete), aryloxy, sulfhydryl (mercapto), halo(C_1 - C_6)alkyl (ví dụ, $-CF_3$), C_1 - C_6 alkylthio, arylthio, amino ($-NH_2$), mono- và di-(C_1 - C_6)alkyl amino, muối amoni bậc bốn, amino(C_1 - C_6)alkoxy (ví dụ, $-O(CH_2)_4NH_2$), amino(C_1 - C_6)alkoxyalkyl

(ví dụ, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$), hydroxy($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylamino, amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylthio (ví dụ, $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$), xyanoamino, nitro, carbamyl, oxo ($=\text{O}$), carboxy, glycolyl, glyxyl, hydrazino, guanidiny, sulfamyl, sulfonyl, sulfinyl, thiocacbonyl, thiocarboxy, C-amit, N-amit, N-carbamat, O-carbamat, và ure. Bất cứ khi nào một nhóm được mô tả là “tùy ý được thế” thì nhóm này có thể được thế bằng các phần tử thế nêu trên.

Theo một vài phương án, (các) nhóm được thế được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế riêng lẻ và độc lập được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, vòng cacbon có 3 đến 7 nguyên tử C, amino ($-\text{NH}_2$), amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkoxy, carboxyl, oxo ($=\text{O}$), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylthio, amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylthio, guanidiny, aryl, heteroxyclyl có 5 đến 7 cạnh, heteroarylalkyl, hydroxy, halo, amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkoxy, và amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkoxyalkyl.

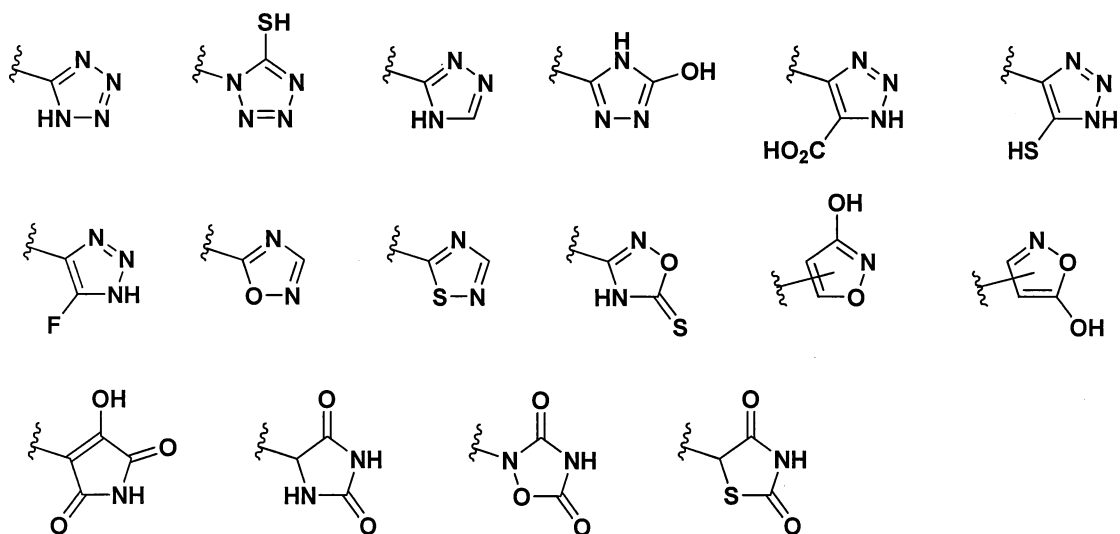
Theo một vài phương án, (các) nhóm được thế được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế riêng lẻ và độc lập được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, amino ($-\text{NH}_2$), amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkoxy, carboxyl, oxo ($=\text{O}$), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylthio, amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkylthio, guanidiny, hydroxy, halo, amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkoxy, và amino($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkoxyalkyl.

Theo một vài phương án, (các) nhóm được thế được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế riêng lẻ và độc lập được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, amino ($-\text{NH}_2$), carboxyl, oxo ($=\text{O}$), guanidiny, hydroxy, và halo.

Cần phải hiểu rằng quy ước gọi tên gốc nhất định có thể bao gồm một gốc hoặc hai gốc, tùy thuộc vào ngữ cảnh. Ví dụ, khi một phần tử thế cần hai điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử, thì cần phải hiểu rằng phần tử thế này là hai gốc. Ví dụ, phần tử thế được nhận dạng là alkyl mà cần hai điểm gắn kết bao gồm hai gốc như $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, và các gốc tương tự. Các quy ước gọi tên gốc khác chỉ ra rõ ràng rằng gốc này là hai gốc. Ví dụ, như được sử dụng ở đây, “alkylen” nghĩa là nhóm hóa học hai gốc bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ chứa nguyên tử cacbon và hydro, như metylen, isopropylen, isobutylen, sec-butylen, và pentylen, được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua hai điểm gắn kết. Như được sử dụng ở đây,

“alkenylen” nghĩa là nhóm học học hai gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ chứa nguyên tử cacbon và hydro và chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, như 1-propenylen, 2-propenylen, 2-metyl-1-propenylen, 1-butenylen, và 2-butenylen, được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua hai điểm gắn kết.

Như được sử dụng ở đây, "đẳng cấu điện tử" của một nhóm hóa học là các nhóm hóa học khác mà thể hiện cùng các đặc tính hoặc các đặc tính tương tự. Ví dụ, tetrazol là đẳng cấu điện tử của axit carboxylic vì nó bắt chước đặc tính của axit carboxylic mặc dù chúng có công thức phân tử rất khác nhau. Tetrazol là một trong nhiều sự thay thế đẳng cấu điện tử có thể của axit carboxylic. Các đẳng cấu điện tử khác của axit carboxylic được dự định bao gồm $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}^9$, $-\text{PO}_2(\text{R}^9)_2$, $-\text{PO}_3(\text{R}^9)_2$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^9$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}^9$, và $-\text{CONR}^9\text{CN}$, trong đó R^9 là như nêu trên. Ngoài ra, các đẳng cấu điện tử của axit carboxylic có thể bao gồm vòng cacbon hoặc dị vòng có 5 đến 7 cạnh gồm sự kết hợp bất kỳ của CH_2 , O, S, hoặc N ở trạng thái oxy hóa ổn định về mặt hóa học bất kỳ, trong đó nguyên tử bất kỳ trong cấu trúc vòng này tùy ý được thế ở một hoặc nhiều vị trí. Các cấu trúc sau là ví dụ không giới hạn về các đẳng cấu điện tử của vòng cacbon và dị vòng được dự định. Các nguyên tử trong cấu trúc vòng này có thể tùy ý được thế ở một hoặc nhiều vị trí với R^9 là như nêu trên.



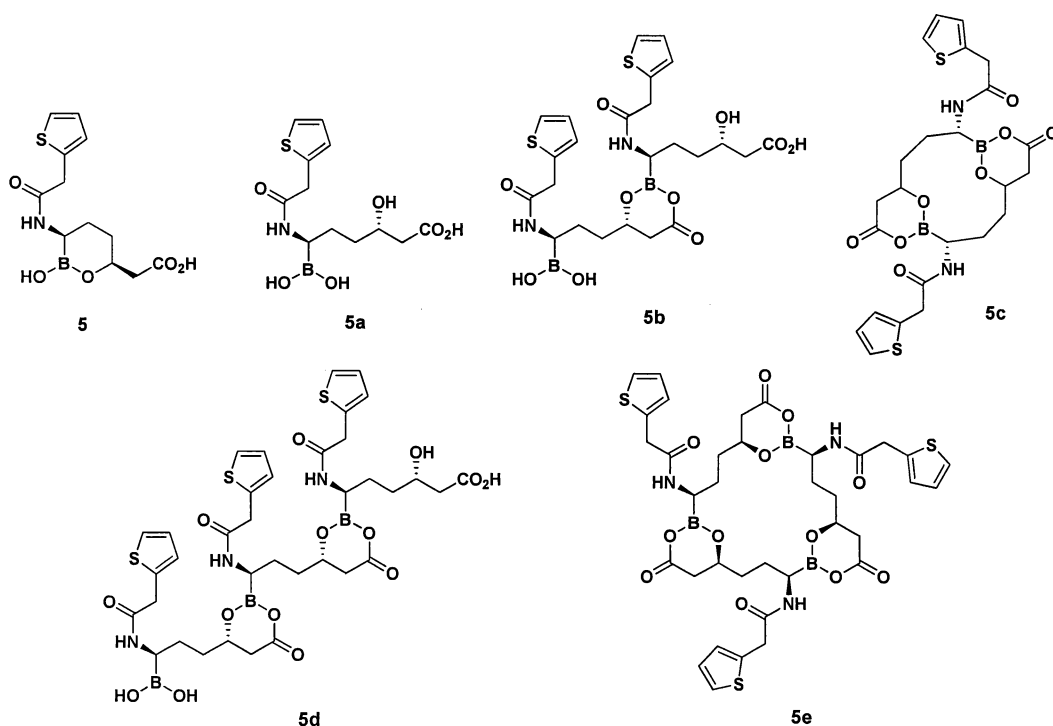
Cũng dự định rằng khi phân tử thế hóa học được thêm vào đẳng cấu điện tử carboxylic, thì hợp chất vẫn giữ các đặc tính của đẳng cấu điện tử carboxylic.

Dự định rằng khi đẳng cấu điện tử carboxylic tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ R^9 như nêu trên, thì phần tử thế và vị trí thế được chọn sao cho không loại bỏ các đặc tính đẳng cấu điện tử của axit carboxylic của hợp chất này. Tương tự, cũng dự định rằng việc thay thế một hoặc nhiều phần tử thế R^9 bằng đẳng cấu điện tử axit carboxylic vòng cacbon hoặc dị vòng không phải là phần tử thế ở một hoặc nhiều nguyên tử mà vẫn giữ hoặc không thể thiếu các đặc tính của đẳng cấu điện tử axit carboxylic của hợp chất này, nếu (các) phần tử thế này có thể phá hủy các đặc tính của đẳng cấu điện tử axit carboxylic của hợp chất.

Các đẳng cấu điện tử khác của axit carboxylic không được minh họa cụ thể trong bản mô tả này cũng được dự định.

Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận thấy rằng một vài cấu trúc được mô tả ở đây có thể là dạng cộng hưởng hoặc tautome của hợp chất mà có thể được thể hiện rõ ràng bằng các cấu trúc hóa học khác, ngay cả khi do động lực; người có hiểu biết trung bình sẽ nhận thấy rằng các cấu trúc này chỉ là một phần rất nhỏ trong ví dụ về (các) hợp chất như vậy. Các hợp chất như vậy được coi là nằm trong phạm vi của cấu trúc được nêu, mặc dù dạng cộng hưởng hoặc tautome này không được thể hiện ở đây.

Theo một vài phương án, do sự trao đổi dễ dàng của este bo, nên các hợp chất được mô tả ở đây có thể biến đổi thành hoặc tồn tại ở dạng cân bằng với các dạng khác. Do đó, theo một vài phương án, hợp chất được mô tả ở đây có thể tồn tại kết hợp một hoặc nhiều trong số các dạng này. Ví dụ, hợp chất có công thức **5** có thể tồn tại kết hợp với một hoặc nhiều dạng mạch hở (công thức **5a**), dạng dime (công thức **5b**), dạng dime vòng (công thức **5c**), dạng trime (công thức **5d**), dạng trime vòng (công thức **5e**), và các dạng tương tự.



Hợp chất được nêu ở đây có thể bao gồm các dạng hóa học lập thể khác nhau. Hợp chất này cũng có thể bao gồm các chất đồng phân không đối quang cũng như các chất đồng phân quang học, ví dụ, hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh bao gồm hỗn hợp racemic, cũng như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang riêng lẻ, các chất này xuất hiện do tính không đối xứng về cấu trúc trong các hợp chất nhất định. Việc tách các chất đồng phân riêng lẻ hoặc tổng hợp chọn lọc các chất đồng phân riêng lẻ được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp khác nhau đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “chất” hoặc “chất thử nghiệm” bao gồm chất, phân tử, nguyên tố, hợp chất, thực thể, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, protein, polypeptit, peptit hoặc chất giả, phân tử hữu cơ nhỏ, polysaccharit, polynucleotit, và các chất tương tự. Chất này có thể là sản phẩm tự nhiên, hợp chất tổng hợp, hoặc hợp chất hóa học, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “chất”, và “hợp chất” được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Thuật ngữ “chất tương tự” được sử dụng ở đây dùng để chỉ phân tử mà giống về cấu trúc với phân tử đối chứng nhưng đã được biến đổi theo cách nhằm

đích và kiểm soát được, bằng cách thay thế một phần tử thể cụ thể trong phân tử đối chứng bằng một phần tử thể khác. So với phân tử đối chứng, chất tương tự được mong đợi, bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, để thể hiện cùng một tính hữu dụng, tính hữu dụng tương tự, hoặc tính hữu dụng được cải thiện. Việc tổng hợp và thử nghiệm các chất tương tự, để nhận dạng các biến thể của các hợp chất đã biết có các đặc tính được cải thiện (như ái lực liên kết cao hơn đối với phân tử đích) là một phương pháp đã được biết rõ trong hóa học được.

Thuật ngữ “động vật có vú” được sử dụng theo ý nghĩa sinh học thông thường của nó. Do đó, rõ ràng là thuật ngữ này bao gồm người, gia súc, ngựa, chó, mèo, chuột cống và chuột nhắt nhưng cũng bao gồm nhiều loài khác.

Thuật ngữ “tình trạng nhiễm vi khuẩn” dùng để chỉ sự xâm nhập của vi khuẩn gây bệnh vào sinh vật chủ, cho dù sinh vật này là động vật có xương sống, động vật không có xương sống, cá, thực vật, chim, hoặc động vật có vú. Thuật ngữ này bao gồm sự phát triển quá mức của vi khuẩn mà thường có mặt trong hoặc trên cơ thể của động vật có vú hoặc sinh vật khác. Thông thường hơn, việc nhiễm khuẩn có thể là tình trạng bất kỳ trong đó sự có mặt của quần thể vi khuẩn gây hại cho động vật có vú chủ. Do đó, động vật có vú này “trải qua” tình trạng nhiễm khuẩn khi số lượng quá mức của quần thể vi khuẩn có mặt trong hoặc trên cơ thể động vật có vú, hoặc khi ảnh hưởng của sự có mặt của (các) quần thể vi khuẩn gây hại cho tế bào hoặc mô khác của động vật có vú. Cụ thể, phần mô tả này áp dụng cho tình trạng nhiễm khuẩn. Lưu ý rằng hợp chất trong các phương án được ưu tiên cũng là hữu ích để xử lý sự phát triển của vi khuẩn hoặc sự nhiễm tạp môi trường nuôi cấy tế bào hoặc môi trường khác, hoặc bề mặt hoặc đối tượng vô sinh khác, và không có gì ở đây làm giới hạn các phương án được ưu tiên chỉ ở việc điều trị cho các sinh vật cao hơn, trừ khi được cụ thể hóa rõ ràng trong phần yêu cầu bảo hộ.

Thuật ngữ “chất mang được dụng” hoặc “tá được được dụng” bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất kháng khuẩn và chất chống nấm, chất làm chậm sự hấp thụ và đẳng trương và các chất tương

tự. Việc sử dụng môi trường và chất này cho các chất được dụng được biết rõ trong lĩnh vực này. Ngoài trừ chất hoặc môi trường thông thường bất kỳ không tương hợp với hoạt chất, việc sử dụng nó trong dược phẩm được dự định. Các hoạt chất bổ trợ cũng có thể được đưa vào dược phẩm. Ngoài ra, các chất bổ trợ khác nhau như các chất thường được sử dụng trong lĩnh vực này có thể được bao gồm. Các hợp chất này và các hợp chất khác được mô tả trong tài liệu, ví dụ, trong tài liệu: the Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Sự cân nhắc về việc bổ sung các thành phần khác nhau trong dược phẩm được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

Thuật ngữ “muối dược dụng” dùng để chỉ muối mà giữ được tác dụng sinh học và đặc tính của hợp chất trong các phương án được ưu tiên và, không phải không được mong muốn về mặt sinh học hoặc mặt khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất trong các phương án được ưu tiên có khả năng tạo ra muối axit và/hoặc bazơ vì sự có mặt của các nhóm amino và/hoặc nhóm carboxyl hoặc các nhóm tương tự. Muối cộng axit dược dụng có thể được tạo ra với axit vô cơ và hữu cơ. Axit vô cơ mà từ đó muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự. Axit hữu cơ mà từ đó muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit cinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic, và các axit tương tự. Muối cộng bazơ dược dụng có thể được tạo ra bằng bazơ vô cơ và hữu cơ. Bazơ vô cơ mà từ đó muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm, và các bazơ tương tự; được đặc biệt ưu tiên là muối amoni, kali, natri, canxi và magie. Bazơ hữu cơ mà từ đó muối có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, amin bậc nhất, bậc hai, và bậc ba, amin được thể bao gồm amin được thể tồn tại tự nhiên, amin vòng, nhựa trao đổi ion bazơ, và các bazơ tương tự, cụ thể như isopropylamin, trimetylamin, dietylamín, trietylamin,

tripropylamin, và etanolamin. Nhiều muối như vậy được biết trong lĩnh vực này, như được mô tả trong WO 87/05297, Johnston và các đồng tác giả, công bố ngày 11 tháng 9 năm 1987 (được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

“Solvat” dùng để chỉ hợp chất được tạo ra bởi sự tương tác của dung môi và EPI, sản phẩm chuyển hóa, hoặc muối của chúng. Các solvat thích hợp là các solvat được dung bao gồm hydrat.

“Đối tượng” như được sử dụng ở đây, nghĩa là người hoặc động vật có vú không phải người, ví dụ, chó, mèo, chuột, bò, cừu, lợn, dê, động vật linh trưởng không phải người hoặc chim, ví dụ, gà, cũng như động vật có xương sống hoặc động vật không có xương sống bất kỳ khác.

Tác dụng điều trị làm nhẹ bớt, đến mức nào đó, một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng nhiễm khuẩn, và bao gồm điều trị tình trạng nhiễm khuẩn. “Điều trị” nghĩa là các triệu chứng của tình trạng nhiễm khuẩn thực sự được loại bỏ, kể cả loại bỏ các thành phần sót lại của các vi khuẩn có thể tồn tại mà liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn này. Tuy nhiên, ảnh hưởng lâu dài hoặc trong thời gian nhất định của tình trạng nhiễm khuẩn có thể tồn tại ngay cả sau khi đã điều trị (như tổn thương mô rộng).

“Điều trị,” “việc điều trị,” hoặc “sự điều trị,” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ việc sử dụng dược phẩm cho mục đích phòng bệnh và/hoặc điều trị bệnh. Thuật ngữ “điều trị dự phòng” dùng để chỉ việc điều trị cho bệnh nhân vẫn chưa bị nhiễm khuẩn, nhưng là người dễ bị, hoặc theo cách khác là có nguy cơ nhiễm khuẩn cụ thể, do đó việc điều trị làm giảm khả năng mà bệnh nhân này sẽ phát triển tình trạng nhiễm khuẩn. Thuật ngữ “điều trị chữa bệnh” dùng để chỉ việc sử dụng liệu pháp điều trị cho bệnh nhân đang bị nhiễm khuẩn.

Sử dụng và dược phẩm

Một vài phương án bao gồm dược phẩm chứa: (a) lượng an toàn và có hiệu lực điều trị bệnh của hợp chất este của axit boronic, hoặc chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc tautome, hoặc muối dược dụng; và (b) chất mang dược dụng.

Hợp chất este của axit boronic vòng được sử dụng với liều có hiệu lực điều trị bệnh, ví dụ, liều đủ để tạo ra sự điều trị các tình trạng được mô tả trước đó. Trong khi liều dùng cho người vẫn chưa được tối ưu hóa đối với hợp chất theo các phương án được ưu tiên, thông thường, liều hằng ngày cho hầu hết các hợp chất este của axit boronic vòng được mô tả ở đây nằm trong khoảng từ 0,25 mg/kg đến 120 mg/kg hoặc lớn hơn trọng lượng cơ thể, nằm trong khoảng từ 0,5 mg/kg hoặc nhỏ hơn đến 70 mg/kg, nằm trong khoảng từ 1,0 mg/kg đến 50 mg/kg trọng lượng cơ thể, hoặc nằm trong khoảng từ 1,5 mg/kg đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể. Do đó, để sử dụng cho người 70 kg, khoảng liều sẽ nằm trong khoảng từ 17 mg mỗi ngày đến 8000 mg mỗi ngày, nằm trong khoảng từ 35 mg mỗi ngày hoặc nhỏ hơn đến 7000 mg mỗi ngày hoặc lớn hơn, nằm trong khoảng từ 70 mg mỗi ngày đến 6000 mg mỗi ngày, nằm trong khoảng từ 100 mg mỗi ngày đến 5000 mg mỗi ngày, hoặc nằm trong khoảng từ 200 mg đến 3000 mg mỗi ngày. Tất nhiên là lượng hoạt chất được sử dụng sẽ tùy thuộc vào đối tượng và tình trạng bệnh đang được điều trị, mức độ nặng của tình trạng đau, cách sử dụng và phác đồ sử dụng và ý kiến của thầy thuốc kê đơn.

Việc sử dụng hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối được dùng của chúng có thể là bằng cách sử dụng được chấp nhận bất kỳ cho các chất có ứng dụng tương tự bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sử dụng qua đường miệng, dưới da, trong tĩnh mạch, trong mũi, khu trú, qua da, trong màng bụng, trong bắp, trong phổi, trong âm đạo, trong trực tràng, hoặc trong mắt. Việc sử dụng qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa là thông thường để điều trị các tình trạng là đối tượng của các phương án được ưu tiên.

Hợp chất hữu ích như nêu trên có thể được bào chế thành dược phẩm dùng để điều trị các tình trạng này. Các kỹ thuật bào chế được chuẩn được sử dụng, như các phương pháp được mô tả trong tài liệu: Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Ngoài hợp chất hữu ích được chọn như nêu trên, một vài phương án bao gồm dược phẩm chứa chất mang được dùng. Thuật ngữ "chất mang được dùng", như được sử dụng ở đây, nghĩa là một hoặc nhiều chất độn rắn hoặc lỏng, chất

pha loãng hoặc chất bao nang tương thích, các chất này là thích hợp để sử dụng cho động vật có vú. Thuật ngữ "tương thích", như được sử dụng ở đây, nghĩa là các thành phần trong dược phẩm có khả năng trộn lẫn với hợp chất đối tượng, và trộn lẫn với nhau, theo cách sao cho không có sự tương tác nào, mà gần như làm giảm hiệu quả dược của dược phẩm trong các điều kiện sử dụng bình thường. Tất nhiên là chất mang dược dụng phải có độ tinh khiết đủ cao và tính độc đủ thấp để làm cho chúng thích hợp để sử dụng cho động vật, tốt hơn là động vật có vú được điều trị.

Một vài ví dụ về các chất mà có thể làm chất mang dược dụng hoặc các thành phần khác của chúng là đường, như lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột, như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và các dẫn xuất của nó, như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza, và metyl xenluloza; bột tragacanth; mạch nha; gelatin; bột talc; chất làm trơn rắn, như axit stearic và magie stearat; canxi sulfat; dầu thực vật, như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu vừng, dầu ôliu, dầu ngô và dầu cacao theobroma; polyol như propylen glycol, glyxerin, sorbitol, manitol, và polyetylen glycol; axit alginic; chất tạo nhũ dịch, như TWEENS; chất tạo ẩm, như natri lauryl sulfat; chất tạo màu; chất tạo mùi vị; chất tạo viên nén, chất làm ổn định; chất chống oxy hóa; chất bảo quản; chất không gây sốt; nước muối đẳng trương; và dung dịch đệm phosphat.

Việc chọn chất mang dược dụng để sử dụng kết hợp với hợp chất đối tượng về cơ bản được xác định bằng cách mà hợp chất này được sử dụng.

Tốt hơn, nếu dược phẩm được mô tả ở đây được bào chế ở dạng liều đơn vị. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "liều đơn vị" là dược phẩm chứa lượng hợp chất mà thích hợp để sử dụng cho động vật, tốt hơn là động vật có vú, ở dạng liều đơn, theo thực hành sản xuất thuốc tốt. Tuy nhiên, việc bào chế dạng liều đơn hoặc liều đơn vị không ngụ ý rằng dạng liều này được sử dụng một lần mỗi ngày hoặc một lần mỗi đợt điều trị. Dạng liều này được dự định để sử dụng một lần, hai lần, ba lần hoặc nhiều lần hơn mỗi ngày và có thể được sử dụng ở dạng truyền trong thời gian dài (ví dụ, từ 30 phút đến 2-6 giờ), hoặc được sử dụng ở dạng truyền liên tục, và có thể được dùng nhiều hơn một lần trong suốt

đợt điều trị, mặc dù việc sử dụng liều duy nhất không được loại trừ cụ thể. Người có hiểu biết trung bình sẽ thừa nhận rằng dược phẩm này không dự định cụ thể toàn bộ đợt điều trị và quyết định này sẽ do người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực điều trị hơn là trong lĩnh vực bào chế.

Dược phẩm hữu ích như nêu trên có thể ở các dạng thích hợp bất kỳ cho các cách sử dụng khác nhau, ví dụ, sử dụng qua đường miệng, trong mũi, trong trực tràng, khu trú (kể cả qua da), trong mắt, trong não, trong sọ, trong vỏ, trong động mạch, trong tĩnh mạch, trong bắp, hoặc các cách sử dụng ngoài đường tiêu hóa khác. Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận thấy rằng dược phẩm dùng qua đường miệng và trong mũi bao gồm dược phẩm được sử dụng bằng cách hít, và được bào chế bằng cách sử dụng các hệ phương pháp có sẵn. Tùy thuộc vào đường sử dụng cụ thể mong muốn, nhiều chất mang khác nhau đã biết rõ trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Các chất mang được dùng bao gồm, ví dụ, chất độn rắn hoặc lỏng, chất pha loãng, các chất ưa nước, chất có hoạt tính bề mặt, và chất bao nang. Các chất được dùng tùy ý có thể được bao gồm, các chất này gần như không cản trở hoạt tính ức chế của hợp chất. Lượng chất mang được sử dụng kết hợp với hợp chất là đủ để tạo ra lượng chất thực tế để sử dụng trên mỗi liều đơn vị của hợp chất. Các phương pháp và dược phẩm để bào chế dạng liều hữu ích trong phương pháp được mô tả ở đây được mô tả trong các tài liệu viện dẫn sau: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); và Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).

Các dạng liều dùng qua đường miệng có thể được sử dụng bao gồm các dạng rắn như viên nén, viên nang, hạt và bột. Các dạng dùng qua đường miệng này chứa hợp chất với lượng an toàn và hữu hiệu, thường ít nhất là 5%, và tối đa là 90%. Viên nén có thể được nén, tán nhỏ viên nén, được bao tan trong ruột, được bao đường, được bao màng, hoặc được nén nhiều lần, chứa chất kết dính, chất làm trơn, chất pha loãng, chất gây rã, chất tạo màu, chất tạo mùi vị, chất gây chảy, và chất làm nóng chảy thích hợp. Dạng liều lỏng dùng qua đường

miệng bao gồm dung dịch chứa nước, nhũ dịch, hỗn dịch, dung dịch và/hoặc hỗn dịch được hoàn nguyên từ các hạt không sủi, và thuốc sủi được hoàn nguyên từ các hạt sủi, chứa dung môi, chất bảo quản, chất tạo nhũ dịch, chất tạo hỗn dịch, chất pha loãng, chất tạo ngọt, chất làm nóng chảy, chất tạo màu và chất tạo mùi vị thích hợp.

Chất mang dược dụng thích hợp để bào chế dược phẩm dạng liều đơn vị để sử dụng qua đường miệng đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Thông thường, viên nén chứa tá dược tương thích về mặt dược thông thường làm chất pha loãng trợ, như canxi cacbonat, natri cacbonat, manitol, lactoza và xenluloza; chất kết dính như tinh bột, gelatin và sucroza; chất gây rã như tinh bột, axit alginic và croscarmeloza; chất làm trơn như magie stearat, axit stearic và bột talc. Chất gây trượt như silic dioxit có thể được sử dụng để cải thiện các đặc tính chảy của hỗn hợp bột. Chất tạo màu, như thuốc nhuộm FD&C, có thể được thêm cho vẻ bên ngoài. Chất tạo ngọt và chất tạo mùi vị, như aspartam, sacarin, menthol, chất tạo mùi bạc hà, và hoa quả, là tá dược hữu ích cho viên nén nhai được. Viên nang thường chứa một hoặc nhiều chất pha loãng rắn nêu trên. Việc chọn các thành phần chất mang tùy thuộc vào lý do thứ hai như vị, chi phí, và tính ổn định thời hạn sử dụng, mà không phải là tối hạn, và có thể dễ tạo ra bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Dược phẩm dùng qua đường miệng còn chứa dung dịch lỏng, nhũ dịch, hỗn dịch, và các nhóm tương tự. Chất mang dược dụng thích hợp để bào chế dược phẩm như vậy đã biết rõ trong lĩnh vực này. Các thành phần chất mang thông thường cho sirô, cồn ngọt, nhũ dịch và hỗn dịch bao gồm etanol, glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, sucroza lỏng, sorbitol và nước. Đối với hỗn dịch, các chất tạo hỗn dịch thông thường bao gồm metyl xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, AVICEL RC-591, tragacanth và natri alginat; chất tạo ẩm thông thường bao gồm lexithin và polysorbat 80; và chất bảo quản thông thường bao gồm metyl paraben và natri benzoat. Dược phẩm lỏng dùng qua đường miệng còn có thể chứa một hoặc nhiều thành phần như chất tạo ngọt, chất tạo mùi vị và chất tạo màu nêu trên.

Dược phẩm này còn có thể được bao bằng các phương pháp thông thường, thông thường bằng chất bao phụ thuộc độ pH hoặc thời gian, sao cho hợp chất đối tượng được giải phóng trong đường dạ dày-ruột trong vùng lân cận của nơi sử dụng khu trú mong muốn, hoặc tại các thời điểm khác nhau để kéo dài tác dụng mong muốn. Thông thường, dạng liều này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều xenluloza axetat phtalat, polyvinylaxetat phtalat, hydroxypropyl methyl xenluloza phtalat, etyl xenluloza, chất bao Eudragit, sáp và senlac.

Dược phẩm được mô tả ở đây có thể tùy ý chứa các dược chất khác.

Các dược phẩm khác hữu ích để đạt được sự phân phối hợp chất đối tượng toàn thân bao gồm dạng liều dùng dưới lưỡi, trong má và trong mũi. Thông thường, các dược phẩm này chứa một hoặc nhiều chất độn hòa tan như sucroza, sorbitol và manitol; và chất kết dính như acacia, xenluloza vi tinh thể, carboxymethyl xenluloza và hydroxypropyl methyl xenluloza. Chất gây trượt, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất tạo màu, chất chống oxy hóa và chất tạo mùi vị nêu trên cũng có thể được bao gồm.

Dược phẩm lỏng được bào chế để sử dụng khu trú trong mắt được bào chế sao cho có thể được sử dụng khu trú cho mắt. Sự tiện lợi sẽ được tối đa hóa càng nhiều càng tốt, mặc dù đôi khi việc xem xét dược phẩm (ví dụ, tính ổn định của dược chất) có thể cần ít hơn sự tiện lợi tối ưu. Trong trường hợp mà sự tiện lợi không thể được tối đa hóa, thì dược phẩm lỏng sẽ được bào chế sao cho dược phẩm lỏng này là dung nạp được đối với bệnh nhân để sử dụng khu trú trong mắt. Ngoài ra, dược phẩm lỏng được chấp nhận dùng trong mắt sẽ được bao gói để sử dụng một lần, hoặc chứa chất bảo quản để ngăn sự lây nhiễm khi sử dụng nhiều lần.

Để sử dụng trong mắt, dung dịch hoặc thuốc thường được bào chế bằng cách sử dụng dung dịch nước muối sinh lý làm chất dẫn chính. Tốt hơn, nếu dung dịch dùng trong mắt được duy trì ở độ pH tiện lợi với hệ dung dịch đệm thích hợp. Dược phẩm này còn có thể chứa chất bảo quản, chất làm ổn định và chất hoạt động bề mặt được dùng thông thường.

Chất bảo quản có thể được sử dụng trong dược phẩm được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzalkoni clorua, PHMB, clobutanol, thimerosal, phenyl thủy ngân (II), axetat và phenyl thủy ngân (II) nitrat. Chất hoạt động bề mặt hữu ích là, ví dụ, Tween 80. Tương tự, các chất dẫn hữu ích khác nhau có thể được sử dụng cho dược phẩm dùng trong mắt được mô tả ở đây. Các chất dẫn này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu polyvinyllic, povidon, hydroxypropyl metyl xenluloza, poloxame, carboxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza và nước tinh khiết.

Chất điều chỉnh trương lực có thể được thêm vào nếu cần hoặc thuận tiện. Các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối, đặc biệt là natri clorua, kali clorua, manitol và glyxerin, hoặc chất điều chỉnh trương lực được chấp nhận dùng trong mắt thích hợp bất kỳ khác.

Các dung dịch đệm khác nhau và cách thức để điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng miễn là dược phẩm thu được được chấp nhận dùng trong mắt. Đối với nhiều dược phẩm, độ pH sẽ nằm trong khoảng từ 4 đến 9. Do đó, dung dịch đệm bao gồm dung dịch đệm axetat, dung dịch đệm xitrat, dung dịch đệm phosphat và dung dịch đệm borat. Axit hoặc bazơ có thể được sử dụng để điều chỉnh độ pH của các dược phẩm này nếu cần.

Theo cách tương tự, chất chống oxy hóa được chấp nhận dùng trong mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri metabisulfit, natri thiosulfat, axetylxystein, hydroxyanisol được butyl hóa và hydroxytoluen được butyl hóa.

Các thành phần tá dược khác mà có thể có trong dược phẩm dùng trong mắt là chất tạo chelat. Chất tạo chelat hữu ích là edetat dinatri, mặc dù các chất tạo chelat khác cũng có thể được sử dụng thay thế hoặc kết hợp với nó.

Để sử dụng khu trú, kem, thuốc mỡ, gel, dung dịch hoặc hỗn dịch, v.v., chứa hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng. Dược phẩm khu trú có thể thường chứa chất mang dược dụng, đồng dung môi, chất tạo nhũ dịch, chất làm tăng tính thấm, hệ chất bảo quản, và chất làm dịu da.

Để sử dụng trong tĩnh mạch, hợp chất và dược phẩm được mô tả ở đây có thể được hòa tan hoặc phân tán trong chất pha loãng dược dụng, như dung dịch

nước muối hoặc dextroza. Tá dược thích hợp có thể được bao gồm để đạt được độ pH mong muốn, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở NaOH, natri cacbonat, natri axetat, HCl, và axit xitric. Theo các phương án khác nhau, độ pH của dược phẩm cuối nằm trong khoảng từ 2 đến 8, hoặc tốt hơn là từ 4 đến 7. Tá dược chống oxy hóa có thể bao gồm natri bisulfit, axeton natri bisulfit, natri formaldehyt, sulfoxylat, thiourea, và EDTA. Ví dụ không giới hạn khác về tá dược thích hợp được thấy trong dược phẩm dùng trong tĩnh mạch có thể bao gồm natri hoặc kali phosphat, axit xitric, axit tartaric, gelatin, và hydrat cacbon như dextroza, manitol, và dextran. Các tá dược được chấp nhận khác được mô tả trong tài liệu của Powell và các đồng tác giả, *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech* **1998**, 52 238-311 và tài liệu của Nema và các đồng tác giả, *Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech* **2011**, 65 287-332. Chất kháng khuẩn cũng có thể được bao gồm để đạt được dung dịch kìm vi khuẩn hoặc kháng nấm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl thủy ngân (II) nitrat, thimerosal, benzethoni clorua, benzalkoni clorua, phenol, cresol, và clobutanol.

Dược phẩm thu được có thể được truyền cho bệnh nhân trong thời gian dài. Theo các phương án khác nhau, thời gian truyền nằm trong khoảng từ 5 phút đến truyền liên tục, từ 10 phút đến 8 giờ, từ 30 phút đến 4 giờ, và từ 1 giờ đến 3 giờ. Theo một phương án, dược chất được truyền trong thời gian 3 giờ. Việc truyền có thể được lặp lại với khoảng cách liều mong muốn, khoảng này có thể bao gồm, ví dụ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ, hoặc 24 giờ.

Dược phẩm để sử dụng trong tĩnh mạch có thể được bào chế cho điều dưỡng viên ở dạng một hoặc nhiều chất rắn mà được hoàn nguyên với chất pha loãng thích hợp như nước vô trùng, nước muối hoặc dextroza trong nước ngay trước khi sử dụng. Dung dịch đặc được hoàn nguyên có thể còn được pha loãng thành dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa có thể tích nằm trong khoảng từ 25 đến 1000 ml, từ 30 ml đến 500 ml, hoặc từ 50 ml đến 100 ml. Theo các phương án khác, dược phẩm được bào chế ở dạng dung dịch sẵn sàng để sử dụng ngoài

đường tiêu hóa. Theo các phương án khác nữa, dược phẩm này được bào chế ở dạng dung dịch mà dung dịch này còn được pha loãng trước khi sử dụng. Theo các phương án mà bao gồm sử dụng hỗn hợp hợp chất được mô tả ở đây và chất khác, hỗn hợp này có thể được bào chế cho điều dưỡng viên ở dạng hỗn hợp, hoặc điều dưỡng viên này có thể trộn hai chất trước khi sử dụng, hoặc hai chất này có thể được sử dụng riêng biệt.

Liều thực tế của hoạt chất được mô tả ở đây tùy thuộc vào hợp chất cụ thể, và vào tình trạng được điều trị; việc chọn liều thích hợp là được biết rõ trong kiến thức của người có hiểu biết trung bình.

Kit để sử dụng trong tĩnh mạch

Một vài phương án bao gồm kit chứa hợp chất được mô tả ở đây và một chất khác, như chất kháng khuẩn. Theo một phương án, cả hai thành phần này được bào chế trong một dụng cụ chứa vô trùng. Trong trường hợp chất rắn để hoàn nguyên, các chất này có thể được trộn trước và được thêm vào dụng cụ chứa đồng thời hoặc có thể là bột khô được nạp vào dụng cụ chứa theo hai bước riêng biệt. Theo một vài phương án, chất rắn là sản phẩm kết tinh vô trùng. Theo một phương án khác, chất rắn này là keo ưa dung môi. Theo một phương án, cả hai thành phần này được làm đông khô nhanh cùng nhau. Ví dụ không giới hạn về các chất để hỗ trợ cho quá trình làm đông khô nhanh bao gồm natri hoặc kali phosphat, axit xitric, axit tartric, gelatin, và hydrat cacbon như dextroza, manitol, và dextran. Một phương án bao gồm các chất rắn không vô trùng mà có thể được chiếu xạ trước hoặc sau khi đưa vào dụng cụ chứa.

Trong trường hợp chất lỏng, các chất này có thể được hòa tan hoặc được phân tán để sẵn sàng sử dụng. Theo một phương án khác, dung dịch hoặc dịch phân tán này còn có thể được pha loãng trước khi sử dụng. Một vài phương án bao gồm tạo ra chất lỏng trong túi truyền tĩnh mạch. Chất lỏng này có thể được làm đông lạnh để cải thiện tính ổn định.

Theo một phương án, dụng cụ chứa này bao gồm các thành phần khác như chất điều chỉnh độ pH, chất hòa tan, hoặc chất làm phân tán. Ví dụ không

giới hạn về chất điều chỉnh độ pH bao gồm NaOH, natri cacbonat, natri axetat, HCl, và axit xitric.

Tỷ lệ mol của hợp chất được mô tả ở đây trên chất bổ sung (ví dụ, chất kháng khuẩn) có thể nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, 8:1 đến 1:8, 5:1 đến 1:5, 3:1 đến 1:3, 2:1 đến 1:2, hoặc khoảng 1:1. Theo các phương án khác nhau, lượng hợp chất được mô tả ở đây có thể nằm trong khoảng từ 100 mg đến 5 g, 500 mg đến 2 g, hoặc khoảng 1 g. Tương tự, theo các phương án khác nhau, lượng chất bổ sung có thể nằm trong khoảng từ 100 mg đến 5 g, 500 mg đến 2 g, hoặc khoảng 1 g.

Theo một phương án khác, hai thành phần này có thể được tạo ra trong dụng cụ chứa riêng biệt. Mỗi dụng cụ chứa có thể bao gồm chất rắn, dung dịch, hoặc dịch phân tán. Theo các phương án này, hai dụng cụ chứa có thể được tạo ra trong một bao gói hoặc có thể được tạo ra riêng biệt. Theo một phương án, hợp chất được mô tả ở đây được tạo ra ở dạng dung dịch trong khi chất bổ sung (ví dụ, chất kháng khuẩn) được tạo ra ở dạng chất rắn sẵn sàng để hoàn nguyên. Theo phương án này, dung dịch chứa hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng làm chất pha loãng để hoàn nguyên chất khác.

Phương pháp điều trị

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị tình trạng nhiễm khuẩn bằng hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất este của axit boronic vòng. Một vài phương pháp bao gồm sử dụng hợp chất, chế phẩm, dược phẩm được mô tả ở đây cho đối tượng có nhu cầu. Theo một vài phương án, đối tượng có thể là động vật, ví dụ, động vật có vú, người. Theo một vài phương án, tình trạng nhiễm khuẩn bao gồm các vi khuẩn được mô tả ở đây. Như sẽ được hiểu từ những điều nêu trên, phương pháp điều trị tình trạng nhiễm khuẩn bao gồm các phương pháp phòng ngừa tình trạng nhiễm khuẩn ở đối tượng có nguy cơ mắc bệnh.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hỗn hợp chứa hợp chất cho đối tượng có nhu cầu. Hỗn hợp có thể bao gồm hợp chất, chế phẩm, dược phẩm được mô tả ở đây với một thuốc khác.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất, chế phẩm, và/hoặc dược phẩm, với một thuốc khác. Thuật ngữ “cùng sử dụng,” nghĩa là hai hoặc nhiều chất có thể được thấy trong dòng máu của bệnh nhân tại cùng một thời điểm, không tính đến thời điểm hoặc cách mà chúng được sử dụng thực tế. Theo một phương án, các chất này được sử dụng đồng thời. Theo một phương án như vậy, việc sử dụng kết hợp được thực hiện bằng cách kết hợp các chất ở dạng liều đơn. Khi kết hợp các chất ở dạng liều đơn, chúng có thể được trộn bằng vật lý (ví dụ, bằng cách cùng hòa tan hoặc trộn khô) hoặc có thể tạo ra sản phẩm cộng hoặc được liên kết cộng hóa trị sao cho chúng được tách thành hai hoặc nhiều thành phần khi sử dụng cho bệnh nhân. Theo một phương án khác, các chất này được sử dụng lần lượt. Theo một phương án, các chất này được sử dụng qua cùng một đường, như qua đường miệng. Theo một phương án khác, các chất này được sử dụng qua các đường khác nhau, như một chất được sử dụng qua đường miệng và một chất khác được sử dụng trong tĩnh mạch.

Ví dụ các thuốc bổ sung bao gồm chất kháng khuẩn, thuốc chống nấm, thuốc kháng virus, thuốc chống viêm và thuốc chống dị ứng.

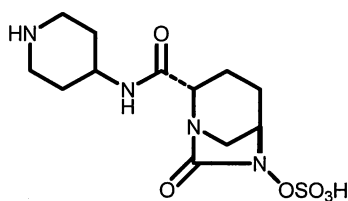
Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất, chế phẩm hoặc dược phẩm với chất kháng khuẩn như β -lactam. Ví dụ về β -lactam như vậy bao gồm Amoxicillin, Ampicillin (ví dụ, Pivampicillin, Hetacillin, Bacampicillin, Metampicillin, Talampicillin), Epicillin, Carbenicillin (Carindacillin), Ticarcillin, Temocillin, Azlocillin, Piperacillin, Mezlocillin, Mecillinam (Pivmecillinam), Sulbenicillin, Benzylpenicillin (G), Clometocillin, Benzathine benzylpenicillin, Procaine benzylpenicillin, Azidocillin, Penamecillin, Phenoxymethylpenicillin (V), Propicillin, Benzathine phenoxymethylpenicillin, Pheneticillin, Cloxacillin (ví dụ, Dicloxacillin, Flucloxacillin), Oxacillin, Methicillin, Nafcillin, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolin,

Cefacetrile, Cefadroxil, Cefalexin, Cefaloglycin, Cefalonium, Cefaloridine, Cefalotin, Cefapirin, Cefatrizine, Cefazedone, Cefazaflur, Cefradine, Cefroxadine, Ceftezole, Cefaclor, Cefamandole, Cefminox, Cefonicid, Ceforanide, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazone, Cefuroxime, Cefuzonam, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazole, Loracarbef, Cefixime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefcapene, Cefdaloxime, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxime, Cefodizime, Cefoperazone, Cefotaxime, Cefpimizole, Cefpiramit, Cefpodoxime, Cefsulodin, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolene, Ceftizoxime, Flomoxef, Latamoxef, Cefepime, Cefozopran, Cefpirome, Cefquinome, Ceftobiprole, Ceftaroline, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinome, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, và RWJ-333442.

Các phương án được ưu tiên bao gồm β -lactam như Ceftazidime, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, ME1036, Tomopenem, Razupenem, và Panipenem.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất, chế phẩm hoặc dược phẩm với một chất khác, trong đó chất khác này là monobactam. Ví dụ về monobactam bao gồm aztreonam, tigemonam, BAL 30072, SYN 2416 (BAL19764), và carumonam.

Một vài phương án bao gồm cùng sử dụng hợp chất, chế phẩm hoặc dược phẩm được mô tả ở đây với chất khác, trong đó chất khác này là chất ức chế beta-lactamaza nhóm A, B, C, hoặc D. Ví dụ về chất ức chế beta lactamaza nhóm B bao gồm ME1071 (Yoshikazu Ishii *et al*, “*In Vitro* Potentiation of Carbapenems with ME1071, a Novel Metallo- β -Lactamaza Inhibitor, against Metallo- β -lactamaza Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates.” *Antimicrob. Agents Chemother.* doi:10.1128/AAC.01397-09 (July 2010)). Ví dụ khác về chất ức chế beta-lactamaza được sử dụng làm chất khác bao gồm axit clavulanic, tazobactam, sulbactam, avibactam (NXL-104), MK-7655, và BAL29880. MK-7655 có cấu trúc sau:



MK-7655

Chỉ dẫn

Hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất este của axit boronic vòng được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị tình trạng nhiễm khuẩn. Tình trạng nhiễm khuẩn có thể được điều trị bằng hợp chất, dược phẩm và phương pháp được mô tả ở đây có thể bao gồm phổ rộng của vi khuẩn. Các sinh vật ví dụ bao gồm vi khuẩn gram dương, vi khuẩn gram âm, vi khuẩn ưa khí và vi khuẩn kỵ khí, như *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Sarcina*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Nisseria*, *Baccillus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Brucella* và các sinh vật khác.

Ví dụ nữa về các loại nhiễm khuẩn bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus*

parahaemolyticus, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides 3452A* homology group, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, hoặc *Staphylococcus saccharolyticus*.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sẽ mô tả thêm về sáng chế, và được sử dụng chỉ nhằm mục đích minh họa, và sẽ không được coi là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Quy trình chung

Nguyên liệu được sử dụng để điều chế hợp chất este của axit boronic vòng được mô tả ở đây có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết hoặc có bán trên thị trường. Rõ ràng đối với các người có hiểu biết trung bình là phương pháp điều chế các tiền chất và các nhóm chức liên quan đến hợp chất được yêu cầu bảo hộ ở đây thường được mô tả trong tài liệu bao gồm, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong US7271186 và WO2009064414. Trong các phản ứng này, cũng có thể sử dụng các biến thể mà chính chúng là đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, nhưng không được nêu chi tiết.

Người có hiểu biết trung bình được cung cấp tài liệu và phần mô tả này được trang bị tốt để điều chế hợp chất bất kỳ.

Thừa nhận rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học hữu cơ có thể dễ dàng tiến hành các thao tác mà không cần chỉ dẫn thêm, tức là, dễ dàng tiến hành các phản ứng này trong phạm vi và thực hành của người có hiểu biết trung bình. Các phản ứng này bao gồm khử hợp chất cacbonyl thành rượu tương ứng của chúng, oxy hóa, axyl hóa, thế nhóm thơm, cả ái điện tử và ái nhân, ete hóa, este hóa và xà phòng hóa và các phản ứng tương tự. Các phản ứng này được thảo luận trong các tài liệu chuẩn như: March Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry và các tài liệu tương tự.

Người có hiểu biết trung bình sẽ dễ dàng thấy rằng các phản ứng nhất định được tiến hành tốt nhất khi nhóm chức khác được giấu hoặc được bảo vệ trong phân tử, do đó tránh các phản ứng phụ không mong muốn và/hoặc làm tăng hiệu suất của phản ứng. Người có hiểu biết trung bình thường sử dụng các nhóm bảo vệ để đạt được hiệu suất tăng hoặc để tránh các phản ứng không mong muốn. Các phản ứng này được thấy trong tài liệu và được biết rõ trong phạm vi của người có hiểu biết trung bình. Ví dụ về nhiều phản ứng này có thể được thấy trong tài liệu: T. Greene and P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons (2007).

Các sơ đồ ví dụ sau được đưa ra để hướng dẫn cho người đọc, và là các phương pháp được ưu tiên để điều chế hợp chất được minh họa ở đây. Các phương pháp này không làm giới hạn, và rõ ràng là các phương pháp khác có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất này. Cụ thể, các phương pháp này bao gồm hóa học dựa trên pha rắn, kể cả hóa học tổ hợp. Người có hiểu biết trung bình được trang bị kỹ lưỡng để điều chế các hợp chất này bằng các phương pháp được nêu trong tài liệu và phần mô tả này. Việc đánh số hợp chất được sử dụng trong sơ đồ tổng hợp được nêu dưới đây được hiểu là chỉ dùng cho các sơ đồ cụ thể này, và không được hiểu là hoặc không bị nhầm với cách đánh số tương tự trong các phần khác của đơn này.

Tên thương mại được sử dụng ở đây chỉ là ví dụ và phản ánh các nguyên liệu minh họa được sử dụng tại thời điểm của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình sẽ thừa nhận rằng các biến thể, phương pháp điều chế, và tương tự, là được mong đợi. Do đó, các ví dụ, và tên thương mại được sử dụng là không làm giới, và chúng không được dự định làm giới hạn, mà chỉ là minh họa cách mà người có hiểu biết trung bình có thể chọn để thực hiện một hoặc nhiều phương án của sáng chế.

(¹H) phổ cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance-NMR) được xác định trong dung môi xác định bằng phổ kế Bruker NMR (Avance TM DRX500, 500 MHz for ¹H) hoặc phổ kế Varian NMR (Mercury 400BB, 400 MHz for ¹H). Vị trí các đỉnh được biểu hiện theo phần triệu (parts per million-ppm) trường xuôi từ tetrametylsilan. Độ bội của đỉnh được ghi lại như sau, s, mức đơn; d, mức đôi; t, mức ba; q, mức bốn; quin, mức năm; sex, mức sáu; sep, mức bảy; non, mức chín; dd, hai vạch đôi; td, ba vạch đôi; m, mức bội.

Các chữ viết tắt sau có các nghĩa xác định:

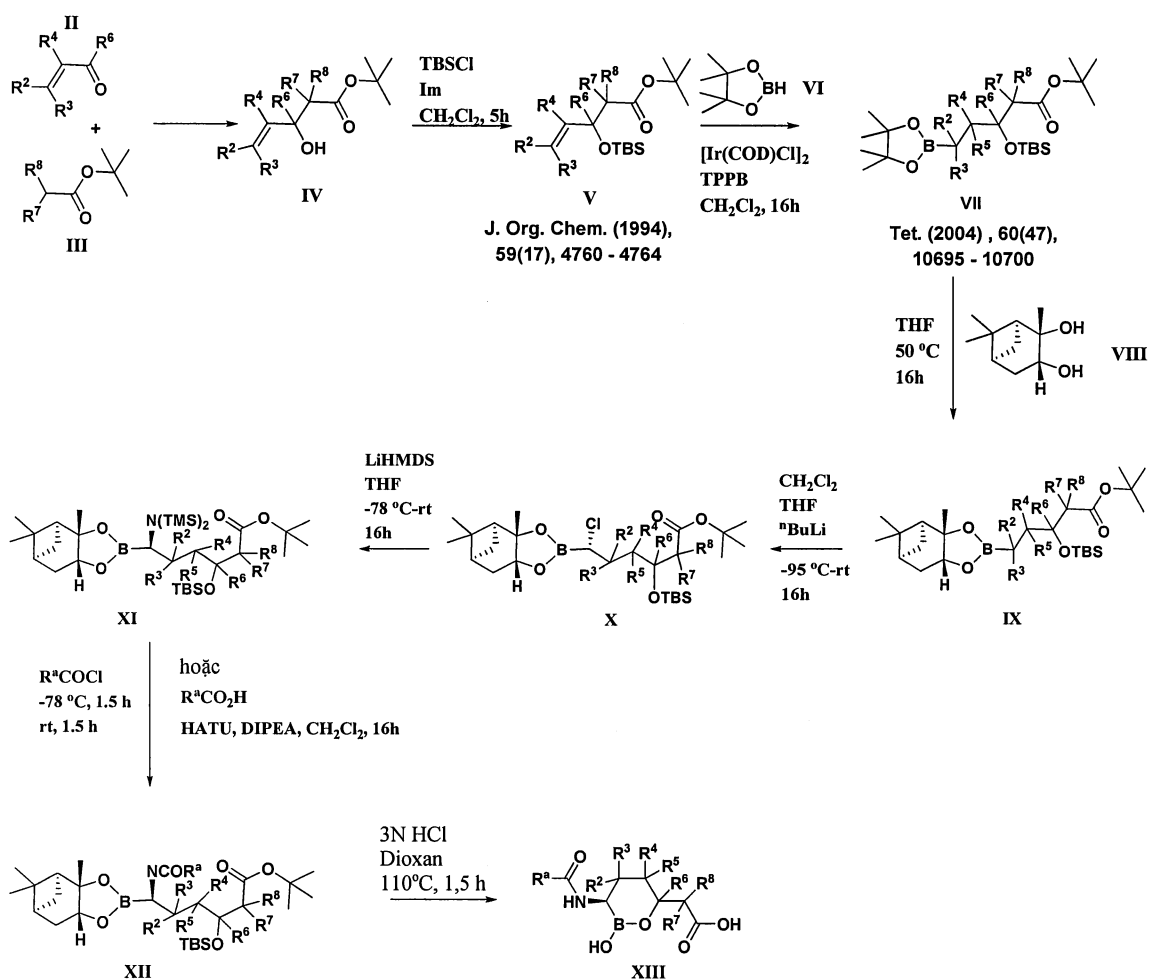
<i>n</i> -BuLi	= <i>n</i> -butyllithi
<i>t</i> -Bu	= <i>tert</i> -butyl
DCM	= diclometan
DMF	= N,N-dimetylformamit
DIPEA	= diisopropyletylamin
EDCI	= 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit
ESBL	= β-lactamaza phổ rộng
ESIMS	= phép đo phổ khối phun điện tử
EtOAc	= etyl axetat
EtOH	= etanol
HATU	= 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat
HCl	= axit clohydric
HOBT	= hydroxybenzotriazol

Im	= imidazol
LiHMDS	= lithi bis(trimetylsilyl)amit
MeCN	= axetonitril
NaHCO ₃	= natri bicacbonat
Na ₂ SO ₄	= natri sulfat
NMM	= N-metylmorpholin
NMR	= cộng hưởng từ hạt nhân
Pd/C	= paladi trên cacbon
TBDMSCl	= <i>tert</i> -butyldimetylsilyl clorua
TBS	= <i>tert</i> -butyldimetylsilyl
TFA	= axit trifloaxetic
THF	= tetrahydrofuran
TLC	= sắc ký lớp mỏng
TMS	= trimetylsilyl
TPPB	= tris(pentaflorophenyl)boran monohydrat
h	= giờ
rt	= nhiệt độ trong phòng

Các sơ đồ ví dụ sau được đưa ra để hướng dẫn cho người đọc, và nói chung là phương pháp ví dụ để điều chế hợp chất được nêu ở đây. Ngoài ra, các phương pháp khác để điều chế hợp chất được mô tả ở đây sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dựa vào các sơ đồ phản ứng và các ví dụ sau. Trừ khi có quy định khác, tất cả các giá trị là như nêu trên.

Hợp chất có công thức I trong đó R¹ là nhóm axylamino và X là axit carboxylic có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 1.

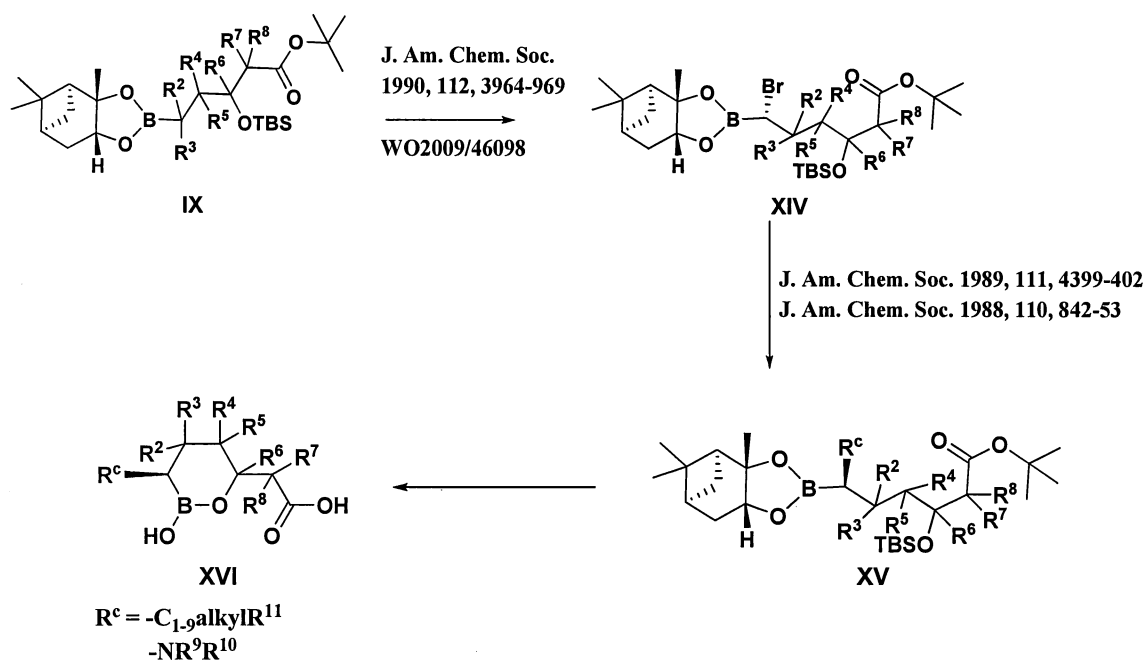
Sơ đồ 1



Việc thêm enolat vào keton hoặc aldehyt chưa bão hòa α, β được thể để tạo ra β -hydroxy este là phản ứng đã được biết rõ (Sơ đồ 1). Phần tử thế R^7 và R^8 trong công thức I có thể được kiểm soát bằng cách sử dụng este được thế α một lần hoặc hai lần có công thức III thích hợp. Tương tự, phần tử thế R^2 , R^3 , và R^4 có thể được kiểm soát bằng cách sử dụng chất tương tự keton hoặc aldehyt chưa bão hòa α, β được thế thích hợp có công thức II. Tiền chất có công thức IV, trong đó R^6 và R^7 hoặc R^8 được kết hợp cùng nhau, có thể được tạo ra theo phương pháp đã biết [*J. Am. Chem. Soc.* (1982), 104, 1735-7, *Tetrahedron Lett.* (2003), 44, 1259-62]. β -hydroxy este có công thức IV được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ nhạy axit, tạo ra hợp chất có công thức V; việc lựa chọn này cho phép khử bảo vệ đồng thời boronat este và nhóm bảo vệ hydroxyl trong bước cuối cùng, tạo ra sản phẩm được đóng vòng. Pinacol boronat có công thức VII được

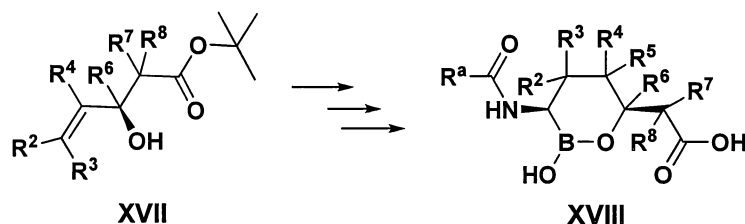
tạo ra từ hợp chất có công thức V được thế bằng cách sử dụng chất xúc tác iridi [*Tetrahedron* (2004), 60, 10695-700]. Sự chuyển hóa este được thực hiện dễ dàng bằng pinan diol quay quang có công thức VIII để tạo ra hợp chất có công thức IX [*Tetrahedron: Asymmetry*, (1997), 8, 1435-40]. Sự chuyển hóa este cũng có thể được thực hiện từ chất tương tự catechol este có công thức VII. Catechol este này có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức V với catechol boran có bán trên thị trường [*Tetrahedron* (1989), 45, 1859-85]. Việc tạo đồng đẳng hợp chất có công thức IX để tạo ra sản phẩm cộng clometylen có công thức X với sự kiểm soát lập thể tốt có thể được thực hiện nhờ các điều kiện phản ứng Matteson (WO0946098). Dẫn xuất clo có công thức X có thể được sử dụng để đưa nhóm amin được thế ở vị trí C3 của oxaborinan-2-ol vào. Việc thế lập thể đặc thù bằng hexametyldisilazan tạo ra bis(trimetylsilyl) amit tương ứng có công thức XI, amit này có thể được cho phản ứng tại chỗ với clorua axit để tạo ra ngay chất tương tự có công thức XII. Chất tương tự có công thức XII này còn có thể được tạo ra bằng cách nối bis-TMS amin với axit carboxylic có bán trên thị trường trong điều kiện nối amit thông thường (ví dụ, nối carbodiimit hoặc HATU). Hợp chất có công thức 1 trong đó R^1 được thế bằng $-N(R^9)C(=O)C(=NOR^9)R^9$ có thể được tổng hợp từ axit carboxylic tương ứng bằng phản ứng nối của hợp chất có công thức XI thành hợp chất có công thức XII như trong sơ đồ 1. Axit carboxylic này có thể được tạo ra bằng các phương pháp được mô tả trong Patent Mỹ số 5.888.998, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2004/0019203, và Patent Mỹ số 4.822.786. Việc khử bảo vệ đồng thời pinan este, nhóm tert-butyldimetylsilyloxy và nhóm tert-butyl este và đóng vòng đồng thời được thực hiện bằng cách đun nóng với HCl loãng, tạo ra dẫn xuất oxaborinan mong muốn có công thức XIII. Việc chuyển hóa này còn có thể được thực hiện bằng cách xử lý bằng BCl_3 hoặc BBr_3 . Theo cách khác, việc khử bảo vệ có thể được thực hiện bằng phản ứng chuyển hóa este bằng axit isobutyl boronic với sự có mặt của HCl loãng (WO09064413).

Sơ đồ 2



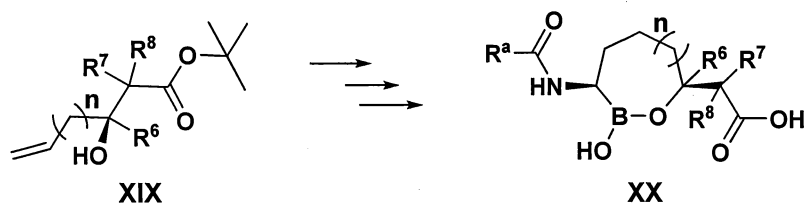
Hợp chất có công thức XVI trong đó R^1 trong công thức I là nhóm alkyl, aralkyl hoặc aminoaryl có thể được tạo ra từ hợp chất trung gian bromo XIV như được nêu trong Sơ đồ 2 [*J. Organomet. Chem.* (1992), 431, 255-70]. Dẫn xuất bromo này có thể được tạo ra theo cách tương tự hợp chất clo trong Sơ đồ 1, bằng cách sử dụng dibromometan [*J. Am. Chem. Soc.* (1990), 112, 3964-969]. Việc thế nhóm bromo trong công thức XIV có thể được thực hiện bằng chất alkylolithi được thế bằng α -alkoxy [*J. Am. Chem. Soc.* (1989), 111, 4399-402; *J. Am. Chem. Soc.* (1988), 110, 842-53] hoặc chất phản ứng magie hữu cơ (WO0946098) hoặc bằng muối natri của dẫn xuất alkyl hoặc aryl carbamat [*J. Org. Chem.* (1996), 61, 7951-54], tạo ra hợp chất có công thức XV. Đóng vòng hợp chất có công thức XV để tạo ra hợp chất có công thức XVI có thể được thực hiện trong các điều kiện được mô tả trong Sơ đồ 1.

Sơ đồ 3



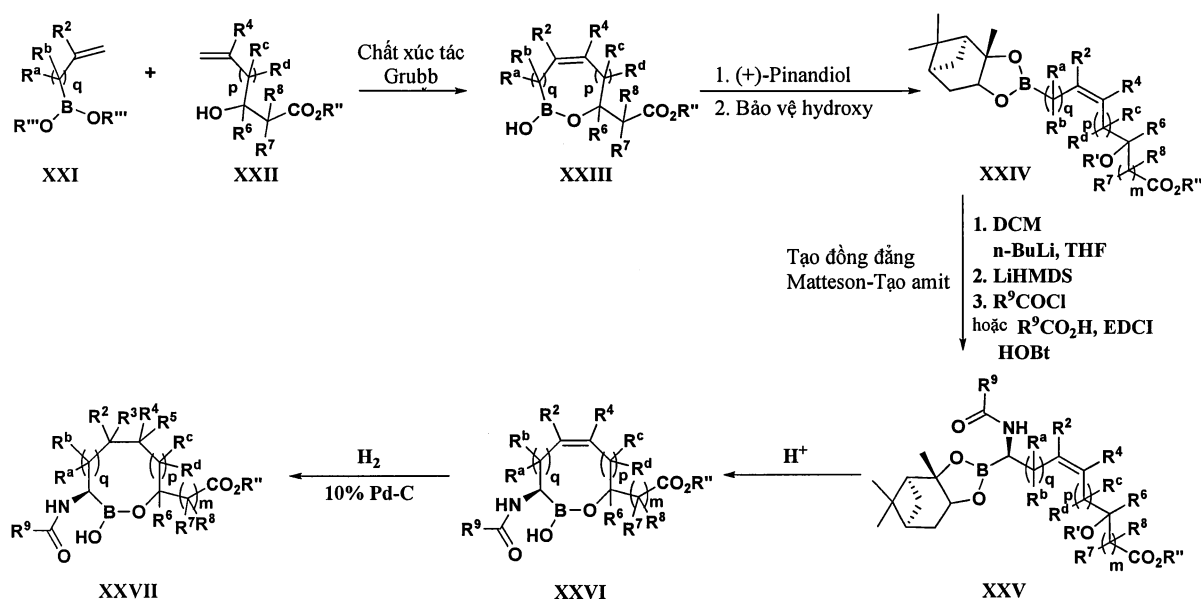
Hợp chất có công thức XIII và XVI là hỗn hợp gồm chất đồng phân 3,6-cis- và 3,6-trans. Các chất tương tự này có thể được tạo ra ở dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh là chất đồng phân đơn bằng cách bắt đầu (như trong Sơ đồ 1) bằng chất đồng phân đối ảnh đơn (XVII), như được thể hiện trong Sơ đồ 3. Nhiều phương pháp điều chế β -hydroxy este tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh là đã biết trong tài liệu này, ví dụ bằng cách phân giải [*Org. Lett.*, (2008), 10, 3907-09] hoặc tổng hợp lập thể chọn lọc [*Tetrahedron*, (2000), 56, 917-47]. Các chất đồng phân đơn này tạo ra hợp chất cis có công thức XIII hoặc XVI tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh khi được sử dụng trong trình tự được nêu trong các sơ đồ 1 và 2.

Sơ đồ 4



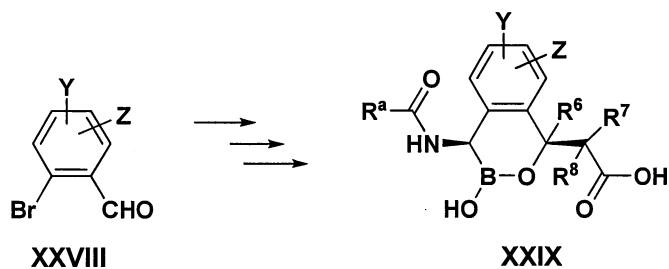
Trình tự được nêu trong Sơ đồ 1 còn cho phép thay đổi kích thước vòng trong công thức I như vòng có 7 và 8 cạnh. Ví dụ, chất tương tự có 7 cạnh có công thức XX trong đó $n = 1$ có thể đạt được bằng cách sử dụng hợp chất trung gian allyl tương ứng (XIX) làm nguyên liệu ban đầu (Sơ đồ 4). Dẫn xuất allyl này là hợp chất có công thức XIX có thể được tạo ra bằng cách sử dụng một trong một vài quy trình điều chế β -hydroxy este đã biết rõ [*Tetrahedron* (2007), 63, 8336-50]. Hợp chất trung gian XIX trong đó $n = 2$ có thể được điều chế như được mô tả trong Sơ đồ 1 để tạo ra hợp chất 8 cạnh có công thức XX bắt đầu từ pent-4-en-1-al [*J. Med. Chem.* (1998), 41(6), 965-972].

Sơ đồ 5



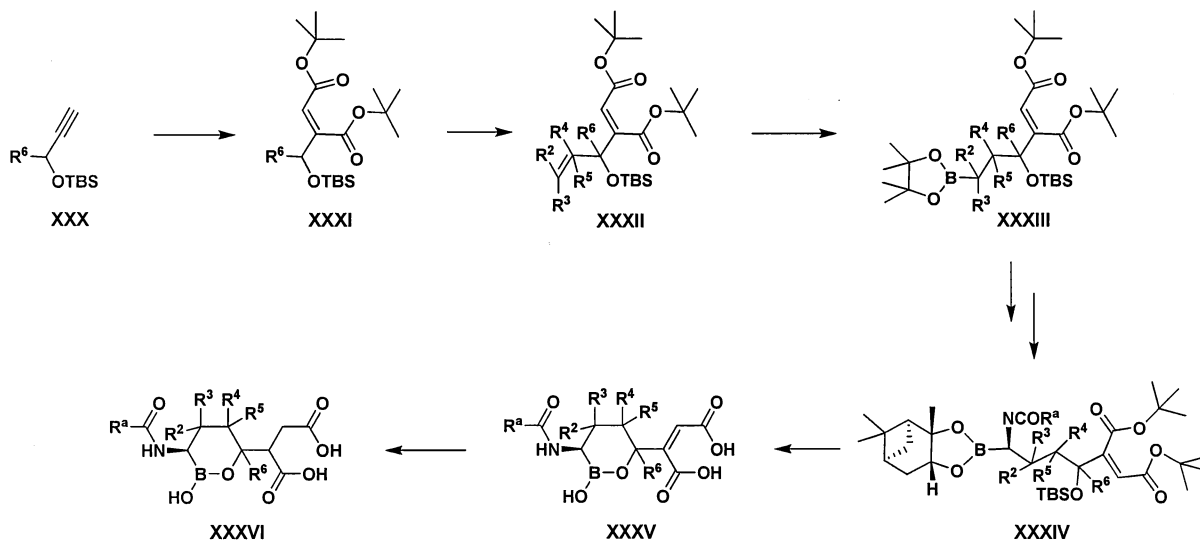
Hợp chất có công thức XXVI và XXVII có thể được tạo ra theo trình tự được nêu trong Sơ đồ 5. Phản ứng trao đổi đóng vòng bằng olefin được boronat hóa (XXI) và este β -hydroxy được thế bằng olefin (XXII) tạo ra boronat vòng có công thức XXIII. Boronat vòng này (XXIII) trải qua quá trình este hóa nhanh bằng (+)-pinan diol để tạo ra tiền chất phản ứng Matteson cần thiết nhờ sự bảo vệ rượu thu được bằng các nhóm như t-butyldimetylsilyl- hoặc benzyl hoặc trityl. Làm đồng nhất Matteson, tiếp đó tạo amit để tạo ra hợp chất có công thức XXV với độ lập thể chọn lọc cao, như nêu trên. Sự thủy phân do axit gián tiếp gây ra đối với hợp chất có công thức XXV nhờ sự khử bảo vệ tạo ra boronat vòng (XXVI). Việc thế liên kết đôi trong hợp chất có công thức XXVI còn có thể được biến đổi thành chất tương tự khác như boronat vòng bão hòa (XXVII) bằng phản ứng hydro hóa có xúc tác. Trình tự nêu trên có thể được sử dụng để tạo ra vòng có 7 hoặc 8 cạnh với liên kết đôi ở vị trí mong muốn bằng cách thay đổi p và q trong hợp chất có công thức XXI và XXII.

Sơ đồ 6



Hợp chất có công thức I trong đó R^2 và R^4 cùng nhau tạo ra vòng aryl có thể được tạo ra từ tiền chất aryl được thể có bán trên thị trường là hợp chất có công thức XXVIII. Việc thế nguyên tử brom bằng este boronat có thể được thực hiện trong điều kiện được xúc tác bằng paladi [*Tetrahedron* (2002), 58, 9633–95]. Các bước của quá trình tạo hydroxy este, điều chế α -amidoboronat và đóng vòng có thể được thực hiện bằng các bước tổng hợp tương tự với các bước trong Sơ đồ 1 để tạo ra hợp chất XXIX.

Sơ đồ 7



Hợp chất có công thức I trong đó R^7 và R^8 được thể là maleat (XXXV) hoặc succinat (XXXVI) có thể được điều chế theo trình tự được nêu trong Sơ đồ 7. Hợp chất trung gian maleat như XXXII có thể được biến đổi thành chất tương tự XXXV theo cách tương tự với các bước trong Sơ đồ 1. Chất tương tự có công thức XXXV còn có thể được biến đổi thành axit succinic tương ứng có công

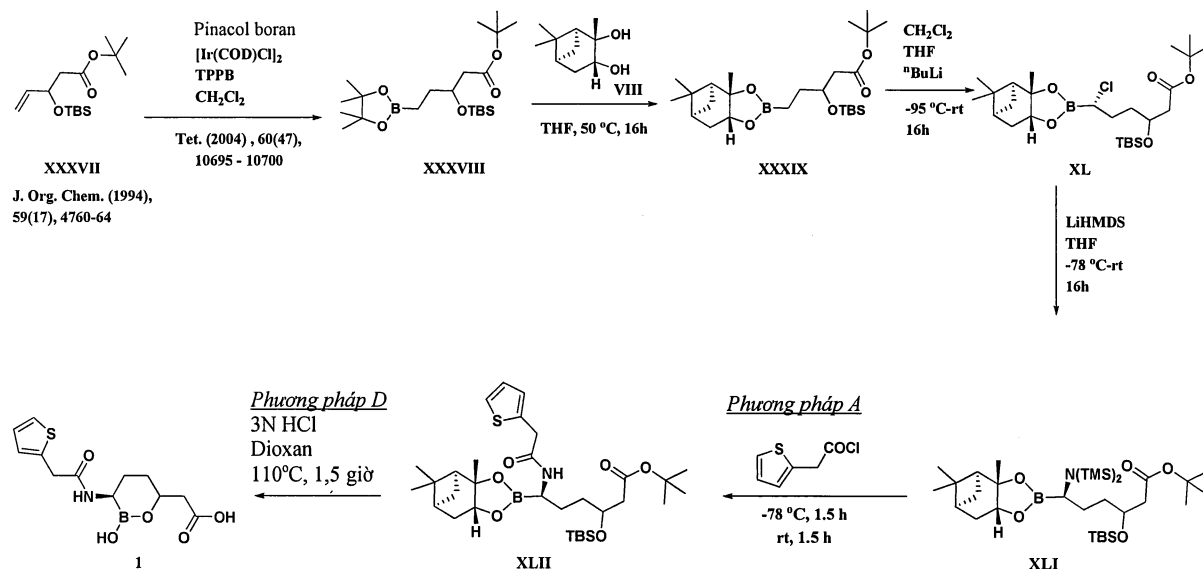
thức XXXVI bằng cách hydro hóa có xúc tác. Hợp chất trung gian maleat XXXII có thể được tạo ra từ hợp chất trung gian XXXI bằng cách khử bảo vệ lần lượt nhóm TBS, oxy hóa aldehyt, thêm vinyl Grignard và bảo vệ lại ở dạng TBS ete. Hợp chất trung gian XXXI có thể được tạo ra từ rượu propargylic được bảo vệ có công thức XXX theo phương pháp đã biết trong tài liệu [*Tetrahedron*, (2002), 58, 6545–54].

Hợp chất có công thức I trong đó X là đẳng cấu điện tử của axit carboxylic có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu (xem tài liệu: *J. Med. Chem.* 2011, 54, 2529-2591).

Các ví dụ hợp chất minh họa

Điều chế axit 2-((3R)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic. Quy trình điều chế hợp chất 1 được nêu trong Sơ đồ 8 và Ví dụ 1.

Sơ đồ 8



Ví dụ 1

Bước 1

Bình đáy tròn được nạp $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (350 mg, 0,52 mmol) và 1,4-bis(diphenylphosphanyl)butan (446 mg, 1,04 mmol) được thổi argon. DCM (60 mL), pinacolboran (3 mL, 21 mmol) và *tert*-butyl-3-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)pent-4-enoat XXXVII [*J. Org. Chem.*, (1994), 59(17), 4760 – 4764] (5 g, 17,48 mmol) trong 5 mL DCM được thêm từ từ vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16h. Phản ứng này được tôi bằng MeOH (3 mL) và nước (10 mL), sản phẩm này được chiết bằng ete, và làm khô. Sắc ký trên silicagel (100% DCM→50% EtOAc/DCM tạo ra *tert*-butyl 3-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pentanoat XXXVIII (5,5 g, 13,2 mmol, hiệu suất 75,5%).

Bước 2

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pentanoat XXXVIII (5,4 g, 13 mmol) trong THF (25 mL) được thêm (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2,3-diol (2,4 g, 14,3 mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 h và sau đó được cô dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (100% hexan→40% EtOAc/hexan) trên silicagel để tạo ra 1-(*tert*-butoxy)-3-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-1-oxo-6-[(2*S*,6*R*)-2,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,0,2,6]decan-4-yl]hexan-3-yl XXXIX (5,5 g, 11 mmol, hiệu suất 84,6%).

Bước 3

Dung dịch chứa DCM (1,5 mL, 23,6 mmol) trong THF (30 mL) ở -100°C được thêm từ từ 2,5M *n*-butyl lithi trong hexan (5,19 mL, 12,98 mmol) trong môi trường nitơ và xuôi theo thành trong của bình trong khi vẫn giữ nhiệt độ dưới -90°C. Kết tủa màu trắng thu được được khuấy trong 30 phút trước khi

thêm 1-(*tert*-butoxy)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-oxo-6-[(2*S*,6*R*)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,02,6]decan-4-yl]hexan-3-yl XXXIX (5,5 g, 11 mmol) trong THF (10 mL) ở -90°C. Kẽm clorua (23,6 mL, 0,5M trong dietyl ete, 11,86 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng này ở -90°C và sau đó phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng trong đó phản ứng này được khuấy trong 16 h. Phản ứng này được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và các pha được phân tách. Pha nước được chiết bằng dietyl ete (3 x 50 mL) và chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sau đó, nguyên liệu đặc được sắc ký (100% hexan → 50% EtOAc/hexan) để thu được 6-(*tert*-butoxy)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-1-clo-6-oxo-1-[(2*S*,6*R*)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,02,6]decan-4-yl]hexyl XL (5,6 g, 10,5 mmol, hiệu suất 95,4%).

Bước 4-5

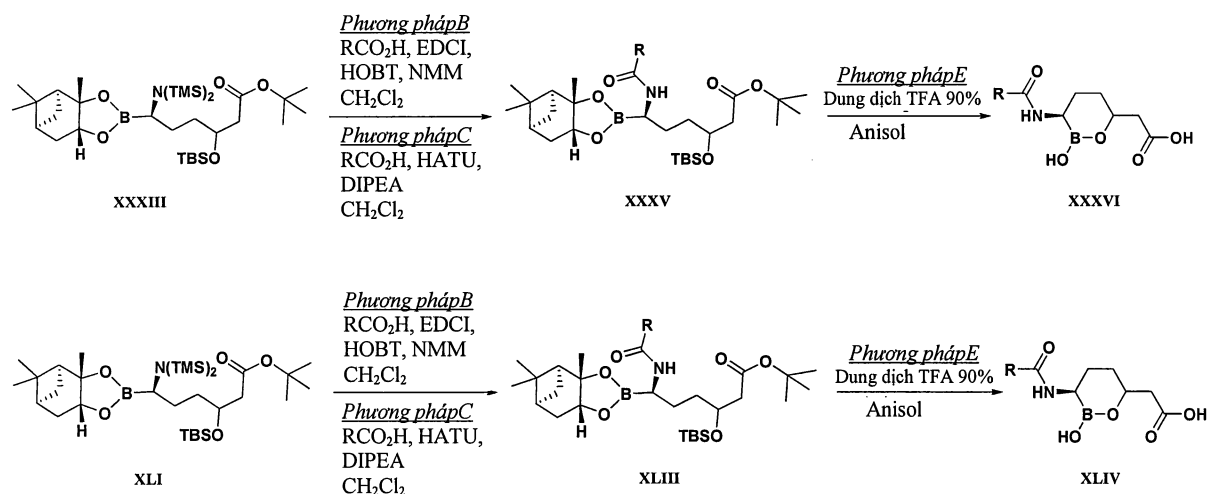
Hợp chất trung gian clo XL (1,2 g, 2,33 mmol) trong THF (10 mL) được làm lạnh xuống -78°C trong môi trường nitơ. Dung dịch chứa LiHMDS (2,33 mL, 1,0 M trong THF, 2,33 mmol) được thêm từ từ vào và bình phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng trong đó phản ứng này được khuấy trong 16 h. Phương pháp A: Dung dịch thu được được làm lạnh xuống -78°C và 5-thiophenaxetyl clorua được thêm vào và dung dịch này được khuấy ở -78°C trong 1,5 h. Sau đó, bể làm lạnh được loại bỏ và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 h. Phản ứng này được tôi bằng nước và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng nhạt là sản phẩm thô. Cặn được sắc ký trên cột silic oxit (100% DCM→40% EtOAc/DCM) để tạo ra 570 mg 6-(*tert*-butoxy)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-6-oxo-1-(thiophen-2-ylaxetamido)-1-[(2*S*,6*R*)-2,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,02,6]decan-4-yl]hexylidyn XLII ở dạng chất rắn màu trắng (570 mg, 0,92 mmol, hiệu suất 39,5%).

Bước 6

Phương pháp D: Dung dịch chứa amit XLII (250 mg, 0,40 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) được thêm 10 mL 3N HCl. Hỗn hợp này được đun nóng đến 110°C trong 90 phút. Dung dịch này được làm nguội và pha loãng bằng 10 mL nước và được chiết hai lần bằng 10 mL diethyl ete. Lớp nước được cô để tạo ra cặn nhớt là sản phẩm thô. Cặn được rửa bằng 5 mL nước, hòa tan trong 10% MeCN-nước và làm đông khô nhanh để tạo ra axit 2-((3R)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic 1 là bột màu trắng (100 mg, 0,337 mmol, hiệu suất 84,1%). ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,94-1,35 (m, 1H), 1,35-1,54 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,68-2,00 (m, 1H), 2,20-2,67 (m, 3H), 3,93 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 4,02-4,23 (m, 2H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BNO}_5\text{S}$ m/z 280 (100%) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Các quy trình khác đối với các bước 5 và 6 được thể hiện trên Sơ đồ 9.

Sơ đồ 9



Bước 5. Phương pháp B

Dung dịch chứa axit (0,36 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C trong môi trường nitrơ được thêm EDCI (86 mg, 0,45 mmol) và HOBT (48 mg, 0,36 mmol). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, dung dịch chứa hợp chất trung gian

bis-silyl amit XLI (0,3 mmol) trong DCM (2 mL), tiếp theo là *N*-methyl-morpholin (65 μ L, 0,6 mmol) được thêm lần lượt vào ở 0°C. Bình phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước, sau đó rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất trung gian XLIII.

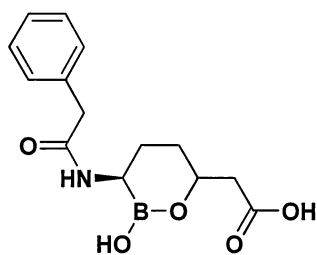
Bước 5. Phương pháp C

Dung dịch chứa bis-silyl amit XLI (0,5 mmol) và axit trong DCM khan (10 mL) được làm lạnh đến 0°C. Sau đó, DIPEA (1,5 mmol) được thêm từng giọt vào, sau đó thêm HATU (0,75 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi TLC chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn (~3h) của nguyên liệu ban đầu, phản ứng này được pha loãng bằng DCM nữa (20 mL). Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước (3×5 mL), nước muối (10 mL), và làm khô bằng Na_2SO_4 . Sau khi loại bỏ dung môi, cặn được sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất trung gian XLIII.

Bước 6. Phương pháp E

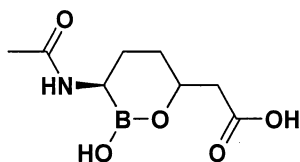
Dung dịch chứa amit (XLIII) (0,1 mmol) trong dicloetan (2 mL) ở 0°C được xử lý bằng dung dịch TFA nồng độ 90% được làm lạnh trước (4 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi trong chân không, tạo hỗn hợp đồng sôi với MeCN (3 X 5 mL) và phần cặn được nghiền với ete (5 mL). Sản phẩm được tách được lọc, hòa tan trong hỗn hợp dioxan-nước và sấy ở nhiệt độ thấp để tạo ra sản phẩm cuối XLIV là chất rắn mịn.

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 nêu trên bằng cách sử dụng các phương pháp A và D.



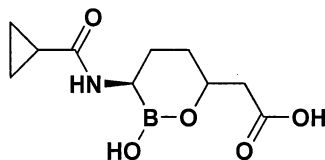
2

Axit 2-((3R)-2-hydroxy-3-(2-phenylaxetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 2. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,82-1,33 (m, 1H), 1,33-1,51 (m, 1H), 1,51-1,68 (m, 1H), 1,69-2,00 (m, 1H), 2,14-2,34 (m, 1H), 2,34-2,69 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 2H), 3,98-4,20 (m, 1H), 7,22-7,41 (m, 5H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BNO}_5$ m/z 274 (100%) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



3

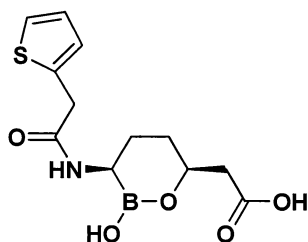
Axit 2-((3R)-3-axetamido-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 3. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,07-1,36 (m, 1H), 1,36-1,59 (m, 1H), 1,59-1,73 (m, 1H), 1,73-2,09 (m, 1H), 2,15-2,16 (d, 3H), 2,35-2,69 (m, 3H), 4,01-4,23 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{BNO}_5$ m/z 198 (100%) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



4

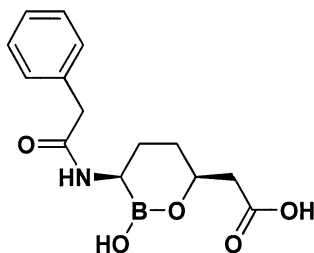
Axit 2-((3R)-3-(xyclopropanecarboxamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 4. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,98-1,32 (m, 5H), 1,32-1,67 (m, 2H), 1,67-2,06 (m, 2H), 2,27-2,66 (m, 3H), 3,98-4,16 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BNO}_5$ m/z 224 (100%) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Các hợp chất sau được điều chế bắt đầu từ (R)-tert-butyl 3-hydroxypent-4-enoat tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177) theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 nêu trên.



5

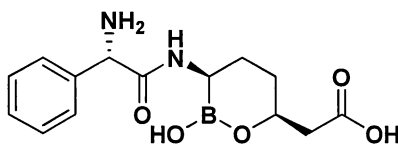
Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)axetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 5. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,97-1,11 (q, 1H), 1,47-1,69 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 1H), 2,21-2,33 (td, 1H), 2,33-2,41 (dd, 1H), 2,58-2,67 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,06-4,14 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,34-7,38 (dd, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BNO}_5\text{S}$ m/z 280 (100%) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



6

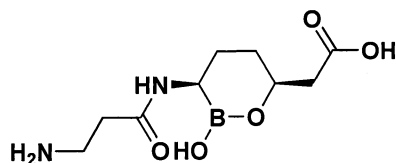
Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-phenylaxetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 6. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,86-1,02 (m, 1H), 1,44-1,53 (dd, 1H), 1,53-1,66 (td, 1H), 1,68-1,78 (m, 1H), 2,17-2,26 (dd, 1H), 2,26-2,36 (dd, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,02-4,12 (m, 1H), 7,22-7,40 (m, 5H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BNO}_5$ m/z 274 (100%) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 nêu trên bắt đầu từ (R)-tert-butyl 3-hydroxypent-4-enoat tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177) bằng cách sử dụng các phương pháp B và D.



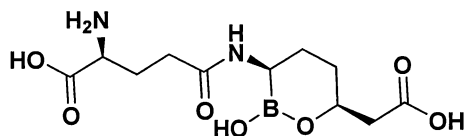
33

Axit 2-((3R,6S)-3-((S)-2-amino-2-phenylacetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic có công thức 33 được tách ở dạng muối HCl. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,24-1,27 (m, 1H), 1,51-1,72 (m, 3H), 2,45-2,50 (dd, $J=5$ Hz, $J=5$ Hz, 1H), 2,55-2,63 (dd, $J=2$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 4,38-4,53 (m, 1H), 4,99-5,09 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 5H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z 289 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



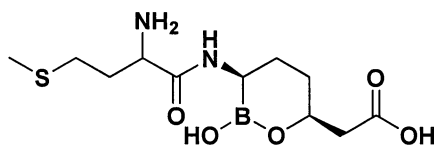
34

Axit 2-((3R,6S)-3-(3-aminopropanamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic có công thức 34 được tách ở dạng muối HCl. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,24-1,29 (td, $J=13$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1,55-1,62 (td, $J=14$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 1,68-1,72 (m, 1H), 1,79-1,82 (m, 1H), 2,43-2,47 (dd, $J=6$ Hz, $J=6$ Hz, 2H), 2,70-2,74 (m, 2H), 2,83-2,86 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3,26-3,29 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z 227 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



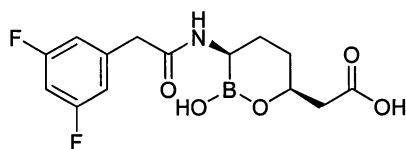
35

Axit (S)-2-amino-5-((3R,6S)-6-(carboxymethyl)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-3-ylamino)-5-oxopentanoic có công thức 35 được tách ở dạng muối HCl. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,50-1,66 (m, 2H), 1,66-1,84 (m, 2H), 2,10-2,20 (sex, $J=8$ Hz 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,55-2,59 (q, $J=7$ Hz 1H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,94-2,98 (td, $J=9$ Hz, $J=2$ Hz 1H), 3,99-4,12 (m, 2H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_7$ m/z 302,8 ($\text{M}+\text{H}$).



41

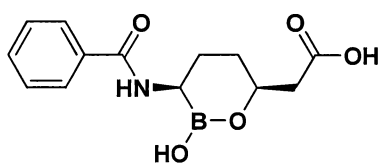
Axit 2-((3R,6S)-3-(2-amino-4-(methylthio)butanamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 41 được tách ở dạng muối HCl. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,45-1,65 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,86-2,05 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 4H), 2,46-2,73 (m, 6H), 2,84-2,86 (t, $J=6$ Hz, 1H), 3,99-4,02 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_5\text{S}$ m/z 287 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



66

Axit 2-((3R,6S)-3-(2-(3,5-diflophenyl)axetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 66 được tách ở dạng muối HCl. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,98-1,07 (q, $J=13$ Hz, 1H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,73-1,79 (dd, $J=6$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 2,22-2,26 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2,33-2,38 (dd, $J=13$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2,62-2,63 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 4,05-4,12 (m, 1H), 6,88-5,93 (tt, $J=5$ Hz, $J=2$ Hz, 1H), 6,97-7,01 (dd, $J=5$ Hz, $J=2$ Hz, 2H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BF}_2\text{NO}_5$ m/z 310,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 nêu trên bắt đầu từ (R)-tert-butyl 3-hydroxypent-4-enoat tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177) bằng cách sử dụng các phương pháp A và E.

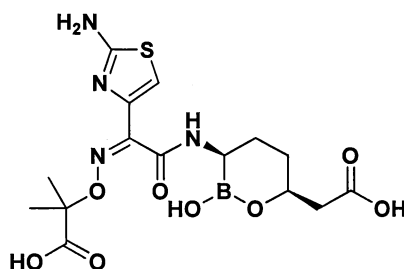


37

Axit 2-((3R,6S)-3-benzamido-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 37. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,10-1,19 (q, $J=11$ Hz, 1H), 1,60-1,65 (dd, $J=14$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1,71-1,80 (td, $J=9$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1,91-1,96 (d, $J=14$ Hz, 1H), 2,32-2,38 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2,44-2,49 (dd, $J=15$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2,82-2,84 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 7,57-7,60 (t, $J=8$

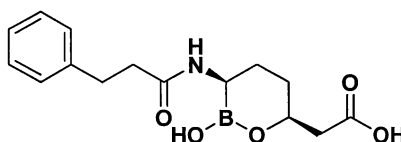
Hz, 2H), 7,70-7,73 (t, $J=8$ Hz, 1H), 8,00-8,02 (d, $J=8$ Hz 2H); ESIMS phát hiện đối với $C_{13}H_{16}BNO_5$ m/z 260 ($M-H_2O$)⁺.

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 nêu trên bắt đầu từ (R)-tert-butyl 3-hydroxypent-4-enoat tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177) bằng cách sử dụng các phương pháp B và E.



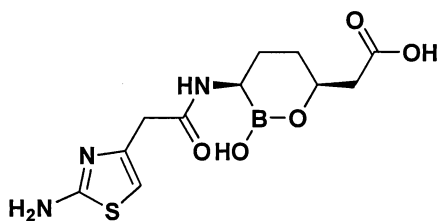
36

Axit 2-((Z)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-((3R,6S)-6-(carboxymethyl)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-3-ylamino)-2-oxoethylidenaminoxy)-2-methylpropanoic có công thức 36 được tách ở dạng muối TFA. ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 1H), 1,86-1,91 (m, 1H), 2,55-2,58 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2,90-2,94 (t, $J=6$ Hz, 2H), 4,37-4,42 (m, 1H), 7,11 (s, 1H); ESIMS phát hiện đối với $C_{15}H_{21}BN_4O_8S$ m/z 411 ($M-H_2O$)⁺.



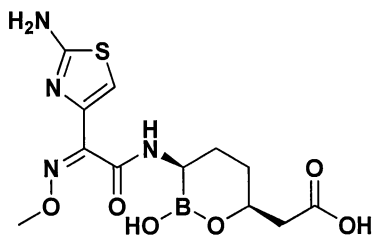
38

Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(3-phenylpropanamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 38. ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 0,78-0,87 (q, $J=13$ Hz, 1H), 1,40-1,46 (dd, $J=10$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1,54-1,62 (dt, $J=8$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 1,63-1,70 (d, $J=13$ Hz, 1H), 2,24-2,29 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2,36-2,40 (dd, $J=8$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 2,53-2,56 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 2,74-2,78 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2,98-3,01 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3,90-4,03 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 4H); ESIMS phát hiện đối với $C_{15}H_{20}BNO_5$ m/z 288 ($M-H_2O$)⁺.



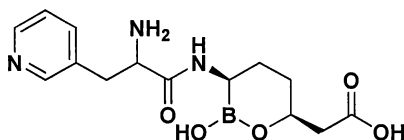
39

Axit 2-((3R,6S)-3-(2-(2-aminothiazol-4-yl)axetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 39 được tách ở dạng muối TFA. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,25-1,36 (m, 1H), 1,63-1,76 (m, 3H), 2,40-2,43 (d, $J=6$ Hz 2H), 2,68-2,70 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 4,17-4,21 (m, 1H), 6,69 (s, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BN}_3\text{O}_5\text{S}$ m/z 296,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



40

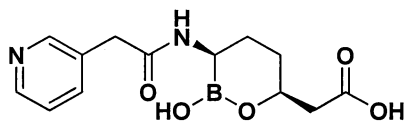
Axit 2-((3R,6S)-3-((Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)axetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 40 được tách ở dạng muối TFA. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,56-1,67 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 1H), 1,86-1,90 (m, 1H), 2,50-2,54 (dd, $J=17$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2,59-2,64 (dd, $J=16$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2,86-2,90 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,34-4,37 (m, 1H), 7,86 (s, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BN}_4\text{O}_6\text{S}$ m/z 339,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



42

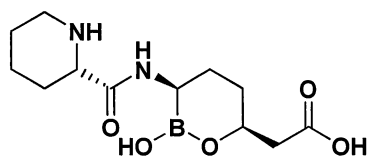
Axit 2-((3R,6S)-3-(2-amino-3-(pyridin-3-yl)propanamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 42 được tách ở dạng muối TFA. ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CF}_3\text{O}_2\text{D}$) δ ppm 1,43-1,56 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 1H), 2,53-2,57 (t, $J=6$ Hz, 1H), 2,89-2,93 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3,37-3,43 (m,

2H), 4,17-4,21 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 8,06-8,10 (dd, $J=6$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 8,53-8,57 (t, $J=17$ Hz, 1H), 8,80-8,81 (brd, $J=4$ Hz, 1H), 8,84-8,87 (brd, $J=6$ Hz, 1H); ESIMS phát hiện đối với $C_{14}H_{20}BN_3O = m/z$ 304,2 ($M-H_2O$)⁺.



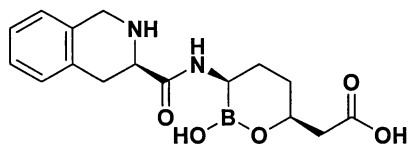
43

Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(pyridin-3-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic có công thức 43 được tách ở dạng muối TFA. ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1,15-1,20 (m, 1H), 1,59-1,63 (m, 1H), 1,68-1,74 (m, 2H), 2,29-2,34 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 2H), 2,66-2,68 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 4,11-4,18 (m, 1H), 7,82-7,85 (dd, $J=8$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 8,30-8,32 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,68-8,70 (brd, $J=5$ Hz, 1H), 8,72-8,75 (brs, 1H); ESIMS phát hiện đối với $C_{13}H_{17}BN_2O_5$ m/z 275 ($M-H_2O$)⁺.



45

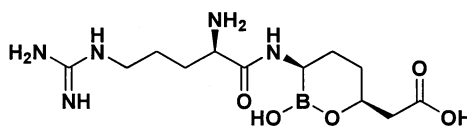
Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-((S)-piperidin-2-carboxamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic có công thức 45 được tách ở dạng muối TFA. ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1,44-1,51 (m, 1H), 1,54-1,80 (m, 5H), 1,80-1,91 (m, 2H), 1,91-1,98 (brd, $J=12$ Hz, 1H), 2,16-2,21 (dd, $J=13$ Hz, $J=2$ Hz, 1H), 2,49-2,57 (không, $J=7$ Hz, 2H), 2,75-2,78 (t, $J=6$ Hz, 1H), 2,98-3,03 (dt, $J=13$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 3,36-3,39 (d, $J=13$ Hz, 1H), 3,79-3,82 (dd, $J=12$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $C_{12}H_{21}BN_2O_5$ m/z 267 ($M-H_2O$)⁺.



46

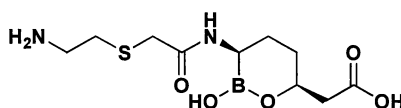
Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-((R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic có công thức 46 được tách ở dạng

muối TFA. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,43-1,51 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,46-2,57 (dq, $J=16$ Hz, $J=6$ Hz, 2H), 2,82-2,86 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3,18-3,24 (dd, $J=17$ Hz, $J=12$ Hz, 1H), 3,36-3,41 (dd, $J=17$ Hz, $J=5$ Hz, 1H), 4,21-4,24 (dd, $J=18$ Hz, $J=13$ Hz, 1H), 4,36-4,40 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 3H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z 315 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



47

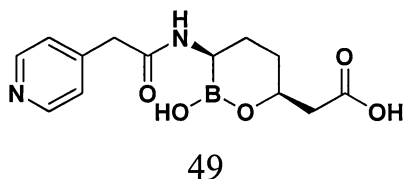
Sau phương pháp E trong khi hợp chất vẫn trong dung dịch axit trifloaxetic 90% (10 mL), 10% Pd/C (50 mg) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong điều kiện hydro trong 6 giờ, lọc qua xelit và rửa bằng dicloetan (10 mL). Nước lọc được cô dưới chân không và được tạo hỗn hợp đồng sôi với dicloetan (2 X 10 mL). Nghiền với ete tạo ra kết tủa, kết tủa này được lọc và rửa bằng ete (5 mL) và làm khô để tạo ra axit 2-((3R,6S)-3-((R)-2-amino-5-guanidinopentanamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 47 ở dạng muối TFA (50 mg) là chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,39-1,46 (m, 1H), 1,52-1,58 (m, 1H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 3H), 2,34-2,38 (dd, $J=17$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 2,63-2,68 (dd, $J=17$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2,94-2,97 (dd, $J=10$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 3,20-3,24 (dt, $J=7$ Hz, $J=2$ Hz, 2H), 3,86-3,88 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{BN}_5\text{O}_5$ m/z 312,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



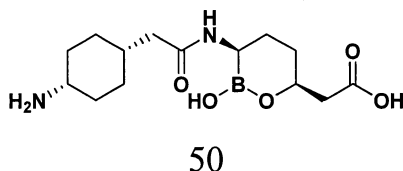
48

Axit 2-((3R,6S)-3-(2-(2-aminoethylthio)axetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 48 được tách ở dạng muối TFA. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,38-1,46 (m, 1H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,71-1,78 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 2,30-2,34 (dd, $J=16$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 2,56-2,61 (dd, $J=16$ Hz, $J=6$

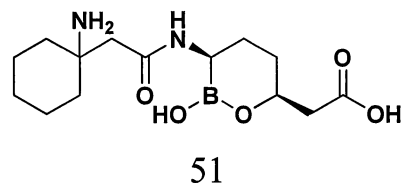
Hz, 1H), 2,80-2,83 (t, $J=6$ Hz, 1H), 2,89-2,97 (không vạch, $J=7$ Hz, 2H), 3,17-3,24 (không vạch, $J=5$ Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 4,15-4,20 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $C_{10}H_{19}BN_2O_5S$ m/z 273 ($M-H_2O$)⁺.



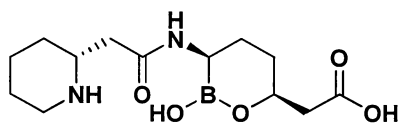
Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(pyridin-4-yl)axetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 49 được tách ở dạng muối TFA. ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1,17-1,27 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,67-1,76 (m, 2H), 2,32-2,43 (m, 2H), 2,68-2,70 (t, $J=4$ Hz, 2H), 3,22-3,26 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H), 7,94-7,96 (d, $J=7$ Hz, 2H), 8,75-8,79 (d, $J=6$ Hz, 2H); ESIMS phát hiện đối với $C_{13}H_{17}BN_2O_5$ m/z 275,1 ($M-H_2O$)⁺.



Axit 2-((3R,6S)-3-(2-(4-aminocyclohexyl)axetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 50 được tách ở dạng muối TFA. ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1,15-1,25 (m, 1H), 1,44-1,88 (m, 10H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,19-2,21 (d, $J=8$ Hz, 1H), 2,30-2,36 (dd, $J=6$ Hz, 1H), 2,38-2,47 (m, 3H), 2,61-2,63 (brd, $J=3$ Hz, 1H), 3,18-3,22 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $C_{14}H_{25}BN_2O_5$ m/z 295,1 ($M-H_2O$)⁺.

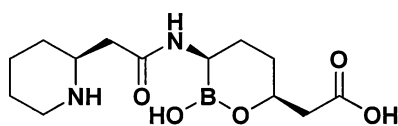


Axit 2-((3R,6S)-3-(2-(1-aminocyclohexyl)axetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 51 được tách ở dạng muối TFA. ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1,23-1,34 (m, 1H), 1,34-1,48 (m, 1H), 1,48-1,86 (m, 12H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,65-2,83 (m, 2H), 3,22-3,26 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $C_{14}H_{25}BN_2O_5$ m/z 295 ($M-H_2O$)⁺.



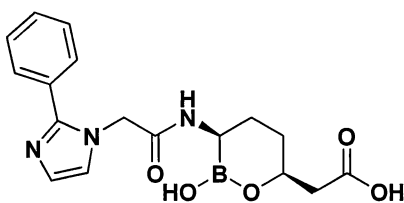
52

Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-((R)-piperidin-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 52 được tách ở dạng muối TFA. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,27-1,37 (m, 1H), 1,49-1,80 (m, 7H), 1,86-2,00 (brdd, $J=11$ Hz, 3H), 2,44-2,46 (d, $J=6$ Hz, 2H), 2,61-2,65 (m, 1H), 2,72-2,73 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3,03-3,09 (t, $J=13$ Hz, 1H), 3,41-3,45 (d, $J=13$ Hz, 1H), 3,47-3,56 (m, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z 281 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



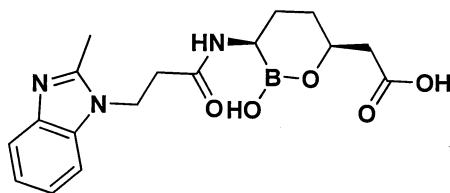
53

Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-((S)-piperidin-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 53 được tách ở dạng muối TFA. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,26-1,35 (m, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,68-1,81 (m, 3H), 1,87-2,00 (m, 3H), 2,45-2,47 (d, $J=7$ Hz, 2H), 2,65-2,67 (t, $J=4$ Hz, 1H), 2,74-2,76 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3,03-3,08 (dt, $J=13$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 3,42-3,46 (brd, $J=13$ Hz, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z 298,1 ($\text{M}+\text{H}$).



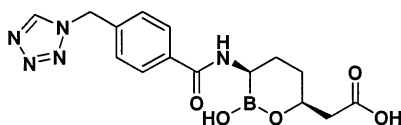
54

Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 54 được tách ở dạng muối TFA. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,36-1,44 (m, 1H), 1,44-1,54 (m, 1H), 1,66-1,80 (m, 2H), 2,15 (s, 1H), 2,48-2,51 (m, $J=6$ Hz, 1H), 2,72-2,75 (t, $J=7$ Hz, 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 4,94-5,05 (m, 2H), 7,65-7,76 (m, 7H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O}_5$ m/z 358,2 ($\text{M}+\text{H}$).



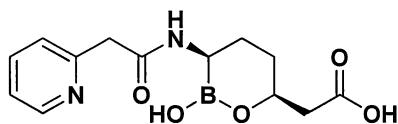
55

Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(3-(2-metyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propanamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 55. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,92-1,00 (m, 1H), 1,47-1,53 (m, 1H), 1,58-1,62 (m, 2H), 2,31-2,33 (d, $J=7$ Hz, 2H), 2,50-2,52 (t, $J=4$ Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,08-3,20 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,77-4,81 (t, $J=6$ Hz, 2H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,75-7,78 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7,93-7,95 (d, $J=7$ Hz, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_5$ m/z 342,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



56

Axit 2-((3R,6S)-3-(4-((1H-tetrazol-1-yl)metyl)benzamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 56. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,10-1,21 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,31-2,36 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,80-2,83 (brd, $J=4$ Hz, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 7,53-7,55 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8,02-8,05 (d, $J=8$ Hz, 2H), 9,30 (s, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BN}_5\text{O}_5$ m/z 342,0 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

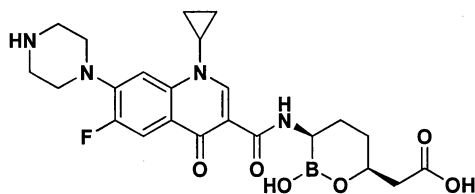


57

Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(pyridin-2-yl)axetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 57 được tách ở dạng muối TFA. ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,21-1,32 (m, 1H), 1,59-1,67 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 3H), 2,67-2,72 (m, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 7,62-7,66 (t, $J=6$ Hz, 1H),

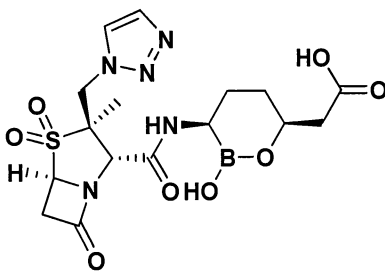
7,70-7,73 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,14-8,18 (t, $J=8$ Hz, 1H), 8,65-8,67 (d, $J=5$ Hz, 1H); ESIMS phát hiện đối với $C_{13}H_{17}BN_2O_5$ m/z 275,1 ($M-H_2O$)⁺.

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 nêu trên bằng cách sử dụng các phương pháp C và E.



58

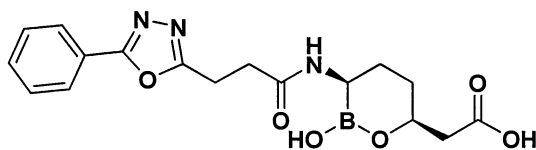
Axit 2-((3R,6S)-3-(1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic có công thức 58 được tách ở dạng muối TFA. ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1,14-1,29 (m, 3H), 1,39-1,44 (brd, $J=7$ Hz, 2H), 1,56-1,63 (dd, $J=14$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,92-1,99 (d, $J=14$ Hz, 1H), 2,33-2,38 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2,43-2,48 (dd, $J=15$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2,85-2,86 (d, $J=3$ Hz, 1H), 3,46-3,52 (m, 4H), 3,59-3,64 (m, 4H), 3,73-3,79 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 7,66-7,67 (d, $J=7$ Hz, 1H), 8,00-8,03 (d, $J=13$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H); ESIMS phát hiện đối với $C_{23}H_{28}BFN_4O_6$ m/z 469,2 ($M-H_2O$)⁺.



59

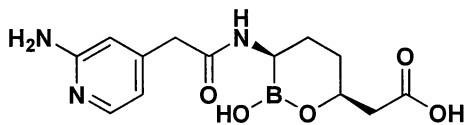
Axit 2-[(3R,6S)-2-hydroxy-3-[(2S,3S,5R)-3-methyl-4,4,7-trioxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-4 λ^6 -thia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-amido]-1,2-oxaborinan-6-yl]acetic có công thức 59. ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1,43 (s, 3H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 3H), 2,51-2,56 dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2,62-2,67 (dd, $J=15$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 2,80-2,84 (m, 1H), 3,41-3,44 (dd, $J=17$ Hz, $J=2$ Hz, 1H), 3,63-3,67 (dd, $J=16$ Hz, $J=5$ Hz, 1H), 4,37-4,44 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,90-4,94 (dd, $J=5$ Hz, $J=2$ Hz, 1H), 5,16-5,19 (d, $J=15$ Hz, 1H), 5,25-

5,28 (d, $J=15$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,07 (s, 1H); ESIMS phát hiện đối với $C_{16}H_{22}BN_5O_8S$ m/z 438 ($M-H_2O$)⁺.



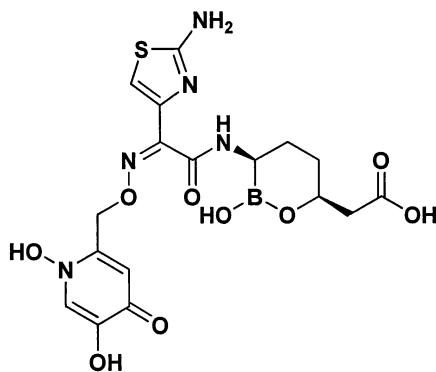
60

Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(3-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propanamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 60. 1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,10-1,21 (m, 1H), 1,50-1,58 (dd, $J=14$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1,59-1,68 (dt, $J=11$ Hz, $J=5$ Hz, 1H), 1,74-1,81 (brd, $J=13$ Hz, 1H), 2,22-2,26 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2,30-2,34 (dd, $J=15$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2,63-2,64 (d, $J=4$ Hz, 1H), 3,01-3,12 (sex, $J=7$ Hz, 2H), 3,33-3,43 (sex, $J=7$ Hz, 2H), 4,03-4,09 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 3H), 8,03-8,05 (d, $J=8$ Hz, 2H); ESIMS phát hiện đối với $C_{17}H_{20}BN_3O_6$ m/z 356,1 ($M-H_2O$)⁺.



61

Axit 2-((3R,6S)-3-(2-(2-aminopyridin-4-yl)axetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 61 được tách ở dạng muối TFA. 1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,58-1,66 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 3H), 2,31-2,36 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2,39-2,44 (dd, $J=15$ Hz, $J=7$ Hz, 1H), 2,65-2,68 (t, $J=4$ Hz, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 6,85-6,87 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,81-7,82 (d, $J=7$ Hz, 1H); ESIMS phát hiện đối với $C_{13}H_{18}BN_3O_5$ m/z 290,1 ($M-H_2O$)⁺.

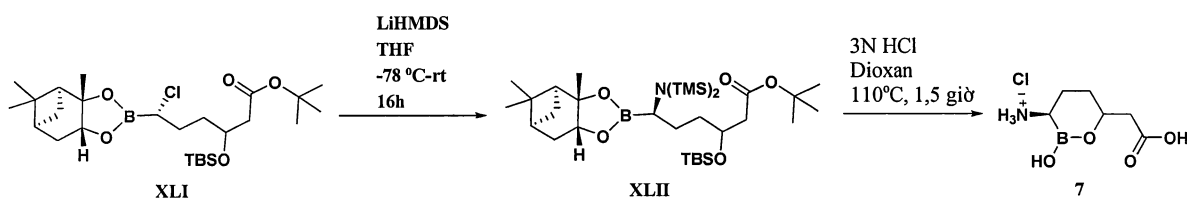


62

Sau phương pháp E, hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi trong chân không, tạo hỗn hợp đồng sôi với MeCN (3 X 5 mL) và phân căn được nghiền với ete (5 mL). Kết tủa được lọc, hòa tan trong hỗn hợp dioxan-nước và sấy ở nhiệt độ thấp để tạo ra axit 2-((3R)-3-((Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-((1,5-dihydroxy-4-oxo-1,4-dihydropyridin-2-yl) metoxyimino)axetamido)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 62 ở dạng muối TFA (25 mg) là chất rắn mịn. ESIMS phát hiện đối với $C_{17}H_{20}BN_5O_9S$ m/z 464,0 ($M-H_2O$)⁺.

Điều chế hydroclorua của axit 2-((3R)-3-amino-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic có công thức 7. Quy trình điều chế hợp chất có công thức 7 được nêu trong Sơ đồ 10 và Ví dụ 2.

Sơ đồ 10



Ví dụ 2

Bước 1

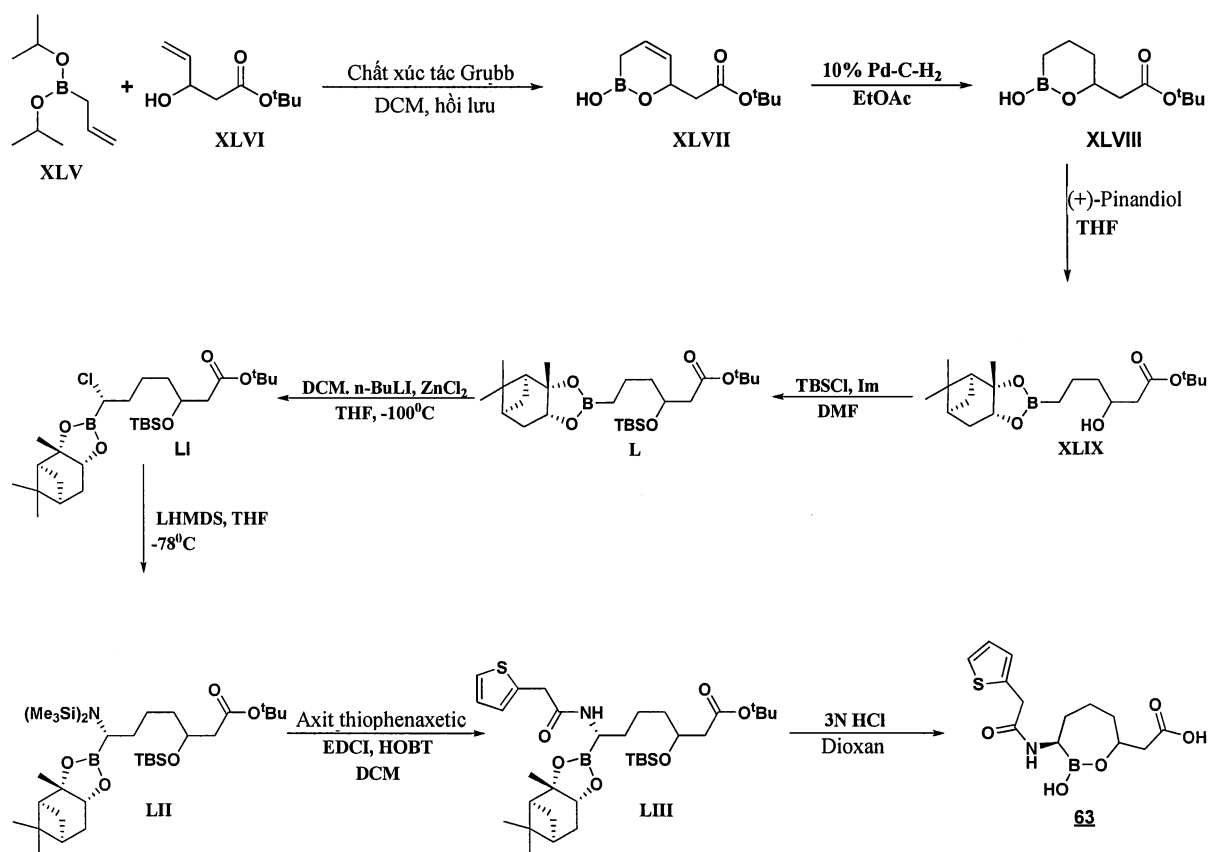
6-(tert-butoxy)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-1-clo-6-oxo-1-[(2S,6R)-2,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,02,6]decan-4-yl]hexan XLI (515 mg, 0,97 mmol) trong THF (5 mL) được làm lạnh xuống -78°C trong môi trường nitơ. Dung dịch chứa LiHMDS (1 mL, 1,0 M trong THF, 1 mmol, 1,0 đương lượng) được thêm vào từ từ và bình phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng kết hợp với khuấy trong 16 giờ. Dung dịch màu vàng được cô dưới áp suất giảm để tạo ra dầu. Sau khi hexan (10 mL) được thêm vào dầu này, kết tủa được tạo ra. Sau đó, kết tủa này được lọc qua xelit và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1-[bis(trimethylsilyl)amino]-6-(tert-butoxy)-4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-6-oxo-1-[(2S,6R)-2,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,02,6]decan-4-yl]hexyl XLII.

Bước 2

Quy trình này là giống với quy trình được thấy trong Ví dụ 1 phương pháp D. Hợp chất có công thức **7** được tách ở dạng bột màu trắng (120 mg, 0,573 mmol, hiệu suất 59,1%). ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,43-1,66 (m, 1H), 1,66-1,79 (m, 1H), 1,79-1,97 (m, 1H), 1,97-2,30 (m, 1H), 2,40-2,71 (m, 3H), 4,34-4,54 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{BNO}_4$ m/z 174 (63%) ($\text{M}+\text{H}$).

Điều chế axit 2-((3R)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)axetamido)-1,2-oxaborepan-7-yl)axetic có công thức **63**. Quy trình điều chế hợp chất có công thức **63** được nêu trong Sơ đồ 11 và Ví dụ 3.

Sơ đồ 11



Ví dụ 3

Bước 1

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-hydroxypent-4-enoat, XLVI (674 mg, 3,92 mmol) trong DCM (15 mL) được thêm vào diisopropylalylboronat XLV (2 g, 11,76 mmol) bằng xi lanh. Sau đó, hỗn hợp này được thêm chất xúc tác Grubbs (260 mg, 0,31 mmol, 7,5% mol) và bình phản ứng được thổi bằng argon. Phản ứng này được đun nóng ở 65°C trong môi trường nitơ trong 18h. Hỗn hợp này được cô dưới chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100% hexan→30% EtOAc/hexan) để tạo ra *tert*-butyl 2-(2-hydroxy-3,6-dihydro-2H-1,2-oxaborinin-6-yl)axetat XLVII (770 mg, 3,63 mmol, hiệu suất 92,7%).

Bước 2

Dung dịch chứa *tert*-butyl 2-(2-hydroxy-3,6-dihydro-2H-1,2-oxaborinin-6-yl)axetat XLVII (670 mg, 3,16 mmol) trong EtOAc (45 mL) được thêm 10% Pd/C (135 mg). Bình phản ứng được tạo chân không bằng cách sử dụng chân không và rửa bằng khí hydro. Phản ứng này được khuấy trong điều kiện hydro trong 2 h. Hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit và đệm này được rửa bằng EtOAc nữa (15 mL). Cô nước lọc tạo ra *tert*-butyl 2-(2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetat tinh khiết XLVIII (641 mg, 3,00 mmol, hiệu suất 94,8%).

Bước 3

Dung dịch chứa *tert*-butyl 2-(2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetat XLVIII (641 mg, 3,00 mmol) trong THF (20 mL) được thêm (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2,3-diol (509 mg, 3 mol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 h và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (100% hexan→40% EtOAc/hexan) trên silicagel để tạo ra *tert*-butyl 3-hydroxy-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,0^{2,6}]decan-4-yl]hexanoat XLIX (790 mg, 2,16 mmol, hiệu suất 71,9%).

Bước 4

Dung dịch chứa rượu có công thức XLIX (790 mg, 2,16 mmol) trong DMF (7,5 mL) được thêm imidazol (548 mg, 8,06 mmol), tiếp đó thêm TBDMSCl (580 mg, 3,87 mol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h và cô trong chân không. Huyền phù đặc màu trắng được hòa tan trong 100 mL EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (20 mL), nước (2 X 10 mL) và làm khô (Na₂SO₄). Chất chiết hữu cơ được cô dưới chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (100% hexan→30% EtOAc/hexan) trên silicagel để tạo ra *tert*-butyl 3-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-boratrixclo [6,1,1,0^{2,6}]decan-4-yl]hexanoat L (1 g, 2,08 mmol, hiệu suất 96,3%).

Bước 5

Dung dịch chứa DCM (0,26 mL, 4,16 mmol) trong THF (5 mL) ở -100°C được thêm từ từ 2,5M *n*-butyl lithi trong hexan (1 mL, 2,5 mmol) trong môi trường nitơ và xuôi theo thành trong của bình trong khi vẫn giữ nhiệt độ dưới -90°C. Kết tủa màu trắng thu được được khuấy trong 30 phút trước khi thêm hợp chất có công thức L (1 g, 2,08 mmol) trong THF (3 mL) ở -90°C. Kẽm clorua (5 mL, 0,5 M trong THF, 2,5 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng này ở -90°C và sau đó phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng trong đó phản ứng này được khuấy trong 16 h. Phản ứng này được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và các pha được phân tách. Pha nước được chiết bằng dietyl ete (2 x 10 mL) và chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sau đó, nguyên liệu đặc được sắc ký (100% hexan→20% EtOAc-hexan) để thu được *tert*-butyl (7S)-3-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-7-clo-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-boratrixclo[6,1,1,0^{2,6}]decan-4-yl]heptanoat LI (740 mg, 1,40 mmol, hiệu suất 67,2%).

Bước 6

Hợp chất trung gian clo có công thức LI (727 mg, 1,37 mmol) trong THF (7 mL) được làm lạnh xuống -78°C trong môi trường nitơ. Dung dịch chứa 1M dung dịch LiHMDS trong THF (1,37 mL, 1,37 mmol) được thêm vào từ từ ở -78°C . Khi thêm xong, bình phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới chân không và hexan (20 mL) được thêm. Muối lithi kết tủa được lọc hết qua đệm xelit, rửa bằng hexan nữa và nước lọc thu gom được cô trong chân không để tạo ra *tert*-butyl (7S)-7-[bis(trimetylsilyl)amino]-3-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,0^{2,6}]decan-4-yl]heptanoat thô có công thức LII.

Bước 7

Dung dịch được khuấy chứa axit 2-thiophenaxetic (232 mg, 1,64 mmol) trong DCM (45 mL) ở 0°C trong môi trường nitơ được thêm EDCI (391 mg, 2,05 mmol) và HOBt (221 mg, 1,64 mmol). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, dung dịch chứa hợp chất trung gian bis-silyl amit LII (1,37 mmol) trong DCM (10 mL), tiếp đó là *N*-metyl-morpholin (0,3 mL, 2,74 mmol) được thêm lần lượt vào ở 0°C . Khi thêm xong, bình phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước, làm khô và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (100% DCM $\rightarrow$ 50% EtOAc/DCM) để tạo ra *tert*-butyl (7S)-3-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-7-[2-(thiophen-2-yl)axetamido]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,0^{2,6}]decan-4-yl]heptanoat LIII (340 mg, 0,54 mmol, hiệu suất 39,4% cho 2 bước).

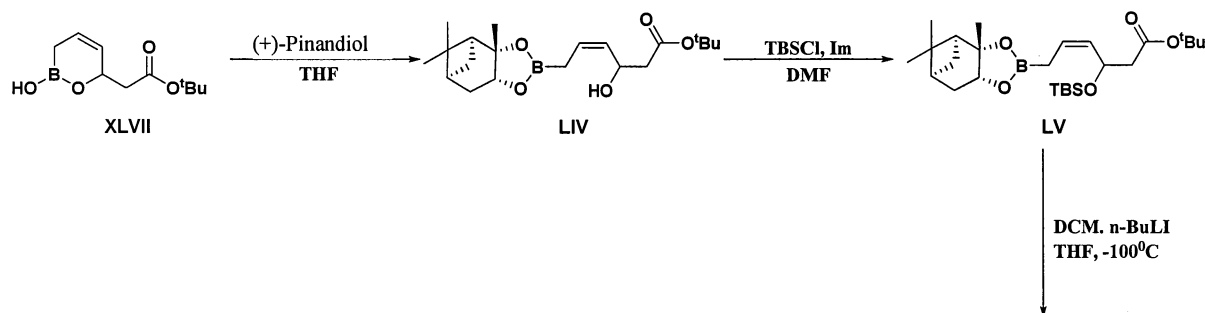
Bước 8

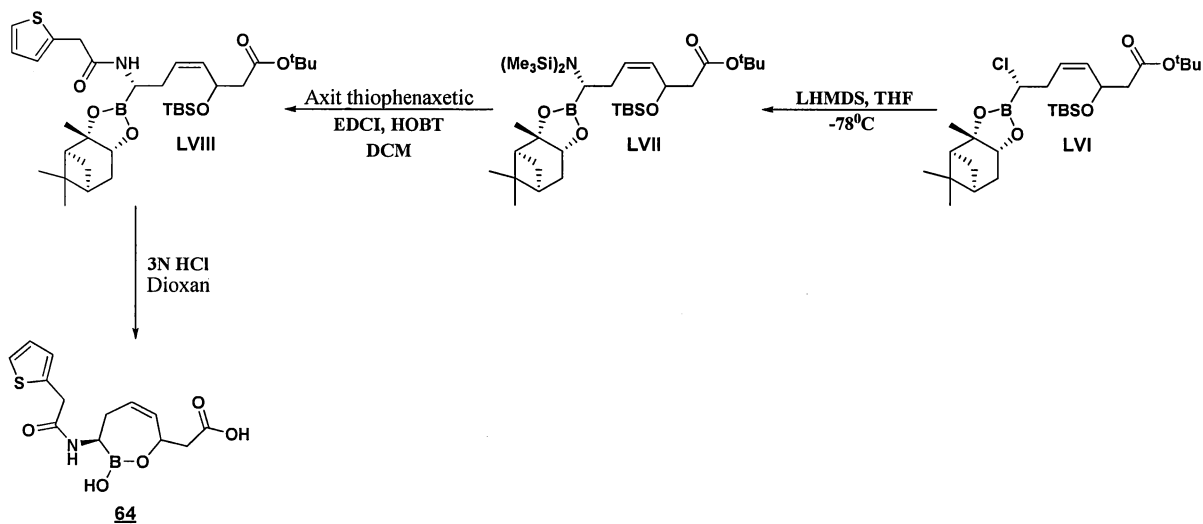
Dung dịch chứa amit LIII (300 mg, 0,47 mmol) trong 1,4-dioxan (9 mL) được thêm 9 mL 3N HCl. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến hồi lưu trong 90 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh được pha loãng với

nước (10 mL) và được chiết bằng diethyl ete (2 x 10 mL). Lóp nước được cô để tạo ra chất rắn nhớt, chất rắn này được tạo hỗn hợp đồng sôi với MeCN (3 X 10 mL). Cặn được hòa tan trong 40% dioxan-nước và làm đông khô nhanh để tạo ra axit 2-((3R)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)axetamido)-1,2-oxaborepan-7-yl)axetic 63 là chất rắn màu trắng nhờ (100 mg, 32,1 mmol, hiệu suất 68,4%). ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,21-1,38 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,32-2,47 (m, 2H), 2,54-2,58 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 3,97-3,98 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BNO}_5\text{S}$ m/z 294,0 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Điều chế axit 2-((3R)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)axetamido)-2,3,4,7-tetrahydro-1,2-oxaborepin-7-yl)axetic 64. Điều chế hợp chất 64 được nêu trong Sơ đồ 12 và Ví dụ 4.

Sơ đồ 12





Ví dụ 4

Bước 1

Dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 2-(2-hydroxy-3,6-dihydro-2H-1,2-oxaborinin-6-yl)axetat XLVII (770 mg, 4,58 mmol) trong THF (25 mL) được thêm (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2,3-diol (980 mg, 4,58 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 h và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (100% hexan→30% EtOAc/hexan) trên silicagel để tạo ra *tert*-butyl (4Z)-3-hydroxy-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,0^{2,6}]decan-4-yl]hex-4-enoat LIV (1 g, 2,75 mmol, hiệu suất 59,9%).

Bước 2

Dung dịch chứa rượu LIV (650 mg, 1,78 mmol) trong DMF (10 mL) được thêm imidazol (484 mg, 7,12 mmol), tiếp đó thêm TBDMSCl (534 mg, 3,56 mol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h và cô trong chân không. Huyền phù đặc màu trắng được hòa tan trong 100 mL EtOAc và rửa bằng nước (2 X 10 mL), nước muối và làm khô (Na₂SO₄). Chất chiết hữu cơ được cô dưới chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (100% hexan→20% EtOAc/hexan) trên silicagel để tạo ra *tert*-butyl (4Z)-3-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-

boratrixyclo[6,1,1,0^{2,6}]decan-4-yl]hex-4-enoat LV (800 mg, 1,67 mmol, hiệu suất 93,9%).

Bước 3

Dung dịch chứa DCM (0,3 mL, 4,68 mmol) trong THF (8 mL) ở -100°C được thêm từ từ 2,5M *n*-butyl lithi trong hexan (1,12 mL, 2,8 mmol) trong môi trường nitơ và xuôi theo thành trong của bình trong khi vẫn giữ nhiệt độ dưới -90°C. Kết tủa màu trắng thu được được khuấy trong 30 phút trước khi thêm hợp chất có công thức LV (1,12 g, 2,34 mmol) trong THF (3 mL) ở -90°C và phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng trong đó phản ứng này được khuấy trong 16 h. Phản ứng này được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và các pha được phân tách. Pha nước được chiết bằng dietyl ete (2 x 10 mL) và chất chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô dưới áp suất giảm. Sau đó, nguyên liệu đặc được sắc ký (100% hexan→20% EtOAc/hexan) để thu được *tert*-butyl (4Z,7S)-3-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-7-clo-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,0^{2,6}]decan-4-yl]hept-4-enoat LVI (820 mg, 1,56 mmol, hiệu suất 66,5%).

Bước 4

Hợp chất trung gian clo LVI (790 mg, 1,49 mmol) trong THF (10 mL) được làm lạnh xuống -78°C trong môi trường nitơ. Dung dịch chứa 1M dung dịch LiHMDS trong THF (1,5 mL, 1,5 mmol) được thêm vào từ từ ở -78°C. Khi thêm xong, bình phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới chân không và hexan (20 mL) được thêm vào. Muối lithi kết tủa được lọc hết bằng đệm xelit, rửa bằng hexan nữa và nước lọc thu gom được cô trong chân không để tạo ra *tert*-butyl (4Z,7S)-7-[bis(trimetylsilyl)amino]-3-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,0^{2,6}]decan-4-yl]hept-4-enoat thô LVII.

Bước 5

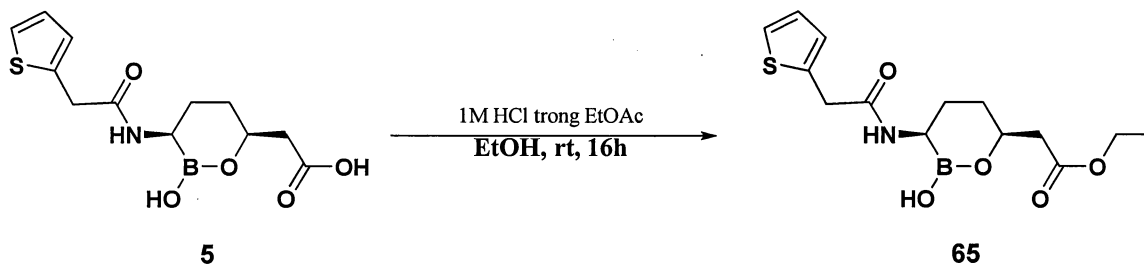
Dung dịch được khuấy chứa axit 2-thiophenaxetic (252 mg, 1,78 mmol) trong DCM (35 mL) ở 0°C trong môi trường nitơ được thêm EDCI (426 mg, 2,23 mmol) và HOBT (240 mg, 1,78 mmol). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, dung dịch chứa hợp chất trung gian bis-silyl amit thô LVII trong DCM (10 mL), tiếp đó là *N*-metyl-morpholin (0,32 mL, 3 mmol) được thêm lần lượt vào ở 0°C. Khi thêm xong, bình phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước, làm khô và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (100% DCM→25% EtOAc/DCM) để tạo ra *tert*-butyl (4*Z*,7*S*)-3-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-7-[2-(thiophen-2-yl)axetamido]-7-[(1*R*,2*R*,6*S*,8*R*)-6,9,9-trimethyl-3,5-dioxa-4-boratrixyclo[6,1,1,0^{2,6}]decan-4-yl]hept-4-enoat LVIII (600 mg, 0,95 mmol, hiệu suất 63,7% cho 2 bước).

Bước 6

Dung dịch chứa amit LVIII (100 mg, 0,15 mmol) trong anisol (5 mL) ở 0°C được xử lý bằng dung dịch axit trifloaxetic nồng độ 90% được làm lạnh trước (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 h. Hỗn hợp này được làm bay hơi trong chân không, tạo hỗn hợp đồng sôi với MeCN (3 X 5 mL). Cặn được đánh sóng trong nước (10 mL) và ete (10 mL). Pha nước được tách, rửa bằng ete (2 X 5 mL) và sấy ở nhiệt độ thấp để tạo ra chất rắn mịn axit 2-((3*R*)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)axetamido)-2,3,4,7-tetrahydro-1,2-oxaborepin-7-yl)axetic 64 (15 mg, 0,05 mmol, hiệu suất 32,3%). ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 2,23-2,35 (m, 2H), 2,40-2,61 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 5,34-5,40 (m, 1 H), 5,53-5,74 (m, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với C₁₃H₁₆BNO₅S *m/z* 292 (M-H₂O)⁺.

Điều chế etyl 2-((3*R*,6*S*)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)axetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetat 65. Quy trình điều chế hợp chất 65 được nêu trong Sơ đồ 13 và Ví dụ 5.

Sơ đồ 13



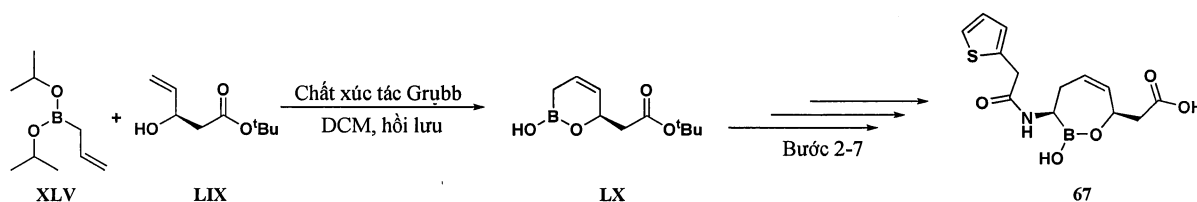
Ví dụ 5

Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 5 (400 mg, 1,35 mmol) trong 4 mL etanol tuyệt đối được thêm 1M HCl khan trong EtOAc (4 mL, 4 mmol). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 h. Hỗn hợp này được cô và tạo hỗn hợp đồng sôi với axetonitril (3 X 10 mL) để tạo ra chất rắn nhớt. Ete (10 mL) được thêm vào chất rắn nhớt đã được tạo hỗn hợp đồng sôi và kết tủa thu được được lọc. Chất rắn đã lọc được rửa bằng ete nữa (5 mL) và làm khô để tạo ra ethyl 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)axetat 65 (300 mg, 0,92 mmol, hiệu suất 68,5%). ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,98-1,09 (q, $J=14$ Hz, 1H), 1,23-1,26 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1,49-1,54 (dd, $J=14$ Hz, $J=3$ Hz, 1H), 1,57-1,64 (dt, $J=11$ Hz, $J=2$ Hz, 1H), 1,72-1,78 (brd, $J=14$ Hz, 1H), 2,24-2,28 (dd, $J=15$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 2,34-2,39 (dd, $J=15$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 2,63 (brs, 1H), 3,99 (s, 2H), 4,07-4,13 (q, $J=4$ Hz, 3H), 6,99-7,01 (t, $J=4$ Hz, 1H), 7,05-7,06 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7,35-7,36 (dd, $J=5$ Hz, $J=1,3$ Hz, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BNO}_5\text{S}$ m/z 308,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Điều chế axit 2-((3R,7R)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)acetamido)-2,3,4,7-tetrahydro-1,2-oxaborepin-7-yl)axetic 67. Quy trình điều chế hợp chất 67 được nêu trong Sơ đồ 14 và Ví dụ 6.

Sơ đồ 14



Ví dụ 6

Bước 1

Được điều chế bắt đầu từ (*R*)-*tert*-butyl 3-hydroxypent-4-enoat tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh [*J. Am. Chem. Soc.* (2007), 129, 4175-4177] theo quy trình được mô tả trong bước 1 nêu trên của Ví dụ 3

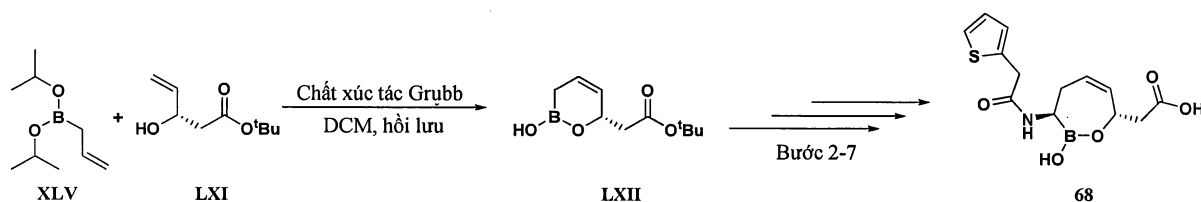
Các bước từ 2 đến 7

Được điều chế theo quy trình được mô tả trong các bước từ 1 đến 6 nêu trên trong Ví dụ 4.

Chất rắn mịn màu trắng (23 mg, 0,074 mmol, hiệu suất 47%). ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 2,29-2,31 (m, 1H), 2,40-2,68 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,74-4,82 (m, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 5,53-5,58 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BNO}_5\text{S}$ m/z 292 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Điều chế axit 2-((3*R*,7*S*)-2-hydroxy-3-(2-(thiophen-2-yl)axetamido)-2,3,4,7-tetrahydro-1,2-oxaborepin-7-yl)axetic 68. Quy trình điều chế hợp chất 68 được nêu trong Sơ đồ 15 và Ví dụ 7.

Sơ đồ 15



Ví dụ 7

Bước 1

Được điều chế bắt đầu từ (*S*)-*tert*-butyl 3-hydroxypent-4-enoat tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh [*J. Med. Chem.*, (2010), 53, 4654–4667] theo quy trình được mô tả trong bước 1 nêu trên của Ví dụ 3

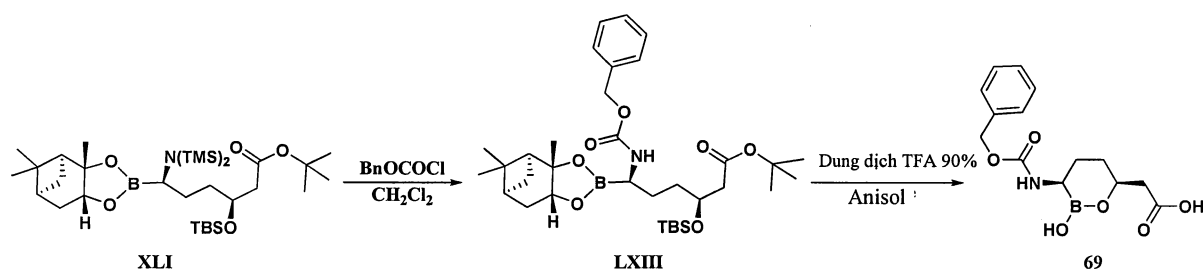
Các bước từ 2 đến 7

Được điều chế theo quy trình được mô tả trong các bước từ 1 đến 6 nêu trên trong Ví dụ 4.

Chất rắn mịn màu trắng (45 mg, 0,146 mmol, hiệu suất 39%). ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 2,15-2,18 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 2H), 2,66-2,72 (m, 2H), 3,88-3,91 (m, 1H) 4,00 (s, 2H), 5,24-5,27 (m, 1 H), 5,57-5,63 (m, 1H), 6,87-6,96 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BNO}_5\text{S}$ m/z 292 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Điều chế axit 2-((3R,6S)-3-(benzyloxycarbonylamino)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic 69. Quy trình điều chế hợp chất 69 được nêu trong Sơ đồ 16 và Ví dụ 8.

Sơ đồ 16



Ví dụ 8

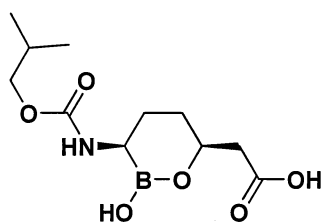
Bước 1

Dung dịch chứa bis-silyl amit XLI (0,2 mmol) trong DCM (5 mL) được làm lạnh xuống 0°C và benzyl cloroformat (0,056 mL, 0,4 mmol) được thêm vào. Sau đó, bể làm lạnh được lấy ra và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 h. Phản ứng này được tôi bằng nước và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng nhạt là sản phẩm thô. Cặn được sắc ký trên cột silic oxit (100% DCM→40% EtOAc/DCM) để tạo ra carbamat có công thức LXIII (90 mg, 0,143 mmol, hiệu suất 71,5%).

Bước 2

Dung dịch chứa carbamat LXIII (70 mg, 0,11 mmol) trong anisol (5 mL) ở 0°C được xử lý bằng dung dịch axit trifloaxetic nồng độ 90% được làm lạnh trước (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 h. Hỗn hợp này được làm bay hơi trong chân không, tạo hỗn hợp đồng sôi với MeCN (3 X 5 mL). Cặn được đánh sóng trong nước (10 mL) và ete (10 mL). Pha nước được tách, rửa bằng ete (2 X 5 mL) và sấy ở nhiệt độ thấp để tạo ra axit 2-((3*R*,6*S*)-3-(benzyloxycarbonylamino)-2-hydroxy-1,2-oxaborinan-6-yl)axetic 69 là chất rắn mịn (10 mg, 0,033 mmol, hiệu suất 29,6%). ESIMS phát hiện đối với C₁₄H₁₈BNO₆S m/z 289,9 (M-H₂O)⁺.

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 8 nêu trên.

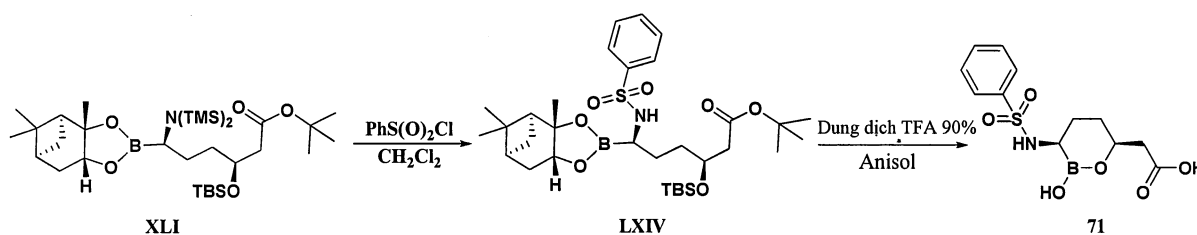


70

Axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(isobutoxycarbonylamino)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic 70 là chất rắn màu trắng nhờ (20 mg, 0,073 mmol, hiệu suất 27%). ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 0,95 (d, $J=7$ Hz, 6H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H), 2,42-2,60 (m, 3H), 3,77-3,86 (m, 2H), 4,35-4,38 (m, 1H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{BNO}_6\text{S}$ m/z 256 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Điều chế axit 2-((3R,6S)-2-hydroxy-3-(phenylsulfonamido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic 71. Quy trình điều chế hợp chất 71 được nêu trong Sơ đồ 17 và Ví dụ 9.

Sơ đồ 17



Ví dụ 9

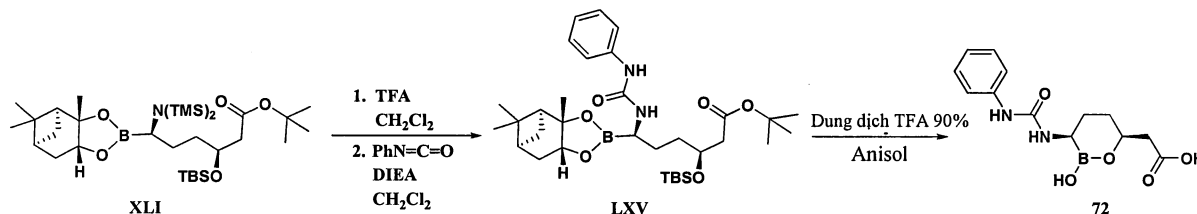
Bước 1-2

Được điều chế theo quy trình được mô tả trong các bước từ 1 đến 2 của Ví dụ 8.

Chất rắn màu trắng nhờ (30 mg, 0,096 mmol, hiệu suất 43%). ^1H NMR (CD_3OD) δ ppm 1,57-1,83 (dây m, 4 H), 2,49-2,71 (dây m, 3H), 4,35-4,89 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,85-7,89 (m, 2H); ESIMS phát hiện đối với $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BNO}_6\text{S}$ m/z 296,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

Điều chế axit 2-((3*R*,6*S*)-2-hydroxy-3-(3-phenylureido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic 72. Quy trình điều chế hợp chất 72 được nêu trong Sơ đồ 18 và Ví dụ 10.

Sơ đồ 18



Ví dụ 10

Bước 1

Dung dịch chứa bis-silyl amit XLI (0,2 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C được thêm dung dịch chứa TFA trong hexan (0,6 mmol). Phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 20 phút trước khi thêm phenyl isoxyanat (0,04 mL, 0,4 mmol), tiếp đó thêm N,N-diisopropyletylamin (0,18 mL, 1 mmol). Sau đó, bể làm lạnh được lấy ra và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 h. Phản ứng này được tôi bằng nước và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không để tạo ra dầu màu vàng nhạt là sản phẩm thô. Cặn được sắc ký trên cột silic oxit (100% DCM→25% EtOAc/DCM) để tạo ra ure tinh khiết (50 mg, 0,081 mmol, hiệu suất 40,7%).

Bước 2

Việc khử bảo vệ được thực hiện theo quy trình nêu trên trong bước 2 của ví dụ 8 để tạo ra axit 2-((3*R*,6*S*)-2-hydroxy-3-(3-phenylureido)-1,2-oxaborinan-6-yl)acetic 72 ở dạng chất rắn màu trắng (20 mg, 0,068 mmol, hiệu suất 86%).
¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 1,24-1,31 (m, 1H), 1,56-1,64 (m, 2H) 1,78-1,81 (m, 1H), 2,36-2,40 (dd, *J*=15 Hz, *J*=6 Hz, 1H), 2,46-2,58 (dd, *J*=13 Hz, *J*=7 Hz,

1H), 2,68-2,71 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 4H); ESIMS phát hiện đối với $C_{13}H_{17}BN_2O_5$ m/z 275,1 ($M-H_2O$)⁺.

Hợp chất có công thức (I) minh họa được nêu trong bảng 1. Một vài cấu trúc được thể hiện với cấu hình xác định ở tâm lập thể được chọn nhưng hóa học lập thể được thể hiện không được hiểu là làm giới hạn và tất cả các chất đồng phân lập thể có thể của cấu trúc được thể hiện đều được coi là được bao gồm ở đây. Hợp chất có cấu hình tuyệt đối và tương đối bất kỳ ở tâm lập thể này cũng như hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang của cấu trúc bất kỳ được đưa ra cũng được bao gồm ở đây.

Bảng 1

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

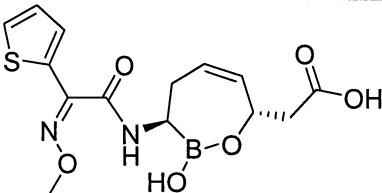
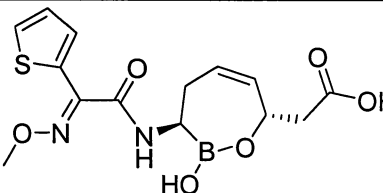
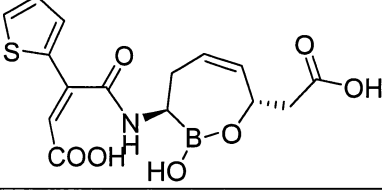
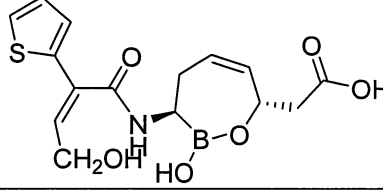
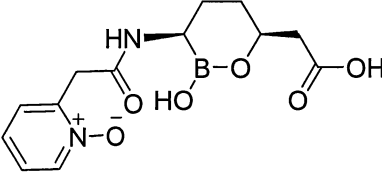
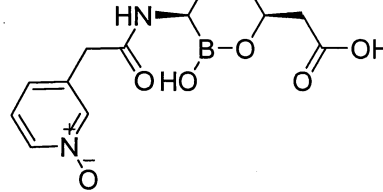
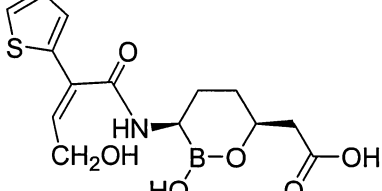
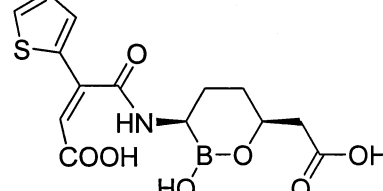
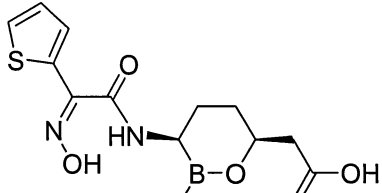
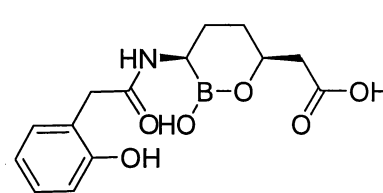
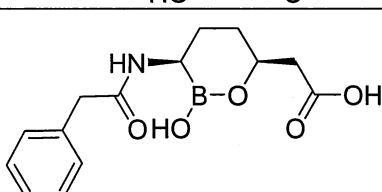
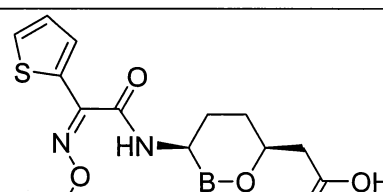
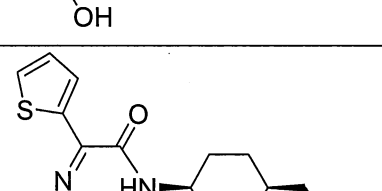
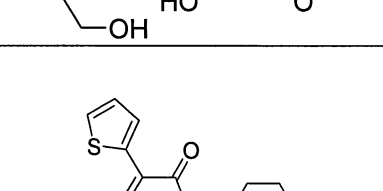
Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

Ví dụ	Cấu trúc	Ví dụ	Cấu trúc
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121			

Ví dụ 11

Hiệu lực và phổ của chất ức chế β -lactamaza được xác định bằng cách đánh giá hoạt tính tăng cường hiệu lực của thuốc kháng sinh.

Tác dụng tăng cường hiệu lực được quan sát bởi việc giảm nồng độ ức chế tối thiểu của thuốc kháng sinh β -lactam với sự có mặt của chất ức chế β -lactamaza (β -lactamase inhibitor: BLI). Hoạt tính của BLI kết hợp với ceftazidime hoặc biapenem được đánh giá bằng thử nghiệm bàn cờ (Antimicrobial Combinations. In Antibiotics in Laboratory Medicine, Ed. Victor Lorian, M.D., Fourth edition, 1996, pp 333-338) bằng cách sử dụng phương pháp pha loãng vi phân môi trường lỏng được thực hiện như được khuyến cáo bởi Ủy ban quốc gia về các tiêu chuẩn thử nghiệm lâm sàng ((National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS). 1997. Methods for Dilution of Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically - Fourth Edition; Approved Standard. NCCLS Document M7-A4, Vol 17 No.2). Trong thử nghiệm này, pha loãng nhiều lần hai dược chất, cụ thể là BLI và β -lactam (ceftazidime hoặc biapenem), được thử nghiệm, một mình và trong hỗn hợp, ở nồng độ bằng, lớn hơn và thấp hơn nồng độ ức chế tối thiểu (minimal inhibitory concentration: MIC) tương ứng của chúng. BLI được hòa tan trong 10% DMSO ở 10 mg/mL. Dung dịch gốc còn được pha loãng, theo nhu cầu thử nghiệm cụ thể, trong môi trường lỏng Mueller Hinton (Mueller Hinton Broth: MHB). Dung dịch gốc có thể được bảo quản ở -80°C .

Thử nghiệm bàn cờ (checkerboard: CB) được thực hiện trong đĩa vi chuẩn độ. Ceftazidime hoặc biapenem được pha loãng theo trục x, mỗi cột bao gồm một nồng độ thuốc kháng sinh. BLI được pha loãng theo trục y, mỗi hàng bao gồm một nồng độ bằng nhau của BLI. Kết quả của các thao tác này là mỗi lỗ trong đĩa vi chuẩn độ chứa duy nhất một hỗn hợp nồng độ của hai chất này. Thử nghiệm này được thực hiện trong MHB với lượng cấy vi khuẩn cuối là 5×10^5 CFU/mL (từ giống nuôi cấy đầu giai đoạn logarit). Đĩa vi chuẩn độ được ủ trong 20 h ở 35°C và được đọc bằng cách sử dụng bộ đọc đĩa vi chuẩn độ (Molecular Devices) ở 650 nm cũng như quan sát bằng mắt thường bằng cách sử

dụng gương đọc đĩa vi chuẩn độ. Trị số MIC được xác định là nồng độ thuốc kháng sinh thấp nhất, trong hỗn hợp, mà tại đó sự phát triển nhìn thấy được của sinh vật bị ức chế hoàn toàn. Hoạt tính của BLI được báo cáo là MPC8, hoặc nồng độ tăng cường hiệu lực tối thiểu để làm giảm MIC của thuốc kháng sinh 8 lần.

Sự tăng cường hiệu lực của Ceftazidime được thử nghiệm ở các chủng vi khuẩn khác nhau mà kháng với ceftazidime do sự biểu hiện của enzym thủy phân β -lactamaza. Danh sách các chủng được sử dụng trong thử nghiệm bàn cờ chứa β -lactamaza thuộc tất cả các nhóm enzym đã biết này: A, B, C và D. Hoạt tính của hợp chất 1 được thử nghiệm ở nồng độ tối đa là 40 $\mu\text{g/mL}$. Ở nồng độ này, hợp chất không thể hiện sự ức chế quá trình phát triển của vi khuẩn được thử nghiệm bất kỳ, tuy nhiên ở nồng độ thấp là 0,6 $\mu\text{g/mL}$ hợp chất làm giảm trị số MIC đối với ceftazidime 8 lần ở một vài vi khuẩn (bảng 2). Dựa vào kết quả của thử nghiệm CB, hợp chất 1 có hoạt tính tăng cường hiệu lực của β -lactam phổ rộng chống lại các chủng biểu hiện β -lactamaza. Hợp chất 1 là hữu hiệu nhất chống lại các chủng biểu hiện KPC và các enzym nhóm A khác (CTX-M-3), và một vài enzym nhóm C (MIR-1, CMY-2), và nhóm D (OXA-2).

Bảng 2

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	MPC8
KP1005	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M-14	A	Z
KP1009	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M-15	A	Y
EC1008	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	CTX-M-3	A	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	X
KP1008	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	X
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serin carbapenemaza	KPC-3	A	X
KP1010	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-12	A	Y

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	MPC8
KP1012	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-18	A	Y
ec306	<i>Escherichia coli</i>	ESBL được mô tả đầu tiên	SHV-2	A	Y
ec307	<i>Escherichia coli</i>	SHV ESBL thông thường	SHV-4	A	Y
ec308	<i>Escherichia coli</i>	SHV ESBL thông thường	SHV-5	A	Y
EC1009	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-10	A	Z
ec302	<i>Escherichia coli</i>	ESBL thông thường ở Mỹ	TEM-10	A	Z
EC1012	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-12	A	Y
ec303	<i>Escherichia coli</i>	ESBL thông thường ở Mỹ	TEM-12	A	Y
EC1011	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-26	A	Z
ec304	<i>Escherichia coli</i>	ESBL thông thường ở Mỹ	TEM-26	A	Z
ec300	<i>Escherichia coli</i>	ESBL thông thường ở Pháp	TEM-3	A	Y
ec301	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-6	A	Z
CF1000	<i>Citrobacter freundii</i>	Biểu hiện AmpC quá mức		C	Y
ECL1003	<i>Enterobacter cloacae</i>	Biểu hiện AmpC quá mức		C	Z
ec310	<i>Escherichia coli</i>	Amp-C giống E. cloacae	ACT-1	C	X
EC1004	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	CMY-2	C	X
EC1010	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	CMY-6	C	Y
EC1014	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	DHA-1	C	Z
EC1006	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	FOX-5	C	Y
EC1016	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	FOX-5	C	Z
ec309	<i>Escherichia coli</i>	Amp-C giống E. cloacae	MIR-1	C	X
KP1007	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	OXA-10, qnrB4	D	Y

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	MPC8
KX1000	<i>Klebsiella oxytoca</i>	ESBL	OXA-2	D	X
X = MPC8 là 2,5 µg/mL hoặc nhỏ hơn. Y = MPC8 lớn hơn 2,5 µg/mL đến 10 µg/mL. Z = MPC8 lớn hơn 10 µg/mL.					

Tiếp theo, hoạt tính tăng cường hiệu lực của ceftazidime của một vài hợp chất este của axit boronic vòng được thử nghiệm bằng cách sử dụng một danh sách lớn các chủng biểu hiện enzym thủy phân β -lactamaza. MIC của Ceftazidime được xác định một mình và với sự có mặt của nồng độ cố định của các hợp chất este của axit boronic vòng khác nhau. Hầu hết các hợp chất được thử nghiệm ở nồng độ 10 µg/mL. Hợp chất este của axit boronic vòng có khả năng làm giảm MIC của ceftazidime từ 4 đến >64 lần tùy thuộc vào β -lactamaza (Bảng 3).

Bảng 3

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	MIC của Ceftazidime (µg/mL) cùng với hoặc không cùng với hợp chất este của axit boronic vòng					
					Một mình	Hợp chất 3 ở 10 µg/mL	Hợp chất 4 ở 10 µg/mL	Hợp chất 5 ở 10 µg/mL	Hợp chất 6 ở 10 µg/mL	Hợp chất 7 ở 10 µg/mL
KP1005	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M-14	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1009	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M-15	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1006	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M2	A	Y	X	X	X	X	ND
EC1008	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	CTX-M3	A	Z	Y	Y	Y	Y	Z
pa 1063	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ESBL	GES-1	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	Z	Y	Y	Y	Y	Z
KP1008	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	Y	X	X	X	X	Z
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serin carbapenemaza	KPC-3	A	Z	X	X	X	X	Z

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	MIC của Ceftazidime ($\mu\text{g/mL}$) cùng với hoặc không cùng với hợp chất este của axit boronic vòng					
					Một mình	Hợp chất 3 ở 10 $\mu\text{g/mL}$	Hợp chất 4 ở 10 $\mu\text{g/mL}$	Hợp chất 5 ở 10 $\mu\text{g/mL}$	Hợp chất 6 ở 10 $\mu\text{g/mL}$	Hợp chất 7 ở 10 $\mu\text{g/mL}$
KP1010	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-12	A	Z	Z	Z	Y	Y	Z
KP1012	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-18	A	Z	Z	Z	Y	Y	Z
ec306	<i>Escherichia coli</i>	ESBL được mô tả đầu tiên	SHV-2	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
ec307	<i>Escherichia coli</i>	SHV ESBL thông thường	SHV-4	A	Z	Z	Z	Y	Z	Z
ec308	<i>Escherichia coli</i>	SHV ESBL thông thường	SHV-5	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1011	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-5	A	Y	X	X	X	X	ND
EC1009	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-10	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
ec302	<i>Escherichia coli</i>	ESBL thông thường ở Mỹ	TEM-10	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
EC1012	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-12	A	Z	Z	Z	Y	Y	Z
ec303	<i>Escherichia coli</i>	ESBL thông thường ở Mỹ	TEM-12	A	Z	Z	Z	Y	Y	Z
EC1011	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-26	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
ec300	<i>Escherichia coli</i>	ESBL thông thường ở Pháp	TEM-3	A	Z	Z	Z	Y	Z	Z
ec301	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-6	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1014	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	β -lactamaza kim loại	Vim-1	B	Z	Z	Z	Z	Z	ND
CF1000	<i>Citrobacter freundii</i>	Biểu hiện AmpC quá mức		C	Z	Z	Z	Y	Y	Z
CF1001	<i>Citrobacter freundii</i>	Biểu hiện AmpC quá mức		C	Z	Z	Z	Y	Y	ND
ECL1002	<i>Enterobacter cloacae</i>	Biểu hiện AmpC quá mức		C	Z	Z	Y	Y	Y	Z

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	MIC của Ceftazidime ($\mu\text{g/mL}$) cùng với hoặc không cùng với hợp chất este của axit boronic vòng					
					Một mình	Hợp chất 3 ở 10 $\mu\text{g/mL}$	Hợp chất 4 ở 10 $\mu\text{g/mL}$	Hợp chất 5 ở 10 $\mu\text{g/mL}$	Hợp chất 6 ở 10 $\mu\text{g/mL}$	Hợp chất 7 ở 10 $\mu\text{g/mL}$
ECL1003	<i>Enterobacter cloacae</i>	Biểu hiện AmpC quá mức		C	Z	Z	Z	Z	Z	ND
ec310	<i>Escherichia coli</i>	Amp-C giống <i>E. cloacae</i>	ACT-1	C	Z	Y	Y	X	X	Z
EC1004	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	CMY-2	C	Z	Y	Y	Y	Y	Z
SA1000	<i>Salmonella</i>	pAmpC	CMY-2	C	Z	Z	Y	Y	X	ND
KP1013	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	pAmpC	CMY-2	C	Z	Z	Y	Y	Y	ND
EC1010	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	CMY-6	C	Z	Z	Y	Y	Y	Z
EC1014	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	DHA-1	C	Z	Y	Y	X	X	Z
EC1006	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	FOX-5	C	Z	Y	Z	Y	Y	Z
EC1016	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	FOX-5	C	Z	Z	Z	Z	Z	ND
ec309	<i>Escherichia coli</i>	Amp-C giống <i>E. cloacae</i>	MIR-1	C	Z	Y	Y	X	X	Z
PAM2005	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ampC		C	Z	Z	Z	Z	Z	Z
PAM2035	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ampC mexA:tet		C	Z	Z	Z	Y	Y	Z
KP1007	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	OXA-10	D	Z	Z	Z	Y	Y	Z
KX1000	<i>Klebsiella oxytoca</i>	ESBL	OXA-2	D	Z	Z	Y	Y	Y	Y
AB1054	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-23	D	Z	Z	Z	Z	Z	Z
AB1052	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-24	D	Z	Z	Z	Z	Z	ND
AB1057	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-58	D	Z	Z	Z	Z	Z	Z
X = MIC là 1 $\mu\text{g/mL}$ hoặc nhỏ hơn. Y = MIC lớn hơn 1 $\mu\text{g/mL}$ đến 8 $\mu\text{g/mL}$.										

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	MIC của Ceftazidime (µg/mL) cùng với hoặc không cùng với hợp chất este của axit boronic vòng					
					Một mình	Hợp chất 3 ở 10 µg/mL	Hợp chất 4 ở 10 µg/mL	Hợp chất 5 ở 10 µg/mL	Hợp chất 6 ở 10 µg/mL	Hợp chất 7 ở 10 µg/mL
Z = MIC lớn hơn 8 µg/mL. ND = Không được xác định.										

Biapenem là carbapenem β -lactam; chỉ các β -lactamaza được chọn mới có sự đề kháng đối với nhóm thuốc kháng sinh này. Trong số đó là Serin carbapenemaza thuộc nhóm A và nhóm D. Sự tăng cường hiệu lực của biapenem được thử nghiệm ở các chủng biểu hiện các carbapenemaza khác nhau từ các nhóm này bằng cách sử dụng thử nghiệm CB. Các hợp chất este của axit boronic vòng khác nhau thể hiện sự tăng cường đáng kể hiệu lực của biapenem chống lại các chủng biểu hiện carbapenemaza nhóm A: MPC8 (nồng độ tăng cường hiệu lực tối thiểu của hợp chất este của axit boronic vòng ($\mu\text{g/mL}$) để làm giảm MIC của Biapenem 8 lần) nằm trong khoảng từ 0,02 $\mu\text{g/mL}$ đến 0,16 $\mu\text{g/mL}$ (bảng 4). Hợp chất este của axit boronic vòng có khả năng làm giảm MIC của biapenem tối đa 1000 lần (bảng 4).

Bảng 4

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	Hợp chất	MPC8
ECL1004	<i>Enterobacter cloacae</i>	Serin carbapenemaza	NMC-A	A	1	Y
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serin carbapenemaza	KPC-3	A	1	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	1	Y
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serin carbapenemaza	SME-2	A	1	Y
ECL1004	<i>Enterobacter cloacae</i>	Serin carbapenemaza	NMC-A	A	2	Y
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serin carbapenemaza	KPC-3	A	2	X

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	Hợp chất	MPC8
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	2	X
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serin carbapenemaza	SME-2	A	2	Y
ECL1004	<i>Enterobacter cloacae</i>	Serin carbapenemaza	NMC-A	A	3	X
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serin carbapenemaza	KPC-3	A	3	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	3	X
KP1008	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	3	X
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serin carbapenemaza	SME-2	A	3	Y
AB1052	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-24	D	3	Z
AB1054	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-23	D	3	Z
AB1057	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-58	D	3	Z
ECL1004	<i>Enterobacter cloacae</i>	Serin carbapenemaza	NMC-A	A	4	X
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serin carbapenemaza	KPC-3	A	4	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	4	X
KP1008	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	4	X
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serin carbapenemaza	SME-2	A	4	X
AB1052	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-24	D	4	Z
AB1054	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-23	D	4	Z
AB1057	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-	OXA-58	D	4	Z

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	Hợp chất	MPC8
		carbapenemaza				
ECL1004	<i>Enterobacter cloacae</i>	Serin carbapenemaza	NMC-A	A	5	Y
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serin carbapenemaza	KPC-3	A	5	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	5	X
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serin carbapenemaza	SME-2	A	5	Y
AB1052	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-24	D	5	Z
AB1054	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-23	D	5	Z
AB1057	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-58	D	5	Z
ECL1004	<i>Enterobacter cloacae</i>	Serin carbapenemaza	NMC-A	A	6	Y
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serin carbapenemaza	KPC-3	A	6	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	6	X
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serin carbapenemaza	SME-2	A	6	Y
AB1052	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-24	D	6	Z
AB1054	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-23	D	6	X
AB1057	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemaza	OXA-58	D	6	Z
X = MPC8 nhỏ hơn 0,16 µg/mL. Y = MPC8 là 0,16 µg/mL đến 1 µg/mL. Z = MPC8 lớn hơn 1 µg/mL.						

Ví dụ 12

Khả năng của chất ức chế β -lactamaza ức chế sự thủy phân của ceftazidime và biapenem được thử nghiệm. Dịch tan được điều chế từ vi khuẩn biểu hiện các β -lactamaza khác nhau làm nguồn enzym. Dịch tan của vi khuẩn được điều chế như sau. Một khuẩn lạc đơn từ đĩa sạch qua đêm được chuyển vào 5 mL môi trường lỏng LB và phát triển đến $OD_{600} = 0,6-0,8$. Tiếp đó, môi trường nuôi cấy này được chuyển vào 500 mL LB và phát triển đến $OD_{600} = 0,7-0,9$. Các tế bào được tạo viên kết bằng cách ly tâm ở tốc độ 5000 vòng/phút (rôto JA-14) trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Viên kết được tạo huyền phù lại trong 10 mL PBS. Năm chu kỳ đông lạnh-làm tan bằng cách đặt tế bào ở nhiệt độ -20°C và làm tan bằng ở nhiệt độ trong phòng được áp dụng. Sau bước làm tan bằng sau cùng, các tế bào được quay ở 18K trong 30 phút và dịch nổi bề mặt được thu gom. Dịch tan này được bảo quản ở -20°C .

Tiếp theo, hoạt tính của dịch tan vi khuẩn được tối ưu hóa để phân giải ceftazidime và biapenem như sau. 50 μl dung dịch đệm A (50 mM Natri Phosphat, độ pH=7; 0,5% glucoza, 1 mM MgCl_2) được thêm vào mỗi lỗ trong đĩa có 96 lỗ trong suốt với UV. 50 μl dịch tan được chuẩn độ dọc theo cột đĩa 96 lỗ để tạo ra dung dịch pha loãng 2 lần của dịch tan. 100 μl dung dịch đệm A được thêm vào mỗi lỗ, đặt vào bộ đọc đĩa ở 37°C và ủ trong 15 phút. 50 μl dung dịch 50 $\mu\text{g/mL}$ chứa ceftazidime hoặc biapenem trong dung dịch đệm A (được ủ trước ở 37°C trong 15 phút) được thêm vào mỗi lỗ. Sự thủy phân ceftazidime và biapenem lần lượt được xác định ở 250 nm và 296 nm. Thử nghiệm này được sử dụng để xác định mức pha loãng dịch tan tối ưu mà tạo ra đường cong tuyến tính của dấu hiệu UV tương đối mà làm giảm xuống $OD=0,3-0,5$ trong 1 giờ.

Cuối cùng, khả năng của hợp chất este của axit boronic vòng ức chế sự phân giải ceftazidime và biapenem bằng dịch tan vi khuẩn được xác định. 100 μl dung dịch đệm A (50 mM Natri Phosphat, độ pH=7; 0,5% glucoza, 1 mM MgCl_2) được thêm vào mỗi lỗ trong đĩa trong suốt UV có 96 lỗ. 50 μl 6 x dung dịch chứa hợp chất este của axit boronic vòng trong dung dịch đệm A được

chuẩn độ dọc theo cột đĩa 96 lỗ để tạo ra dung dịch pha loãng gấp 3 lần. 50 μ l dịch tan đã được pha loãng trong dung dịch đệm A (mức pha loãng tối ưu được xác định trong thử nghiệm nêu trên) được thêm vào, và đĩa này được ủ trong bộ đọc đĩa ở 37°C trong 15 phút. 50 μ l dung dịch 50 μ g/mL chứa ceftazidime hoặc biapenem trong dung dịch đệm A (được ủ trước ở 37°C trong 15 phút) được thêm vào mỗi lỗ và mức thủy phân ceftazidime hoặc biapenem lần lượt được ghi lại ở 250 nm và 296 nm. EC₅₀ của mức độ ức chế được xác định bằng cách vẽ đồ thị tốc độ phân giải ceftazidime hoặc biapenem so với nồng độ của hợp chất este của axit boronic vòng.

Các kết quả của thử nghiệm này được nêu trong bảng 5 và 6. Các thử nghiệm này chứng minh rằng hợp chất được mô tả là chất ức chế với hoạt tính phổ rộng đối với các β -lactamaza khác nhau.

Bảng 5

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	IC ₅₀ (μ g/mL) của mức độ ức chế sự thủy phân Cefazidime					
					Tazobactam	3	4	5	6	7
KP1005	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M-14	A	X	Z	Z	X	Y	Z
KP1009	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M-15	A	X	Z	Z	X	Y	Y
pa 1063	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ESBL	GES-1	A	Y	Z	Y	X	Y	Y
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	Z	X	X	X	X	Z
KP1008	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	Z	Y	X	X	X	Z
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serin carbapenemaza	KPC-3	A	Z	Y	X	X	X	Z
KP1010	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-12	A	X	Z	Z	Y	Z	Z
KP1012	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-18	A	X	Z	Z	Y	Y	Z
ec306	<i>Escherichia coli</i>	ESBL được mô tả đầu tiên	SHV-2	A	Y	Z	Z	Y	Y	Z

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	IC ₅₀ (µg/mL) của mức độ ức chế sự thủy phân Cefazidime					
					Tazobactam	3	4	5	6	7
ec308	<i>Escherichia coli</i>	SHV ESBL thông thường	SHV-5	A	X	Z	Z	Z	Z	Z
ec302	<i>Escherichia coli</i>	ESBL thông thường ở Mỹ	TEM-10	A	X	Y	Z	X	Y	Y
ec303	<i>Escherichia coli</i>	ESBL thông thường ở Mỹ	TEM-12	A	X	Z	Z	Y	Z	Y
ec304	<i>Escherichia coli</i>	ESBL thông thường ở Mỹ	TEM-26	A	X	Z	Z	Y	Y	Y
ec300	<i>Escherichia coli</i>	ESBL thông thường ở Pháp	TEM-3	A	X	Z	Z	Y	Z	Z
ec301	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-6	A	X	Z	Z	Y	Y	Y
ECL1003	<i>Enterobacter cloacae</i>	Biểu hiện AmpC quá mức		C	ND	Z	Z	Y	Z	Z
EC1014	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	DHA-1	C	ND	Z	Z	Y	Z	Z
KP1007	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	OXA-10	D	Y	Z	Z	Y	Z	Z
KX1000	<i>Klebsiella oxytoca</i>	ESBL	OXA-2	D	X	Z	Z	X	Y	Z
X = IC ₅₀ nhỏ hơn 0,1 µg/mL. Y = IC ₅₀ là 0,1 µg/mL đến 1 µg/mL. Z = IC ₅₀ lớn hơn 1 µg/mL. ND = Không được xác định.										

Bảng 6

Chủng	Sinh vật	Mô tả	PCR	Nhóm	IC ₅₀ (µg/mL) của mức độ ức chế sự thủy phân biapenem					
					Tazobactam	3	4	5	6	7
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serin carbapenemaza	KPC-3	A	Z	Y	Y	X	X	Z
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	Z	Z	Y	X	Y	ND

KP1008	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serin carbapenemaza	KPC-2	A	Z	Z	Z	Y	Y	ND
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serin carbapenemaza	SME-2	A	Y	Z	Y	X	Y	Z
X = IC ₅₀ nhỏ hơn 0,1 µg/mL. Y = IC ₅₀ là 0,1 µg/mL đến 1 µg/mL. Z = IC ₅₀ lớn hơn 1 µg/mL. ND = Không được xác định.										

Hiệu quả và phổ của chất ức chế β -lactamaza còn được xác định bằng cách đánh giá hoạt tính tăng cường hiệu lực aztreonam của chúng trong thử nghiệm tăng cường hiệu lực chuẩn độ liều sử dụng các chủng vi khuẩn khác nhau mà kháng với aztreonam do sự biểu hiện của các β -lactamaza khác nhau. Aztreonam là thuốc kháng sinh monobactam và, giống như ceftazidime, bị thủy phân bởi phần lớn beta-lactamaza mà thuộc nhóm A, C hoặc D (không phải nhóm B). Tác dụng tăng cường hiệu lực được quan sát là khả năng của hợp chất BLI ức chế sự phát triển với sự có mặt của nồng độ ức chế nhẹ của aztreonam. MIC của các chủng thử nghiệm nằm trong khoảng từ 32 µg/mL đến > 128 µg/mL. Aztreonam có mặt trong môi trường thử nghiệm với nồng độ 4 µg/mL. Hợp chất được thử nghiệm ở nồng độ cao nhất là 40 µg/mL. Trong thử nghiệm này, hiệu lực của hợp chất được xác định là nồng độ của BLI ức chế sự phát triển của vi khuẩn với sự có mặt của 4 µg/mL aztreonam (MPC_{@4}). Các bảng 7, 8 và 9 lần lượt tóm tắt hiệu lực của BLI trong việc tăng cường hiệu lực aztreonam (MPC_{@4}) đối với các chủng khác nhau biểu hiện quá mức beta-lactamaza nhóm A (ESBL), nhóm A (KPC), và nhóm C và nhóm D. MIC của aztreonam đối với mỗi chủng cũng được thể hiện. Bảng 7 tóm tắt hoạt tính của BLI tăng cường hiệu lực aztreonam chống lại các chủng biểu hiện nhóm A ESBL. Bảng 8 tóm tắt hoạt tính của BLI tăng cường hiệu lực của aztreonam chống lại các chủng biểu hiện nhóm A KPC. Bảng 9 tóm tắt hoạt tính của BLI tăng cường hiệu lực aztreonam chống lại các chủng biểu hiện các enzyme nhóm C và D.

Bảng 7

MIC của aztreonam ($\mu\text{g/mL}$)	>128	>128	64	>128	32	128	>128	64
	AZT MPC ₄ CTX- M-14 KP1005	AZT MPC ₄ CTX- M-15 KP1009	AZT MPC ₄ SHV- 5 ec308	AZT MPC ₄ SHV- 12 KP1010	AZT MPC ₄ SHV- 18 KP1012	AZT MPC ₄ TEM- 10 EC1009	AZT MPC ₄ TEM- 10 ec302	AZT MPC ₄ TEM- 26 ec304
Axit clavulanic	1,25	1,25	0,08	0,04	0,04	0,16	0,3	0,04
Tazobactam	10	20	10	1,25	1,15	2,5	5	0,6
3	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
4	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
5	Z	Y	Y	Y	X	Y	Z	Y
6	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Z	Y
7	Z	Z	Z	Z	Y	X	Y	Y
33	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
34	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
35	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
36	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z	Y
37	Z	Z	Z	Y	X	Y	Z	Y
38	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z	Z
39	Z	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Y
40	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z	Z
41	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
42	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
43	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Z	Y
45	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
46	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
47	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
48	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
49	Z	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z
50	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
51	Z	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z
52	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
53	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
54	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
55	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y
56	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
57	Z	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z
58	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
59	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
60	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
61	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z	Z

62	X	X	X	X	X	X	Y	X
63	Y	Y	Y	X	X	Y	Z	Y
64	Y	Y	X	X	X	Y	Y	X
65	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
66	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z

X = MPC_{@4} nhỏ hơn 5 µg/mL.
 Y = MPC_{@4} là 5 µg/mL đến 20 µg/mL.
 Z = MPC_{@4} lớn hơn 20 µg/mL.
 ND = Không được xác định.

Bảng 8

MIC của aztreonam	>128	64	>128	MIC của aztreonam	>128	64	>128
	AZT MPC ₄ KPC-2 KP1004	AZT MPC ₄ KPC-2 KP1008	AZT MPC ₄ KPC-3 EC1007		AZT MPC ₄ KPC-2 KP1004	AZT MPC ₄ KPC-2 KP1008	AZT MPC ₄ KPC-3 EC1007
Axit clavulanic	>40	20	40	Axit clavulanic	>40	20	40
Tazobactam	>40	>40	>40	Tazobactam	>40	>40	>40
3	X	X	X	48	X	X	X
4	X	X	X	49	X	X	X
5	X	X	X	50	X	X	X
6	X	X	X	51	X	X	X
33	X	X	X	52	Y	X	X
34	X	X	X	53	Y	X	X
35	Y	X	X	54	Z	X	Y
36	Z	Z	Z	55	Y	X	X
37	X	X	X	56	Y	X	X
38	Z	X	X	57	X	X	X
39	Y	X	X	58	Z	Z	Z
40	Z	Y	Z	59	Z	Z	Z
41	Y	X	X	60	Z	Y	Y
42	Y	X	X	61	X	X	X
43	X	X	X	62	Y	X	Y
				63	Z	Y	Y
45	Z	Y	X	64	Z	X	Y
46	X	X	X	65	Z	Z	Z
47	Z	Y	Y	66	Y	X	X

X = MPC_{@4} nhỏ hơn 5 µg/mL.
 Y = MPC_{@4} là 5 µg/mL đến 20 µg/mL.
 Z = MPC_{@4} lớn hơn 20 µg/mL.
 ND = Không được xác định.

Bảng 9

Nhóm	C	C	C	D	D
MIC của aztreonam	64	>128	32	128	128
	AZT MPC ^{@4} ECL1002	AZT MPC ^{@4} CMY-6 EC1010	AZT MPC ^{@4} PAM2035	AZT MPC ^{@4} OXA-10, qnrB4 KP1007	AZT MPC ^{@4} OXA-2, KPX1001
Axit clavulanic	>40	40	>40	0,08	5
Tazobactam	>40	20	20	5	>40
3	Z	Z	Z	Z	Z
4	Y	Y	Z	Z	Z
5	Y	Y	X	X	Y
6	Y	Z	Y	Y	Z
33	Z	Z	Z	Z	Z
34	Z	Z	Z	Z	Z
35	Z	Z	Z	Z	Z
36	Z	Z	Z	Y	Z
37	Z	Z	Z	Z	X
38	Z	Z	Z	Z	Z
39	Z	Z	Z	Z	Z
40	Z	Z	Z	Z	Z
41	Z	Z	Z	Z	Z
42	Z	Z	Z	Z	Z
43	Y	Y	Y	Z	Y
45	Z	Z	Z	Z	Z
46	Z	Z	Z	Z	Z
47	Z	Z	Z	Z	Z
48	Z	Z	Z	Z	Z
49	Z	Z	Y	Z	Y
50	Z	Z	Z	Z	Y
51	Z	Z	Z	Z	Y
52	Z	Z	Z	Z	Z
53	Z	Z	Z	Z	Y
54	Z	Z	Z	Z	Z
55	Z	Z	Z	Z	Z
56	Z	Z	Z	Z	Y
57	Z	Z	Z	Z	Z
58	Z	Z	Z	Z	Z
59	Z	Z	Z	Z	Z
60	Z	Z	Z	Z	Z

61	Y	Y	Y	Y	Y
62	Z	X	X	X	Y
63	Y	Y	Y	Y	Y
64	Y	Z	Y	X	Y
65	Z	Z	Z	Z	Z
66	Z	Z	Z	Z	Z
X = MPC _{@4} nhỏ hơn 5 µg/mL. Y = MPC _{@4} là 5 µg/mL đến 20 µg/mL. Z = MPC _{@4} lớn hơn 20 µg/mL. ND = Không được xác định.					

Hiệu lực và phổ của chất ức chế β -lactamaza còn được xác định bằng cách đánh giá hoạt tính tăng cường hiệu lực biapenem của chúng trong thử nghiệm tăng cường hiệu lực chuẩn độ liều bằng cách sử dụng các chủng biểu hiện Serin carbapenemaza (như KPC). Tác dụng tăng cường hiệu lực được quan sát là khả năng của hợp chất BLI ức chế sự phát triển với sự có mặt của nồng độ ức chế nhẹ của biapenem. MIC của các chủng thử nghiệm nằm trong khoảng từ 4 µg/mL đến > 1 µg/mL. Biapenem có mặt trong môi trường thử nghiệm ở nồng độ 1 µg/mL. Hợp chất được thử nghiệm ở nồng độ cao nhất là 40 µg/mL. Trong thử nghiệm này, hiệu lực của hợp chất được xác định là nồng độ của BLI ức chế sự phát triển của vi khuẩn với sự có mặt của 1 µg/mL biapenem (MPC_{@1}). Bảng 10 tóm tắt hiệu lực của BLI tăng cường hiệu lực biapenem (MPC_{@1}). MIC của biapenem đối với mỗi chủng cũng được thể hiện.

Bảng 10

MIC của biapenem	>8	8	4	8	MIC của biapenem	>8	8	4	8
	BPM MPC _{@1} KP1004 KPC-2	BPM MPC _{@1} KP1008 KPC-2	BPM MPC _{@1} EC1007 KPC-3	BPM MPC _{@1} ECL1004 NMC-A		BPM MPC _{@1} KP1004 KPC-2	BPM MPC _{@1} KP1008 KPC-2	BPM MPC _{@1} EC1007 KPC-3	BPM MPC _{@1} ECL1004 NMC-A
Tazobactam	40	0,3	5	0,6	Tazobactam	40	0,3	5	0,6
3	X	X	X	Y	48	X	X	X	X
4	X	X	X	X	49	X	X	X	X
5	X	X	X	X	50	X	X	X	X
6	X	X	X	X	51	X	X	X	Y

33	X	X	X	X	52	X	X	X	Y
34	X	X	X	Y	53	X	X	X	Y
35	X	X	X	Y	54	X	X	X	X
36	Z	X	Y	X	55	X	X	X	X
37	X	X	X	X	56	X	X	X	X
38	X	X	X	X	57	X	X	X	X
39	X	X	X	X	58	Z	Z	Z	Z
40	Y	X	Y	Y	59	Y	X	X	X
41	X	X	X	Y	60	X	X	X	X
42	X	X	X	Y	61	X	X	X	X
43	X	X	X	X	62	X	X	X	X
					63	Y	X	Y	Y
45	Y	X	X	Z	64	Y	X	X	X
46	X	X	X	X	65	Y	X	Y	Z
47	Y	X	X	Z	66	X	X	X	X

X = MPC_{@1} nhỏ hơn 1 µg/mL.
 Y = MPC_{@1} là 1 µg/mL đến 5 µg/mL.
 Z = MPC_{@1} lớn hơn 5 µg/mL.
 ND = Không được xác định.

Một vài dịch tan vi khuẩn cũng được tối ưu hóa để phân giải aztreonam và nitrocefín. EC₅₀ ức chế được xác định bằng cách vẽ đồ thị tốc độ phân giải aztreonam hoặc nitrocefín so với nồng độ BLI. Kết quả của các thử nghiệm này được thể hiện trong bảng 11. Các thử nghiệm này xác nhận rằng hợp chất được mô tả là chất ức chế với hoạt tính phổ rộng đối với các β -lactamaza khác nhau.

Bảng 11

	AZT IC ₅₀ KP1005 CTX- M-14	AZT IC ₅₀ KP1009 CTX- M-15	AZT IC ₅₀ ec302 TEM- 10	AZT IC ₅₀ ec304 TEM- 26	AZT IC ₅₀ KP1004 KPC-2	AZT IC ₅₀ KP1008 KPC-2	AZT IC ₅₀ EC1007 KPC-3	AZT IC ₅₀ KP1007 OXA- 10	AZT IC ₅₀ KPX1001 OXA-2	NCF IC ₅₀ EC1010 pAmpC (CMY- 6)
Axit clavulanic	0,0548	0,247	0,027	0,027	0,74	2,22	1,48	1,48	0,08	ND
Tazobactam	<0,0274	0,027	0,055	0,027	0,74	2,22	0,74	4,44	0,0274	ND
3	X	Z	Z	Z	X	Y	X	Z	Z	Z
4	X	Y	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
5	X	Y	Z	Z	X	X	X	Z	X	Z
6	X	X	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
33	X	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Y	Z
34	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Z	Z
35	Z	Z	Z	Z	Z	Z	X	Z	Z	Z

36	X	X	X	X	Y	Y	X	Z	Z	Z
37	X	X	Z	Z	X	X	X	Y	Y	X
38	X	Y	Z	Y	X	X	X	Z	Y	Y
39	Y	Y	Z	Y	X	Y	X	Z	Y	Z
40	X	X	Z	Y	Y	Z	Y	Y	X	Y
41	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
42	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
43	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
45	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Z	Z
46	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
47	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Z	Z
48	Y	Z	Z	Z	X	Y	X	Z	Y	Z
49	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
50	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
51	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
52	Z	Z	Z	Z	X	Y	Y	Z	Z	Z
53	Z	Z	Z	Z	X	Y	Y	Z	Y	Z
54	X	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
55	Y	Z	Z	Y	X	X	X	Z	Y	Z
56	X	Y	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
57	X	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
58	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
59	Z	Z	Z	Z	Y	X	Y	Z	Y	Z
60	Y	Y	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
61	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
62	Y	Y	Z	Y	Y	X	X	Z	Z	Z
63	Y	Y	Z	Z	Y	Y	Y	Z	Y	Y
65	Y	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z	Y	Z
66	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	X	Z
X = IC ₅₀ nhỏ hơn 0,5 µg/mL. Y = IC ₅₀ là 0,5 µg/mL đến 2 µg/mL. Z = IC ₅₀ lớn hơn 2 µg/mL. ND = Không được xác định.										

Ví dụ 13

Chất ức chế β -lactamaza được chọn cũng được thử nghiệm về khả năng tăng cường hiệu lực monobactam tigemonam. Tác dụng tăng cường hiệu lực được quan sát là khả năng của hợp chất BLI ức chế sự phát triển với sự có mặt của nồng độ ức chế nhẹ của tigemonam. MIC của các chủng thử nghiệm nằm trong khoảng từ 8 µg/mL đến > 128 µg/mL. Tigemonam có mặt trong môi trường thử nghiệm ở 4 µg/mL. Hợp chất được thử nghiệm ở nồng độ cao nhất là

40 µg/mL. Trong thử nghiệm này, hiệu lực của hợp chất được xác định là nồng độ của BLI ức chế sự phát triển của vi khuẩn với sự có mặt của 4 µg/mL aztreonam (MPC_{@4}). Các bảng 12 và 13 lần lượt tóm tắt hiệu lực của BLI tăng cường hiệu lực tigemonam (MPC_{@4}) đối với các chủng khác nhau biểu hiện quá mức beta-lactamaza nhóm A (ESBL), nhóm C và nhóm D. MIC của tigemonam đối với mỗi chủng cũng được thể hiện. Bảng 12 tóm tắt hoạt tính của BLI tăng cường hiệu lực của tigemonam chống lại các chủng biểu hiện nhóm A ESBL. Bảng 13 tóm tắt hoạt tính của BLI tăng cường hiệu lực của aztreonam chống lại các chủng biểu hiện enzym nhóm C và D.

Bảng 12

MIC của tigemonam (µg/mL)	512	256	>512	256	64	256	>512	512
	MPC ₄ CTX-M-14 KP1005	MPC ₄ CTX-M-15 KP1009	MPC ₄ SHV-5 ec308	MPC ₄ SHV-12 KP1010	MPC ₄ SHV-18 KP1012	MPC ₄ TEM-10 EC1009	MPC ₄ TEM-10 ec302	MPC ₄ TEM-26 ec304
Tazobactam	10	10	5	1,25	1,25	2,5	5	1,25
Axit clavulanic	2,5	1,25	≤0,6	≤0,6	≤0,6	≤0,6	2,5	≤0,6
5	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
9	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
18	X	X	Y	X	X	X	Y	Y
37	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
48	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
63	Z	Y	Z	Y	Y	Z	Z	Z
64	Z	Y	Y	X	Y	Y	Z	Z
67	Z	Y	Z	Y	Y	Z	Z	Z
68	Y	Y	Y	X	X	Y	Y	Y

X = MPC_{@4} nhỏ hơn 2 µg/mL.

Y = MPC_{@4} là 2 µg/mL đến 10 µg/mL.

Z = MPC_{@4} lớn hơn 10 µg/mL.

ND = Không được xác định.

Bảng 13

Nhóm	C	C	C	D	S
MIC của tigemonam ($\mu\text{g/mL}$)	32	16	8	256	8
	MPC ₄ ECL1002	MPC ₄ CMY-6, EC1010	MPC ₄ PAM2035	MPC ₄ OXA-10, KP1007	MPC ₄ OXA-2, KPX1001
Tazobactam	10	2,5	5	5	40
Axit clavulanic	>40	40	>40	$\leq 0,6$	1,25
5	Y	X	X	Z	X
9	Y	Y	Y	Z	X
18	Y	X	X	Y	Y
37	X	X	X	Z	X
48	Y	X	Y	Z	X
63	Y	X	Y	Y	X
64	X	X	Y	X	Y
67	Y	X	X	Z	X
68	Y	X	Y	X	X
X = MPC ₄ nhỏ hơn 2 $\mu\text{g/mL}$. Y = MPC ₄ là 2 $\mu\text{g/mL}$ đến 10 $\mu\text{g/mL}$. Z = MPC ₄ lớn hơn 10 $\mu\text{g/mL}$. ND = Không được xác định.					

Ví dụ 14

Thử nghiệm bàn cờ được sử dụng để đánh giá khả năng của hợp chất 5 tăng cường hiệu lực các carbapenem khác nhau (biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem, và meropenem) chống lại các chủng biểu hiện KPC một mình hoặc kết hợp với các beta-lactamaza khác. Nồng độ cao nhất của hợp chất 5 là 10 mg/L. Kết quả được thể hiện trong bảng 14. Hợp chất 5 có khả năng tăng cường hiệu lực đáng kể nhiều carbapenem.

Bảng 14

Sinh vật	Chủng	Nồng độ của Hợp chất 5 (mg/L) tăng cường hiệu lực Carbapenem (mg/L)									
		Enzym	Thuốc kháng sinh	0	0,16	0,31	0,625	1,25	2,5	5	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1004	KPC-2	Biapenem	Z	X	X	X	X	X	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1004	KPC-2	Doripenem	Y	Y	X	X	X	X	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1004	KPC-2	Ertapenem	Z	Z	Y	Y	X	X	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1004	KPC-2	Imipenem	Z	X	X	X	X	X	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1004	KPC-2	Meropenem	Z	Y	Y	X	X	X	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1008	KPC-2	Biapenem	Z	X	X	X	X	X	NG	NG
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1008	KPC-2	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1008	KPC-2	Ertapenem	Z	X	X	X	X	X	NG	NG
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1008	KPC-2	Imipenem	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1008	KPC-2	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1082	KPC-2, SHV-1	Biapenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1082	KPC-2, SHV-1	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1082	KPC-2, SHV-1	Ertapenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1082	KPC-2, SHV-1	Imipenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1082	KPC-2, SHV-1	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Biapenem	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Doripenem	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Ertapenem	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Imipenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Meropenem	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X
<i>Klebsiella oxytoca</i>	KX1019	KPC-2, OXA-2	Biapenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	X	X

Klebsiella oxytoca	KX1019	KPC-2, OXA-2	Doripenem	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1019	KPC-2, OXA-2	Ertapenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1019	KPC-2, OXA-2	Imipenem	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1019	KPC-2, OXA-2	Meropenem	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1017	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Biapenem	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1017	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Doripenem	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1017	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Ertapenem	Z	Y	Y	Y	Y	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1017	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Imipenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1017	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Meropenem	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
Klebsiella oxytoca	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Biapenem	Z	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella oxytoca	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella oxytoca	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Ertapenem	Z	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella oxytoca	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Imipenem	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella oxytoca	KX1018	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	NG	NG
Escherichia coli	EC1007	KPC-3	Biapenem	Z	X	X	X	X	X	X	X
Escherichia coli	EC1007	KPC-3	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Escherichia coli	EC1007	KPC-3	Ertapenem	Z	X	X	X	X	X	X	X
Escherichia coli	EC1007	KPC-3	Imipenem	Z	X	X	X	X	X	X	X
Escherichia coli	EC1007	KPC-3	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Biapenem	Z	Y	Y	Y	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Doripenem	Z	Y	Y	Y	Y	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Ertapenem	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	X

Enterobacter cloacae	ECL1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Imipenem	Z	Y	Y	Y	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL1058	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Meropenem	Z	Y	Y	Y	Y	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Biapenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Ertapenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Imipenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL1059	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Biapenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Doripenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Ertapenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Imipenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Meropenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Biapenem	Z	Z	Z	Z	Z	Y	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Doripenem	Z	Z	Z	Z	Y	Y	Y	X
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Ertapenem	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Imipenem	Z	Z	Z	Y	Y	Y	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Meropenem	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Biapenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Doripenem	Y	Y	Y	X	X	X	X	X

Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Ertapenem	Z	Z	Y	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Imipenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Meropenem	Z	Y	Y	X	X	X	X	X
X = MIC nhỏ hơn 0,5 mg/L. Y = MIC nằm trong khoảng từ 0,5 mg/L đến 4 mg/L. Z = MIC lớn hơn 4 mg/L. NG = không phát triển.											

Ví dụ 15

Mô hình *in vivo* có thể được sử dụng để đánh giá đặc tính dược động học của liều đơn và độ sinh khả dụng dùng qua đường miệng tuyệt đối của hợp chất thử nghiệm. Như được nêu cụ thể hơn dưới đây, hợp chất thử nghiệm được sử dụng cho chuột Sprague-Dawley (SD) trong tĩnh mạch hoặc qua đường miệng trong mô hình thử nghiệm trao đổi chéo và đặc tính dược động học và độ sinh khả dụng dùng qua đường miệng thu được được xác định.

Để sử dụng trong tĩnh mạch, chuột đực được dùng Hợp chất 5 với liều 20 hoặc 50 mg/kg truyền trong tĩnh mạch 30 phút bằng ống thông dò trong tĩnh mạch đùi. Mẫu huyết tương (0,3ml) được thu gom từ ống thông dò trong tĩnh mạch cánh ở 0,17, 0,33, 0,47, 0,58, 0,68, 0,75, 1, 2, 3, 4, và 6 giờ sau khi dùng liều. Để sử dụng qua đường miệng, chuột đực được dùng 50 mg/kg Hợp chất 5 (trong nước muối) hoặc Hợp chất 62 (trong 100% etanol) qua đường miệng bằng cách sử dụng đầu ống dùng qua đường miệng. Các mẫu huyết tương được thu gom từ mỗi nhóm chuột ở 0,08, 0,17, 0,25, 0,33, 0,50, 0,75, 1, 2, 3, 4, và 6 giờ sau khi dùng liều.

Nồng độ huyết tương của hợp chất được thử nghiệm bằng cách sử dụng phương pháp LC/MS/MS với giới hạn định lượng dưới là 10ng/mL đối với Hợp chất 5 và 100ng/mL đối với Hợp chất 62. Chiết: 50µL thể tích huyết tương từ các mẫu và các mẫu đối chứng được chiết bằng cách sử dụng 200µL metanol với 100mM amoni axetat, 2µg/mL gatifloxacin (chuẩn nội đối với Hợp chất 62) và 2µg/mL Hợp chất 38 (chuẩn nội đối với Hợp chất 5). Các mẫu được trộn và

ly tâm trong 30 phút ở 3000xg. 150 μ L dịch nổi bề mặt được loại bỏ và thêm vào 450 μ L nước.

HPLC – Phép đo phổ khối: Bom Agilent 1100HPLC, dụng cụ lấy mẫu tự động HTC PAL và phổ khối kế Sciex 3200Q được sử dụng để tách và định lượng. Hợp chất 62 và chuẩn nội của nó được phát hiện bằng cách sử dụng +ESI. Hợp chất 5 và chuẩn nội của nó được phát hiện bằng cách sử dụng –ESI. LC/MS/MS: 1) Cột: Chromolith FastGradient RP-18e, 50 x 2mm; 2) Pha động A: dung dịch chứa nước với 0,1% TFA, Pha hữu cơ B: Axetonitril với 0,1% TFA; tốc độ chảy: 600 μ L/phút; thể tích tiêm: 10 μ L; Gradient HPLC: 5% B→60%B, 0,01→1,5 phút; 60% B, 1,5→1,6 phút; 60%B→5%B, 1,6→1,7 phút; 5%B, 1,7→2,7 phút.

Nồng độ huyết tương được chuẩn hóa bằng cách sử dụng WinNonlin® (Pharsight Corp, Mountain View, CA).

Trong thử nghiệm này, ba chuột Sprague Dawley đực được dùng Hợp chất 5 bằng đường trong tĩnh mạch hoặc bằng đường miệng. Tại thời điểm được chọn, máu được thu gom và phân tích. Như được thể hiện trong bảng 15 nêu trên và Fig. 1, Hợp chất 5 có PK tuyến tính ở chuột. Tuy nhiên, Hợp chất 5 không được hấp thu qua đường miệng.

Bảng 15

Đường sử dụng	Liều/ (mg/kg)	T _{1/2} (giờ)	C _{max} (mg/L)	CL/F (L/h/kg)	AUC (mg·h/L)
Trong tĩnh mạch	20	1,56	19,82	1,65	12,15
Trong tĩnh mạch	50	4,53	45,93	1,77	28,19
Qua đường miệng	50	1,55	0,29	60,38	0,81

Trong thử nghiệm này, ba chuột Sprague dawley đực được dùng Hợp chất 5 bằng đường trong tĩnh mạch hoặc Hợp chất 62 bằng đường miệng (tiền được chất của Hợp chất 5). Các mẫu huyết tương được thu gom tại thời điểm được chỉ

định và phân tích về sự có mặt của Hợp chất 5. Thử nghiệm này được thực hiện để xác định độ sinh khả dụng qua đường miệng của Hợp chất 62 tiền dược chất của Hợp chất 5. Chuột đực (không nhịn ăn) được sử dụng qua đường miệng 50 mg/kg tiền dược chất hợp chất 62. Như được thể hiện trên Fig. 2, tiền dược chất của Hợp chất 5 có độ sinh khả dụng qua đường miệng lớn hơn 80%.

Dạng đa hình có thể được phát hiện, nhận dạng, phân loại và xác định đặc tính bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết như, nhưng không chỉ giới hạn ở, phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC), phép phân tích nhiệt trọng (TGA) và phép đo nhiễu xạ bột tia X (PXRD).

Ví dụ 16

Cấu trúc tinh thể của Hợp chất 5 được phân tích bằng cách sử dụng nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: PXRD). Số liệu nhiễu xạ tia X được tập hợp ở nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert Pro (bức xạ Cu K α) được lắp với bộ đổi mẫu tự động, máy đo góc theta-theta, khe phân tán chùm tự động, máy đơn sắc thứ cấp và dụng cụ đếm nhấp nháy. Các mẫu được tạo ra để phân tích bằng cách nhồi bột vào lỗ đường kính 12mm, sâu 0,25mm mà đã được cắt thành phiến mẫu nền Si không. Mẫu này được quay trong khi được chiếu xạ bằng tia X đồng K-alpha 1 (bước sóng = 1,5406 angstrom) với ống tia X hoạt động ở 45kV/40mA. Phép phân tích này được thực hiện bằng máy đo góc chạy kiểu liên tục được đặt để đếm 5 giây mỗi bước 0,02° đối với góc hai theta nằm trong khoảng từ 2° đến 55°. Mẫu PXRD minh họa cho Hợp chất 5 được thể hiện trên Fig. 3.

Như được thấy bởi người có hiểu biết trung bình về tinh thể học, cường độ tương đối của các đỉnh khác nhau được ghi lại trên Fig. 3 có thể thay đổi do một số yếu tố như hiệu ứng định hướng của tinh thể trong chùm tia X hoặc độ tinh khiết của nguyên liệu được phân tích hoặc mức độ kết tinh của mẫu. Các vị trí đỉnh cũng có thể dịch chuyển theo sự thay đổi độ cao của mẫu nhưng vị trí đỉnh về cơ bản sẽ vẫn giữ như được xác định trên Fig. 3. Người có hiểu biết trung bình về tinh thể học cũng sẽ thấy rằng việc xác định bằng cách sử dụng

bước sóng khác nhau sẽ tạo ra sự dịch chuyển khác nhau theo phương trình Bragg - $n\lambda = 2d \sin \theta$. Mẫu PXRD khác được tạo ra bằng cách sử dụng các bước sóng khác được coi là đại diện khác cho mẫu PXRD của nguyên liệu kết tinh theo sáng chế và nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Bảng 16 liệt kê các vị trí đỉnh và cường độ tương đối của mẫu PXRD trong Fig. 3. Do đó, một vài phương án bao gồm dạng tinh thể của Hợp chất 5 có ba hoặc nhiều hơn, bốn hoặc nhiều hơn, năm hoặc nhiều hơn, sáu hoặc nhiều hơn, bảy hoặc nhiều hơn, tám hoặc nhiều hơn, chín hoặc nhiều hơn, hoặc mười hoặc nhiều hơn các đỉnh PXRD đặc trưng (bước sóng = 1,5406 Å) được chọn từ 9,0°, 15,7°, 17,3°, 17,6°, 18,1°, 21,3°, 22,4°, 23,5°, 24,9°, 27,2°, 27,4°, 28,1°, 29,1°, 31,2°, và 35,7° 2 θ . Một vài phương án bao gồm dạng tinh thể của Hợp chất 5 có ba hoặc nhiều hơn, bốn hoặc nhiều hơn, năm hoặc nhiều hơn, hoặc sáu đỉnh PXRD đặc trưng (bước sóng = 1,5406 Å) được chọn từ 9,0°, 17,3°, 17,6°, 18,1°, 22,4°, và 27,2° 2 θ . Một vài phương án bao gồm dạng tinh thể của Hợp chất 5 có các đỉnh PXRD đặc trưng (bước sóng = 1,5406 Å) ở 9,1°, 17,3°, 17,6°, và 18,1° 2 θ .

Bảng 16

°2 θ	Diện tích [số lần đếm°2 θ]	Khoảng cách d [Å]
9,0088	870,8	9,80831
12,0132	29,19	7,36118
13,2369	19,12	6,68332
15,4527	55,73	5,72961
16,6911	41,97	5,30719
17,3464	285,76	5,10815
17,59	171,25	5,03794
18,1212	475,59	4,89145
19,9585	23,95	4,4451
20,1214	18,12	4,40949
21,3328	84,5	4,16175
22,4035	147,38	3,96521
22,9212	39,45	3,87681
23,48	60,99	3,78579

24,8881	77,52	3,5747
26,1352	20,92	3,40689
26,3458	20,23	3,38013
27,2278	162,9	3,27261
27,357	50,29	3,25744
28,0871	54,62	3,17441
29,0644	51,29	3,06985
29,63	30,23	3,01253
30,1989	19,34	2,95706
31,2457	65,66	2,86033
32,1641	32,04	2,78073
33,7983	19,84	2,64992
35,1614	21,23	2,55025
35,6871	57,8	2,51388
36,5979	22	2,45338
37,7599	33,73	2,3805
39,8439	31,99	2,26066

Như được hiểu rõ trong lĩnh vực này, vì sự biến đổi thực nghiệm khi mẫu nhiễu xạ tia X được xác định bằng các dụng cụ khác nhau, nên các vị trí đỉnh được đánh giá là như nhau nếu giá trị hai theta (2θ) phù hợp trong khoảng $0,2^\circ$ (tức là, $\pm 0,2^\circ$). Ví dụ, được điển Mỹ nêu rằng nếu điều chỉnh góc của 10 đỉnh nhiễu xạ mạnh nhất phù hợp trong khoảng $\pm 0,2^\circ$ với việc điều chỉnh góc của nguyên liệu đối chứng, và cường độ tương đối của các đỉnh không thay đổi nhiều hơn 20%, thì tính đồng nhất được xác nhận. Do đó, vị trí đỉnh trong khoảng $0,2^\circ$ của các vị trí được nêu ở đây được đánh giá là đồng nhất.

Ví dụ 17

DSC xác định nhiệt độ biến đổi do nhiệt mà tại đó dạng tinh thể hấp thụ hoặc giải phóng nhiệt khi cấu trúc tinh thể của nó thay đổi hoặc nó nóng chảy. TGA được sử dụng để xác định tính ổn định nhiệt và phân đoạn chứa các thành phần dễ bay hơi của mẫu bằng cách kiểm tra sự thay đổi trọng lượng khi mẫu này được đun nóng. Nếu phổ học hồng ngoại được thực hiện trên các thành phần dễ bay hơi được loại khí trong quá trình phân tích TGA của dạng đa hình giả (TGA-IR), thì thành phần phân tử của dạng đa hình giả này có thể được xác

định. Do đó, các phương pháp này là hữu ích để xác định đặc tính các dạng trạng thái rắn tồn tại ở dạng solvat và/hoặc hydrat.

Hợp chất 5 được phân tích bằng cách sử dụng phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC). Nhiệt lượng kế quét vi phân TA Instruments Q100 được trang bị dụng cụ lấy mẫu tự động và hệ thống làm lạnh trong điều kiện thổi N_2 40 mL/phút được sử dụng để thực hiện phép phân tích này. Mỗi mẫu được đun nóng từ 25 đến 300°C ở 15°C mỗi phút trong nồi nhôm có nắp ở trên, có thổi khí nitơ. Số liệu từ phép phân tích DSC phụ thuộc vào một vài yếu tố, bao gồm tốc độ đun nóng, độ tinh khiết của mẫu, kích thước tinh thể, và kích thước mẫu. Biểu đồ nhiệt DSC thu được đối với mẫu chứa Hợp chất 5 được thể hiện trên Fig. 4 được gộp lên bằng biểu đồ nhiệt TGA. Các số liệu này cho thấy sự biến đổi thu nhiệt đơn ở nhiệt độ 155°C.

Phân tích nhiệt trọng-hồng ngoại (Thermogravimetric-infrared: TG-IR) được thực hiện bằng máy phân tích nhiệt trọng TA Instruments Q5000 được ghép với phổ kế Nicolet 6700 FT-IR (nhiệt điện tử) được trang bị cấu kiện TGA-IR bên ngoài với tế bào dòng khí và đầu dò DTGS. Việc kiểm tra bước sóng FT-IR được thực hiện bằng cách sử dụng polystyren, và chuẩn hiệu chỉnh TG là niken và Alumel™. Mẫu được đặt trong nồi mẫu platin hoặc nhôm, và nồi này được đưa vào lò TG. Dụng cụ TG được khởi động đầu tiên, ngay sau đó là dụng cụ FT-IR. Dụng cụ TG được vận hành dưới dòng heli lần lượt là 90 và 10 cc/phút để thổi và làm cân bằng. Lò này được đun nóng trong môi trường nitơ ở tốc độ 15°C/phút đến nhiệt độ cuối cùng là 230°C. Phổ IR được tập hợp khoảng mỗi 32 giây trong khoảng 13 phút. Mỗi phổ IR sử dụng 32 lần quét được cùng bổ sung được tập hợp với độ phân giải phổ là 4 cm^{-1} . Biểu đồ nhiệt TGA thu được đối với mẫu chứa Hợp chất 5 được thể hiện trên Fig. 4 được gộp lên bằng biểu đồ nhiệt DSC. Các số liệu TGA này với phép phân tích IR khí bay hơi cho thấy nguyên liệu đầu vào không được solvat hóa nhưng mất một đương lượng mol nước trong khoảng nhiệt độ từ 135 đến 181°C.

Tất cả các tài liệu viện dẫn ở đây, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các đơn yêu cầu cấp patent, các patent, và các tài liệu đối chứng đã công bố và

chưa được công bố, đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn và do đó làm nên một phần của bản mô tả này.

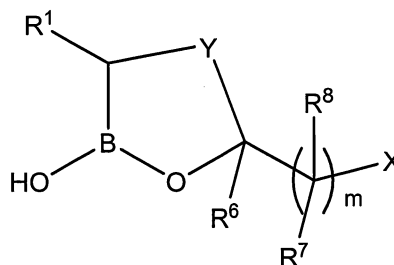
Thuật ngữ “gồm” như được sử dụng ở đây là đồng nghĩa với “bao gồm,” “chứa,” hoặc “đặc trưng bởi,” và là bao gồm hoặc không giới hạn và không loại trừ các thành phần hoặc các bước của phương pháp khác, chưa được viện dẫn.

Tất cả các số biểu thị lượng thành phần, điều kiện phản ứng, và v.v. được sử dụng trong bản mô tả được hiểu là được biến đổi trong tất cả các trường hợp bởi thuật ngữ “khoảng.” Do đó, trừ khi có quy định khác, các thông số bằng số được nêu ở đây là giá trị xấp xỉ mà có thể thay đổi tùy thuộc vào các đặc tính mong muốn cần thu được. Ít nhất là, và không phải là nỗ lực làm giới hạn việc sử dụng học thuyết tương đương với phạm vi của yêu cầu bảo hộ bất kỳ trong đơn bất kỳ yêu cầu bảo hộ quyền ưu tiên đối với đơn này, mỗi thông số bằng số sẽ được hiểu dựa vào số lượng chữ số có nghĩa và cách tiếp cận bình thường.

Phần mô tả nêu trên bộc lộ một vài phương pháp và nguyên liệu dễ bị cải biến, cũng như làm thay đổi trong các phương pháp và thiết bị sản xuất. Việc cải biến này sẽ trở nên rõ ràng đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi xem phần mô tả này hoặc thực hành các phương pháp được mô tả ở đây. Do đó, không dự định rằng sáng chế này bị giới hạn ở các phương án cụ thể được mô tả ở đây, mà sáng chế này bao gồm tất cả các cải biến và các thay đổi nằm trong phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

hoặc muối được dùng của chúng, trong đó:

Y là cầu nối C₂₋₄ alkylen hoặc C₂₋₄ alkenylen;

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm -C₁₋₉alkyl, -C₂₋₉alkenyl, -C₂₋₉alkynyl, -NR⁹R¹⁰, -C₁₋₉alkylR¹¹, -C₂₋₉alkenylR¹¹, -C₂₋₉alkynylR¹¹, -carboxyclyl-R¹¹, -CH(OH)C₁₋₉alkylR⁹, -CH(OH)C₂₋₉alkenylR⁹, -CH(OH)C₂₋₉alkynylR⁹, -CH(OH)carboxyclyl-R⁹, -C(=O)R⁹, -C(=O)C₁₋₉alkylR⁹, -C(=O)C₂₋₉alkenylR⁹, -C(=O)C₂₋₉alkynylR⁹, -C(=O)C₂₋₉carboxyclyl-R⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)R⁹, -N(R⁹)C(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)OR⁹, -N(R⁹)C(=O)C(=NR¹⁰)R⁹, -N(R⁹)C(=O)C(=CR⁹R¹⁰)R⁹, -N(R⁹)C(=O)C₁₋₄alkylN(R⁹)C(=O)R⁹, -N(R⁹)C(=NR¹⁰)R⁹, -C(=NR¹⁰)NR⁹R¹⁰, -N=C(R⁹)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)SO₂R⁹, -N(R⁹)SO₂NR⁹R¹⁰, -N=CHR⁹, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, và heteroxyclyl;

R⁶ là H;

R⁷ là H;

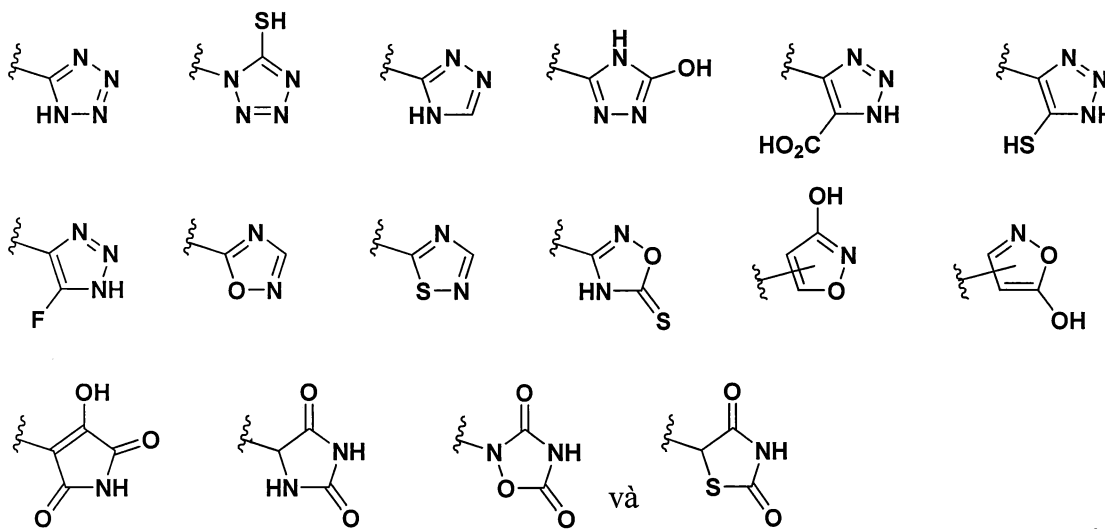
R⁸ là H;

mỗi nhóm R⁹ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, -C₁₋₉alkyl, C₂₋₉alkenyl, -C₂₋₉alkynyl, -C₁₋₉alkylR¹¹, -C₂₋₉alkenylR¹¹, -C₂₋₉alkynylR¹¹, -carboxyclyl-R¹¹, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, và heteroxyclyl;

mỗi nhóm R¹⁰ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, -C₁₋₉alkyl, -OR⁹, -CH(=NH), -C(=O)OR⁹, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, và heteroxyclyl;

mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, carboxyclyl, và heteroxyclyl;

X được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CO}_2R^{12}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$, $-\text{P}(\text{O})(R^9)(\text{OR}^9)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12'})_2$, $-\text{P}(\text{O})(R^9)(\text{OR}^{12'})$, $-\text{CON}(R^9)\text{OH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{N}(R^9)\text{OH}$, $-\text{CONHNHSO}_2R^9$, $-\text{COHNSO}_2R^9$, và đẳng cấu điện tử axit carboxylic được chọn từ vòng cacbon hoặc dị vòng có 5-7 cạnh, trong đó vòng cacbon hoặc dị vòng có 5-7 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm:



và trong đó nguyên tử bất kỳ trong cấu trúc vòng của vòng cacbon hoặc dị vòng có 5-7 cạnh tùy ý được thế ở một hoặc nhiều vị trí bằng R^9 ,

$R^{12'}$ được chọn từ nhóm bao gồm H, R_{11} , $-\text{C}(R^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $-\text{C}(R^{13})_2\text{OC}(\text{O})R^{11}$, $-\text{C}(R^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-9}\text{alkyl}$ và $-\text{C}(R^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$;

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm H, $\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}-R_{11}$, $-\text{C}(R^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $-\text{C}(R^{13})_2\text{OC}(\text{O})R^{11}$, $-\text{C}(R^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-9}\text{alkyl}$ và $-\text{C}(R^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$;

mỗi nhóm R^{13} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

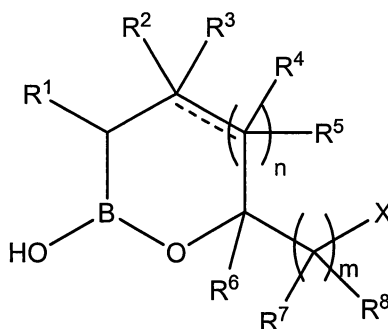
m là 1,

trong đó mỗi $\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-9}\text{alkenyl}$, và $\text{C}_{2-9}\text{alkynyl}$ độc lập tùy ý được thế bằng halogen, hydroxyl, alkoxy, amino, amido, cyano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, carboxy, sulfonyloxy, carbonyl, benzyloxy, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, hoặc heteroxyclyl;

trong đó mỗi nhóm aryl, và heteroaryl độc lập tùy ý được thế bằng amino, xyano, hydroxyl, C₁₋₉alkyl, haloalkyl, alkoxy, nitro, halo, mercapto, carboxy, cacbonyl, benzyloxy, aryl, hoặc heteroaryl; và

trong đó mỗi nhóm carboxyclyl, và heteroxyclyl độc lập tùy ý được thế bằng halogen, alkoxy, axyloxy, amino, amido, xyano, nitro, hydroxyl, mercapto, carboxy, cacbonyl, benzyloxy, aryl, hoặc heteroaryl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức II:



II

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

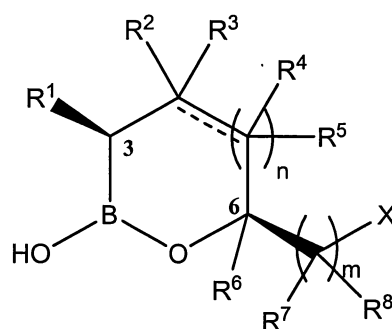
liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn và liên kết đôi với điều kiện là đường nét đứt và đường nét liền chỉ có thể là liên kết đôi khi n là 1;

R² và R⁴ là H;

R³ và R⁵ là H, với điều kiện là nếu liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết đôi thì R³ và R⁵ là vắng mặt; và

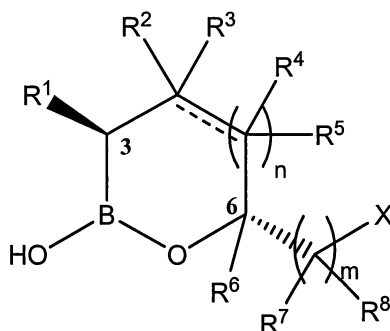
n độc lập là không hoặc số nguyên từ 1 đến 2.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể 3,6-cis xác định được thể hiện trong công thức IIa:

**IIa**

hoặc muối được dụng của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể 3,6-trans xác định được thể hiện trong công thức IIb:

**IIb**

hoặc muối được dụng của chúng.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 4, trong đó:
- R^1 được chọn từ nhóm bao gồm $-C_{1-9}alkyl$, $-C_{2-9}alkenyl$, $-C_{2-9}alkynyl$, $-NR^9R^{10}$, $-C_{1-9}alkylR^{11}$, $-C_{2-9}alkenylR^{11}$, $-C_{2-9}alkynylR^{11}$, $-CH(OH)C_{1-9}alkylR^9$, $-CH(OH)C_{2-9}alkenylR^9$, $-CH(OH)C_{2-9}alkynylR^9$, $-C(=O)R^9$, $-C(=O)C_{1-9}alkylR^9$, $-C(=O)C_{2-9}alkenylR^9$, $-C(=O)C_{2-9}alkynylR^9$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=O)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)C(=O)OR^9$, $-N(R^9)C(=O)C(=NR^{10})R^9$, $-N(R^9)C(=O)C_{1-4}alkylN(R^9)C(=O)R^9$, $-N(R^9)C(=NR^{10})R^9$, $-C(=NR^{10})NR^9R^{10}$, $-N=C(R^9)NR^9R^{10}$, $-N(R^9)SO_2R^9$, $-N(R^9)SO_2NR^9R^{10}$, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, và heteroxyclyl;

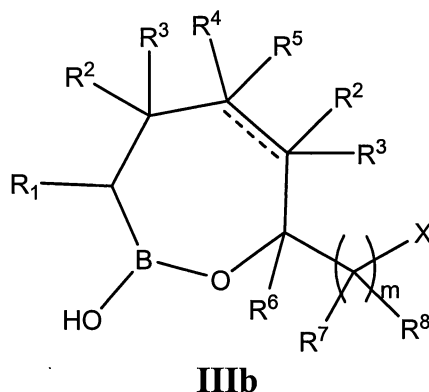
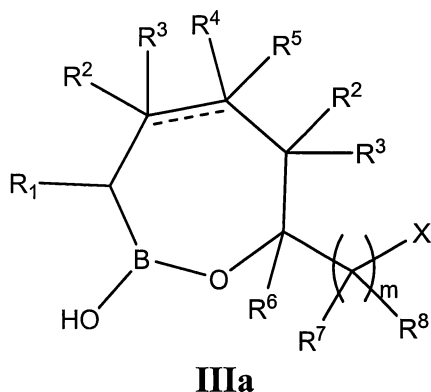
mỗi nhóm R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $-C_{1-9}alkyl$, $C_{2-9}alkenyl$, $-C_{2-9}alkynyl$, $-C_{1-9}alkylR^{11}$, $-C_{2-9}alkenylR^{11}$, $-C_{2-9}alkynylR^{11}$, aryl, heteroaryl, $-(CH_2)_{0-3}carboxyclyl$, và heteroxyclyl;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $-C_{1-9}alkyl$, $-OR^9$, $-CH(=NH)$, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, và heteroxyclyl; và

X là $-CO_2R^{12}$, trong đó R^{12} được chọn từ H hoặc $C_{1-9}alkyl$.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 4, trong đó n là 1.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IIIa hoặc IIIb:



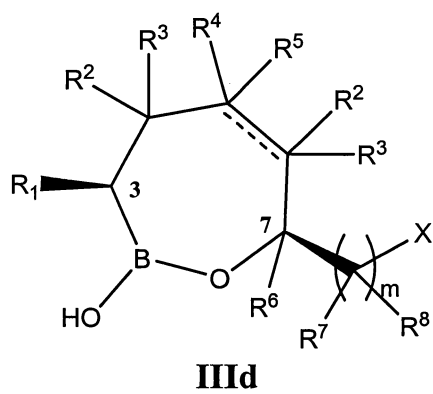
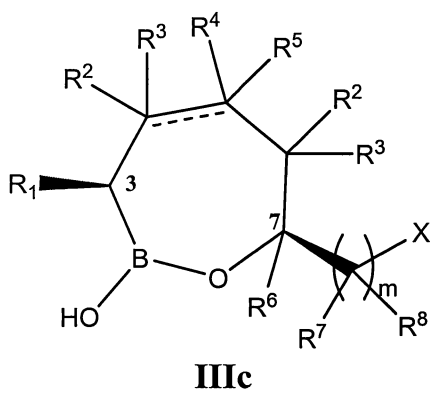
hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn và liên kết đôi;

mỗi nhóm R^2 và R^4 là H;

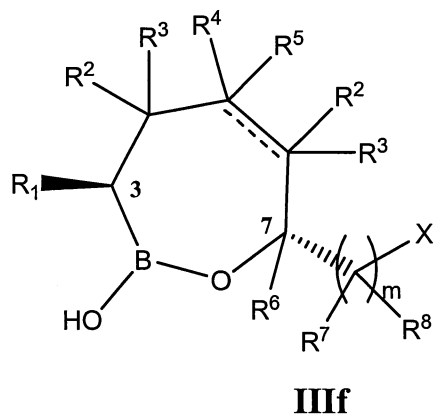
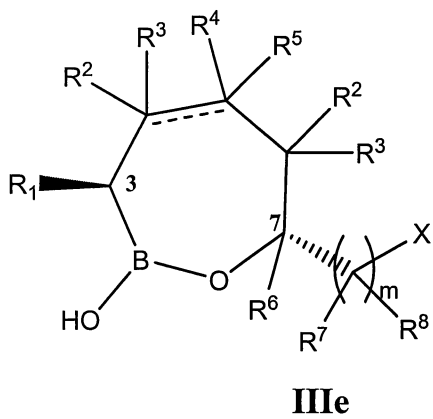
mỗi nhóm R^3 và R^5 là H, với điều kiện là nếu liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết đôi thì R^3 và R^5 là vắng mặt.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể 3,7-cis được thể hiện trong công thức IIIc và IIId:



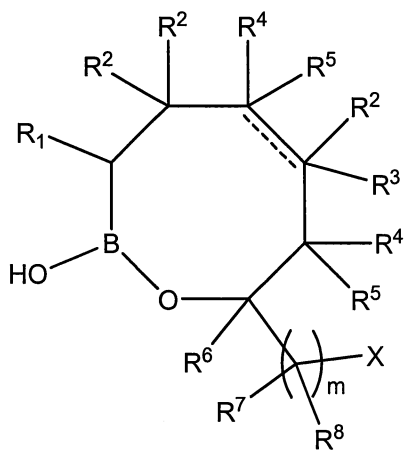
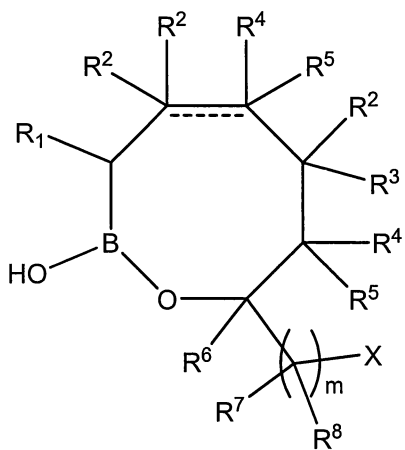
hoặc muối được dụng của chúng.

9. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể 3,7-trans được thể hiện trong công thức IIIe và IIIf:



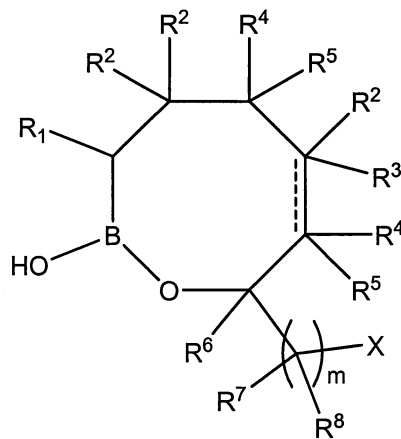
hoặc muối được dụng của chúng.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IVa, IVb, hoặc IVc:



IVa

IVb



IVc

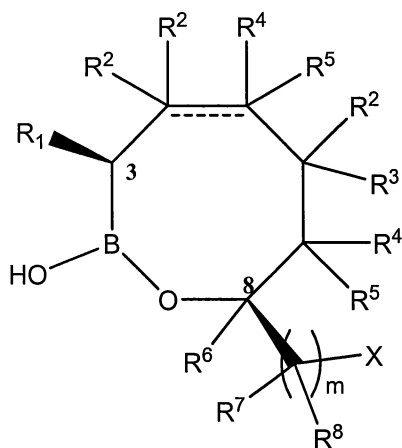
hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết được chọn từ nhóm bao gồm liên kết đơn và liên kết đôi;

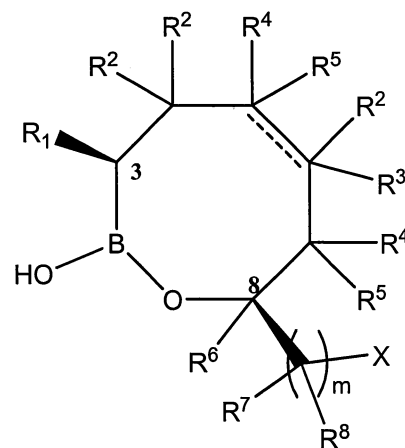
mỗi nhóm R^2 và mỗi nhóm R^4 là H;

mỗi nhóm R^3 và mỗi nhóm R^5 là H, với điều kiện là nếu liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết đôi thì R^3 và R^5 gắn với nguyên tử cacbon được liên kết với liên kết đó là vắng mặt.

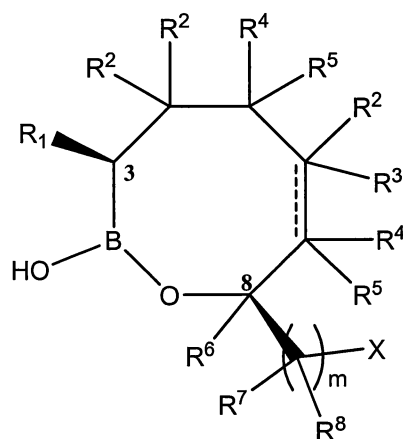
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể 3,8-cis được thể hiện trong công thức IVd, IVe, và IVf:



IVd

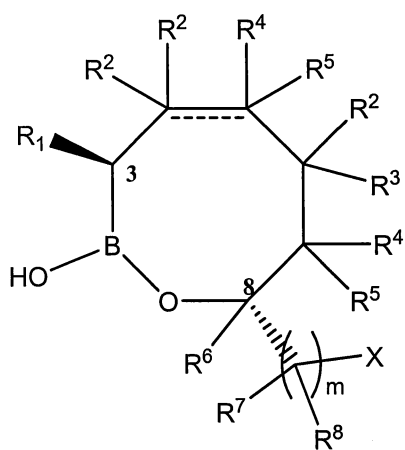
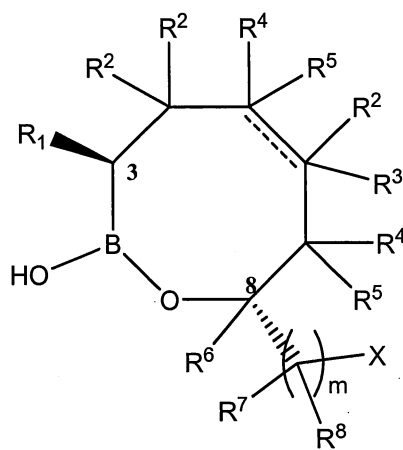
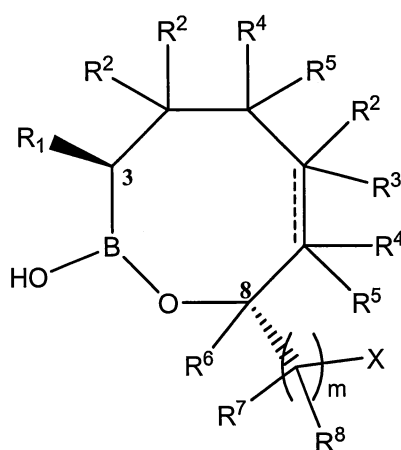


IVe

**IVf**

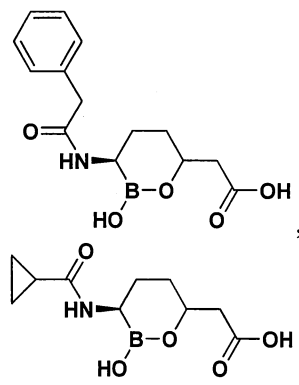
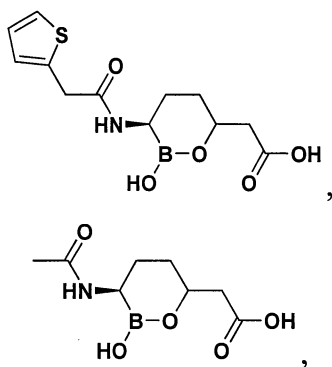
hoặc muối được dụng của chúng.

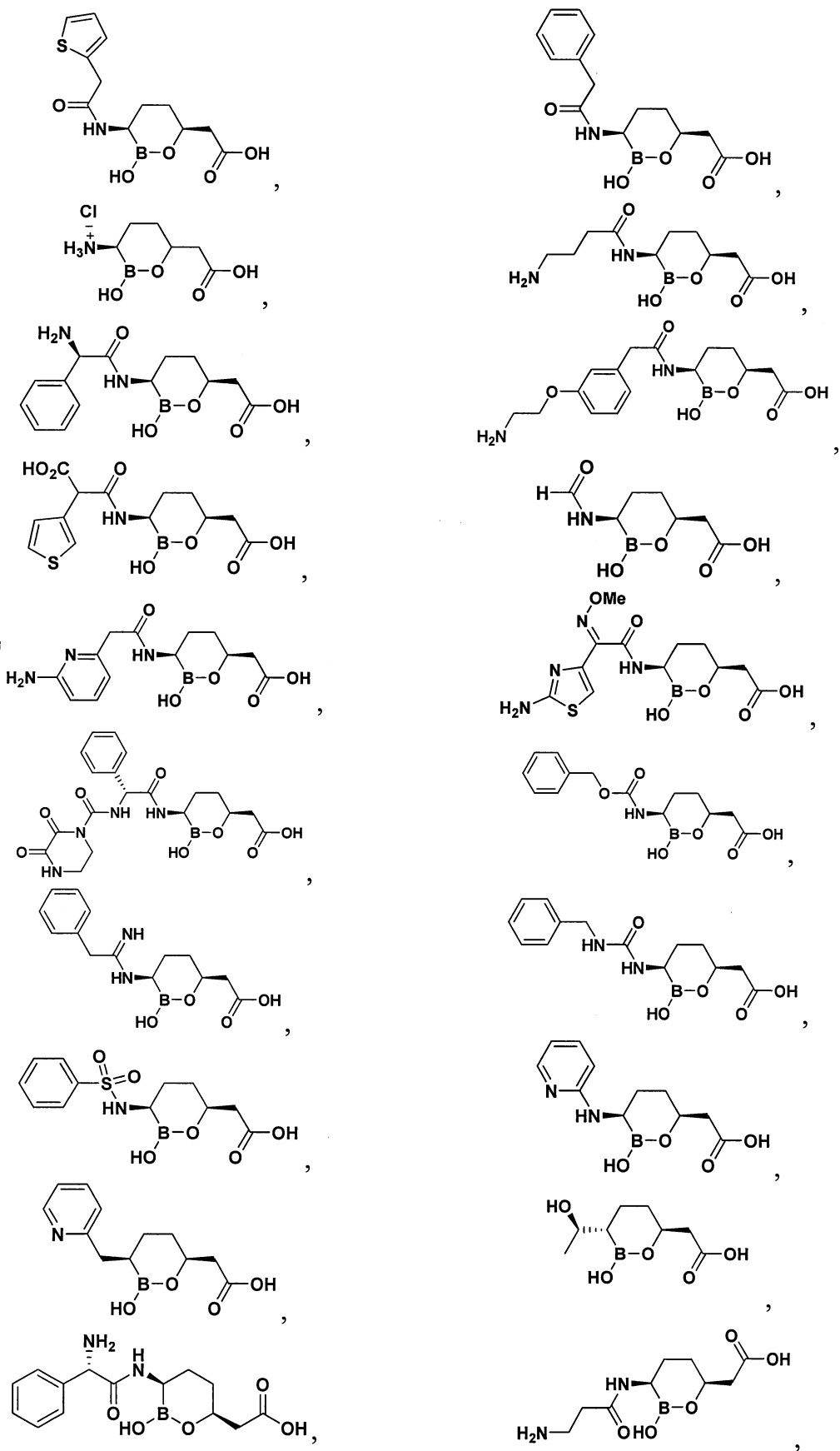
12. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này có hóa học lập thể 3,8-trans được thể hiện trong công thức IVg, IVh, và IVi:

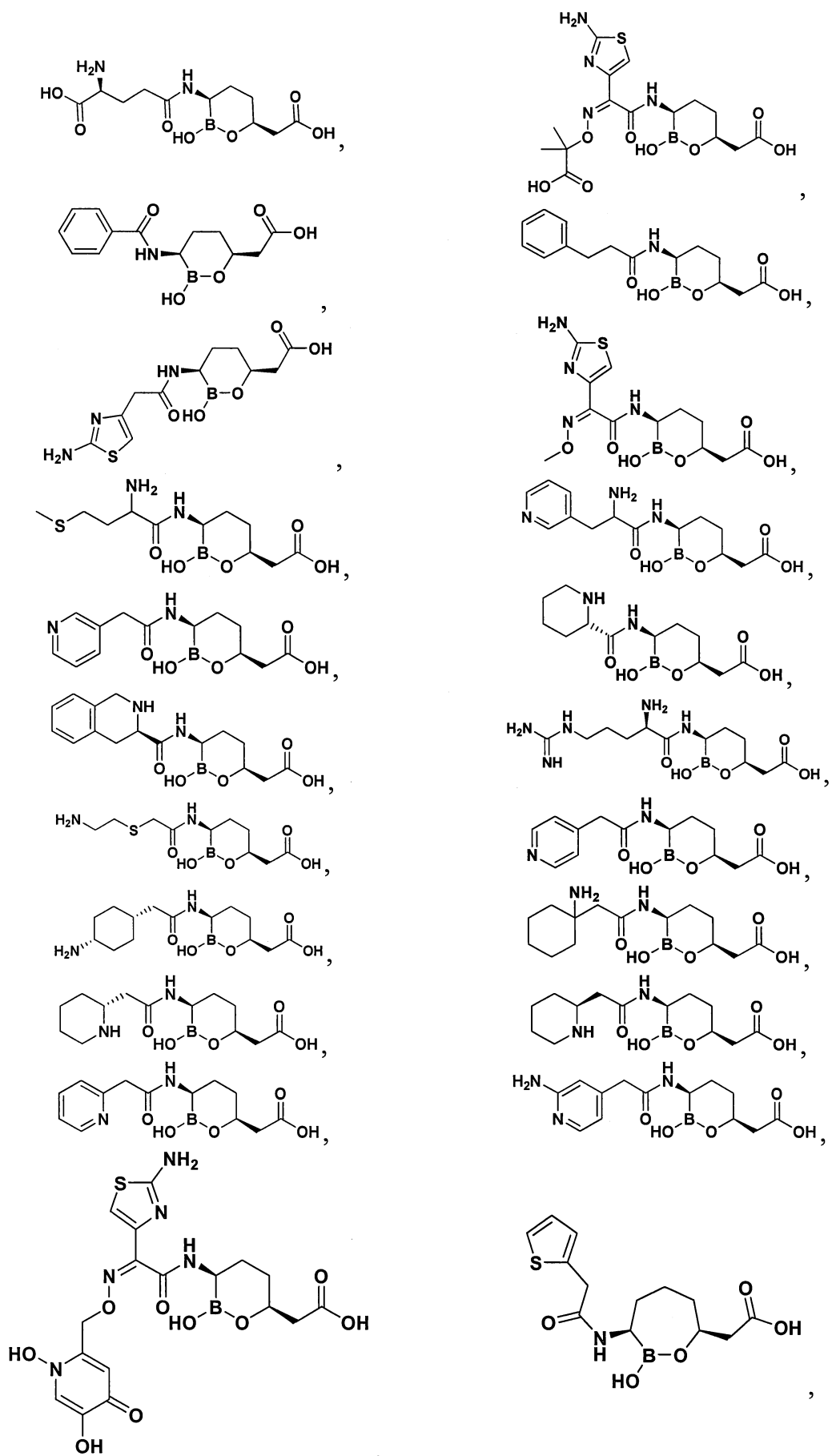
**IVg****IVh****IVi**

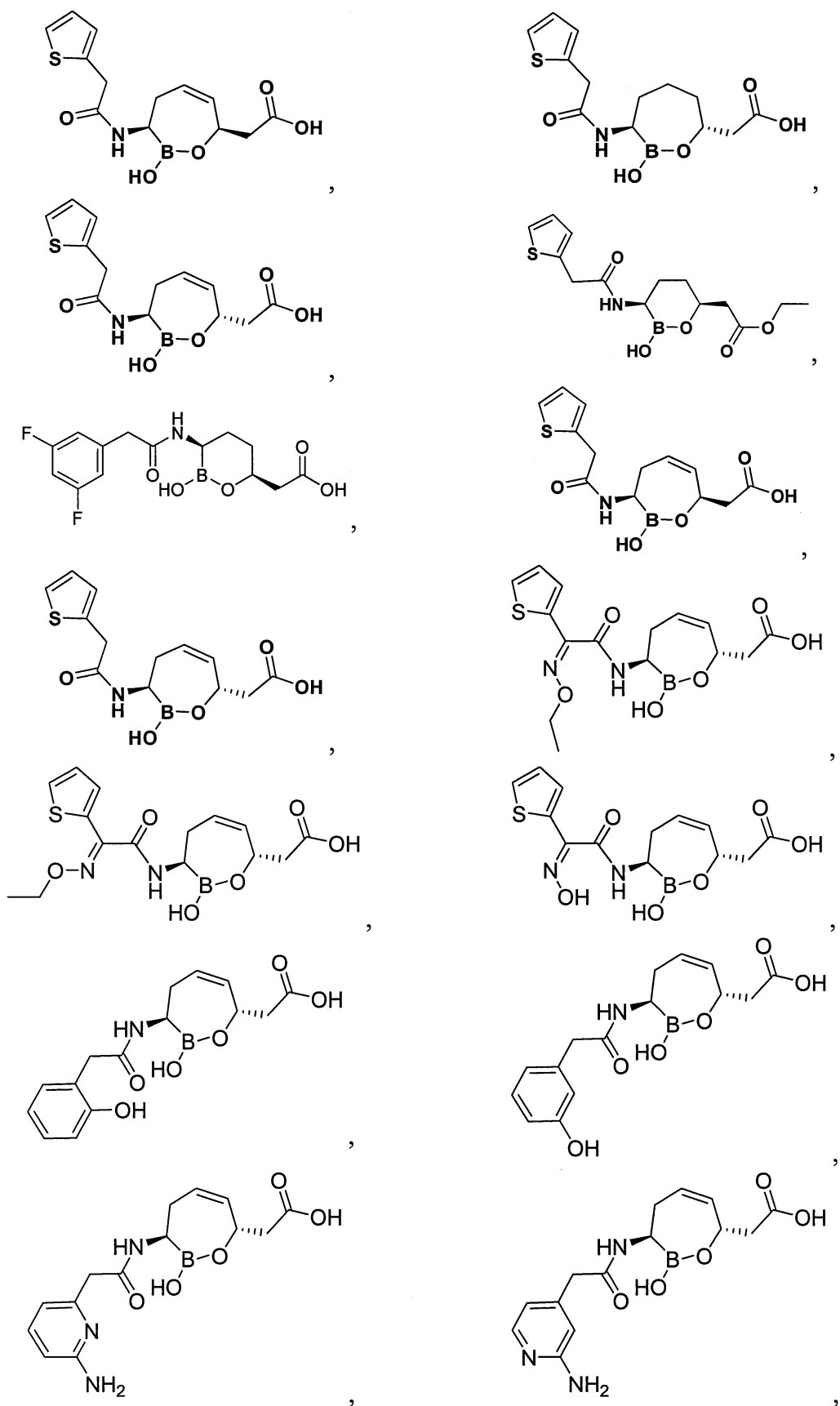
hoặc muối được dụng của chúng.

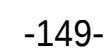
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 12, trong đó liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết đơn.
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 12, trong đó liên kết được thể hiện bằng đường nét đứt và đường nét liền là liên kết đôi.
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó R^1 là $-NHC(=O)C_{1-9}alkylR^{11}$.
16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó R^{11} là aryl hoặc heteroaryl.
17. Hợp chất theo điểm 16, trong đó R^{11} là thien-2-yl.
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó R^1 là $-NHC(=O)C(=NOR^9)R^9$, trong đó R^9 được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-9}alkyl$, aryl, heteroaryl, carboxyclyl và heteroxyclyl.
19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó X là $-CO_2H$.
20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó X là dạng cấu điện tử axit carboxylic.
21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức được chọn từ nhóm bao gồm:

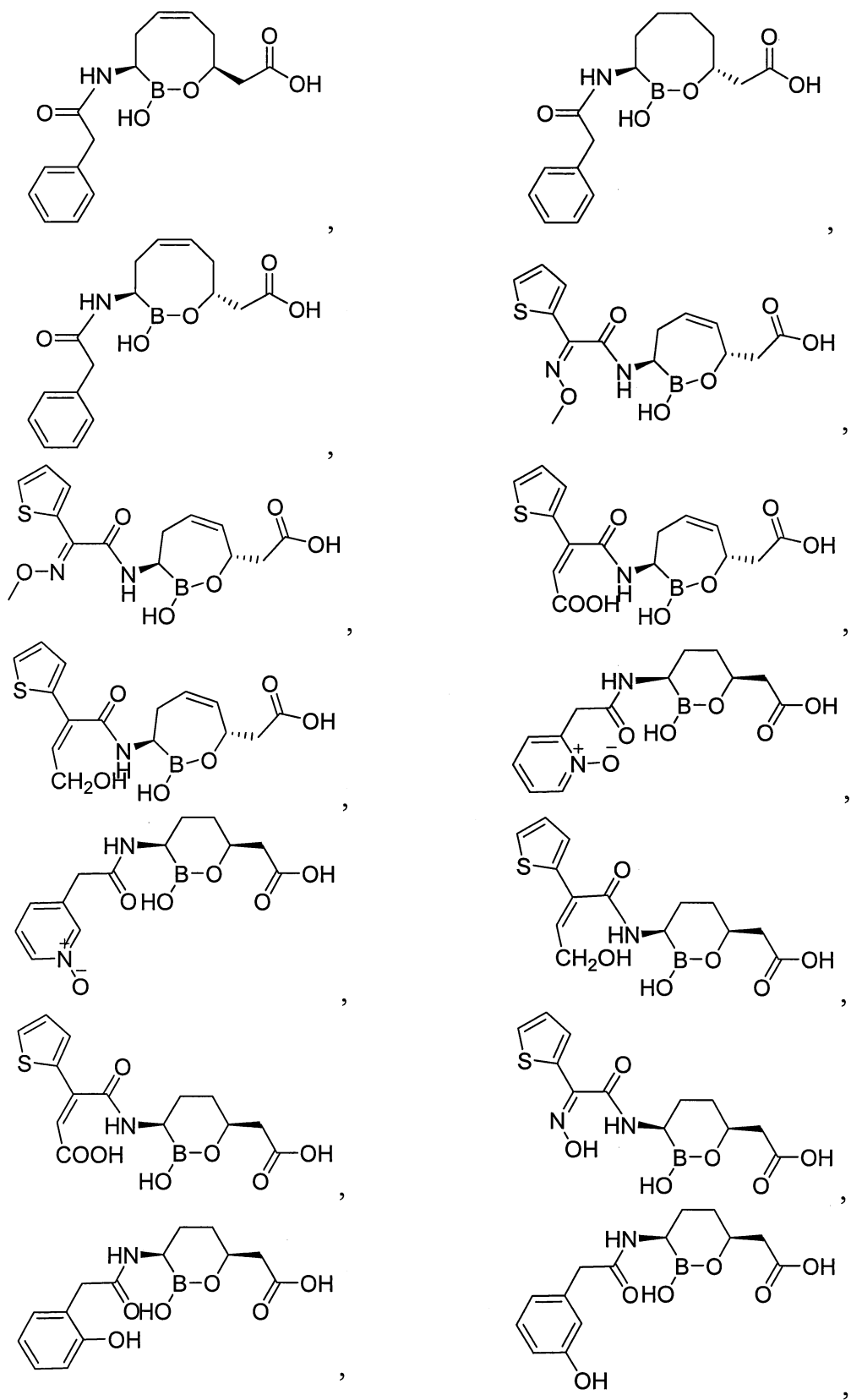


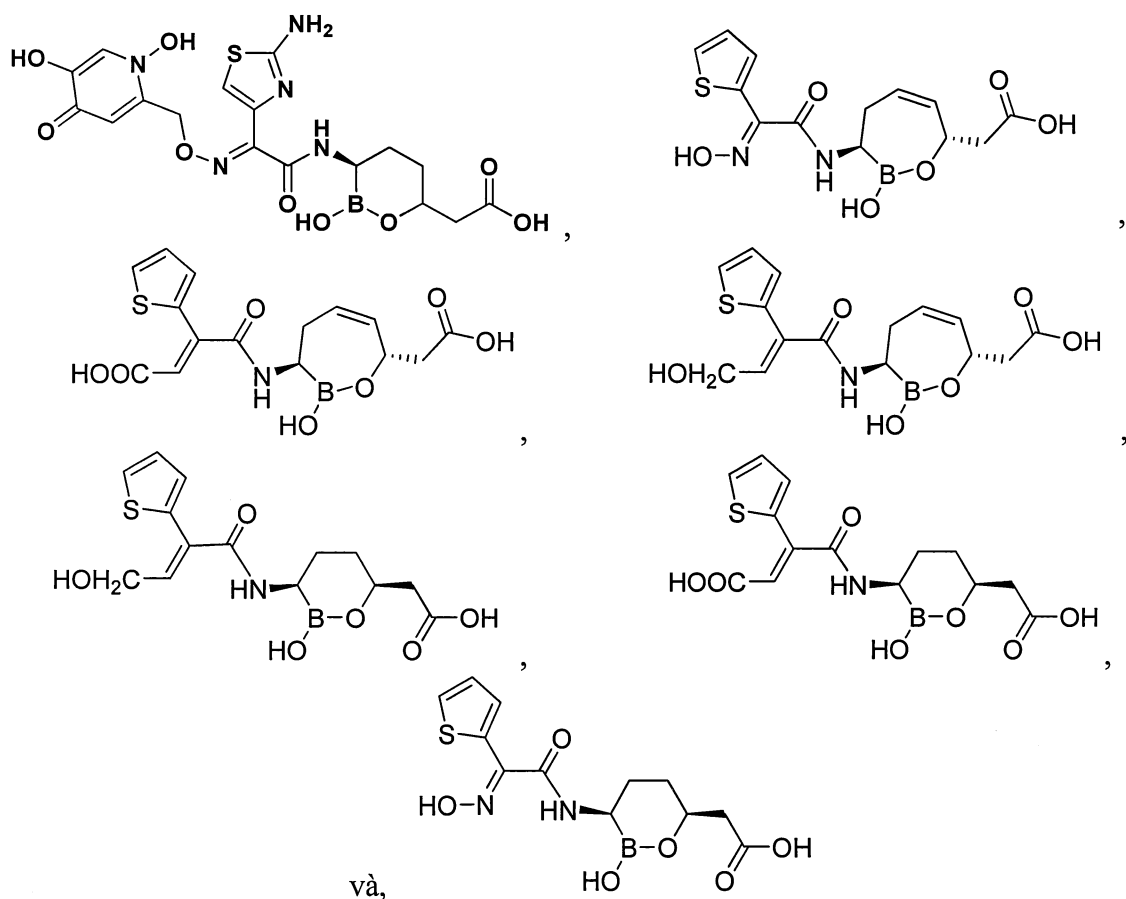






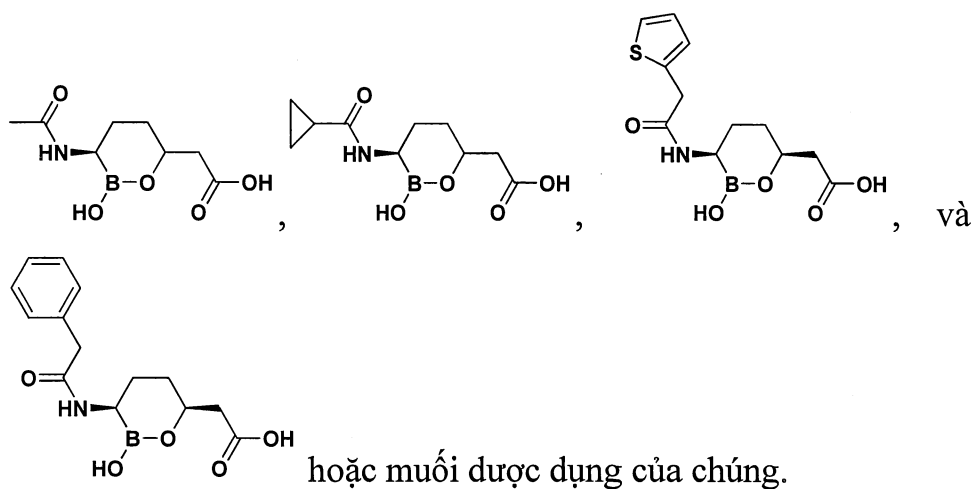




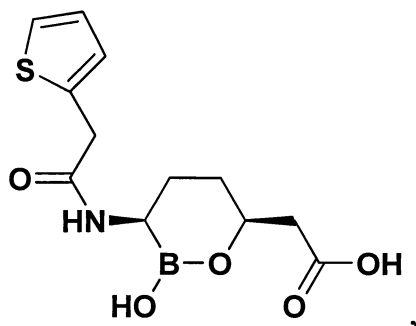


hoặc muối được dụng của chúng.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức được chọn từ nhóm bao gồm:



23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

24. Dược phẩm chứa lượng có hiệu lực điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23 và tá dược được dụng.

25. Dược phẩm theo điểm 24, trong đó dược phẩm này còn chứa một chất khác được chọn từ nhóm gồm chất kháng khuẩn, chất chống nấm, chất kháng virut, chất chống viêm, và chất chống dị ứng.

26. Dược phẩm theo điểm 25, trong đó chất khác là chất kháng khuẩn β -lactam.

27. Dược phẩm theo điểm 26, trong đó β -lactam được chọn từ Amoxicillin, Ampicillin, Pivampicillin, Hetacillin, Bacampicillin, Metampicillin, Talampicillin, Epicillin, Carbenicillin, Carindacillin, Ticarcillin, Temocillin, Azlocillin, Piperacillin, Mezlocillin, Mecillinam, Pivmecillinam, Sulbenicillin, Benzylpenicillin (G), Clometocillin, Benzathine benzylpenicillin, Procaine benzylpenicillin, Azidocillin, Penamecillin, Phenoxymethylpenicillin (V), Propicillin, Benzathine phenoxymethylpenicillin, Pheneticillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Oxacillin, Meticillin, Nafcillin, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolin, Cefacetrile, Cefadroxil, Cefalexin, Cefaloglycin, Cefalonium, Cefaloridine, Cefalotin, Cefapirin, Cefatrizine, Cefazedone, Cefazaflur, Cefradine, Cefroxadine, Ceftezole, Cefaclor, Cefamandole, Cefminox, Cefonicid, Ceforanide, Cefotiam, Cefprozil,

Cefbuperazone, Cefuroxime, Cefuzonam, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazole, Loracarbef, Cefixime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefcapene, Cefdaloxime, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxime, Cefodizime, Cefoperazone, Cefotaxime, Cefpimizole, Cefpiramit, Cefpodoxime, Cefsulodin, Ceftaram, Ceftibuten, Ceftiolene, Ceftizoxime, Flomoxef, Latamoxef, Cefepime, Cefozopran, Cefpirome, Cefquinome, Ceftobiprole, Ceftaroline, CXA-101, RWJ-54428, ME1036, BAL30072, BAL19764, Ceftiofur, Cefquinome, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, hoặc RWJ-333442.

28. Dược phẩm theo điểm 26, trong đó β -lactam được chọn từ Ceftazidime, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, hoặc Panipenem.

29. Dược phẩm theo điểm 26, trong đó β -lactam được chọn từ Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, BAL19764 hoặc Carumonam.

30. Dược phẩm theo điểm 29, trong đó:

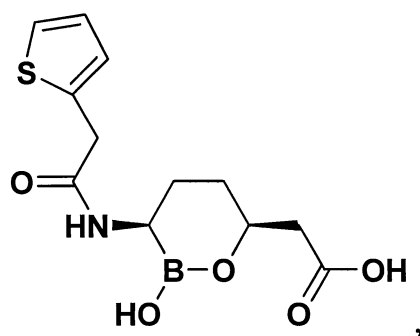
β -lactam là Tigemonam;

dược phẩm này là thích hợp để sử dụng qua đường miệng;

X là $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$; và

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-9}\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OC}_{1-9}\text{alkyl}$ và $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$.

31. Dược phẩm theo điểm 26, trong đó hợp chất có công thức:



hoặc muối được dùng của nó; và

β -lactam là Meropenem.

32. Dược phẩm theo điểm 31, trong đó tá dược được dùng gồm natri cacbonat và nước muối.

33. Dụng cụ chứa vô trùng chứa:

hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23 ở dạng rắn; và chất kháng khuẩn ở dạng rắn.

34. Dụng cụ chứa theo điểm 33, trong đó chất kháng khuẩn là β -lactam.

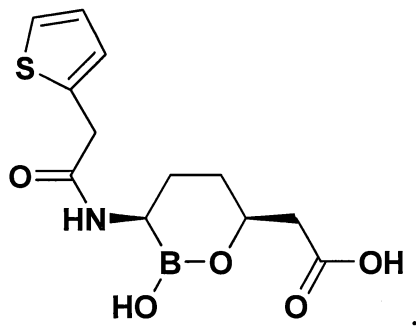
35. Dụng cụ chứa theo điểm 34, trong đó β -lactam được chọn từ Amoxicillin, Ampicillin, Pivampicillin, Hetacillin, Bacampicillin, Metampicillin, Talampicillin, Epicillin, Carbenicillin, Carindacillin, Ticarcillin, Temocillin, Azlocillin, Piperacillin, Mezlocillin, Mecillinam, Pivmecillinam, Sulbenicillin, Benzylpenicillin (G), Clometocillin, Benzathine benzylpenicillin, Procaine benzylpenicillin, Azidocillin, Penamecillin, Phenoxymethylpenicillin (V), Propicillin, Benzathine phenoxymethylpenicillin, Pheneticillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Oxacillin, Meticillin, Nafcillin, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolin, Cefacetrile, Cefadroxil, Cefalexin, Cefaloglycin, Cefalonium, Cefaloridine, Cefalotin, Cefapirin, Cefatrizine, Cefazedone, Cefazaflur, Cefradine, Cefroxadine, Ceftezole, Cefaclor, Cefamandole, Cefminox, Cefonicid, Ceforanide, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazone, Cefuroxime, Cefuzonam, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazole, Loracarbef, Cefixime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefcapene, Cefdaloxime, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxime, Cefodizime, Cefoperazone, Cefotaxime, Cefpimizole, Cefpiramit, Cefpodoxime, Cefsulodin, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolene, Ceftizoxime, Flomoxef, Latamoxef, Cefepime, Cefozopran, Cefpirome, Cefquinome, Ceftobiprole, Ceftaroline, CXA-101, RWJ-54428, ME1036, BAL30072, BAL19764, Ceftiofur, Cefquinome,

Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, hoặc RWJ-333442.

36. Dụng cụ chứa theo điểm 34, trong đó β -lactam được chọn từ Ceftazidime, Biapenem, Tomopenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem hoặc Panipenem.

37. Dụng cụ chứa theo điểm 34, trong đó β -lactam được chọn từ Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, BAL19764, hoặc Carumonam.

38. Dụng cụ chứa theo điểm 34, trong đó hợp chất có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó; và
 β -lactam là Meropenem.

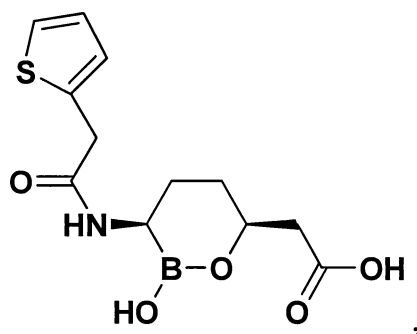
39. Dụng cụ chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 38, trong đó hợp chất và chất kháng khuẩn được trộn lẫn.

40. Dụng cụ chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 38, trong đó hợp chất và chất kháng khuẩn không được trộn lẫn.

41. Dụng cụ chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 40, trong đó hợp chất ở dạng kết tinh.

42. Dụng cụ chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 41, trong đó chất kháng khuẩn ở dạng kết tinh.

43. Dụng cụ chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 40, trong đó hợp chất và chất kháng khuẩn là ưa dung môi.
44. Dụng cụ chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 43, trong đó tỷ lệ mol của hợp chất trên chất kháng khuẩn nằm trong khoảng từ 1:8 đến 8:1.
45. Dụng cụ chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 44, trong đó tỷ lệ mol của hợp chất trên chất kháng khuẩn nằm trong khoảng từ 1:2 đến 2:1.
46. Dụng cụ chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 43, trong đó tỷ lệ mol của hợp chất trên chất kháng khuẩn là 1:1.
47. Dụng cụ chứa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 33 đến 46, trong đó dụng cụ này còn chứa chất điều chỉnh độ pH.
48. Dụng cụ chứa theo điểm 47, trong đó chất điều chỉnh độ pH là NaOH.
49. Dụng cụ chứa theo điểm 47, trong đó chất điều chỉnh độ pH là axit xitric.
50. Phương pháp bào chế dược phẩm để sử dụng bao gồm bước hoàn nguyên lượng có trong dụng cụ chứa vô trùng theo điểm 33 bằng cách sử dụng chất pha loãng dược dụng.
51. Phương pháp theo điểm 50, trong đó hợp chất có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó;

β -lactam là Meropenem, và

chất pha loãng gồm natri cacbonat và nước muối.

52. Phương pháp theo điểm 51, trong đó chất pha loãng là dung dịch nước muối.

53. Phương pháp theo điểm 51, trong đó chất pha loãng là dung dịch dextroza.

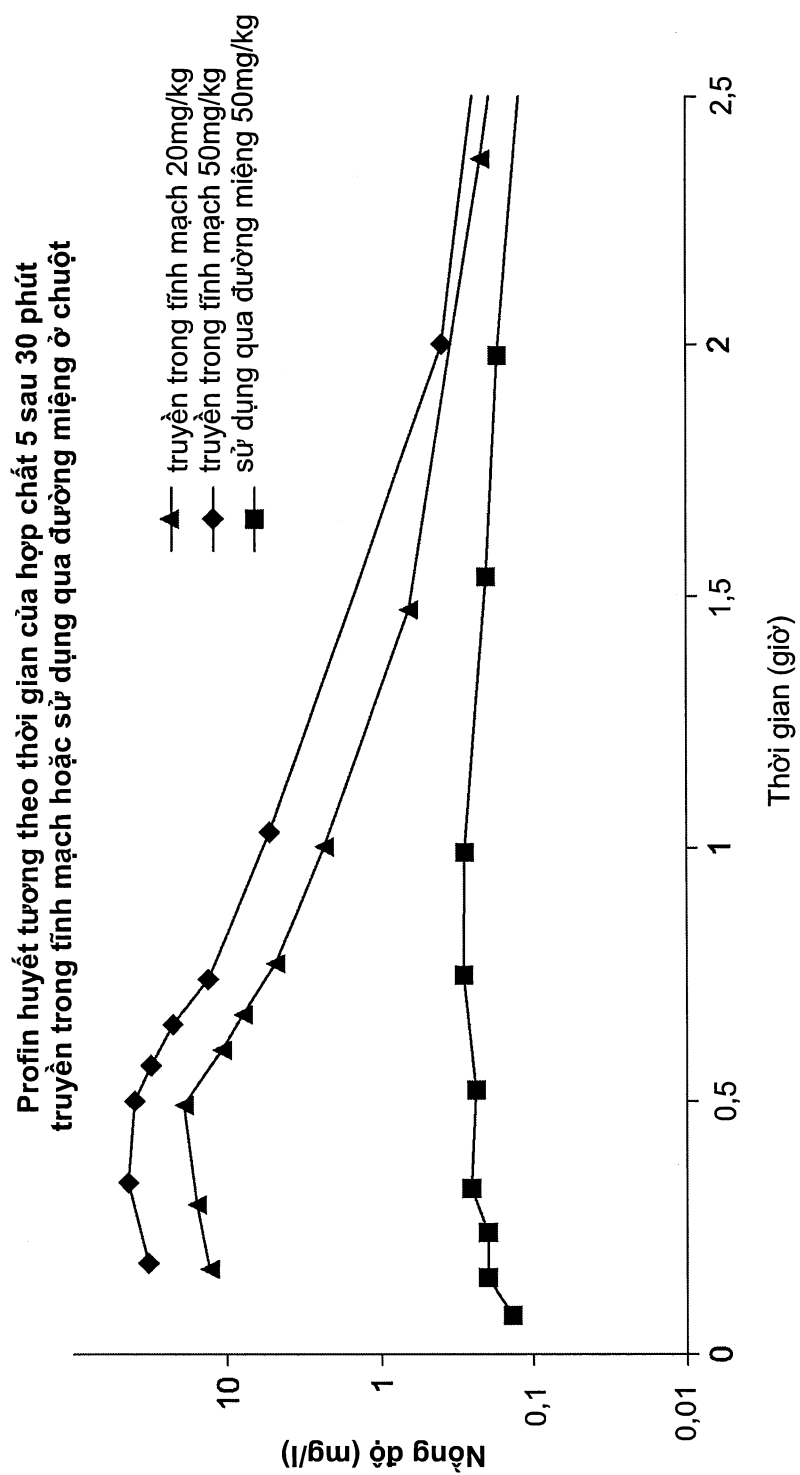


FIG. 1

So sánh profin huyết tương theo thời gian của hợp chất 5 sau 30 phút truyền trong tĩnh mạch hoặc sử dụng qua đường miệng ở dạng tiền dược chất

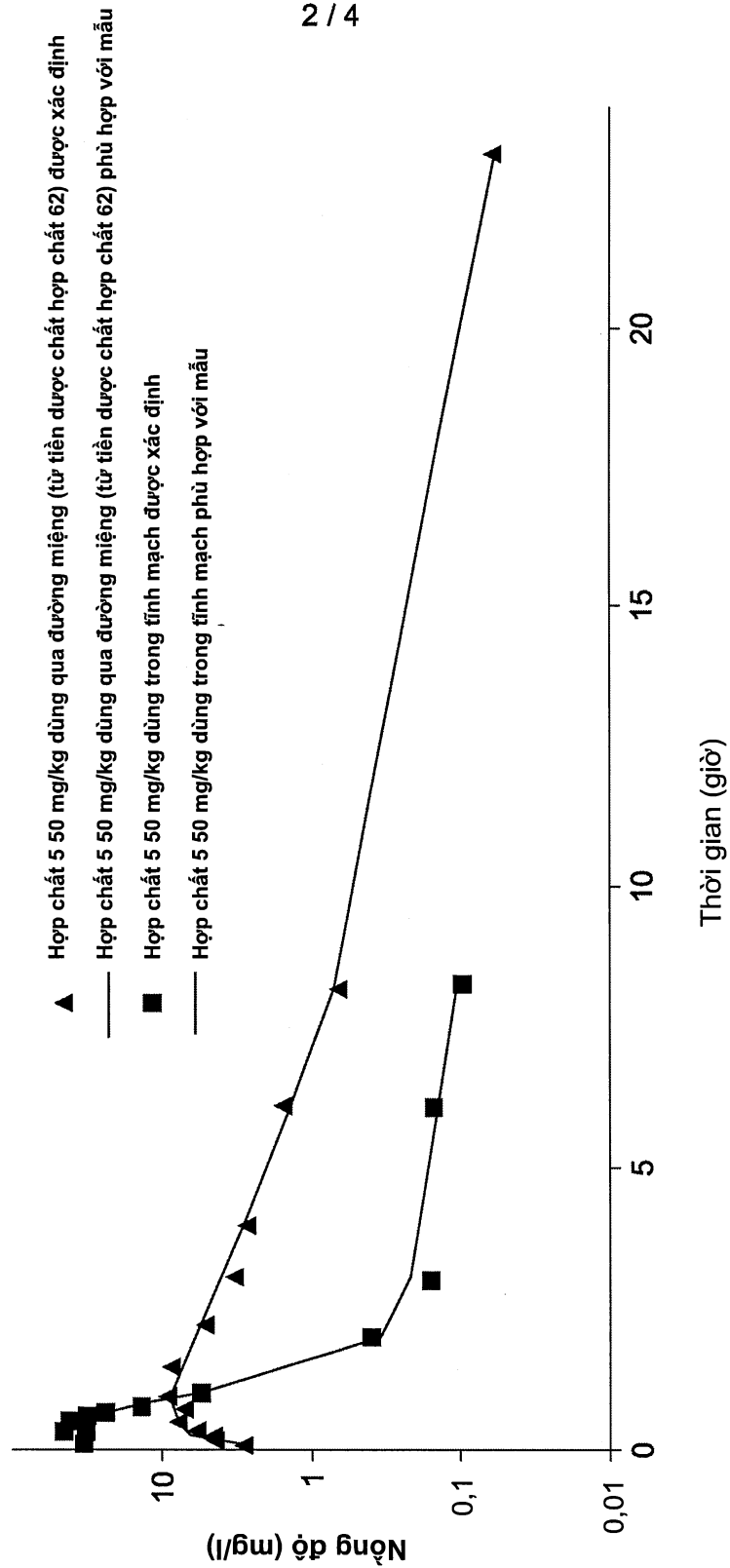


FIG. 2

- XRPD -

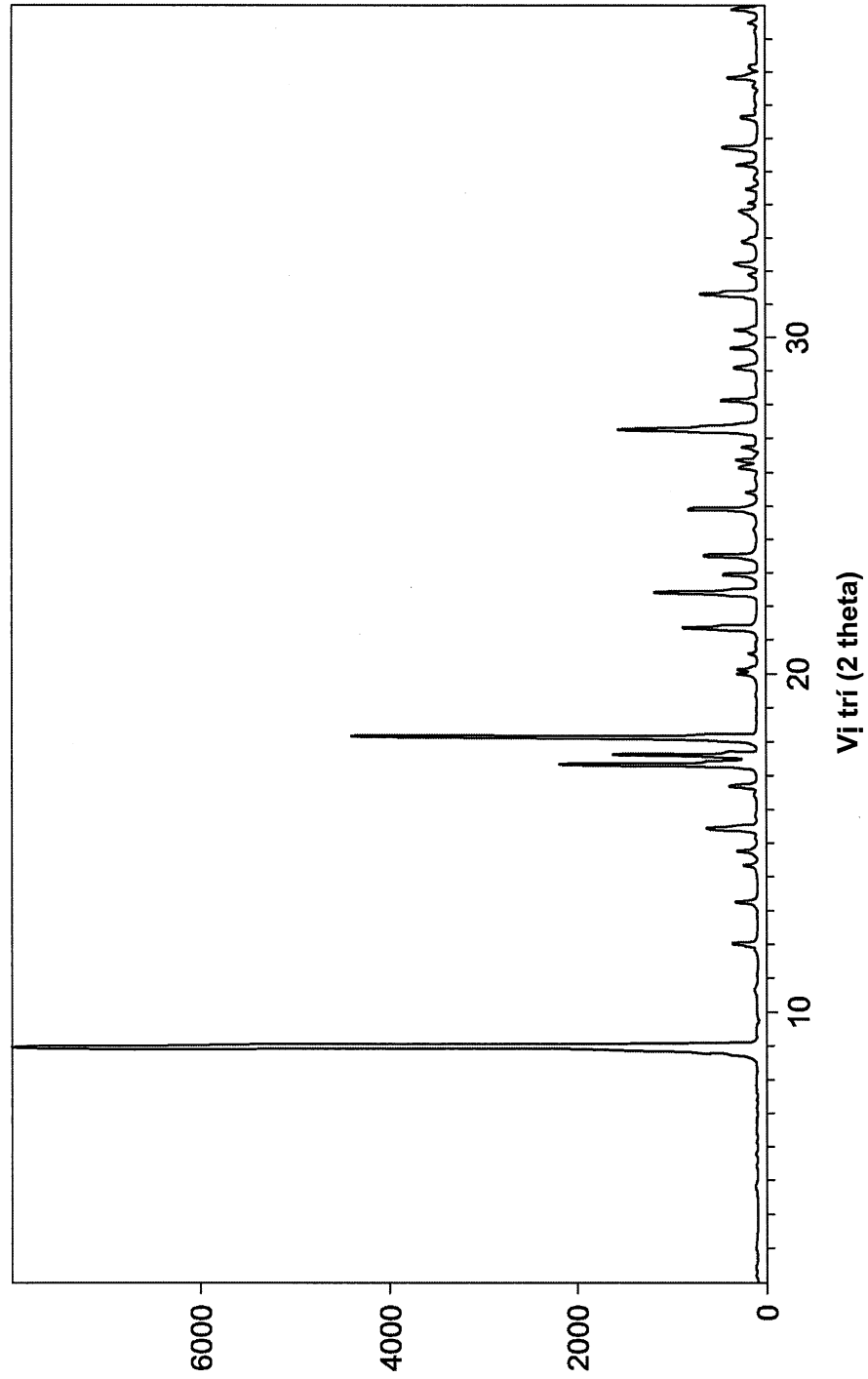


FIG. 3

Sự gộp lên nhau của DSC và TGA

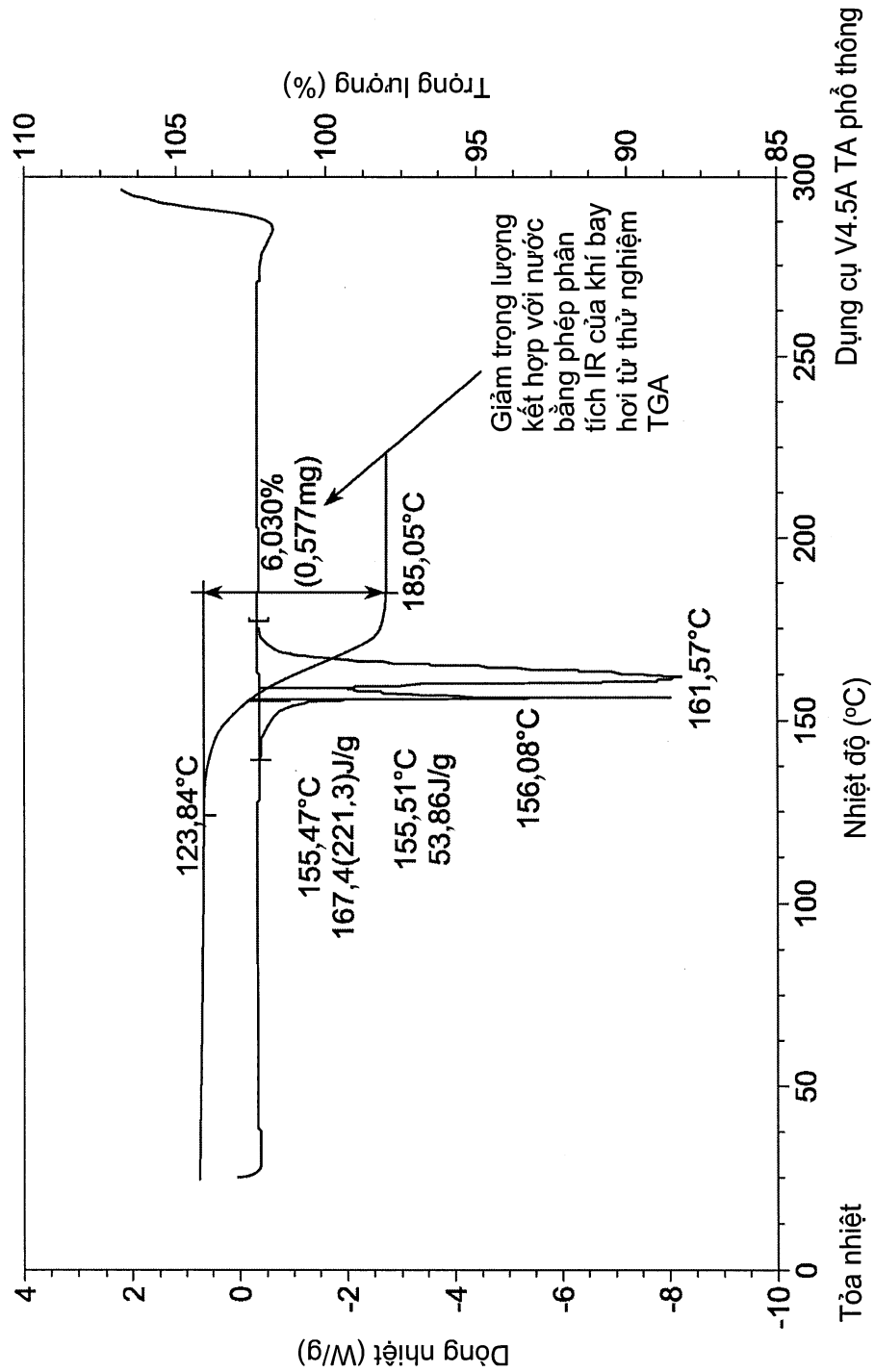


FIG. 4