



(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)



1-0023577

(51)⁷

C07C 403/24; C07D 233/61; A61K
31/4178; A61P 21/00; A61P 25/18;
A61P 25/24; A61P 25/28; A61P 27/00;
A61P 27/02; A61P 27/06; A61P 29/00;
A61P 3/04; A61P 3/06; A61P 35/00;
A61P 9/04; A61P 9/12; A61K 31/22;
A61K 31/27

(13) **B**

(21) 1-2016-04931

(22) 20/05/2015

(86) PCT/JP2015/064408 20/05/2015

(87) WO2015/178404 26/11/2015

(30) 2014-104480 20/05/2014 JP; 2014-247549 08/12/2014 JP

(45) 27/04/2020 385

(43) 27/03/2017 348A

(73) Asta Pharmaceuticals Co., Ltd. (JP)

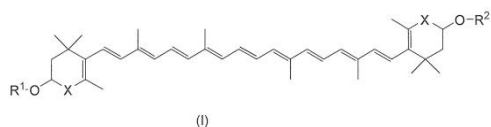
55, Yokohoonji, Kamiichi-machi, Nakaniikawa-gun, Toyama 9300397, Japan

(72) FUJITA, Takashi (JP); KOBAYASHI, Satoshi (JP); SHINOHARA, Ryoma (JP);
NISHIDA, Yasuhiro (JP); TAKAHASHI, Jiro (JP)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DẪN XUẤT CAROTENOIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Mục đích của sáng chế là tìm ra dẫn xuất carotenoit mà có độ tan tốt trong nước. Sáng chế đề xuất dẫn xuất carotenoit có công thức (I):



trong đó:

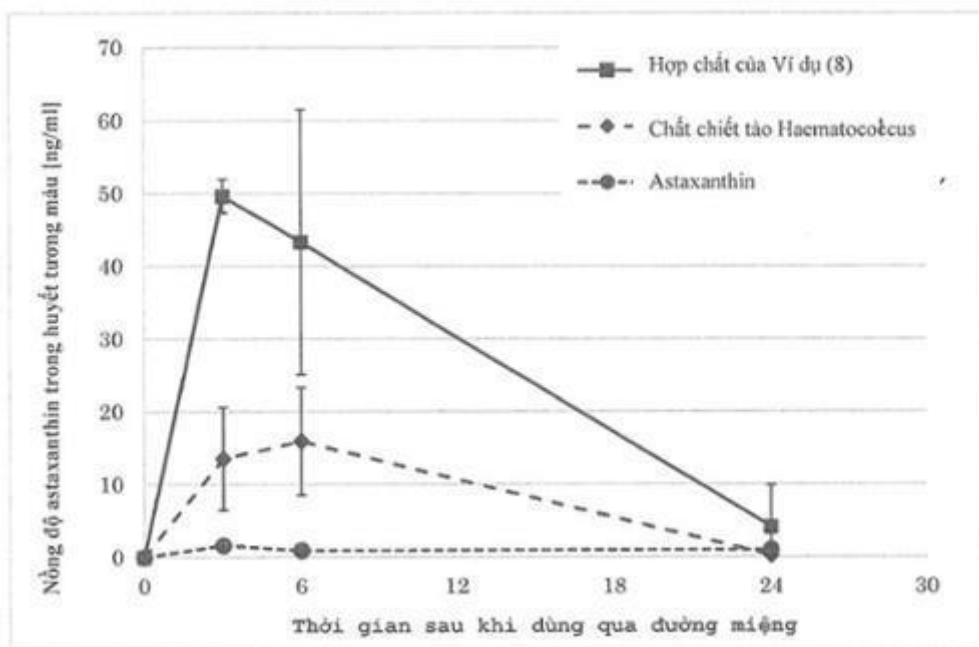
X là nhóm cacbonyl hoặc nhóm metylen, một trong số các gốc R^1 và R^2 là (a) hoặc (b) và gốc còn lại là (a), (b), (c) hoặc nguyên tử hydro, trong đó:

(a) là: -CO-A-B-D trong đó A là nhóm alkylen, nhóm alkenylen và tương tự, B có công thức $-S(O)_n-$ hoặc có công thức $-NR^4CONR^5-$ và D là nguyên tử hydro, nhóm cacboxy và tương tự,

(b) là: -CO-E-F trong đó E là nhóm alkylen hoặc có công thức $-NR^3-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl hoặc tương tự, và F là nhóm sulfo và

(c) là: -CO-G trong đó G là nguyên tử hydro, nhóm alkyl và tương tự

Sáng chế còn đề xuất muối dược dụng của nó, hoặc este hoặc amit dược dụng của nó.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất carotenoit có độ tan trong nước tốt, và hữu ích để làm thuốc.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cơ thể sống tạo ra năng lượng bằng quá trình hô hấp hiếu khí, nhiều loại oxy hoạt động được tạo ra trong quá trình này. Oxy hoạt động là thực thể hóa học có hoạt tính cao hơn oxy trong khí quyển. Ví dụ, anion superoxit, gốc hydroxy, oxy mức đơn, hydro peroxit, gốc hydroperoxy và các gốc tương tự là đã biết. Cũng đã biết rằng oxy hoạt động dư được tạo ra trong phản ứng không đặc hiệu tế bào với các phân tử trong cơ thể sống như axit nucleic, protein và lipid để phá hủy tế bào và vì vậy, chúng gây ra một số bệnh bao gồm hội chứng chuyển hóa như bệnh tiểu đường, huyết áp cao, bệnh mỡ máu cao và chứng xơ cứng động mạch, bệnh gan, bệnh về tiêu hóa, bệnh rối loạn chức năng não, bệnh tim mạch, bệnh suy giảm chức năng tim, ung thư, chứng viêm da dị ứng và các bệnh tương tự. Vì lý do này, bắt buộc phải loại bỏ oxy hoạt động dư để duy trì sự sống của các sinh vật ưa khí, và có cơ chế chống oxy hóa sử dụng các enzym chống oxy hóa hoặc chất chống oxy hóa. Enzym chống oxy hóa là các enzym có khả năng loại bỏ oxy hoạt động đặc hiệu. Ví dụ, superoxit dismutaza (SOD), peroxidaza, catalaza và các enzym tương tự là đã biết. Các chất chống oxy hóa là các chất giải oxy hoạt động bằng chính sự oxy hóa của nó (loại trừ oxy mức đơn được gây ra một phần bởi sự chuyển hóa năng lượng) và, ví dụ, carotenoit như astaxanthin,

zeaxanthin, canthaxanthin, lutein và β -caroten, vitamin như vitamin C và vitamin E, axit α -lipoic, và glutathion là đã biết.

Trong số các carotenoit, đã biết rằng astaxanthin, là chất có hoạt tính chống oxy hóa vô cùng tốt, là hữu ích trong, ví dụ, lĩnh vực bệnh thương tổn do ánh sáng, bệnh về mắt, bệnh da liễu, chứng viêm, bệnh miễn dịch, bệnh tim, bệnh u ác tính, bệnh gan, bệnh thận, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh nghiện, bệnh dị ứng, bệnh kháng insulin, bệnh do tiểu đường, bệnh bệnh mỡ máu cao, bệnh về chức năng tim, bệnh về hệ mạch máu và bệnh tương tự (Tài liệu phi sáng chế 1 và 2). Nó hữu ích để làm chất trị liệu, chất phòng ngừa và chất tương tự, nhiều loại bệnh trong đó có sự tham gia của oxy hoạt động, ví dụ, các bệnh về mắt như bệnh võng mạc (bao gồm bệnh võng mạc do tiểu đường), thoái hóa hoàng điểm (do tuổi tác), đục thủy tinh thể và bệnh khô mắt, hội chứng chuyển hóa như bệnh tiểu đường, huyết áp cao, bệnh mỡ máu cao và chứng xơ cứng động mạch, bệnh gan như bệnh gan do rượu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic viêm gan nhiễm mỡ-NASH), bệnh gan do uống thuốc hoặc virus và viêm gan nhiễm mỡ, các bệnh về thận như viêm thận tiểu cầu, suy thận và bệnh thận do tiểu đường, các bệnh của hệ tiêu hóa như bệnh trào ngược dạ dày thực quản, loét dạ dày, loét tá tràng và bệnh viêm loét đại tràng, bệnh rối loạn chức năng não như rối loạn mạch máu não và chứng mất trí, bệnh về hệ tim mạch như chứng nhồi máu cơ tim, chứng đau thắt ngực, chứng suy tim, chứng loạn nhịp tim và viêm cơ tim, bệnh suy giảm chức năng tim, ung thư, các bệnh về da như chứng viêm da dị ứng, vết thương và loét do nằm liệt giường, bệnh thoái hóa thần kinh như chứng xơ cứng teo cơ một bên, bệnh Alzheimer, hội chứng Parkinson và bệnh thần kinh do tiểu đường, bệnh nhược cơ và bệnh tương tự.

Trong khi đó, cũng đã biết rằng sự hấp thụ qua đường tiêu hóa của astaxanthin là rất thấp, và độ sinh khả dụng là khoảng vài phần trăm. Ví dụ, khi astaxanthin được tạo ra từ tảo *Haematococcus* (chứa thành phần chính là este của axit béo) được dùng với liều lượng 9mg/ngày (khi được chuyển hóa thành dạng tự do của astaxanthin) cho người, Cmax trong huyết tương máu là 77,15 ng/mL, và AUC (0-72 h) là 1683ng·h/mL (Tài liệu phi sáng chế 3). Một yếu tố có thể giải thích được cho việc này là carotenoit như astaxanthin có tính kỵ nước cực kỳ cao và không có độ tan trong nước. Điều này cũng là nguyên nhân để hạn chế các dạng dùng của astaxanthin cho động vật máu nóng (đặc biệt là người). Vì lý do đó, dẫn xuất astaxanthin có độ tan trong nước cao hơn được cho là hữu ích và phương pháp điều chế nó đã được thông báo (Tài liệu sáng chế 1 và 2).

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2004/011423 A

Tài liệu patent 2: WO 2003/066583 A

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Alternative Medicine Review, 2000, 16(4), 355-364

Tài liệu phi sáng chế 2: Trends in Biotechnology, 2003, 21(5), 210-216

Tài liệu phi sáng chế 3: Clinical Medicine, 2011, 27(4), 297-303

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

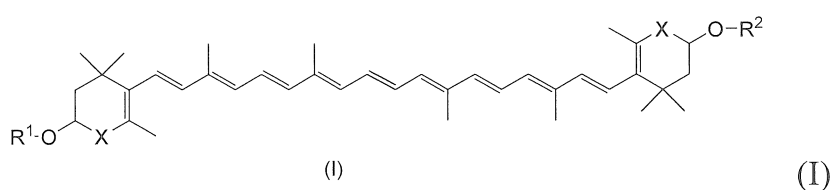
Tuy nhiên, độ tan trong nước và khả năng hấp thụ qua đường miệng của dẫn xuất astaxanthin trên đây là không đủ thỏa mãn.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất astaxanthin có độ tan trong nước và khả năng hấp thụ qua đường miệng được cải thiện hơn và có hoạt tính dược lý tốt như hoạt tính kháng viêm; dược phẩm chứa nó; và phương pháp điều chế nó.

Cách giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu việc tổng hợp một loạt dẫn xuất carotenoit, và kết quả là, họ đã phát hiện ra rằng dẫn xuất carotenoit có cấu trúc mạch bên mới có độ tan trong nước và khả năng hấp thụ qua đường miệng tốt và chúng có thể được sử dụng trong nhiều phương pháp dùng thuốc thông thường bao gồm, ngoài việc dùng qua đường miệng, ví dụ, chế phẩm lỏng như thuốc tiêm và thuốc nhỏ mắt, chế phẩm dùng bên ngoài như thuốc mỡ, và chúng hoàn thành sáng chế.

Sáng chế đề xuất dẫn xuất carotenoit có công thức (I):



trong đó X là nhóm cacbonyl hoặc nhóm metylen,
ít nhất một trong số các gốc R^1 và R^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các công thức chung (a) và (b) sau và gốc còn lại là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm các công thức chung (a), (b) và (c) sau, và nguyên tử hydro:

(a): $-\text{CO}-\text{A}-\text{B}-\text{D}$

trong đó A là nhóm hóa trị hai bao gồm từ 1 đến 10 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) đến (xi) được mô tả dưới đây, với điều kiện nguyên tử oxy không gắn vào nguyên tử oxy liền kề khác:

(i) nhóm alkylen $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (ii) nhóm alkenylen $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (iii) nhóm alkynylen $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, trong đó nhóm alkynylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (iv) $-\text{NR}^3-$, trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$, (c1) nhóm aryl $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây hoặc (d1) nhóm alkyl $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây trong gốc aryl, (v) nguyên tử oxy, (vi) nhóm cacbonyl, (vii) công thức $-\text{S}(\text{O})_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2, (viii) nhóm arylen hóa trị hai $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β được mô tả dưới đây, (ix) nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α được mô tả dưới đây, (x) nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên

tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả dưới đây và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả dưới đây,

B là (viib) công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 đến 2 hoặc (xii) công thức $-NR^4CONR^5-$ trong đó R^4 và R^5 là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 nhóm alkyl tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây trong gốc aryl, hoặc R^4 và R^5 cùng nhau là nhóm etylen, nhóm propylen hoặc nhóm $-COCH_2-$, với điều kiện khi B là (viib) công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 đến 2, nêu trên, vị trí gắn kết của A vào B là nguyên tử cacbon; và

D là nhóm hóa trị một bao gồm 0 đến 10 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm sau (i) đến (xi); và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) đến (xxiv) được mô tả dưới đây:

(i) nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (ii) nhóm alkenylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (iii) nhóm alkynylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkynylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (iv) nhóm có công thức $-N(R^{a3})-$ trong đó R^{a3} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây

hoặc (d1) nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây trong gốc aryl, (v) nguyên tử oxy, (vi) nhóm cacbonyl, (vii) nhóm có công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2, (viii) nhóm arylen C₆-C₁₀ hóa trị hai tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β được mô tả dưới đây, (ix) nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai C₅-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α được mô tả dưới đây, (x) nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả dưới đây, (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả dưới đây, (xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl C₁-C₆ trong đó nhóm alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (xv) nhóm halogenoalkyl C₁-C₆ trong đó nhóm alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (xvi) nhóm xycloalkyl C₃-C₁₀, (xvii) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây, (xviii) nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả dưới đây, (xix) nhóm có công thức -N(R^{a1})(R^{a2}) trong đó R^{a1} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C₁-C₆, (c1) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây hoặc (d1) nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây trong gốc aryl và R^{a2} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl C₁-C₆, (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho; và D, cùng với -NR⁵- trong B, tùy ý

tạo thành nhân dị vòng chứa nguyên tử nitơ;

(b): -CO-E-F

trong đó E là nhóm hóa trị hai bao gồm từ 1 đến 10 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) đến (xi) được mô tả dưới đây, với điều kiện nguyên tử oxy không gắn vào nguyên tử oxy liền kề khác:

(i) nhóm alkylen C_1-C_{10} , trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (ii) nhóm alkenylen C_2-C_{10} , trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (iii) nhóm alkynylen C_2-C_{10} , trong đó nhóm alkynylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (iv) $-NR^3-$, trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây trong gốc aryl, (v) nguyên tử oxy, (vi) nhóm cacbonyl, (vii) công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2, (viii) nhóm arylen hóa trị hai C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β được mô tả dưới đây, (ix) nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai C_5-C_{10} tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α được mô tả dưới đây, (x) nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả dưới đây và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả dưới đây; và

F là (xxiii) nhóm sulfo; và

(c): -CO-G

trong đó G là nhóm hóa trị một bao gồm 0 đến 10 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) đến (xi) được mô tả dưới đây; và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) đến (xxiv) được mô tả dưới đây, với điều kiện nguyên tử oxy không gắn vào nguyên tử oxy liền kề khác:

(i) nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (ii) nhóm alkenylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (iii) nhóm alkynylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkynylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (iv) nhóm có công thức $-N(R^{a3})-$ trong đó R^{a3} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây trong gốc aryl, (v) nguyên tử oxy, (vi) nhóm cacbonyl, (vii) nhóm có công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2, (viii) nhóm arylen C_6-C_{10} hóa trị hai tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β được mô tả dưới đây, (ix) nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai C_5-C_{10} tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α được mô tả dưới đây, (x) nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả dưới đây, (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử

oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả dưới đây, (xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl C_1-C_6 trong đó nhóm alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (xv) nhóm halogenoalkyl C_1-C_6 trong đó nhóm alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả dưới đây, (xvi) nhóm xycloalkyl C_3-C_{10} , (xvii) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây, (xviii) nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả dưới đây, (xix) nhóm có công thức $-N(R^{a1})(R^{a2})$ trong đó R^{a1} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây, (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây trong gốc aryl và R^{a2} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl C_1-C_6 , (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho;

trong đó phần tử thế α là nhóm (xvii) đến (xxx) sau:

(xvii) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây, nhóm monoxyclo hoặc bixycloalkyl C_3-C_{10} (và/hoặc) nhóm monoxyclo hoặc bixycloalkenyl C_3-C_{10} , (xviii) nhóm heteroaryl hóa trị hai và có 5 đến 10 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế β được mô tả dưới đây, (xix) nhóm có công thức $-N(R^{a1})(R^{a2})$ trong đó R^{a1} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý

có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây trong gốc aryl và R^{a2} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl C_1-C_6 , (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo, (xxiv) nhóm phospho, (xxv) nhóm alkoxy C_1-C_6 , (xxvi) nhóm aryloxy C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây, (xxvii) nhóm alkylthio C_1-C_6 , (xxviii) nhóm arylthio C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả dưới đây, (xxix) nhóm carbamoyl hoặc (xxx) nhóm guanidyl;

phần tử thế β là nhóm (xiv), (xv), (xviia), (xx) đến (xxii), (xxv), (xxvi), (xxix), hoặc (xxxi) đến (xxxvii) sau:

(xiv) nhóm alkyl C_1-C_6 , (xv) nhóm halogenoalkyl C_1-C_6 , (xviia) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế γ được mô tả dưới đây, (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxv) nhóm alkoxy C_1-C_6 , (xxvi) nhóm aryloxy C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế γ được mô tả dưới đây, (xxix) nhóm carbamoyl, (xxxi) nguyên tử halogen, (xxxii) nhóm xyano, (xxxiii) nhóm nitro, (xxxiv) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế γ được mô tả dưới đây trong gốc aryl, (xxxv) nhóm amino, (xxxvi) nhóm alkoxy C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế γ được mô tả dưới đây trong gốc aryl hoặc (xxxvii) nhóm alkoxycarbonyl C_1-C_6 ; và

phần tử thế γ là nhóm (xiv), (xv), (xx) đến (xxii), (xxv), (xxxi) hoặc (xxxv) sau:

(xiv) nhóm alkyl C_1-C_6 , (xv) nhóm halogenoalkyl C_1-C_6 , (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxv) nhóm alkoxy C_1-C_6 , (xxxi) nguyên tử halogen hoặc (xxxv) nhóm amino;

muối được dụng của nó; hoặc este hoặc amit được dụng của nó.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất được phẩm chứa dẫn xuất carotenoit có công thức chung (I), muối được dụng của nó, hoặc este hoặc amit được dụng của nó dưới dạng hoạt chất. Phần mô tả bộc lộ việc sử dụng dẫn xuất carotenoit có công thức chung (I), muối được dụng của nó, hoặc este hoặc amit được dụng của nó để sản xuất được phẩm; việc sử dụng dẫn xuất carotenoit có công thức chung (I), muối được dụng của nó, hoặc este hoặc amit được dụng của nó as được phẩm; dẫn xuất carotenoit có công thức chung (I), muối được dụng của nó, hoặc este hoặc amit được dụng của nó để điều trị bệnh có liên quan đến oxy hoạt động; và phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh có liên quan đến oxy hoạt động, bao gồm bước cho dùng lượng hữu hiệu của dẫn xuất carotenoit có công thức chung (I), muối được dụng của nó, hoặc este hoặc amit được dụng của nó cho động vật máu nóng (đặc biệt là, người).

Hiệu quả của sáng chế

Dẫn xuất carotenoit, muối được dụng của nó, hoặc este hoặc amit được dụng của nó theo sáng chế có cấu trúc hóa học duy nhất và nó có độ tan trong nước và khả năng hấp thụ qua đường miệng tốt. Vì lý do đó, dẫn xuất carotenoit, muối được dụng của nó, hoặc este hoặc amit được dụng của nó theo sáng chế là thích hợp cho các được phẩm ở dạng liều chứa hoạt chất tan trong nước như thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt và chế phẩm dùng bên ngoài ngoài chế phẩm dùng qua đường miệng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện sự thay đổi của hàm lượng astaxanthin trong máu khi hợp chất được dùng qua đường miệng cho chuột trong ví dụ thử nghiệm (2).

Fig. 2 thể hiện sự biểu hiện gen của IL-1 β khi LPS được bổ sung vào tế bào RAW264,7 trong ví dụ thử nghiệm (3).

Fig. 3 thể hiện hàm lượng TNF- α trong huyết tương máu khi LPS được tiêm vào khoang bụng của chuột trong ví dụ thử nghiệm (4).

Fig. 4 thể hiện hàm lượng IL-1 β trong huyết tương máu khi LPS được tiêm vào khoang bụng của chuột trong ví dụ thử nghiệm (4).

Mô tả chi tiết sáng chế

Dẫn xuất carotenoit theo sáng chế bao gồm dẫn xuất carotenoit, muối được dùng của nó, hoặc este hoặc amit được dùng của nó, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “nhóm alkylen C₁-C₁₀” trong A, D, E và G theo sáng chế là nhóm alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 10 nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch, và có thể là, ví dụ, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(C₂H₅)-, -CH(n-C₃H₇)-, -CH(i-C₃H₇)-, -CH(n-C₄H₉)-, -CH(i-C₄H₉)-, -CH(s-C₄H₉)-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(i-C₄H₉)CH₂-, -CH₂C(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂-, -

$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, -
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{i-}$
 $\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-6-\text{CH}_2-3\text{-methylbixyclo}[3,2,0]\text{hepta-3-en-6-yl-}$
 CH_2- hoặc $-6-\text{CH}_2-3\text{-ethylbixyclo}[3,2,0]\text{hepta-3-en-6-yl-CH}_2-$, và tốt hơn nếu nó là
 nhóm alkylen $\text{C}_1\text{-C}_8$, tốt hơn nữa là nhóm alkylen $\text{C}_1\text{-C}_7$, tốt hơn là $-\text{CH}_2-$, -
 $\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{CH}(\text{i-C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{CH}(\text{n-C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}(\text{i-}$
 $\text{C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}(\text{s-C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{i-C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2-$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ và
 tốt nhất là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{i-C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{CH}(\text{n-C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}(\text{i-}$
 $\text{C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{i-C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2-$ hoặc -
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CH}_2-$.

Thuật ngữ "nhóm alkylen $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ có phần tử thế α " là nhóm trong đó
 "nhóm alkylen $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ " nêu trên có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm của
 các phần tử thế α nêu trên và có thể là, ví dụ, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-$, -
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Phenyl})-$, $-\text{CH}[\text{CH}_2(4\text{-hydroxyphenyl})]-$, -
 $\text{CH}[\text{CH}_2(4\text{-imidazolyl})]-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$, -
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{CH}[\text{CHOH}(\text{CH}_3)]-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-$, -
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-$, $-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2)]-$, -
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})-$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}[\text{O-(4-}$
 $\text{trifluoromethylphenyl})]\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CHO})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(3\text{-}$
 $\text{chlorophenyl})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, và tốt hơn nếu nó là -

$\text{CH}(\text{CH}_2\text{SMe})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Phenyl})-$, $-\text{CH}[\text{CH}_2(4-$
 $\text{hydroxyphenyl})]-$, $-\text{CH}[\text{CH}_2(4\text{-imidazolyl})]-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$, $-$
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{CH}[\text{CHOH}(\text{CH}_3)]-$, $-$
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-$, $-$
 $\text{CH}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$ hoặc $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$.

Thuật ngữ “nhóm alkenylen C₂-C₁₀” trong A, D, E, G và tương tự là nhóm alkenylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 10 nguyên tử cacbon và có thể là, ví dụ, -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH=C(CH₃)-, -CH=CHCH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂-, -CH=CHCH=CH-, -C(CH₃)=CHCH₂-, -CH=C(CH₃)CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH=CH-, -CH₂C(CH₃)=CHCH₂-, -CH₂C(CH₃)=C(CH₃)-, -CH=CHCH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH=CHCH₂CH₂-, -CH(C₂H₅)CH=CHCH₂-, -CH(CH₃)C(CH₃)=CHCH₂-, C(CH₃)=C(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂CH=CHCH=CHCH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂CH=CHCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, CH=CHCH=CHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- hoặc -CH(CH(CH₃)₂)CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CHCH₂-, và tốt hơn nếu nó là nhóm C₂-C₅ alkenylen, tốt hơn là nhóm C₂-C₄ alkenylen, còn tốt hơn là -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH=C(CH₃)- hoặc -CH₂CH=CH₂CH₂- và tốt nhất là -CH=CH- hoặc -CH=CHCH₂-.

Thuật ngữ "nhóm alkenylen C₂-C₁₀ có các phần tử thể α" là nhóm trong đó "nhóm alkenylen C₁-C₁₀" nêu trên có 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm của các phần tử thể α nêu trên, và ví dụ, nó là -CH=C(CH₂COOH)-, -CH=CHCH(CH₂COOH)-, -C(CH₂COOH)=C(CH₃)-, -CH=CHCH₂CH(CH₂COOH)-, -CH₂CH=CHCH(NH₂)-,

$\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_2\text{COOH})=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, -
 $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}(\text{Cl})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, -
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{Ph})=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{NHCH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)-$, -
 $\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_2\text{NMe}_2)-$, -
 $\text{CH}=\text{CHCH}[\text{CH}_2\text{NMe}(\text{CH}_2\text{Ph})]-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{Ph})-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{3-pyridyl})-$, -
 $\text{CH}=\text{CHCH}(\text{SPh})-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{OPh})-$ và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "nhóm alkynylen $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ " trong A, D, E, G và tương tự là nhóm alkynylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 10 nguyên tử cacbon, và có thể là, ví dụ, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{CC}\equiv\text{C}-$, -
 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, -
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, -
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$, -
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, -
 $\text{C}\equiv\text{CCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ hoặc -
 $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, và tốt hơn nếu nó là nhóm alkynylen $\text{C}_2\text{-C}_5$, tốt hơn là nhóm alkynylen $\text{C}_2\text{-C}_4$, còn tốt hơn là $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ và tốt nhất là $-\text{C}\equiv\text{C}-$ hoặc $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$.

Thuật ngữ "nhóm alkynylen $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ có phần tử thế α " là nhóm trong đó "nhóm alkynylen $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ " nêu trên có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm của nêu trên phần tử thế α , và ví dụ, nó là $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{Ph})-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{OMe})\text{CH}_2-$, -
 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_2\text{COOH})-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-$, -
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, -
 $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{NHPh})-$ và nhóm tương tự.

Thuật ngữ gốc "C₁-C₆ alkyl" trong "nhóm alkyl C₁-C₆", "nhóm alkoxy C₁-C₆", "nhóm alkylthio C₁-C₆", "nhóm halogenoalkyl C₁-C₆", "nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β ", "nhóm alkoxy C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế γ ", hoặc "nhóm alkoxycacbonyl C₁-C₆" và nhóm tương tự trong R³, R⁴, R⁵, D, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, G, phần tử thế α , phần tử thế β , phần tử thế γ và phần tử tương tự, là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và có thể là, ví dụ, nhóm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl hoặc 2-ethylbutyl, và tốt hơn nếu nó là nhóm alkyl C₁-C₅, tốt hơn là nhóm alkyl C₁-C₄, còn tốt hơn là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl hoặc nhóm isobutyl và tốt nhất là nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc nhóm propyl.

Gốc của "C₆-C₁₀ aryl tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc γ " trong "C₆-C₁₀ nhóm aryl tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β " trong R³, R⁴, R⁵, D, R^{a1}, R^{a3}, G, phần tử thế α và tương tự, trong "C₆-C₁₀ nhóm aryl tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế γ " trong phần tử thế β và tương tự hoặc trong "nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β " trong R³, R⁴, R⁵, R^{a1}, R^{a3} và tương tự, là nhóm hydrocacbon thơm có 6 đến 10 nguyên tử cacbon và tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc γ , và có thể là, ví dụ, nhóm phenyl, indenyl, hoặc 1- hoặc 2-naphtyl, tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc γ , và tốt hơn nếu nó là nhóm phenyl, hoặc nhóm 1- hoặc 2-naphtyl, tùy ý có 1 đến 3 phần tử thế β hoặc γ và tốt nhất là nhóm phenyl

tùy ý có phần tử thế β hoặc γ .

Thuật ngữ "nhóm halogenoalkyl C_1-C_6 " trong D, G, phần tử thế β , phần tử thế γ và tương tự là nhóm trong đó "nhóm alkyl C_1-C_6 " nêu trên được thế bằng nguyên tử halogen, và có thể là, ví dụ, nhóm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, bromometyl, iodometyl, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-cloetyl, 2,2,2-tricloetyl, 2-bromoetyl, 2,2-dibromoetyl, 2-iodoetyl, 3-clopropyl, 4-flobutyl hoặc 6-iodohexyl, và tốt hơn nếu nó là nhóm flometyl, diflometyl, triflometyl, diclometyl, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-cloetyl, 2,2,2-tricloetyl, 3-clopropyl, 4-flobutyl hoặc 6-iodohexyl, tốt hơn là nhóm flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, 3-clopropyl hoặc 4-flobutyl và tốt nhất là nhóm triflometyl.

Thuật ngữ "nhóm xycloalkyl C_3-C_{10} " trong D, G và tương tự là nhóm hydrocacbon vòng có 3 đến 10 cạnh bão hòa tùy ý được ngưng tụ, và có thể là, ví dụ, nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, norbornyl hoặc adamantyl, và tốt hơn nếu nó là nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc norbornyl, tốt hơn là nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl và tốt nhất là nhóm xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclohexyl.

Gốc của "halogen" trong "nguyên tử halogen" trong phần tử thế β , phần tử thế γ và tương tự hoặc trong "nhóm halogenoalkyl C_1-C_6 " trong D, G, phần tử thế β , phần tử thế γ và tương tự, có thể là, ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot, và tốt hơn nếu nó là nguyên tử flo, nguyên tử

clo hoặc nguyên tử brom và tốt hơn là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo.

Nhân trong "nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai C₅-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α " có mặt trong A, D, E và G là, ví dụ, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, xyclononan, xyclodecan, bixyclo[4,4,0]decan hoặc bixyclo[2,2,1]heptan và tốt hơn là xyclopentan, xyclohexan hoặc xycloheptan.

Nhân trong "nhóm arylen hóa trị hai C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β " có mặt trong A, D, E và G là, ví dụ, benzen hoặc naphtalen và tốt hơn là benzen.

Nhân dị vòng trong "nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ " có mặt trong A, D, E và G là, ví dụ, furan, pyrol, thiophen, imidazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, tốt hơn là pyrol, imidazol, pyridin, pyrimidin hoặc pyrazin và tốt nhất là imidazol, pyridin hoặc pyrazin.

Nhân dị vòng trong "nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ " có mặt trong A, D, E và G có thể là, ví dụ tetrahydrofuran, tetrahydropyran, hexametylen oxit, pyrrolidin, piperidin, hexametylen imin, tetrahydrothiophen, tetrahydrothiopyran, hexametylen sulfua, morpholin, 1,2-

oxathiolan, 1,4-dioxan hoặc piperazin, tốt hơn nếu có thể là tetrahydrofuran, tetrahydropyran, pyrrolidin, piperidin, hexametylen imin, tetrahydrothiophen, morpholin, 1,4-dioxan hoặc piperazin và tốt hơn nếu có thể là tetrahydrofuran, pyrrolidin, piperidin, morpholin, 1,4-dioxan hoặc piperazin, và tốt nhất là pyrrolidin, piperidin hoặc piperazin.

Nhân dị vòng trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ " có mặt trong D, G và phần tử thế α là, ví dụ, furan, pyrol, thiophen, imidazol, pyridin, pyrimidin hoặc pyrazin, tốt hơn là furan, pyrol, imidazol, pyridin, pyrimidin hoặc pyrazin, tốt hơn là pyrol, imidazol, pyridin, pyrimidin hoặc pyrazin và tốt nhất là imidazol, pyridin hoặc pyrazin.

Thuật ngữ "nhóm có công thức $-N(R^{a1})(R^{a2})$ trong đó R^{a1} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β trong gốc aryl và R^{a2} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl C_1-C_6 " có mặt trong D, G và phần tử thế α là, ví dụ, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC_2H_5$, $-NH(n-C_3H_7)$, $-NH(i-C_3H_7)$, $-NH(n-C_4H_9)$, $-NH(i-C_4H_9)$, $-NH(s-C_4H_9)$, $-NH(n-C_5H_{11})$, $-NH(n-C_6H_{13})$, $-N(C_2H_5)_2$, $-NH(Ph)$, $-NCH_3(Ph)$, $-NC_2H_5(CH_2Ph)$, $-NH(3,5\text{-di-Metyl-4-hydroxyphenyl})$, $-NH(3\text{-clophenyl})$ và tương tự.

Nhóm dị vòng trong đó "D có thể, cùng với $-NR^5-$ trong B, tạo thành

nhân dị vòng chứa nguyên tử nito" có mặt trong D là nhóm dị vòng không bão hòa hoặc bão hòa, và ví dụ, nó là nhóm imidazolyl, nhóm pyrol, nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl hoặc nhóm morpholinyl và tốt hơn là nhóm imidazolyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl hoặc nhóm morpholinyl.

Một trong số các đặc điểm trong dẫn xuất carotenoit (I) theo sáng chế là có bất kỳ một hoặc nhiều $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2, $-NR^4CONR^5-$ trong đó R^4 và R^5 là như được mô tả trên đây và nhóm $-SO_3H$ trên một hoặc cả hai R^1 và R^2 . Vị trí của các nhóm này là đặc trưng trong B và/hoặc D của "(a)-CO-A-B-D", F của "(b) -CO-E-F", G của "(c) -CO-G" và tương tự, với điều kiện G có thể hoặc không thể chứa bất kỳ một trong số các nhóm này.

Đoạn "ít nhất một trong số các gốc R^1 và R^2 là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (a) và (b) và gốc còn lại là nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (a), (b), (c) và nguyên tử hydro" theo sáng chế có nghĩa là R^1 và R^2 không bao gồm tổ hợp (c) và (c), (c) và H, hoặc H và H, lần lượt và cụ thể là R^1 và R^2 lần lượt gồm có tổ hợp (a) và (a), (a) và (b), (a) và (c), (a) và H, (b) và (b), (b) và (c) hoặc (b) và H.

(R-1): ít nhất một trong số các gốc R^1 và R^2 là (a): -CO-A-B-D hoặc (b): -CO-E-F và gốc còn lại là (a): -CO-A-B-D, (b): -CO-E-F, (c): -CO-G hoặc nguyên tử hydro.

(R-2): Tốt hơn là, ít nhất một trong số các gốc R^1 và R^2 là (a): -CO-A-B-D hoặc (b): -CO-E-F và gốc còn lại là nguyên tử hydro.

(R-3): Tốt hơn nữa là, R^1 và R^2 là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm là (a): -CO-A-B-D hoặc (b): -CO-E-F.

(R-4): tốt nhất là, R^1 và R^2 là giống nhau và mỗi nhóm là (a): -CO-A-B-D hoặc (b): -CO-E-F.

(X-1): X là nhóm cacbonyl hoặc nhóm metylen và (X-2): tốt hơn là, X là nhóm cacbonyl.

Thuật ngữ "nhóm hóa trị hai bao gồm từ 1 đến 10 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) đến (xi)" trong A của "(a): -CO-A-B-D" có nghĩa là nhóm hóa trị hai bao gồm một (,hai) hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hóa trị hai (i) đến (xi) trong đó tổng số các nhóm (i) đến (xi) là 1 đến 10 và các nhóm (i) đến (xi) gắn kết tuyến tính.

(A-1): A có mặt trong "(a): -CO-A-B-D" là nhóm hóa trị hai bao gồm 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) "nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây", (ii) "nhóm alkenylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây", (iii) "nhóm alkynylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkynylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây", (iv) "-NR³- trong đó R³ là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây hoặc (d1) nhóm

alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2", (viii) "nhóm arylen C₆-C₁₀ hóa trị hai tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β được mô tả trên đây", (ix) "nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai C₅-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α được mô tả trên đây", (x) "nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây" và (xi) "nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây".

(A-2): Tốt hơn là, A có mặt trong "(a): -CO-A-B-D" là nhóm hóa trị hai bao gồm 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm: (i) "nhóm alkylen C₁-C₁₀ trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có phần tử thế α được mô tả trên đây", (ii) "nhóm alkenylen C₂-C₁₀ trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có phần tử thế α được mô tả trên đây, (iv) "-NR³- trong đó R³ là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C₁-C₆, (c1) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây hoặc (d1) nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2", (viii) nhóm arylen hóa trị hai "C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β được mô tả trên đây", (x) "nhóm heteroarylen

hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây" và (xi) "nhóm dị vòng hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây".

(A-3): Tốt hơn nữa là, A có mặt trong "(a): -CO-A-B-D" là nhóm hóa trị hai bao gồm 1 đến 6 thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) "nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây", (ii) "nhóm alkenylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây" và (iv) "-NR³- trong đó R³ là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây" hoặc (d1) "nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2" và (xi) "nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây".

(A-4): Tốt hơn nữa là, A có mặt trong "(a): -CO-A-B-D" là nhóm hóa trị hai bao gồm từ 1 đến 6 thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm

(i) "nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch

nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây”, (iv) $-NR^3-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây” hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây β trong gốc aryl”, (v) “nguyên tử oxy”, (vi) “nhóm cacbonyl”, (vii) “công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2 và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nito và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây”.

(A-5): Tốt nhất là, A có mặt trong "(a): $-CO-A-B-D$ " là nhóm hóa trị hai bao gồm từ 1 đến 6 thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm

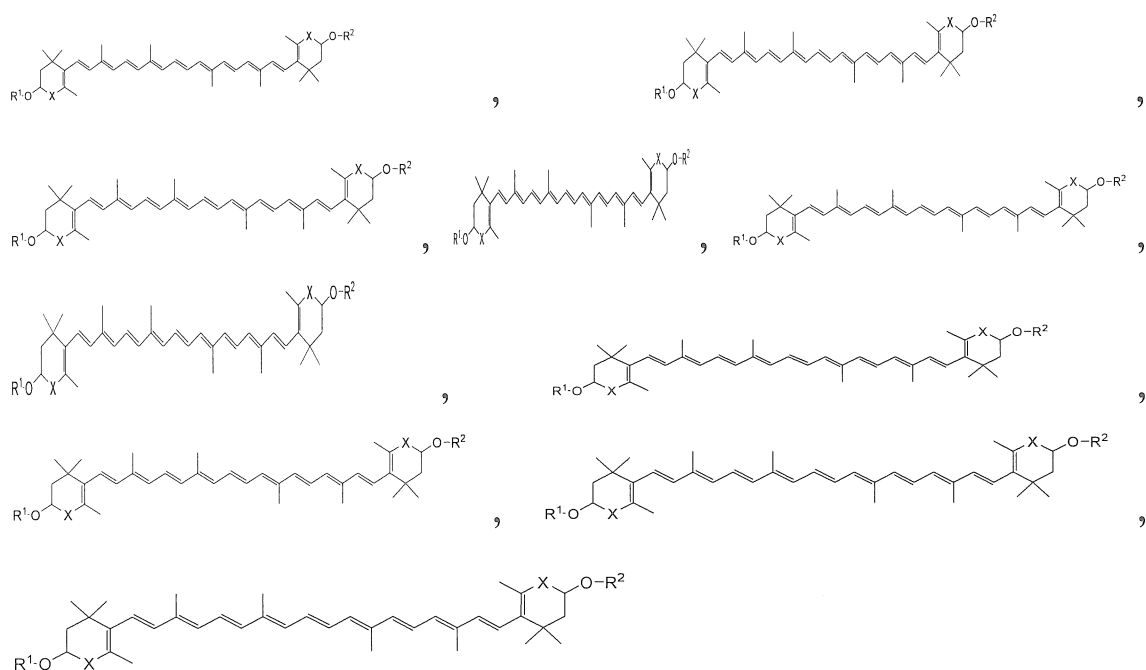
(i) “nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây”, (iv) $-NR^3-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây” hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây β trong gốc aryl”, (vi) “nhóm cacbonyl”, (vii) “công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2 và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nito và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây”.

A là, ví dụ,

$-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-CH(n-C_3H_7)-$, $-CH(i-C_3H_7)-$, $-CH(n-$

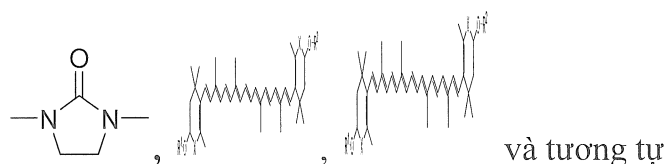
C_4H_9)-, $-\text{CH}(\text{i-C}_4\text{H}_9)$ -, $-\text{CH}(\text{s-C}_4\text{H}_9)$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ -,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{i-C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2$ -,
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,
 $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-6\text{-CH}_2\text{-3-ethylbicyclo[3,2,0]hepta-3-en-6-yl-CH}_2$ -,
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SCH}_3)$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Phenyl})$ -,
 $\text{CH}[\text{CH}_2(4\text{-hydroxyphenyl})]$ -, $-\text{CH}[\text{CH}_2(4\text{-imidazolyl})]$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ -,
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ -, $-\text{CH}[\text{CHOH}(\text{CH}_3)]$ -,
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$ -,
 $\text{CH}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t)$ -,
 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t)$ -, $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{COOH})$ -,
 $\text{CH}(\text{COOH})\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{S-n-hexyl})$ -, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{-2-imidazolyl})$ -,
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{i-C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(4\text{-Methoxyphenyl})\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{n-C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{n-C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{i-C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -,

-CH₂N(CH₃)CH₂NHCH₂-, -CH₂N(Ph)CH₂CH₂-, -CH₂N(4-Cl-Ph)CH₂CH₂-, -
 CH₂N(4-Cl-3-CH₃-Ph)CH₂CH₂-, -CH₂N(CH₂Ph)CH₂CH₂-, -
 CH₂CH₂N(CH₂Ph)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂SCH₂CH₂-, -CH₂CH₂SCH₂-, -
 CH₂CH(OH)CH₂SCH₂CH₂-, -CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₂-, -CH₂COCH₂-, -
 CH₂CH₂COCH₂CH₂-, -NH-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₃)-, -N(CH₂CH₂CH₃)-, -
 N(CH₂CH₂Ph)-, -N(i-C₃H₇)-, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)-, -N(i-C₄H₉)-, -N(s-C₄H₉)-, -
 N(Ph)-, -N(3-Bromo-Ph)-, -N(3-Nitro-Ph)-, -N(4-ethyl-Ph)-, -N(4-Butyl-Ph)-, -
 N(4-clo-Ph)-, -N(3-clo-Ph)-, -N(2-clo-Ph)-, -N(4-flo-Ph)-, -N(4-Benzyl-Ph)-, -
 N(2,4-Diclo-Ph)-, -N(4-Triflometyl-Ph)-, -N(4-Hydroxy-Ph)-, -N(4-xyano-Ph)-, -
 N(4-Ph-Ph)-, -N(4-CHO-Ph)-, -N(4-Carbamoyl-Ph)-, -N(4-Amino-Ph)-, -N(3-
 (N,N-Dimethylamino)-Ph)-, -N(4-Me-Ph-Ph)-, -N(4-Benzylloxy-Ph)-, -N(4-
 etoxycacbonyl-Ph)-, -N(4-cacboxy-Ph)-, -N(3-cacboxy-Ph)-, -N(2-cacboxy-Ph)-,
 -N(CH₂Ph)-, -N(4-cacboxyphenylmetyl)-,

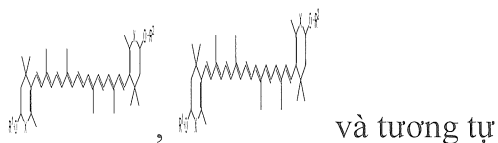


-NHCH₂CONHCH₂CH₂-, -N(CH₃)CH₂CONHCH₂CH₂-, -
 N(CH₂Ph)CH₂CONHCH₂CH₂-, -NHCH₂CON(CH₃)CH₂CH₂-, -
 NHCH₂CH₂SCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CONHCH₂CH₂-, -CH₂COCH₂SCH₂-, -
 CH(CH₂CH₂SCH₃)CONHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH(NH₂)-, -
 NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH(COOH)-, -NHCH₂CH₂CH₂CH(COOH)-, -
 NHCH₂CH₂CH(COOC₂H₅)-, -NHCH₂CH₂CH₂CH(COOC₂H₅)-, và tương tự.

(B-1): B có mặt trong "(a): -CO-A-B-D" là, ví dụ, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NHCONH-, -N(CH₃)CONH-, -NHCON(CH₃)-, -N(CH₃)CON(CH₃)-, -N(C₂H₅)CONH-, -N(n-C₃H₇)CONH-, -N(i-C₃H₇)CONH-, -N(n-C₄H₉)CONH-, -N(n-C₆H₁₃)CONH-, -N(n-C₄H₉)CON(CH₃)-, -N(Ph)CONH-, -NHCON(4-clophenyl)-, -NHCON(CH₂Phenyl)-, -N(i-C₃H₇)CON(4-Metoxyphenyl)-, -N(4-clophenyl)CON(4-Metoxyphenyl)-, các nhóm này được mô tả dưới đây:



(B-2): Tốt hơn là, B có mặt trong "(a): -CO-A-B-D" là -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NHCONH—, -N(CH₃)CONH—, -NHCON(CH₃)—, -N(CH₃)CON(CH₃)-, -N(C₂H₅)CONH-, -N(n-C₃H₇)CONH-, -N(i-C₃H₇)CONH-, -N(n-C₄H₉)CONH-, -N(n-C₆H₁₃)CONH-, -N(n-C₄H₉)CON(CH₃)-, các nhóm này được mô tả dưới đây:



(B-3): Tốt hơn nữa là, B có mặt trong "(a): -CO-A-B-D" là -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NHCONH—, -N(CH₃)CONH—, -NHCON(CH₃)—, -N(C₂H₅)CONH-, -N(n-C₃H₇)CONH-, -N(i-C₃H₇)CONH- và tương tự.

(B-4): Tốt nhất là, B có mặt trong "(a): -CO-A-B-D" là -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NHCONH—, -N(CH₃)CONH—, -NHCON(CH₃)—, -N(C₂H₅)CONH- và tương tự.

Thuật ngữ "nhóm hóa trị một bao gồm 0 đến 10 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) đến (xi) và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) đến (xxiv)" trong D trong "(a): -CO-A-B-D" có nghĩa là nhóm hóa trị một (trong đó liên kết là) được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) đến (xxiv) hoặc nhóm hóa trị một được cấu thành bằng sự gắn kết của đầu tận cùng của nhóm hóa trị hai bao gồm một (,hai) hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm (i) đến (xi) hóa trị hai trong đó tổng số các nhóm (i) đến (xi) là 1 đến 10 và nhóm (i) đến (xi) gắn kết tuyến tính với nhóm được chọn từ nhóm (xiii) đến (xxiv) hóa trị một.

(D-1): D có mặt trong "(a): -CO-A-B-D" là nhóm hóa trị một cấu thành từ nhóm hóa trị hai bao gồm 10 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) "nhóm alkylen C₁-C₁₀", (ii) "nhóm alkenylen C₂-C₁₀", (iii) "nhóm alkynylen C₂-C₁₀", (iv) "công thức -NR³-" (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 đến 2", (viii) "nhóm arylen hóa trị hai C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β", (ix) "nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai C₅-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α", (x) "nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ" và (xi) "nhóm dị vòng hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ";

và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm:

(xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "nhóm alkyl C₁-C₆" trên đây, (xv) nhóm halogenoalkyl được mô tả trong "nhóm halogenoalkyl C₁-C₆", (xvi) nhóm xycloalkyl được mô tả trong "nhóm xycloalkyl C₃-C₁₀", (xvii) nhóm aryl được mô tả trong "nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β", (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ", (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức -N(R^{a1})(R^{a2})", (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho, và bao gồm, ví dụ, nhóm hóa trị một được cấu thành bằng gắn kết một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm:

(xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "nhóm alkyl C₁-C₆", (xv) nhóm halogenoalkyl được mô tả trong "nhóm halogenoalkyl C₁-C₆", (xvi)

nhóm xycloalkyl được mô tả trong "nhóm xycloalkyl C₃-C₁₀", (xviiia) nhóm aryl được mô tả trong "nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β ", (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ", (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức -N(R^{a1})(R^{a2})", (xx) nhóm hydroxy, với điều kiện khi nhóm hydroxy hiện diện gắn vào nguyên tử cacbon, nguyên tử cacbon không phải là nguyên tử cacbon không bão hòa, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho, Vào đầu tận cùng của nhóm hóa trị hai được thể hiện trong A (A-1).

(D-2): Tốt hơn là, D có mặt trong "(a): -CO-A-B-D" là nhóm hóa trị một cấu thành từ nhóm hóa trị hai bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm

- (i) "nhóm alkylen C₁-C₁₀ trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có phần tử thế α ",
- (ii) "nhóm alkenylen C₂-C₁₀ trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có phần tử thế α được mô tả trên đây", (iv) "-NR³- trong đó R³ là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C₁-C₆, (c1) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây hoặc (d1) nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (viiia) "công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2", (viii) "nhóm arylen hóa trị hai C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β được mô tả trên đây", (x) "nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao

gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây" và (xi) "nhóm dị vòng hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây";

và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm

(xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "nhóm alkyl C_1-C_6 ", (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ", (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức $-N(R^{a1})(R^{a2})$ ", (xx) nhóm hydroxy, với điều kiện khi nhóm hydroxy hiện diện gắn vào nguyên tử cacbon, nguyên tử cacbon không phải là nguyên tử cacbon không bão hòa, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho.

(D-3): Tốt hơn nữa là, D có mặt trong "(a): $-CO-A-B-D$ " là nhóm hóa trị một cấu thành từ nhóm hóa trị hai

bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm

(i) "nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α ", (ii) "nhóm alkenylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây" và (iv) " $-NR^3-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây", (d1) "nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc

aryl", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2" và (xi) "nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây".

và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm

(xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "nhóm alkyl C_1-C_6 ", (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ " (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức $-N(R^{a1})(R^{a2})$ ", (xx) nhóm hydroxy, với điều kiện khi nhóm hydroxy hiện diện gắn vào nguyên tử cacbon, nguyên tử cacbon không phải là nguyên tử cacbon không bão hòa, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho.

(D-4): Tốt hơn nữa là, D có mặt trong "(a): $-CO-A-B-D$ " là nhóm hóa trị một cấu thành từ nhóm hóa trị hai

bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm

(i) "nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α ", (iv) $-NR^3-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây" hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế được mô tả trên đây β trong gốc aryl", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2 và (xi) "nhóm dị vòng bão hòa hóa

trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây”.

và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm

(xiii) nguyên tử hydro, (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ " được mô tả trên đây, (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức $-N(R^{a1})(R^{a2})$ ", (xx) nhóm hydroxy, với điều kiện khi nhóm hydroxy hiện diện gắn vào nguyên tử cacbon, nguyên tử cacbon không phải là nguyên tử cacbon không bão hòa, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho.

(D-5): Tốt nhất là, D có mặt trong "(a): $-\text{CO}-\text{A}-\text{B}-\text{D}$ " là nhóm hóa trị một cấu thành từ nhóm hóa trị hai

bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm

(i) “nhóm alkylen $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α ”, (iv) $-\text{NR}^3-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$, (c1) nhóm aryl $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây” hoặc (d1) nhóm alkyl $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế được mô tả trên đây β trong gốc aryl”, (vi) “nhóm cacbonyl”, (viia) “công thức $-\text{S}(\text{O})_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2 và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần

tử thể γ được mô tả trên đây”.

và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm

(xiii) nguyên tử hydro, (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức - $N(R^{a1})(R^{a2})$ ", (xx) nhóm hydroxy, với điều kiện khi nhóm hydroxy hiện diện gắn vào nguyên tử cacbon, nguyên tử cacbon không phải là nguyên tử cacbon không bão hòa, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo, và (xxiv) nhóm phospho.

D là, ví dụ, nguyên tử hydro, $-CH_2COOH$,

$-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH(i-C_4H_9)CH_2COOH$,

$-CH_2CH(i-C_4H_9)CH_2CONHCH_2CH(i-C_4H_9)CH_2COOH$,

$-CH_2C(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2)CH_2COOH$,

-

$CH_2C(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2)CH_2CONHCH_2C(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2)CH_2COOH$,

$-CH(CH_2SCH_3)COOH$, $-CH(CH_2CH_2SCH_3)COOH$, $-CH(CH_2Phenyl)COOH$,

$-CH[CH_2(4-hydroxyphenyl)]COOH$, $-CH[CH_2(4-imidazolyl)]COOH$,

$-CH(CH_2CONH_2)COOH$, $-CH(CH_2CH_2CONH_2)COOH$, $-CH(CH_2OH)COOH$,

$-CH[CHOH(CH_3)]COOH$, $-CH(CH_2CH_2CH_2NH_2)COOH$,

$-CH(CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2)COOH$, $-CH[CH_2CH_2CH_2NHC(=NH)NH_2]COOH$,

$-CH(CH_2CO_2H)COOH$, $-CH(CH_2CO_2Bu^t)COOH$, $-CH(CH_2CH_2CO_2H)COOH$,

$-CH(CH_2CH_2CO_2Bu^t)COOH$, $-CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)COOH$,

$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)COOH$, $-CH(COOH)CH_3$, $-CH_2CH_2SO_3H$,

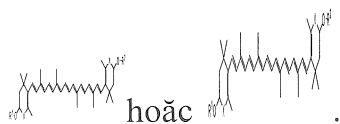
$-CH_2CH_2CH_2SO_3H$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$,

$-CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)COOH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(NH_2)COOH$, $-CH_2CH_2OH$,

$-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2PO_3H$, $-CH_2CONHCH_2COOH$,

$-CH_2CONHCH(CH_2CH_2SCH_3)COOH$, $-CH_2CONHCH[CH_2(4-$

imidazolyl)]COOH, -CH₂CONHCH(CH₂CONH₂)COOH, -
 CH₂CONHCH(CH₂CH₂CONH₂)COOH,
 -CH₂CH₂CONHCH₂COOH, -CH₂CH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)COOH,
 -CH₂CH₂CONHCH[CH₂(4-imidazolyl)]COOH,
 -CH₂CH₂CONHCH(CH₂CONH₂)COOH,
 -CH₂CH₂CONHCH(CH₂CH₂CONH₂)COOH,
 -CH₂CH₂CH₂CONHCH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)COOH,
 -CH₂CH₂CH₂CONHCH[CH₂(4-imidazolyl)]COOH,
 -CH₂CH₂CH₂CONHCH(CH₂CONH₂)COOH,
 -CH₂CH₂CH₂CONHCH(CH₂CH₂CONH₂)COOH, -6-CH₂-3-ethylbicyclo-
 [3,2,0]hepta-3-en-6-yl-CH₂COOH và nhóm được mô tả dưới đây, được tạo thành
 cùng với -NR⁵- trong B:



Thuật ngữ "nhóm hóa trị hai bao gồm từ 1 đến 10 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) đến (xi)" trong E của "(b): -CO-E-F" có nghĩa là nhóm hóa trị hai bao gồm một (,hai) hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm hóa trị hai (i) đến (xi) trong đó tổng số các nhóm (i) đến (xi) là 1 đến 10 và nhóm (i) đến (xi) gắn kết không phân nhánh và tuyến tính.

(E-1): E có mặt trong "(b): -CO-E-F" là nhóm hóa trị hai bao gồm từ 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) "nhóm alkylen C₁-C₁₀ trong đó nhóm alkylen này là mạch

thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α ", (ii) "nhóm alkenylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây", (iii) "nhóm alkynylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkynylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây", (iv) "-NR³- trong đó R³ là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2", (viii) "nhóm arylen C_6-C_{10} hóa trị hai tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β được mô tả trên đây", (ix) "nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai C_5-C_{10} tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α được mô tả trên đây", (x) "nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây" và (xi) "nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây".

(E-2): Tốt hơn là, E có mặt trong "(b): -CO-E-F" là

(i) nhóm hóa trị hai bao gồm từ 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm "nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có phần tử thế α ", (ii) "nhóm alkenylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkenylen này là

mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có phần tử thế α được mô tả trên đây", (iv) "-NR³- trong đó R³ là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C₁-C₆, (c1) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây hoặc (d1) nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2", (viii) "nhóm arylen hóa trị hai C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β được mô tả trên đây", (x) "nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây" và (xi) "nhóm dị vòng hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây";

(E-3): Tốt hơn nữa là, E có mặt trong "(b): -CO-E-F" là nhóm hóa trị hai bao gồm từ 1 đến 6 nhóm

thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) "nhóm alkylen C₁-C₁₀ trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α ", (ii) "nhóm alkenylen C₂-C₁₀ trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây" và (iv) "-NR³- trong đó R³ là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C₁-C₆, (c1) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây", hoặc (d1) "nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên

bằng 0 hoặc 2” và (xi) “nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây”.

(E-4): Tốt hơn nữa là, E có mặt trong "(b): -CO-E-F" là nhóm hóa trị hai bao gồm từ 1 đến 6 nhóm

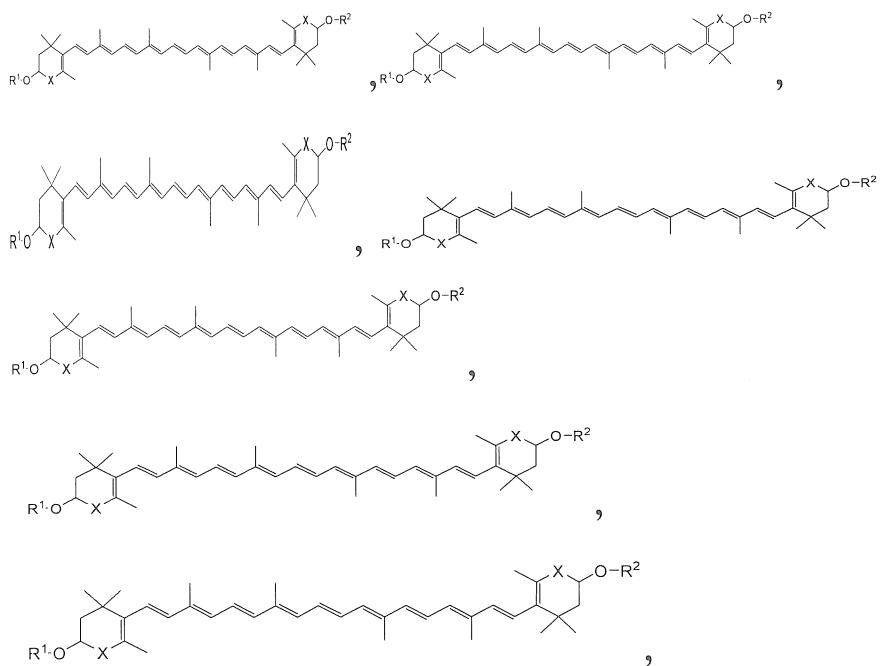
thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) “nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α ”, (iv) $-NR^3-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây” hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây β trong gốc aryl”, (v) “nguyên tử oxy”, (vi) “nhóm cacbonyl”, (vii) “công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2 và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây”.

(E-5): Tốt nhất là, E có mặt trong "(b): -CO-E-F" là nhóm hóa trị hai bao gồm từ 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) “nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α ”, (iv) $-NR^3-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây” hoặc (d1)

nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế được mô tả trên đây β trong gốc aryl”, (vi) “nhóm cacbonyl”, và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây”.

E là, ví dụ, -CH(CH₃)-, -CH(C₂H₅)-, -CH(n-C₃H₇)-, -CH(i-C₃H₇)-, -CH(n-C₄H₉)-, -CH(i-C₄H₉)-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(i-C₄H₉)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(C₂H₅)CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH(CH₃)₂)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, -6-CH₂-3-ethylbicyclo[3,2,0]hepta-3-en-6-yl-CH₂-, -CH(CH₂CH₂SCH₃)-, -CH(CH₂Phenyl)-, -CH[CH₂(4-hydroxyphenyl)]-, -CH[CH₂(4-imidazolyl)]-, -CH(CH₂CONH₂)-, -CH(CH₂CH₂CONH₂)-, -CH(CH₂OH)-, -CH[CHOH(CH₃)]-, -CH(CH₂CO₂H)-, -CH(COOH)CH₂-, -CH(CH₂SCH₃)-, -CH(CH₂S-n-hexyl)-, -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂N(i-C₃H₇)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂N(4-Methoxyphenyl)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂N(CH₂Ph)CH₂CH₂-, -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-,

-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂CH₂-, -CH₂N(C₂H₅)CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂N(C₂H₅)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂N(C₂H₅)CH₂CH₂CH₂-,
 -CH₂N(C₂H₅)CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂N(i-C₃H₇)CH₂CH₂CH₂CH₂-,
 -CH₂N(CH₃)S(O)₂CH₂CH₂-, -CH₂N(Ph)CH₂CH₂-, -CH₂N(4-Cl-Ph)CH₂CH₂-,
 -CH₂N(4-Cl-3-CH₃-Ph)CH₂CH₂-, -CH₂N(CH₂Ph)CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂N(CH₂Ph)COCH₂CH₂-, -CH₂CH₂SCH₂CH₂-, -CH₂CH₂SCH₂-,
 -CH₂CH(OH)CH₂SCH₂CH₂-, -CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂S(O)₂CH₂-,
 -CH₂COCH₂-, -CH₂CH₂COCH₂CH₂-,



-NHCH₂CONHCH₂CH₂-, -N(CH₃)CH₂CONHCH₂CH₂-,
 -N(CH₂Ph)CH₂CONHCH₂CH₂-, -NHCH₂CON(CH₃)CH₂CH₂-,
 -NHCH₂CH₂SCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CONHCH₂CH₂-,
 -CH(CH₂CH₂SCH₃)CONHCH₂CH₂- và tương tự.

Thuật ngữ "nhóm hóa trị một bao gồm 0 đến 10 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) đến (xi); và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) đến (xxiv)" trong G của "(c): -CO-G" có nghĩa là nhóm hóa trị một (trong đó liên kết là) được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) đến (xxiv), hoặc nhóm hóa trị một được cấu thành bằng sự gắn kết của đầu tận cùng của nhóm hóa trị hai bao gồm một (,hai) hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (i) đến (xi) hóa trị hai trong đó tổng số các nhóm (i) đến (xi) là 1 đến 10 và nhóm (i) đến (xi) gắn kết tuyến tính,

Với nhóm hóa trị một được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) đến (xxiv) hóa trị một.

(G-1): G có mặt trong "(c): -CO-G" là nhóm hóa trị một cấu thành từ nhóm hóa trị hai bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) "nhóm alkylen C_1-C_{10} ", (ii) "nhóm alkenylen C_2-C_{10} ", (iii) "nhóm alkynylen C_2-C_{10} ", (iv) "công thức $-NR^3-$ " (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2", (viii) "nhóm arylen hóa trị hai C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β ", (ix) "nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai C_5-C_{10} tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α ", (x) "nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ " và (xi) "nhóm dị vòng hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ";

và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "nhóm alkyl C_1-C_6 ", (xv) nhóm halogenoalkyl được mô tả

trong "nhóm halogenoalkyl C_1-C_6 ", (xvi) nhóm xycloalkyl được mô tả trong "nhóm xycloalkyl C_3-C_{10} ", (xvii) nhóm aryl được mô tả trong "nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β ", (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ", (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức $-N(R^{a1})(R^{a2})$ ", (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho,

(G-2): Tốt hơn là, G có mặt trong "(c): $-CO-G$ " là

nhóm hóa trị một cấu thành từ nhóm hóa trị hai bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) "nhóm alkylen C_1-C_{10} được mô tả trên đây", (ii) "nhóm alkenylen C_2-C_{10} ", (iii) "nhóm alkynylen C_2-C_{10} ", (iv) "công thức $-NR^3-$ " (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2", (viii) "nhóm arylen hóa trị hai C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β ", (ix) "nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai C_5-C_{10} tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α ", (x) "nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ " và (xi) "nhóm dị vòng hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ";

Và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "nhóm alkyl C_1-C_6 ", (xvi) nhóm xycloalkyl được mô tả trong

"nhóm xycloalkyl C₃-C₁₀", (xvii) nhóm aryl được mô tả trong "nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β", (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ", (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức -N(R^{a1})(R^{a2})", (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho.

(G-3): Tốt hơn nữa là, G có mặt trong "(c): -CO-G" là nhóm hóa trị một cấu thành từ nhóm hóa trị hai

bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) "nhóm alkylen C₁-C₁₀" được mô tả trên đây, (ii) "nhóm alkenylen C₂-C₁₀", (iv) "công thức -NR³-", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2", (viii) "nhóm arylen hóa trị hai C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β" và (xi) "hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa nhóm dị vòng chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ";

và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "nhóm alkyl C₁-C₆", (xvii) nhóm aryl được mô tả trong "nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β", (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ", (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức -N(R^{a1})(R^{a2})", (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii)

nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho.

(G-4): Tốt hơn nữa là, G có mặt trong "(c): -CO-G" là nhóm hóa trị một cấu thành từ nhóm hóa trị hai

bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) "nhóm alkylen C₁-C₁₀" được mô tả trên đây, (iv) "công thức -NR³-", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2" và (xi) "hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa nhóm dị vòng chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ";

và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "nhóm alkyl C₁-C₆", (xvii) nhóm aryl được mô tả trong "nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β", (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ", (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức -N(R^{a1})(R^{a2})", (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho.

(G-5): Còn tốt hơn nữa là, G có mặt trong "(c): -CO-G" là nhóm hóa trị một cấu thành từ nhóm hóa trị hai

bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) "C₁-C₁₀ nhóm alkylen" được mô tả trên đây, (iv) "công thức -NR³-", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc

2", (xi) "hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa nhóm dị vòng chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ";

và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "nhóm alkyl C₁-C₆", (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ", (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức -N(R^{a1})(R^{a2})", (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho.

(G-6): Tốt nhất là, G có mặt trong "(c): -CO-G" là nhóm hóa trị một cấu thành từ nhóm hóa trị hai

bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) "nhóm alkylen C₁-C₁₀" được mô tả trên đây, (iv) "công thức -NR³-", (vi) "nhóm cacbonyl", (xi) "hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa nhóm dị vòng chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ";

và nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "C₁-C₆ nhóm alkyl", (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức -N(R^{a1})(R^{a2})", (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho.

Khi dẫn xuất carotenoit (I) theo sáng chế có nhóm axit (ví dụ, nhóm cacboxy, nhóm sulfo hoặc nhóm phospho) và/hoặc nhóm bazơ (ví dụ, nhóm

amino, nhóm guanidyl hoặc nhóm ureido) trong phân tử, nó có thể tạo thành muối được dùng bằng cách phản ứng với axit và/hoặc bazơ theo các phương pháp thông thường. Các muối này có thể là, ví dụ, muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và muối lithi; muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magie; muối kim loại như muối nhôm, muối sắt, muối kẽm, muối đồng, muối niken, muối coban và tương tự; muối amin như muối amoni, muối t-octylamin, muối dibenzylamin, muối morpholin, muối glucosamin, muối của este phenyl glyxin alkyl, muối etylendiamin, muối N-metylglucamin, muối guanidin, muối diethylamin, muối triethylamin, muối dicyclohexylamin, muối N,N'-dibenzyletylendiamin, muối cloprocain, muối procain, muối diethanolamin, muối N-benzyl-N-phenetylamin, muối piperazin, muối tetrametylamoni và muối tris(hydroxymetyl)-aminometan; muối axit amin như muối lysin, muối ornithin và muối arginin; muối axit halogenua như muối axit flohydric, muối axit clohydric, muối axit bromhydric và muối axit iodhydric; muối axit nitric; muối axit perchloric; muối axit sulfuric; muối axit phosphoric; muối axit sulfonic như muối axit metansulfonic, muối axit triflometansulfonic, muối axit etansulfonic, muối axit benzensulfonic và muối axit p-toluensulfonic; muối axit cacboxylic như muối axit axetic, muối axit malic, muối axit fumaric, muối axit succinic, muối axit citric, muối axit tartaric, muối axit oxalic và muối axit maleic; hoặc muối axit amin như muối axit glutamic và muối axit aspartic, và tốt hơn nếu nó là muối kim loại kiềm, muối kim loại kiềm thổ, muối amin, muối axit halogenua, muối axit nitric, muối axit sulfuric, muối axit phosphoric, muối axit sulfonic, muối axit cacboxylic hoặc muối axit amin, và tốt hơn là muối natri, muối kali, muối lithi, muối canxi, muối magie, muối amoni, muối morpholin, muối glucosamin, muối của este phenylglyxin alkyl, muối etylendiamin, muối N-

metylglucamin, muối guanidin, muối cloprocain, muối procain, muối tetrametylamoni, muối lysin, muối axit clohydric, muối axit bromhydric, muối axit nitric, muối axit sulfuric, muối axit phosphoric, muối axit metansulfonic, muối axit p-toluensulfonic, muối axit axetic, muối axit malic, muối axit fumaric, muối axit succinic, muối axit citric, muối axit tartaric, muối axit oxalic, muối axit maleic, muối axit ornithin, muối axit glutamic hoặc muối axit aspartic. Ngoài ra, khi nhóm amino có mặt trong phân tử, nó có thể tạo thành muối amoni bậc bốn bằng cách alkyl hóa theo các phương pháp thông thường, và muối amoni bậc bốn này cũng được bao hàm trong các dẫn xuất carotenoid (I) theo sáng chế.

Khi dẫn xuất carotenoid (I) theo sáng chế có nhóm cacboxy, nó có thể tạo thành este hoặc amit được dụng theo các phương pháp thông thường (phản ứng ngưng tụ của axit cacboxylic với rượu hoặc amin), bằng cách cho hợp chất (I) hoặc dẫn xuất hoạt động của nó (ví dụ, clorua axit, hỗn hợp axit anhydrit và tương tự) phản ứng với rượu tương ứng (ví dụ, rượu C₁-C₆ và tương tự), dẫn xuất hoạt động của nó (ví dụ, phần (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl, phần (pivaloyloxy)metyl, phần phthalidyl, phần (isopropoxycarbonyl)oxymetyl và tương tự), amoniac hoặc amin tương ứng (ví dụ, mono- hoặc di-C₁-C₆ alkyl amin và tương tự); bằng cách cho phần este của hợp chất (I) phản ứng với rượu tương ứng (ví dụ, rượu C₁-C₆ và tương tự) (phản ứng trao đổi este), hoặc amoniac hoặc amin tương ứng (ví dụ, mono- hoặc di-C₁-C₆ alkyl amin và tương tự) (phản ứng amit hóa); hoặc bằng cách cho muối kim loại kiềm của hợp chất (I) phản ứng với phần halogenua tương ứng (ví dụ, C₁-C₆ alkyl clorua hoặc bromua, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl clorua hoặc bromua, (pivaloyloxy)metyl clorua hoặc bromua, phthalidyl clorua hoặc bromua, [(isopropoxycarbonyl)oxy]metyl

clorua hoặc bromua và tương tự).

Este của hợp chất carotenoit theo sáng chế có thể là, ví dụ, C₁-C₆ alkyl este như metyl este, etyl este, propyl este, isopropyl este, butyl este, s-butyl este, t-butyl este, pentyl este và hexyl este; C₃-C₆ xycloalkyl este như xyclopentyl este và xyclohexyl este; C₆-C₁₀ aryl este như phenyl este và naphtyl este; C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ alkyl este như benzyl este, phenetyl este, α -metylbenzyl este, 3-phenylpropyl este, 4-phenylbutyl este, 6-phenyl-hexyl este, diphenylmetyl este và triphenylmetyl este; hoặc este được thủy phân trong cơ thể sống như (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este, (pivaloyloxy)metyl este, phtalidyl este, [(isopropoxycacbonyl)oxy]metyl este, [(xyclo-hexyloxyacacbonyl)oxy]metyl este và 1-[(xyclo-hexyloxyacacbonyl)oxy]etyl este.

Tốt hơn là, este của hợp chất carotenoit theo sáng chế là metyl este, etyl este, propyl este, isopropyl este, butyl este, hexyl este, xyclopentyl este, xyclohexyl este, diphenylmetyl este, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este, (pivaloyloxy)metyl este, phtalidyl este, [(iso-propoxycacbonyl)oxy]metyl este, [(xyclohexyloxy-cacbonyl)oxy]metyl este hoặc 1-[(xyclohexyloxy-cacbonyl)oxy]etyl este.

Tốt hơn nữa là, este của hợp chất carotenoit theo sáng chế là metyl este, etyl este, propyl este, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este, (pivaloyloxy)metyl este, phtalidyl este, [(isopropoxycacbonyl)oxy]metyl este, [(xyclohexyloxy-cacbonyl)oxy]metyl este hoặc 1-[(xyclohexyloxy-cacbonyl)oxy]etyl este.

Tốt hơn nữa là, este của hợp chất carotenoit theo sáng chế là metyl este, etyl este, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este, [(xyclohexyloxy-cacbonyl)oxy]metyl este hoặc 1-[(xyclo-hexyloxy-cacbonyl)oxy]etyl este.

Tốt nhất là, este của hợp chất carotenoit theo sáng chế là metyl este, etyl este, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl este hoặc 1-[(xyclo-hexyloxy-cacbonyl)oxy]etyl este.

Amit của hợp chất carotenoit theo sáng chế có thể là, ví dụ, amit (-CONH₂); mono-C₁-C₆ alkyl amit hoặc mono-C₃-C₆ xycloalkyl amit như N-metyl amit, N-etyl amit, N-propyl amit, N-isopropyl amit, N-butyl amit, N-s-butyl amit, N-t-butyl amit, N-pentyl amit, N-hexyl amit, N-xyclopropyl amit, N-xyclopentyl amit và N-xyclohexyl amit; hoặc di-C₁-C₆ alkyl amit, N-C₁-C₆ alkyl-N-C₃-C₆ xycloalkyl amit hoặc di-C₃-C₆ xycloalkyl amit như N,N-dimetyl amit, N,N-dietyl amit, N,N-dipropyl amit, N,N-diisopropyl amit, N-metyl-N-etyl amit, N-metyl-N-propyl amit, N-metyl-N-butyl amit, N-etyl-N-propyl amit, N-etyl-N-butyl amit, N-butyl-N-xyclopentyl amit, N-etyl-N-xyclopropyl amit và N,N-dixyclohexyl amit.

Tốt hơn là, amit của hợp chất carotenoit theo sáng chế là amit (-CONH₂); N-metyl amit, N-etyl amit, N-propyl amit, N-isopropyl amit, N-butyl amit, N-xyclopentyl amit; N,N-dimetyl amit, N,N-dietyl amit, N,N-dipropyl amit, N-metyl-N-etyl amit hoặc N-metyl-N-propyl amit.

Tốt hơn nữa là, amit của hợp chất carotenoit theo sáng chế là amit (-CONH₂), N-metyl amit, N-etyl amit, N,N-dimetyl amit, N,N-dietyl amit, N-metyl-N-etyl amit hoặc N-metyl-N-propyl amit.

Tốt nhất là, amit của hợp chất carotenoit theo sáng chế là amit (-CONH₂), N-metyl amit, N-etyl amit, N,N-dimetyl amit hoặc N,N-dietyl amit.

Solvat, chất hấp thụ dung môi và chất gắn vào bề mặt dung môi của hợp chất (I) theo sáng chế là cũng được bao hàm trong sáng chế. Các chất này có thể được tạo thành, ví dụ, bằng cách để trong khí quyển, hoặc sấy khô và tái kết tinh ra khỏi dung dịch. Ví dụ về dung môi bao gồm dung môi hữu cơ như rượu, axeton, hexan và tương tự, và nước.

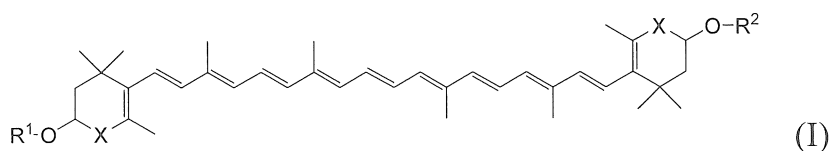
Ngoài ra, khi hợp chất (I) theo sáng chế có một vài dạng tinh thể bằng cách kết tủa tinh thể, tái kết tinh và tương tự, các dạng tinh thể và dạng phi tinh thể (vô định hình) cũng được bao hàm trong sáng chế. Ngoài ra, các chất chứa một phần polyme hoặc hợp chất hữu cơ, thường được sử dụng trong thuốc để dễ dàng tạo thành dạng phi tinh thể cũng được bao hàm trong sáng chế.

Ngoài ra, hợp chất mà chuyển hóa được trong cơ thể sống và biến đổi thành hợp chất (I) theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó, còn được gọi là tiền dược chất, cũng được bao hàm trong sáng chế.

Thêm vào đó, hợp chất (I) theo sáng chế có chất đồng phân quang học. Nghĩa là, khi hợp chất (I) theo sáng chế có nguyên tử cacbon bất đối xứng hoặc

nhóm sulfoxit, chất đồng phân lập thể có cấu hình R hoặc cấu hình S là có mặt. Ngoài ra, chất đồng phân hình học dạng cis hoặc trans có mặt dựa trên liên kết đôi không bão hòa. Mỗi chất đồng phân hoặc hợp chất được cấu thành từ chúng theo tỷ lệ bất kỳ cũng được bao hàm trong sáng chế. Khi một chất đồng phân quang học và/hoặc chất đồng phân lập thể của hợp chất (I) theo sáng chế tạo ra sự khác biệt cho tác dụng của phối tử trong cơ thể sống, chúng có thể được lựa chọn một cách tùy ý. Các chất đồng phân lập thể này có thể thu được bằng cách tổng hợp hợp chất (I) sử dụng hợp chất nguyên liệu thô có thể dung giải quang học hoặc nếu muốn, dung giải quang học hợp chất (I) tổng hợp được bằng cách sử dụng biện pháp tách hoặc dung giải quang học thông thường.

Các hợp chất được ưu tiên của hợp chất (I) theo sáng chế được thể hiện dưới đây.



hợp chất (I) theo sáng chế là tốt hơn là (T-1), trong đó:

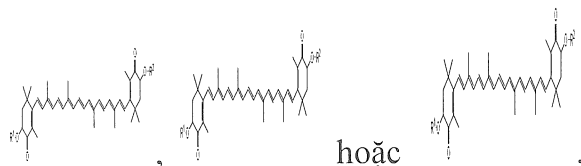
(X-1): X là nhóm cacbonyl hoặc nhóm metylen,

(R-1): ít nhất một trong số các gốc R^1 và R^2 là (a): -CO-A-B-D, (b): -CO-E-F hoặc (c): -CO-G, và gốc còn lại là (a), (b), (c) hoặc nguyên tử hydro (and gốc còn lại là (a): -Z-CO-A-B-U, (b): -CO-E-F, (c): -CO-G hoặc nguyên tử hydro),

(A-1): A là nhóm hóa trị hai thu được bằng cách kết hợp từ 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkylen C₁-C₁₀ trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α , (ii) nhóm alkenylen C₂-C₁₀ trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây, (iii) nhóm alkynylen C₂-C₁₀ trong đó nhóm alkynylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây, (iv) -NR³- trong đó R³ là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C₁-C₆, (c1) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây hoặc (d1) nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl, (v) nguyên tử oxy, (vi) nhóm cacbonyl, (vii) công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2, (viii) nhóm arylene C₆-C₁₀ hóa trị hai tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β được mô tả trên đây, (ix) nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai C₅-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α được mô tả trên đây, (x) nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây.

(B-1): B là -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NHCONH-, -N(CH₃)CONH-, -NHCON(CH₃)-, -N(CH₃)CON(CH₃)-, -N(C₂H₅)CONH-, -N(n-C₃H₇)CONH-, -N(i-C₃H₇)CONH-, -N(n-C₄H₉)CONH-, -N(n-C₆H₁₃)CONH-, -N(n-

C_4H_9)CON(CH₃)-, -N(Ph)CONH-, -NHCON(4-clophenyl)-,
 -NHCON(CH₂Phenyl)-, -N(i-C₃H₇)CON(4-Metoxyphenyl)-,
 -N(4-clophenyl)CON(4-Metoxyphenyl)- hoặc nhóm được chọn từ nhóm được
 mô tả dưới đây:



(D-1): D là nhóm hóa trị một thu được bằng cách kết hợp nhóm hóa trị hai bao gồm 10 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkylen C₁-C₁₀ trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α , (ii) nhóm alkenylen C₂-C₁₀ trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α , (iii) nhóm alkynylen C₂-C₁₀ trong đó nhóm alkynylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α , (iv) nhóm có công thức -N(R^{a3})- trong đó R^{a3} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C₁-C₆, (c1) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc (d1) nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β trong gốc aryl, (v) nguyên tử oxy, (vi) nhóm cacbonyl, (viib) nhóm có công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 đến 2, (viii) nhóm arylen C₆-C₁₀ hóa trị hai tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β , (ix) nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai C₅-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α , (x) nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ (s) và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử

nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ; với nhóm hóa trị một được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl C_1-C_6 trong đó nhóm alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α , (xv) nhóm halogenoalkyl C_1-C_6 trong đó nhóm alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α , (xvi) nhóm xycloalkyl C_3-C_{10} , (xvii) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β , (xviii) nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ , (xix) nhóm có công thức $-N(R^{a1})(R^{a2})$ trong đó R^{a1} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β trong gốc aryl và R^{a2} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl C_1-C_6 , (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho.

D có thể tạo thành, cùng với $-NR^5-$ trong B, nhân dị vòng chứa nguyên tử nitơ,

(E-1): E là nhóm hóa trị hai thu được bằng cách kết hợp 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α , (ii) nhóm alkenylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α , (iii) nhóm alkynylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkynylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α , (iv) $-N(R^3)-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy

ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β trong gốc aryl, (v) nguyên tử oxy, (vi) nhóm cacbonyl, (vii) nhóm có công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2, (viii) nhóm arylen C_6-C_{10} hóa trị hai tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β , (ix) nhóm hydrocarbon vòng bão hòa có hóa trị hai C_5-C_{10} tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α , (x) nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế $\gamma(s)$ và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ;

F là (xxiii) nhóm sulfo, và

(G-1): G là nhóm hóa trị một thu được bằng cách kết hợp nhóm hóa trị hai thu được bằng cách kết hợp 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α , (ii) nhóm alkenylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α , (iii) nhóm alkynylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkynylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α , (iv) nhóm có công thức $-N(R^{a3})-$ trong đó R^{a3} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β trong gốc aryl, (v) nguyên tử oxy, (vi) nhóm cacbonyl, (vii) nhóm có công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2, (viii) nhóm arylen

C₆-C₁₀ hóa trị hai tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β , (ix) nhóm hydrocacbon vòng bão hòa có hóa trị hai C₅-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế α , (x) nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ; với nhóm hóa trị một được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl C₁-C₆ trong đó nhóm alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có phần tử thế α , (xv) nhóm halogenoalkyl C₁-C₆ trong đó nhóm alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có phần tử thế α , (xvi) nhóm xycloalkyl C₃-C₁₀, (xvii) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β , (xviii) nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ , (xix) nhóm có công thức -N(R^{a1})(R^{a2}) trong đó R^{a1} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C₁-C₆, (c1) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc (d1) nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β trong gốc aryl và R^{a2} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl C₁-C₆, (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho.

Tốt hơn nữa là, hợp chất (I) theo sáng chế là (T-2), trong đó

(X-2): X là nhóm cacbonyl,

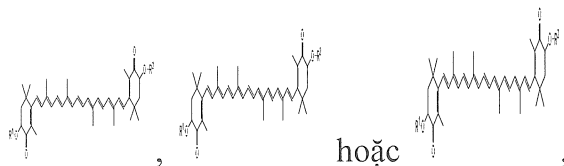
(R-1): ít nhất một trong số các gốc R¹ và R² là (a): -CO-A-B-D hoặc (b):

-CO-E-F, và gốc còn lại là (a): -CO-A-B-D, (b): -CO-E-F, (c): -CO-G hoặc nguyên tử hydro,

(A-2): A là nhóm hóa trị hai thu được bằng cách kết hợp từ 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) "nhóm alkylen C₁-C₁₀ trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có phần tử thế α ", (ii) "nhóm alkenylen C₂-C₁₀ trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có phần tử thế α được mô tả trên đây", (iv) "-NR³- trong đó R³ là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C₁-C₆, (c1) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây hoặc (d1) nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2", (viii) "nhóm arylen hóa trị hai C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β được mô tả trên đây", (x) "nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây" và (xi) "nhóm dị vòng hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây";

(B-1): B là -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NHCONH-, -N(CH₃)CONH-, -NHCON(CH₃)-, -N(CH₃)CON(CH₃)-, -N(C₂H₅)CONH-, -N(n-C₃H₇)CONH-, -N(i-C₃H₇)CONH-, -N(n-C₄H₉)CONH-, -N(n-C₆H₁₃)CONH-, -N(n-

$\text{C}_4\text{H}_9\text{CON}(\text{CH}_3)-$, $-\text{N}(\text{Ph})\text{CONH}-$, $-\text{NHCON}(4\text{-clophenyl})-$,
 $-\text{NHCON}(\text{CH}_2\text{Phenyl})-$, $-\text{N}(\text{i-C}_3\text{H}_7)\text{CON}(4\text{-Metoxyphenyl})-$, $-\text{N}(4\text{-clophenyl})\text{CON}(4\text{-Metoxyphenyl})-$ hoặc nhóm được mô tả dưới đây:



(D-2): D là nhóm hóa trị một thu được bằng cách kết hợp nhóm hóa trị hai bao gồm 10 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkylen $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α , (ii) nhóm alkenylen $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α , (iv) nhóm có công thức $-\text{NR}^{\text{a}3}-$ trong đó $\text{R}^{\text{a}3}$ là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$, (c1) nhóm aryl $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc (d1) nhóm alkyl $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6$ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β trong gốc aryl, (v) nguyên tử oxy, (vi) nhóm cacbonyl, (viiib) nhóm có công thức $-\text{S}(\text{O})_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 đến 2, (viii) nhóm arylen hóa trị hai $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β , (x) nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ , với nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) nguyên tử

hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "nhóm alkyl C1-C6", (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ", (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức $-N(R^{a1})(R^{a2})$ ", (xx) nhóm hydroxy, với điều kiện khi nhóm hydroxy hiện diện gắn vào nguyên tử cacbon, nguyên tử cacbon không phải là nguyên tử cacbon không bão hòa, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho(ở đầu tận cùng của nhóm hóa trị hai được thể hiện trong $-A(A-2)-B(B-1)-$) nêu trên,

(E-2): E là nhóm hóa trị hai thu được bằng cách kết hợp từ 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) "nhóm alkylen C₁-C₁₀ trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có phần tử thế α ", (ii) "nhóm alkenylen C₂-C₁₀ trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có phần tử thế α được mô tả trên đây", (iv) " $-NR^3-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C₁-C₆, (c1) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc (d1) nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl", (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2", (viii) "nhóm arylene hóa trị hai C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β được mô tả trên đây", (x) "nhóm heteroarylen hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây" và (xi) "nhóm dị vòng hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa chứa 1 đến 3

nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây";

F là (xxiii) nhóm sulfo, và

(G-2): G là nhóm hóa trị một thu được bằng cách kết hợp nhóm hóa trị hai bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) "nhóm alkylen C_1-C_{10} ", (ii) "nhóm alkenylen C_2-C_{10} ", (iv) "công thức $-NR^3-$ " (v) "nguyên tử oxy", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức $-S(O)_n-$ " (viii) "nhóm arylen hóa trị hai C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 4 phần tử thế β " và (xi) "nhóm dị vòng hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân bão hòa chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ", với (xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "nhóm alkyl C_1-C_6 ", (xvii) nhóm aryl được mô tả trong " C_6-C_{10} nhóm aryl tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây", (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây", (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức $-N(R^{a1})(R^{a2})$ ", (xx) nhóm hydroxy, (xxi) nhóm formyl, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho.

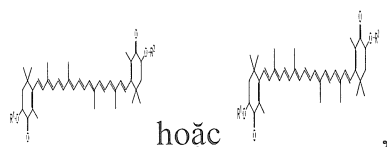
Tốt hơn nữa là, hợp chất (I) theo sáng chế là (T-3), trong đó

(X-2): X là nhóm cacbonyl,

(R-2): ít nhất một trong số các gốc R^1 và R^2 là (a): -CO-A-B-D, hoặc (b): -CO-E-F, và gốc còn lại là (a): -CO-A-B-D, (b): -CO-E-F hoặc nguyên tử hydro,

(A-3); A là nhóm hóa trị hai thu được bằng cách kết hợp 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) “nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α ”, (ii) “nhóm alkenylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây” và (iv) “-NR³- trong đó R³ là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây”, hoặc (d1) “nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl”, (v) “nguyên tử oxy”, (vi) “nhóm cacbonyl”, (vii) “công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2” và (xi) “nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây”.

(B-2): B là -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NHCONH-, -N(CH₃)CONH-, -NHCON(CH₃)-, -N(CH₃)CON(CH₃)-, -N(C₂H₅)CONH-, -N(n-C₃H₇)CONH-, -N(i-C₃H₇)CONH-, -N(n-C₄H₉)CONH-, -N(n-C₆H₁₃)CONH-, -N(n-C₄H₉)CON(CH₃)- hoặc nhóm được mô tả dưới đây:



(D-3): D là nhóm hóa trị một thu được bằng cách kết hợp nhóm hóa trị hai bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α , (ii) nhóm alkenylen C_2-C_{10} trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α , (iv) nhóm có công thức $-NR^{a3}-$ trong đó R^{a3} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế trong gốc aryl, (v) nguyên tử oxy, (vi) nhóm cacbonyl, (viiib) nhóm có công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 đến 2 và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ , với nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) nguyên tử hydro, (xiv) nhóm alkyl được mô tả trong "nhóm alkyl C_1-C_6 ", (xviii) nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ " (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức $-N(Ra1)(Ra2)-$ ", (xx) nhóm hydroxy, với điều kiện khi nhóm hydroxy hiện diện gắn vào nguyên tử cacbon, nguyên tử cacbon không phải là nguyên tử cacbon không bão hòa, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho (ở đầu tận cùng của nhóm hóa trị hai được cấu thành theo cách tương tự với A(A-3) và B(B-2)) nêu trên,

(E-3); E là nhóm hóa trị hai thu được bằng cách kết hợp 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) “nhóm alkylen C₁-C₁₀ trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α ”, (ii) “nhóm alkenylen C₂-C₁₀ trong đó nhóm alkenylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và tùy ý có (các) phần tử thế α được mô tả trên đây” và (iv) “-NR³- trong đó R³ là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C₁-C₆, (c1) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây”, hoặc (d1) “nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl”, (v) “nguyên tử oxy”, (vi) “nhóm cacbonyl”, (viiia) “công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2” và (xi) “nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây”, và

F là (xxiii) nhóm sulfo.

Còn tốt hơn nữa là, hợp chất (I) theo sáng chế là (T-4), trong đó

(X-2): X là nhóm cacbonyl,

(R-3): R¹ và R² là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm là (a): -CO-A-B-D hoặc (b): -CO-E-F,

(A-4): A là nhóm hóa trị hai thu được bằng cách kết hợp 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) “nhóm alkylen C₁-C₁₀

trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α ”, (iv) $-NR^3-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây” hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế được mô tả trên đây β trong gốc aryl”, (v) “nguyên tử oxy”, (vi) “nhóm cacbonyl”, (vii) “công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2 và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây”.

(B-3): B là $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-NHCONH-$, $-N(CH_3)CONH-$, $-NHCON(CH_3)-$, $-N(C_2H_5)CONH-$, $-N(n-C_3H_7)CONH-$ hoặc $-N(i-C_3H_7)CONH-$,

(D-4): D là nhóm hóa trị một thu được bằng cách kết hợp nhóm hóa trị hai bao gồm 0 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có phần tử thế α , (iv) nhóm có công thức $-N(R^{a3})-$ trong đó R^{a3} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β trong gốc aryl, (v) nguyên tử oxy, (vi) nhóm cacbonyl, (vii) nhóm có công thức $-S(O)_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 đến 2 và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ , with nhóm được chọn từ nhóm bao gồm (xiii) nguyên tử hydro, (xviii)

nhóm heteroaryl được mô tả trong "nhóm heteroaryl có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ ", (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức $-N(R^{a1})(R^{a2})$ ", (xx) nhóm hydroxy, với điều kiện khi nhóm hydroxy hiện diện gắn vào nguyên tử cacbon, nguyên tử cacbon không phải là nguyên tử cacbon không bão hòa, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho (ở đầu tận cùng của nhóm hóa trị hai được thể hiện trong $-A(A-4)-B(B-3)-$) nêu trên, và

F là (xxiii) nhóm sulfo.

Tốt nhất là, hợp chất (I) theo sáng chế là (T-5), trong đó

(X-2): X là nhóm cacbonyl,

(R-4): R^1 và R^2 là giống nhau và mỗi nhóm là (a): $-\text{CO}-A-B-D$ hoặc (b): $-\text{CO}-E-F$,

(A-5): A là nhóm hóa trị hai thu được bằng cách kết hợp 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) "nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α ", (iv) $-\text{NR}^3-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây" hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế được mô tả trên đây β trong gốc aryl", (vi) "nhóm cacbonyl", (vii) "công thức $-\text{S}(\text{O})_n-$ trong đó n là số nguyên bằng 0 hoặc 2 và

(xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây”.

(B-4): B là -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NHCONH-, -N(CH₃)CONH-,
-NHCON(CH₃)- hoặc -N(C₂H₅)CONH-,

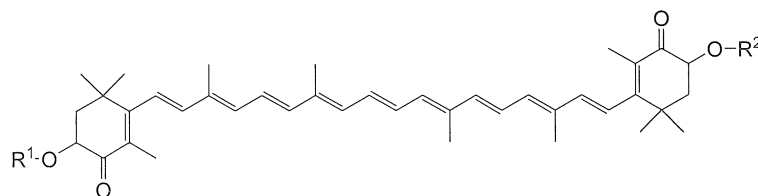
(D-5): D là nhóm hóa trị một thu được bằng cách kết hợp nhóm hóa trị hai bao gồm từ 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkylen C₁-C₁₀ trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α , (iv) nhóm có công thức -N(R^{a3})- trong đó R^{a3} là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C₁-C₆, (c1) nhóm aryl C₆-C₁₀ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây hoặc (d1) nhóm alkyl C₆-C₁₀ aryl-C₁-C₆ tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây trong gốc aryl, (vi) nhóm cacbonyl, (viib) nhóm có công thức -S(O)_n- trong đó n là số nguyên bằng 0 đến 2 và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây, với nhóm được chọn từ (xiii) nguyên tử hydro, (xix) nhóm amino được mô tả trong "nhóm có công thức -N(R^{a1})(R^{a2})", (xx) nhóm hydroxy, với điều kiện khi nhóm hydroxy hiện diện gắn vào nguyên tử cacbon, nguyên tử cacbon không phải là nguyên tử cacbon không bão hòa, (xxii) nhóm cacboxy, (xxiii) nhóm sulfo và (xxiv) nhóm phospho (ở đầu tận cùng của nhóm hóa trị hai được thể hiện trong -A(A-5)-B(B-4)-) nêu trên,

(E-5): E là nhóm hóa trị hai thu được bằng cách kết hợp 1 đến 6 nhóm thuộc một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm bao gồm (i) “nhóm alkylen C_1-C_{10} trong đó nhóm alkylen này là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tùy ý bao gồm gốc alkylen vòng trong mạch và tùy ý có (các) phần tử thế α ”, (iv) $-NR^3-$ trong đó R^3 là (a1) nguyên tử hydro, (b1) nhóm alkyl C_1-C_6 , (c1) nhóm aryl C_6-C_{10} tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế β được mô tả trên đây” hoặc (d1) nhóm alkyl C_6-C_{10} aryl- C_1-C_6 tùy ý có 1 đến 5 phần tử thế được mô tả trên đây β trong gốc aryl”, (vi) “nhóm cacbonyl”, và (xi) nhóm dị vòng bão hòa hóa trị hai và có 5 đến 7 nguyên tử nhân chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh và tùy ý có 1 đến 2 phần tử thế γ được mô tả trên đây”, và

F là (xxiii) nhóm sulfo.

Các hợp chất cụ thể được ưu tiên được thể hiện trong nhóm (A) đến (C) sau.

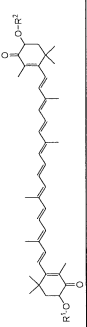
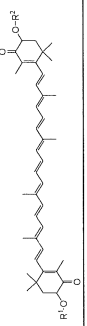
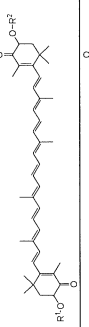
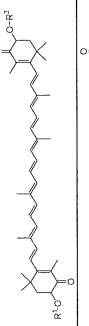
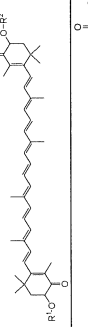
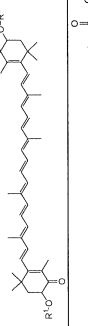
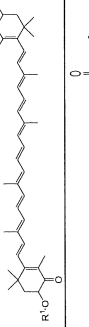
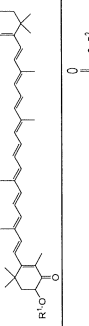
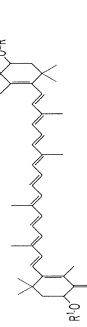
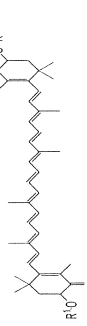
(A) hợp chất có công thức được mô tả dưới đây trong đó R^1 và R^2 được thể hiện trong các bảng từ Bảng 1 đến 30.



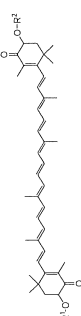
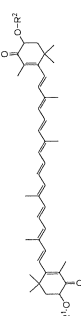
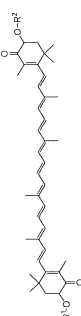
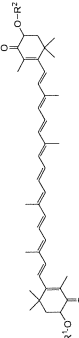
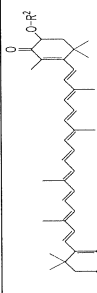
Bảng 1

Hợp chất ví dụ số	R ¹	R ²
1-1	-COCH ₂ -S-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -S-CH ₂ -COOH
1-2	-COCH ₂ -S(O)-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -S(O)-CH ₂ -COOH
1-3	-COCH ₂ -S(O) ₂ -CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -S(O) ₂ -CH ₂ -COOH
1-4	-COCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH
1-5	-COCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -COOH
1-6	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH
1-7	-COCH(CH ₃)-S-CH(CH ₃)-COOH	-COCH(CH ₃)-S-CH(CH ₃)-COOH
1-8	-COCH(NH ₂)CH ₂ -S-CH ₂ -COOH	-COCH(NH ₂)CH ₂ -S-CH ₂ -COOH
1-9	-COCH(COOH)-S-CH ₂ -COOH	-COCH(COOH)-S-CH ₂ -COOH
1-10	-COCH ₂ OCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ OCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH
1-11	-COCH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH
1-12	-COCH ₂ -S-CH ₂ CH=CHCH ₂ -S-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -S-CH ₂ CH=CHCH ₂ -S-CH ₂ -COOH
1-13	-COCH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -CONHCH ₂ CH ₃	-COCH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -CONHCH ₂ CH ₃
1-14	-COCH ₂ -S-CH ₂ -CHO	-COCH ₂ -S-CH ₂ -CHO
1-15	-COCH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -NH ₂	-COCH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -NH ₂

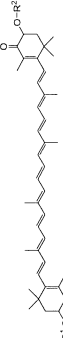
Bảng 2

1-16			
1-17			
1-18			
1-19			
1-20			
1-21	-COCH ₂ -S-CH ₂ -COOH		H
1-22	-COCH ₂ -S(O)-CH ₂ -COOH		H
1-23	-COCH ₂ -S(O) ₂ -CH ₂ -COOH		H
1-24	-COCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH		H
1-25	-COCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -COOH		H
1-26	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH		H
1-27	-COCH(CH ₃)-S-CH(CH ₃)-COOH		H
1-28	-COCH(NH ₂)CH ₂ -S-CH ₂ -COOH		H
1-29	-COCH(COOH)-S-CH ₂ -COOH		H
1-30	-COCH ₂ OCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH		H
1-31	-COCH ₂ NHCH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -COOH		H
1-32	-COCH ₂ -S-CH ₂ CH=CHCH ₂ -S-CH ₂ -COOH		H

Bảng 3

1-33	-COCH ₂ CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -CONHCH ₂ CH ₃	H
1-34	-COCH ₂ -S-CH ₂ -CHO	H
1-35	-COCH ₂ -S-CH ₂ CH(COOH)-NH ₂	-COCH ₂ -S-CH ₂ CH(COOH)-NH ₂
1-36		H
1-37		H
1-38		H
1-39		H
1-40		H
1-41	-COCH ₂ -S-CH ₂ -COOH	-COCH ₃
1-42	-COCH ₂ -S(O)-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ COOH
1-43	-COCH ₂ -S(O) ₂ -CH ₂ -COOH	-COCH ₂ NHCOCH ₃
1-44	-COCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ NHCO ₂ t-Bu ^t
1-45	-COCH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ NH ₂
1-46	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ COOH
1-47	-COCH(CH ₃)-S-CH(CH ₃)-COOH	-COCH ₂ Ph
1-48	-COCH(NH ₂)CH ₂ -S-CH ₂ -COOCH ₂ CH ₃	-COCH(NH ₂)CH ₂ -S-CH ₂ -COOCH ₂ CH ₃
1-49	-COCH ₂ NHCH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ COOH

Bảng 4

1-50		-COCH ₂ CH ₂ COOH
1-51		-COCH ₂ CH ₂ COOH
1-52		
1-53		-COCH ₂ -NH ₂
1-54	-COCH ₂ -NHCONH ₂	-COCH ₂ -NHCONH ₂
1-55	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH ₂	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH ₂
1-56	-COCH ₂ -NHCONHCH ₃	-COCH ₂ -NHCONHCH ₃
1-57	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH ₂	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH ₂
1-58	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONHCH ₂ CH ₂ CH ₃
1-59	-COCH ₂ -NHCONHCH ₂ -c-Hexyl	-COCH ₂ -NHCONHCH ₂ -c-Hexyl
1-60	-COCH ₂ -NHCONHNH ₂	-COCH ₂ -NHCONHNH ₂
1-61	-COCH ₂ -NHCONHOH	-COCH ₂ -NHCONHOH
1-62	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOBu ^t
1-63	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH
1-64	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOBu ^t
1-65	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH
1-66	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOBu ^t

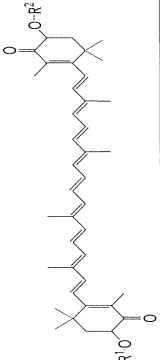
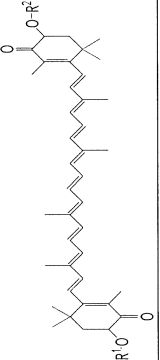
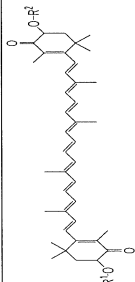
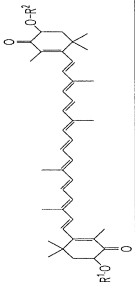
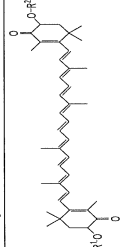
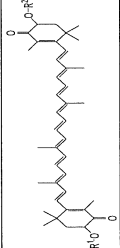
Bảng 5

1-67	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH
1-68	-COCH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOCH ₂ CH ₃	-COCH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOCH ₂ CH ₃
1-69	-COCH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH
1-70	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOBu ^t
1-71	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH
1-72	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt
1-73	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOBu ^t
1-74	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH
1-75	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOCH ₃	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOCH ₃
1-76	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH
1-77	-COCH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmethyl)-COOCH ₃	-COCH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmethyl)-COOCH ₃
1-78	-COCH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmethyl)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmethyl)-COOH
1-79	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-CONH ₂	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-CONH ₂
1-80	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOH

Bảng 6

1-81	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOCH ₂ CH ₃	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOCH ₂ CH ₃
1-82	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOH
1-83	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOBu ^t
1-84	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOH
1-85	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOBu ^t
1-86	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOH
1-87	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ t-Bu)-COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ t-Bu)-COOBu ^t
1-88	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH
1-89	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH
1-90	-COCH ₂ -NHCONH-CH[CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂]-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH[CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂]-COOH
1-91	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t
1-92	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOH)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOH)-COOH
1-93	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t

Bảng 7

1-94	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-COOH
1-95	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SM _e)-COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SM _e)-COOBu ^t
1-96	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SM _e)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SM _e)-COOH
1-97	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOBu ^t
1-98	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOH
1-99		
1-100		
1-101		
1-102	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOBu ^t
1-103	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH
1-104	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOBu ^t
1-105	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH
1-106	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOBu ^t
1-107	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH

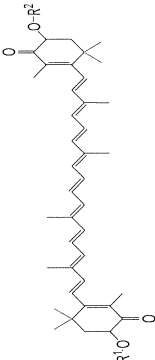
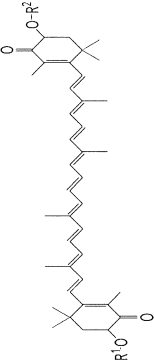
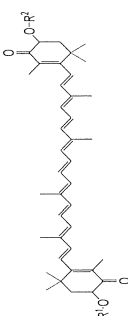
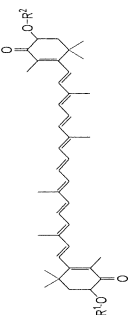
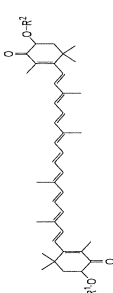
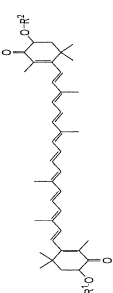
Bảng 8

1-108	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOBu ^t
1-109	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH
1-110	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOBu ^t
1-111	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH
1-112	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt
1-113	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOBu ^t
1-114	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH
1-115	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOBu ^t
1-116	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH
1-117	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmetyl)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmetyl)-COOBu ^t
1-118	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmetyl)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmetyl)-COOH
1-119	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t

Bảng 9

1-120	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOH
1-121	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t
1-122	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOH
1-123	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOBu ^t
1-124	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOH
1-125	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-CONH ₂	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-CONH ₂
1-126	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOH
1-127	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ t-Bu)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ t-Bu)-COOBu ^t
1-128	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH
1-129	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH
1-130	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂)-COOH
1-131	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t

Bảng 10

1-132	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOH)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOH)-COOH
1-133	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t
1-134	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-COOH
1-135	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SMe)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SMe)-COOBu ^t
1-136	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SMe)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SMe)-COOH
1-137	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOBu ^t
1-138	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOH
1-139		
1-140		
1-141		
1-142	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOBu ^t
1-143	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH
1-144	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOBu ^t

Bảng 11

1-145	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH
1-146	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOBu ^t
1-147	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH
1-148	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOBu ^t
1-149	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH
1-150	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOBu ^t
1-151	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH
1-152	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt
1-153	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOBu ^t
1-154	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH
1-155	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOBu ^t
1-156	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH

Bảng 12

1-157	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmetyl)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmetyl)-COOBu ^t
1-158	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmetyl)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmetyl)-COOH
1-159	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t
1-160	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOH
1-161	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t
1-162	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOH
1-163	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOBu ^t
1-164	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOH
1-165	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOBu ^t
1-166	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOH
1-167	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ t-Bu)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ t-Bu)-COOBu ^t

Bảng 13

1-168	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH
1-169	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH
1-170	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂)-COOH
1-171	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t
1-172	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOH)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOH)-COOH
1-173	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t
1-174	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-COOH
1-175	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SM _e)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SM _e)-COOBu ^t
1-176	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SM _e)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SM _e)-COOH
1-177	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SBu)-COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SBu)-COOBu ^t
1-178	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOH

Bảng 14

1-179		
1-180		
1-181		
1-182		-COCH ₃
1-183		-COCH ₂ CH ₂ COOH
1-184	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t
1-185	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOH
1-186	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t
1-187	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH
1-188	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t
1-189	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOH
1-190	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t
1-191	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH
1-192	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t
1-193	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOH

Bảng 15

1-194	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t
1-195	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH
1-196	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ SCCH ₃)-COOH
1-197	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CONHCH ₃	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃)-CONHCH ₃
1-198	-COCH ₂ -NHCONH ₂	H
1-199	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH ₂	H
1-200	-COCH ₂ -NHCONHCH ₃	H
1-201	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH ₂	H
1-202	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONHCH ₂ CH ₂ CH ₃	H
1-203	-COCH ₂ -NHCONHCH ₂ -c-Hexyl	H
1-204	-COCH ₂ -NHCONHNH ₂	H
1-205	-COCH ₂ -NHCONHOH	H
1-206	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOBu ^t	H
1-207	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH	H
1-208	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOBu ^t	H
1-209	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH	H
1-210	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOBu ^t	H

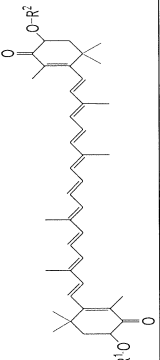
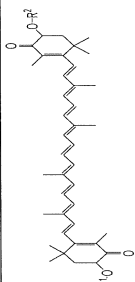
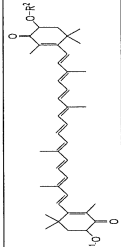
Bảng 16

1-211	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH	H
1-212	-COCH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOBu ^t	H
1-213	-COCH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH	H
1-214	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOBu ^t	H
1-215	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH	H
1-216	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt	H
1-217	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOBu ^t	H
1-218	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH	H
1-219	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOBu ^t	H
1-220	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH	H
1-221	-COCH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmethyl)-COOBu ^t	H
1-222	-COCH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmethyl)-COOH	H
1-223	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t	H
1-224	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOH	H
1-225	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t	H

Bảng 17

1-226	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOH	H
1-227	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOBu ^t	H
1-228	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOH	H
1-229	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOBu ^t	H
1-230	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOH	H
1-231	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ t-Bu)-COOBu ^t	H
1-232	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH	H
1-233	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	H
1-234	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂)-COOH	H
1-235	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t	H
1-236	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOH)-COOH	H
1-237	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t	H
1-238	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-COOH	H
1-239	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SM _e)-COOBu ^t	H

Bảng 18

1-240	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SM _e)-COOH	H
1-241	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOBu ^t	H
1-242	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOH	H
1-243		H
1-244		H
1-245		H
1-246	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOBu ^t	H
1-247	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH	H
1-248	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOBu ^t	H
1-249	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH	H
1-250	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOBu ^t	H
1-251	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH	H
1-252	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOBu ^t	H
1-253	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH	H

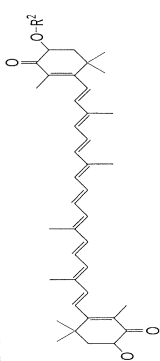
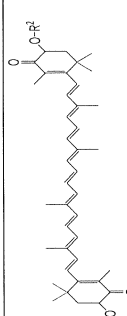
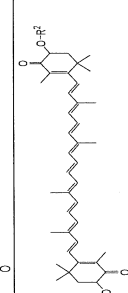
Bảng 19

1-254	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOBu ^t	H
1-255	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH	H
1-256	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt	H
1-257	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOBu ^t	H
1-258	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH	H
1-259	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOBu ^t	H
1-260	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH	H
1-261	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmetyl)-COOBu ^t	H
1-262	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmetyl)-COOH	H
1-263	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t	H
1-264	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOH	H
1-265	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t	H

Bảng 20

1-266	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOH	H
1-267	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOBu ^t	H
1-268	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOH	H
1-269	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOBu ^t	H
1-270	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOH	H
1-271	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ t-Bu)-COOBu ^t	H
1-272	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH	H
1-273	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	H
1-274	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂)-COOH	H
1-275	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t	H
1-276	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOH)-COOH	H
1-277	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t	H

Bảng 21

1-278	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-COOH	H
1-279	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SMe)-COOBu ^t	H
1-280	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SMe)-COOH	H
1-281	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOBu ^t	H
1-282	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOH	H
1-283		H
1-284		H
1-285		H
1-286	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOBu ^t	H
1-287	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH	H
1-288	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOBu ^t	H
1-289	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH	H

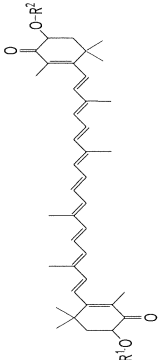
Bảng 22

1-290	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOBu ^t	H
1-291	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH	H
1-292	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOBu ^t	H
1-293	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH	H
1-294	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOBu ^t	H
1-295	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH	H
1-296	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt	H
1-297	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOBu ^t	H
1-298	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH	H
1-299	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOBu ^t	H
1-300	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH	H
1-301	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmethyl)-COOBu ^t	H

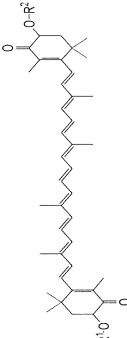
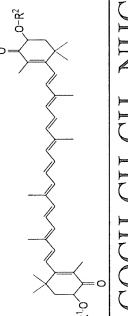
Bảng 23

1-302	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(4-hydroxyphenylmethyl)-COOH	H
1-303	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t	H
1-304	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-COOH	H
1-305	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOBu ^t	H
1-306	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-COOH	H
1-307	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOBu ^t	H
1-308	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ OH)-COOH	H
1-309	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOBu ^t	H
1-310	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH(CH ₃)OH)-COOH	H
1-311	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCO ₂ t-Bu)-COOBu ^t	H
1-312	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH	H

Bảng 24

1-313	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	H
1-314	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂)-COOH	H
1-315	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t	H
1-316	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ COOH)-COOH	H
1-317	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOBu ^t)-COOBu ^t	H
1-318	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-COOH	H
1-319	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SMe)-COOBu ^t	H
1-320	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SMe)-COOH	H
1-321	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOBu ^t	H
1-322	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-COOH	H
1-323		H

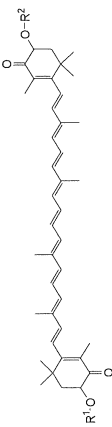
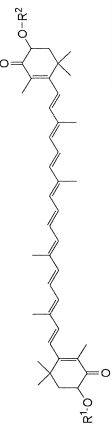
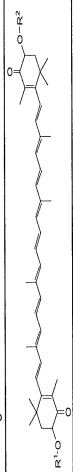
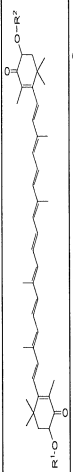
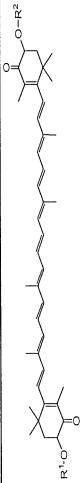
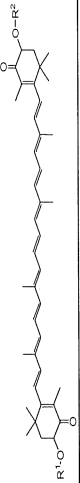
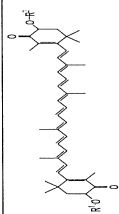
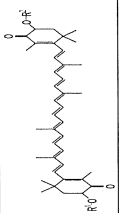
Bảng 25

1-324		H
1-325		H
1-326	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SMe)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH
1-327	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ SMe)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ SMe)-COOH
1-328	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	H
1-329	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOH	H
1-330	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	H
1-331	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	H
1-332	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	H
1-333	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOH	H
1-334	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	H
1-335	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	H
1-336	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	H
1-337	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOH	H
1-338	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOBu ^t	H

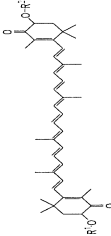
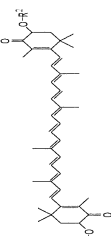
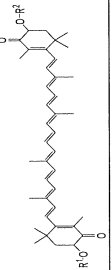
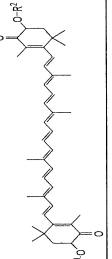
Bảng 26

1-339	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	H
1-340	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ OH
1-341	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₃
1-342	-COCH ₂ -NHCON(CH ₃)-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -NHCON(CH ₃)-CH ₂ -COOH
1-343	-COCH ₂ -N(CH ₃)CONH-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -N(CH ₃)CONH-CH ₂ -COOH
1-344	-COCH(CH ₃)-NHCONH-CH ₂ -COOH	-COCH(CH ₃)-NHCONH-CH ₂ -COOH
1-345	-COCH(CH ₂ CH ₂ SCH ₃)-NHCONH-CH ₂ -COOH	-COCH(CH ₂ CH ₂ SCH ₃)-NHCONH-CH ₂ -COOH
1-346	-COCH(CH ₃)-NHCONH-CH(i-Bu)-COOH	-COCH(CH ₃)-NHCONH-CH(i-Bu)-COOH
1-347	-COCH(4-Aminobutyl)-NHCONH-CH(4-Aminobutyl)-COOH	-COCH(4-Aminobutyl)-NHCONH-CH(4-Aminobutyl)-COOH
1-348	-COCH ₂ CH ₂ -NHCON(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCON(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH
1-349	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₂ Ph
1-350	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ NHCO(p-NH ₂ Ph)	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ NHCO(p-NH ₂ Ph)
1-351	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ NHCO(o-COOHPh)	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ NHCO(o-COOHPh)

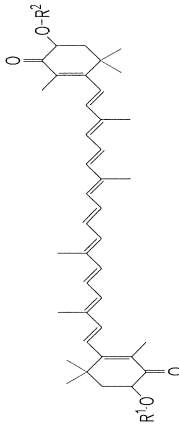
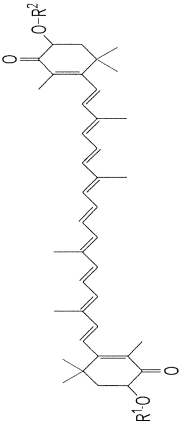
Bảng 27

1-352	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -NHCOCH ₂ Ph	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -NHCOCH ₂ Ph
1-353	-COCH ₂ -NHCONH-(CH ₂) ₇ -COOEt	-COCH ₂ -NHCONH-(CH ₂) ₇ -COOEt
1-354	-COCH ₂ -NHCONH-(CH ₂) ₇ -COOH	-COCH ₂ -NHCONH-(CH ₂) ₇ -COOH
1-355	-COCH ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₆ NHCONH-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₆ NHCONH-CH ₂ -COOH
1-356	-CONH-CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ NHCONHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(Ph)	-CONH-CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ NHCONHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(Ph)
1-357	-COCH ₂ -NHCONH-(CH ₂) ₃ -CONH-(3-Pyridyl)	-COCH ₂ -NHCONH-(CH ₂) ₃ -CONH-(3-Pyridyl)
1-358	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -NHCOCH ₂ COCH ₂ COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -NHCOCH ₂ COCH ₂ COOH
1-359	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -OH	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -OH
1-360	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OH	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OH
1-361	-CONH-CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOH)NHCONHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(Ph)	-CONH-CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ C(COOH)NHCONHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(Ph)
1-362		
1-363		
1-364		
1-365		

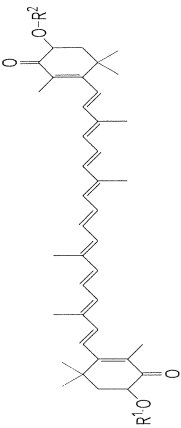
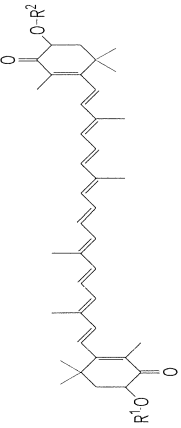
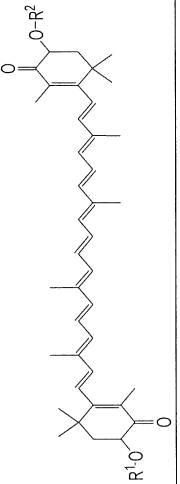
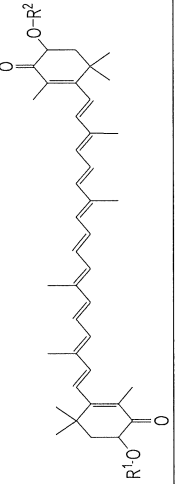
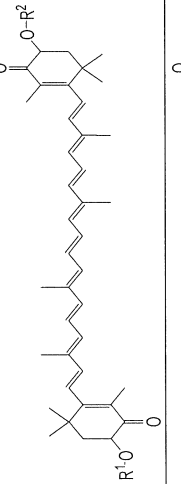
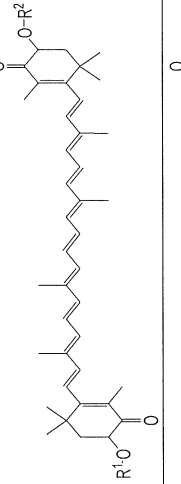
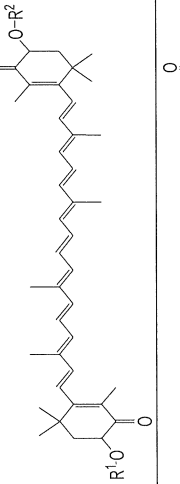
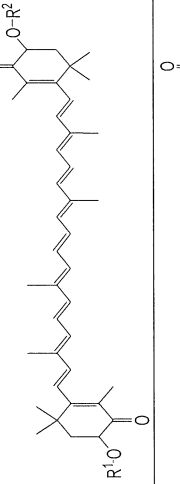
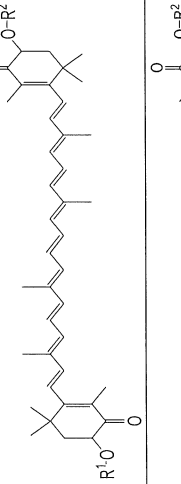
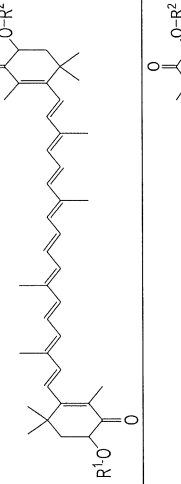
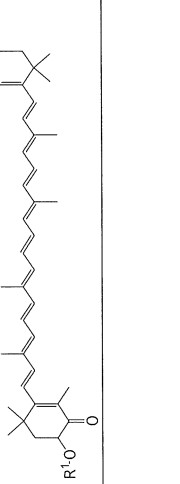
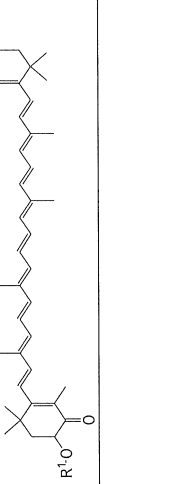
Bảng 28

1-366			
1-367			
1-368	-COCH(CH ₃)-NHCOImidazol-1-yl	-COCH(CH ₃)-NHCOImidazol-1-yl	
1-369	-COCH ₂ -NHCOImidazol-1-yl	-COCH ₂ -NHCOImidazol-1-yl	H
1-370	-COCH ₂ CH ₂ -NHCOImidazol-1-yl	-COCH ₂ CH ₂ -NHCOImidazol-1-yl	H
1-371	-COCH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH	-COCH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH	
1-372	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	
1-373	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	
1-374	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-COOH	
1-375	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-COOH	
1-376	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NHCOCH ₃)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NHCOCH ₃)-COOH	
1-377	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NHCOCH ₃)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NHCOCH ₃)-COOH	
1-378	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -COOH	

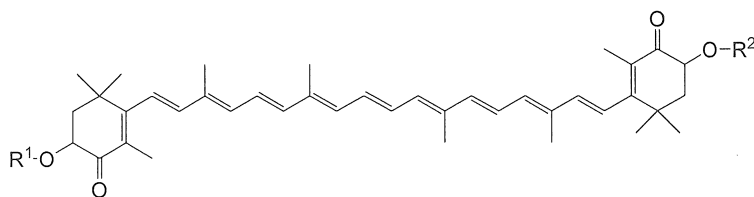
Bảng 29

1-379	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -COOH
1-380	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -COOH
1-381	-COCH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH
1-382	-COCH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -COOH
1-383	-COCH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -COOH
1-384	-COCH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH(i-Bu)CH ₂ -COOH
1-385	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ C(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ C(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)CH ₂ -COOH
1-386	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ C(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ C(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)CH ₂ -COOH
1-387	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ C(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ C(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)CH ₂ -COOH
1-388	-COCH ₂ C(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)CH ₂ -NHCONH-CH ₂ C(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)CH ₂ -COOH	-COCH ₂ C(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)CH ₂ -NHCONH-CH ₂ C(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)CH ₂ -COOH
1-389		

Bảng 30

1-390		
1-391		
1-392		
1-393		
1-394		
1-395		

(B) hợp chất có công thức được mô tả dưới đây trong đó R^1 và R^2 được thể hiện trong các bảng từ Bảng 31 đến 37.



Bảng 31

Hợp chất ví dụ số	R ¹	R ²
2-1	-COCH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-2	-COCH ₂ CH ₂ -CO-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ -CO-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-3	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-4	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-5	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-6	-CO(CH ₂) ₈ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO(CH ₂) ₈ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-7	-COCH ₂ CH(CH ₃)-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH(CH ₃)-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-8	-COCH=CH-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH=CH-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-9	-COC≡C-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COC≡C-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-10	-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-11	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-12	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-13	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-14	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -PO ₃ H	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -PO ₃ H

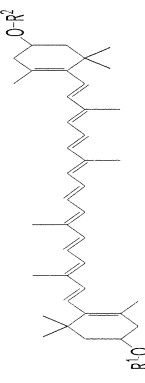
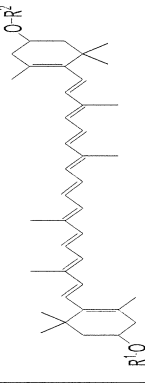
Bảng 32

2-15	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -NH-SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -NH-SO ₃ H
2-16	-COCH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-17	-COCH ₂ CH ₂ -CO-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-18	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-19	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-20	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-21	-CO(CH ₂) ₈ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-22	-COCH ₂ CH(CH ₃)-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-23	-COCH=CH-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-24	-COC≡C-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-25	-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-26	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-27	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-28	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-29	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -PO ₃ H	H

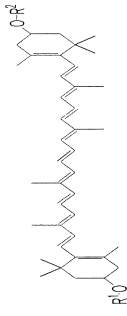
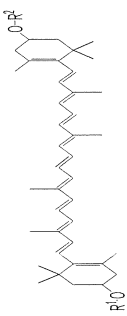
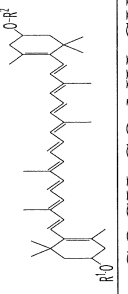
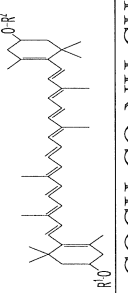
Bảng 33

2-30	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -NH-SO ₃ H	H
2-31	-CON(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-32	-COCH ₂ NH-SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ NH-SO ₃ H
2-33	-COCH ₂ CH ₂ NH-SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ NH-SO ₃ H
2-34	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH-SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ NH-SO ₃ H
2-35	-CONH-CH(CH ₃)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₃)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-36	-CONH-CH(i-Pr)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(i-Pr)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-37	-CONH-CH(s-Bu)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(s-Bu)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-38	-CONH-CH(i-Bu)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(i-Bu)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-39	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-40	-CONH-CH(CH ₂ Ph)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ Ph)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-41	-CONH-CH(4-hydroxyphenylmethyl)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(4-hydroxyphenylmethyl)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-42	-CONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H

Bảng 34

2-43	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-44	-CONH-CH(CH ₂ OH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ OH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-45	-CONH-CH(CH(CH ₃)OH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH(CH ₃)OH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-46	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-47	-CONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-48	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-49	-CONH-CH(CH ₂ COOH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ COOH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-50	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-51	-CONH-CH(CH ₂ SM _e)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ SM _e)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-52	-CONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-53		

Bảng 35

2-54			
2-55			
2-56	-COCH ₂ CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-57	-COCH ₂ -N(CH ₃)CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ -N(CH ₃)CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ -N(CH ₃)CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-58	-COCH(CH ₃)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH(CH ₃)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH(CH ₃)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-59	-CO-CH(i-Pr)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(i-Pr)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(i-Pr)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-60	-COCH(s-Bu)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH(s-Bu)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH(s-Bu)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-61	-CO-CH(i-Bu)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(i-Bu)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(i-Bu)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-62	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-63	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-C ₂ H ₅)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-C ₂ H ₅)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-C ₂ H ₅)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-64	-CO-CH(CH ₂ Ph)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(CH ₂ Ph)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(CH ₂ Ph)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-65	-COCH ₂ CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-66	-COCH ₂ -N(CH ₃)CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ -N(CH ₃)CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-67	-CO-CH(i-Pr)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(i-Pr)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H

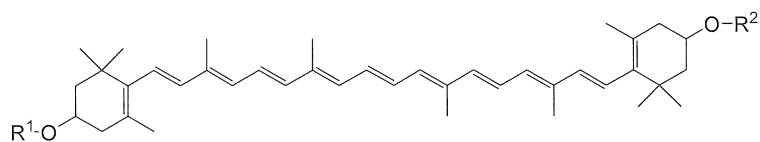
Bảng 36

2-68	-COCH(s-Bu)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-69	-CO-CH(i-Bu)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-70	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-71	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-C ₂ H ₅)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-72	-CO-CH(CH ₂ Ph)-NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-73	-CO-CH(i-Pr)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(i-Pr)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-74	-COCH(s-Bu)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH(s-Bu)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-75	-CO-CH(i-Bu)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(i-Bu)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-76	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-77	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-78	-CO-CH(CH ₂ Ph)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO-CH(CH ₂ Ph)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
2-79	-COCH ₂ CO-NH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-80	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H

Bảng 37

2-81	-CO-CH(i-Pr)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-82	-COCH(s-Bu)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-83	-CO-CH(i-Bu)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-84	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-85	-CO-CH(CH ₂ CH ₂ -S-C ₂ H ₅)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H
2-86	-CO-CH(CH ₂ Ph)-NHCONH-CH ₃ CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	H

(C) hợp chất có công thức được mô tả dưới đây trong đó R^1 và R^2 được thể hiện trong các bảng từ Bảng 38 đến 42.



Bảng 38

Hợp chất ví dụ số	R ¹	R ²
3-1	-COCH ₂ -S-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -S-CH ₂ -COOH
3-2	-COCH ₂ -S(O)-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -S(O)-CH ₂ -COOH
3-3	-COCH ₂ -S(O) ₂ -CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -S(O) ₂ -CH ₂ -COOH
3-4	-COCH ₂ -NHCONH ₂	-COCH ₂ -NHCONH ₂
3-5	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH ₂	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH ₂
3-6	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH ₂	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH ₂
3-7	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH
3-8	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH
3-9	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH
3-10	-COCH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH
3-11	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH
3-12	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt
3-13	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH
3-14	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH	-COCH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH
3-15	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH
3-16	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH

Bảng 39

3-17	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH
3-18	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH
3-19	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH
3-20	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt
3-21	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH
3-22	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH
3-23	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ -COOH
3-24	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₃)-COOH
3-25	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Pr)-COOH
3-26	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(s-Bu)-COOH
3-27	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(i-Bu)-COOH
3-28	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOEt

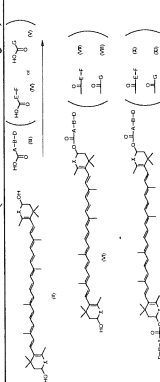
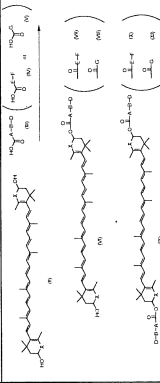
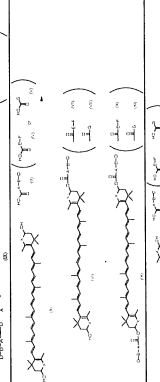
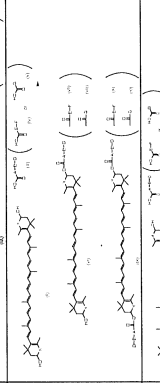
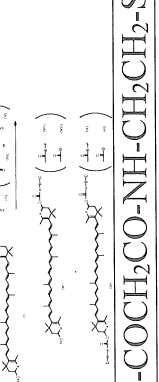
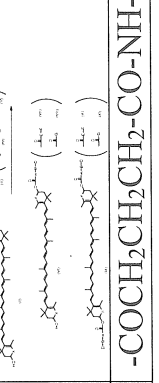
Bảng 40

3-29	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-COOH
3-30	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH(CH ₂ Ph)-COOH
3-31	-COCH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-32	-COCH ₂ CH ₂ -CO-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ -CO-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-33	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-34	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-35	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-36	-CO(CH ₂) ₈ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CO(CH ₂) ₈ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-37	-COCH ₂ CH(CH ₃)-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH(CH ₃)-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-38	-COCH=CH-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH=CH-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-39	-COC≡C-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COC≡C-CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-40	-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-41	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-42	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-43	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H

Bảng 41

3-44	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -PO ₃ H	-COCH ₂ -NHCONH-CH ₂ -PO ₃ H
3-45	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -NH-SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ -NHCONH-CH ₂ CH ₂ -NH-SO ₃ H
3-46	-CONH-CH(CH ₃)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₃)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-47	-CONH-CH(i-Pr)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(i-Pr)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-48	-CONH-CH(s-Bu)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(s-Bu)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-49	-CONH-CH(i-Bu)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(i-Bu)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-50	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-51	-CONH-CH(CH ₂ Ph)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ Ph)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-52	-CONH-CH(4-hydroxyphenylmetyl)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(4-hydroxyphenylmetyl)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-53	-CONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ CONH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-54	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ CONH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-55	-CONH-CH(CH ₂ OH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ OH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H

Bảng 42

3-56	-CONH-CH(CH(CH ₃)OH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH(CH ₃)OH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-57	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-58	-CONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-59	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(C=NH)NH ₂)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-60	-CONH-CH(CH ₂ COOH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ COOH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-61	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-62	-CONH-CH(CH ₂ SM _e)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ SM _e)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-63	-CONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-CONH-CH(CH ₂ S-Hexyl)-CONH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H
3-64		
3-65		
3-66		
3-67	-COCH ₂ CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H	-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -CO-NH-CH ₂ CH ₂ -SO ₃ H

Trong các bảng từ Bảng 1 đến 42 nêu trên, "Me" là nhóm metyl, "Et" là nhóm etyl, "i-Pr" là nhóm isopropyl, "i-Bu" là nhóm isobutyl, "s-Bu" là nhóm bậc hai-butyl, "t-Bu" và "Bu^t" là nhóm tert-butyl và "Ph" là nhóm phenyl.

Trong các bảng từ Bảng 1 đến 42 nêu trên, hợp chất (I) theo sáng chế là tốt hơn là hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-1, 1-2, 1-3, 1-35, 1-48, 1-51, 1-54, 1-57, 1-62, 1-63, 1-65, 1-67, 1-74, 1-76, 1-80, 1-82, 1-84, 1-86, 1-88, 1-89, 1-90, 1-100, 1-101, 1-102, 1-103, 1-129, 1-130, 1-132, 1-134, 1-140, 1-142, 1-143, 1-145, 1-147, 1-149, 1-151, 1-152, 1-153, 1-154, 1-160, 1-162, 1-164, 1-166, 1-169, 1-170, 1-172, 1-174, 1-185, 1-187, 1-189, 1-191, 1-193, 1-195, 1-196, 1-201, 1-206, 1-233, 1-365, 1-366, 1-367, 1-372, 1-373, 1-375, 1-378, 1-379, 1-380, 1-384, 1-385, 1-386, 1-387, 1-388, 1-390, 1-392, 1-394, 2-1, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-58, 2-62 hoặc 3-40,

và tốt hơn là hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-1, 1-2, 1-3, 1-54, 1-57, 1-62, 1-63, 1-65, 1-67, 1-74, 1-76, 1-80, 1-82, 1-84, 1-86, 1-88, 1-89, 1-90, 1-100, 1-101, 1-102, 1-103, 1-129, 1-130, 1-132, 1-134, 1-142, 1-143, 1-145, 1-154, 1-160, 1-162, 1-166, 1-169, 1-170, 1-172, 1-174, 1-185, 1-187, 1-189, 1-191, 1-193, 1-195, 1-196, 1-206, 1-365, 1-366, 1-367, 1-372, 1-373, 1-375, 1-378, 1-384, 1-385, 1-388, 1-390, 1-392, 1-394, 2-1, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-58 hoặc 2-62.

Còn tốt hơn nữa là, hợp chất (I) theo sáng chế là hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-1: Axit 4-{18-[4-cacboxymethylthioaxetoxyl-2,6,6-trimetyl-

3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmethylthioaxetic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-2: Axit (4-{18-[4-cacboxymetylsulfinylaxetoxy)-2,6,6-trimetyl-3-Oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmetylsulfinyl)axetic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-102: t—butyl este của axit 3-[2-(4-(18-{4-[3-(3-T-butoxycarbonylmetyl-ureido)propionyloxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl)etyl]-ureidoaxetic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-103: Axit 3-{2-[4-(18-{4-[3-(3-cacboxymetylureido)propionyloxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl]etyl}ureidoaxetic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 2-1: Axit 2-[3-(4-[18-[4-{3-(2-Sulfoetylaminocarbonyl)propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl)propionylamino]etansulfonic-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl)propionylamino]etansulfonic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 2-10: Axit 2-(3,5,5-Trimetyl-2-oxo-4-{3,7,12,16-tetrametyl-18-[2,6,6-trimetyl-3-oxo-4-(2-sulfoethylcarbamoyloxy)cyclohexa-1-enyl]octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}cyclohexa-3-enyloxycarbonylamino)etansulfonic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-62: T-butyl este của axit 3-[4-(18-{4-[3-T-butoxycarbonylmethylureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmethyl]-ureidoaxetic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-63: Axit 3-[4-(18-{4-(3-cacboxymethylureidoaxetoxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmethyl]ureidoaxetic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-365: 4-[18-(4-{imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetoxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este của axit imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-366: 4-[18-(4-{3-(imidazol-1-ylcarbonylamino)propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este của axit 3-(imidazol-1-ylcarbonylamino)propionic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-367: 4-[18-(4-{4-(imidazol-1-ylcarbonylamino)butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit 4-(imidazol-1-ylcarbonylamino)butyric,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 2-11: Axit 2-[3-{4-(18-[4-(3-[2-Sulfoetyl]ureidoaxetoxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl}-ureido]etansulfonic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 2-12: Axit 2-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-Sulfoetyl)ureido]propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl)-ureido]etansulfonic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 2-13: Axit 2-[3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-(2-sulfoetyl)ureido]butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl)-ureido]etansulfonic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 2-58: Axit 2-[3-(1-{4-(18-{4-[2-(3-(2-sulfoetyl)ureido)propionyloxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl)-ureido]etansulfonic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 2-62: Axit 2-[3-(1-{4-(18-{4-[2-(3-(2-sulfoetyl)ureido)-4-methylthiobutyryloxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}-3-methylthiopropyl)ureido]-etansulfonic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-185: Axit 3-{3-[4-(18-{4-[3-(2-cacboxyetyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl]-ureido}propionic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-187: Axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl}-ureido)butyric,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-193: Axit 3-[3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-(2-cacboxyetyl)ureido]butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl)ureido]propionic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-195: Axit 4-[3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-(3-cacboxypropyl)ureido]-butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl)ureido]butyric,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-65: Axit 2-{3-[4-(18-{4-[3-(1-cacboxyetyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonylmetyl]ureido}propionic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-76: Axit 3-phenyl-2-{3-[4-(18-{4-[3-(2-phenyl-1-cacboxyetyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonylmetyl]ureido}propionic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-74: Axit 4-methylthio-2-{3-[4-(18-{4-[3-(3-methylthio-1-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonylmetyl]ureido}butyric,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-88: Axit 6-amino-2-{3-[4-(18-{4-[3-(5-amino-1-cacboxypentyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonylmetyl]ureido}-hexanoic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-89: Axit 2-amino-6-{3-[4-(18-{4-[3-(5-amino-5-cacboxypentyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nona-

enyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmethylureido}-hexanoic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-375: Axit 2-amino-5-{3-[4-(18-{4-[3-(4-amino-4-carboxybutyl)-ureidoacetoxyl]-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmethylureido}-pentanoic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-90: Axit 5-guanidyl-2-{3-[4-(18-{4-[3-(1-carboxy-4-guanidyl-butyl)ureidoacetoxyl]-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmethylureido}pentanoic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-189: Axit 3-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-carboxyethyl)ureido]-propionyloxy}-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl}ethyl)ureido]propionic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-191: Axit 4-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(3-carboxypropyl)ureido]propionyloxy}-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl}ethyl)ureido]butyric,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-143: Axit 3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-cacboxymethylureido]butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}-propyl)ureido)axetic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-134: Axit 4-cacboxy-4-(3-<2-{4-[18-(4-{3-(3-[1,3-dicacboxypropyl]ureido)propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl>ureido)-butyric,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-132: Axit 3-cacboxy-3-(3-<2-{4-[18-(4-{3-(3-[1,2-dicacboxyetyl]ureido)propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl>ureido)-propionic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-129: Axit 2-amino-6-(3-<2-{4-[18-(4-{3-(3-[5-amino-5-cacboxy-pentyl]ureido)propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl>ureido)hexanoic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-174: Axit 4-cacboxy-4-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3-[1,3-dicacboxypropyl]ureido)butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-

oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl>ureido)-butyric,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-172: Axit 3-cacboxy-3-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3-[1,2-dicacboxyetyl]ureido)butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl>ureido)-propionic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-169: Axit 2-amino-6-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3-[5-amino-5-cacboxy-pentyl]ureido)butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl>ureido)-hexanoic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-373: Axit 2-amino-5-(3-<2-{4-[18-(4-{3-(3-[4-amino-4-cacboxy-butyl]ureido)propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl>ureido)pentanoic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-372: Axit 2-amino-5-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3-[4-amino-4-cacboxy-butyl]ureido)butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-

nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl>ureido)-
pentanoic,

Muối 2Na của hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-187: muối
dinatri của axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-tri-
metyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,-
15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl}-
ureido)butyric,

muối dilysin của hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-187: muối
dilysin của axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-tri-
metyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,-
15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl}-
ureido)butyric,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-378: Axit 3-Isobutyl-4-(3-{4-
[18-(4-[3-(2-isobutyl-3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxo-
cyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-
nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl}ureido)-
butyric,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-385: Axit 1-(3-{4-[18-(4-[3-
(1-cacboxymetyl-xyclohexylmetyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxo-
cyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-
nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl}-

ureidometyl)xyclohexylaxetic,

muối 2Na của hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 2-12: muối dinatri của axit 2-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-Sulfoetyl)ureido]propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl)ureido]etansulfonic,

muối dilysin của hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 2-12: muối dilysin của axit 2-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-Sulfoetyl)ureido]propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl)ureido]etansulfonic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-384: Axit 3-Isobutyl-4-[3-{2-isobutyl-3-[4-(18-[4-{3-isobutyl-4-[3-(2-isobutyl-3-cacboxypropyl)ureido]-butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl]-propyl}ureido]butyric,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-388: Axit 1-(3-[1-{4-(18-[4-{1-(3-[1-cacboxymetyl-xyclohexylmetyl]ureidometyl)xyclohexylaxetoxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl}-xyclohexylmetyl]ureidometyl)xyclohexylaxetic,

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-390: Axit 6-(3-{4-(18-[4-{3-(6-cacboxymetyl-3-etylbiyxclo[3,2,0]hepta-3-en-6-ylmetyl)ureidometyl-axetoxyl}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enylloxycacbonylmetyl}ureidometyl)-3-etylbiyxclo[3,2,0]hepta-3-en-6-ylaxetic,

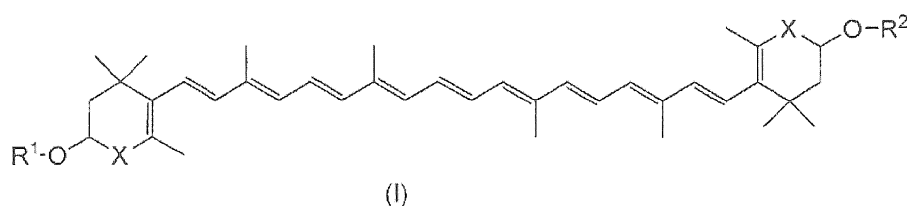
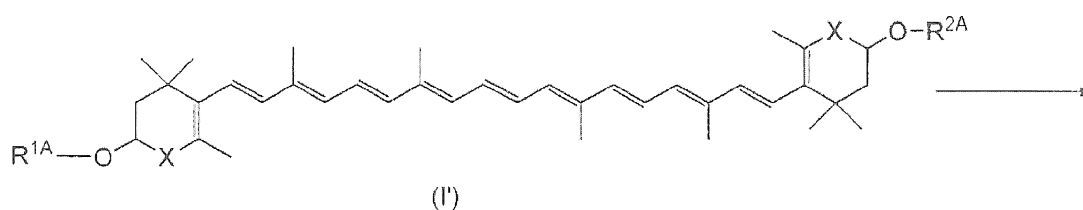
hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-392: Axit 6-(3-[3-{4-(18-[4-[4-{3-(6-cacboxymetyl-3-etylbiyxclo[3,2,0]hepta-3-en-6-ylmetyl)-ureido}-butyryloxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enylloxycacbonyl}propyl}ureidometyl)-3-etylbiyxclo[3,2,0]hepta-3-en-6-ylaxetic hoặc

hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-394: Axit 6-(3-[6-{4-(18-[4-[6-{3-(6-cacboxymetyl-3-etylbiyxclo[3,2,0]hepta-3-en-6-ylmetyl)ureidometyl}-3-etylbiyxclo[3,2,0]hepta-3-en-6-ylaxetoxyl]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enylloxycacbonylmetyl}-3-etylbiyxclo[3,2,0]hepta-3-en-6-ylmetyl)ureidometyl)-3-etylbiyxclo[3,2,0]hepta-3-en-6-ylaxetic.

Tốt nhất là, hợp chất (I) theo sáng chế là hợp chất trong số các hợp chất ví dụ số 1-63, 1-74, 1-89, 1-90, 1-103, 1-129, 1-132, 1-134, 1-143, 1-169, 1-172, 1-174, 1-185, 1-187, 1-189, 1-191, 1-193, 1-195, 1-372, 1-373, 1-375, 1-378, 1-385, 2-1, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-58 hoặc 2-62.

Hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) có thể được tạo ra theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp từ <phương pháp A> đến <phương pháp G> được thể hiện dưới đây.

<phương pháp A>



trong đó R^1 và R^2 có nghĩa giống như nghĩa được mô tả trên đây, và R^{1A} và R^{2A} là các gốc trong đó nhóm hydroxy, nhóm amino bậc một, nhóm amino bậc hai hoặc nhóm cacboxyl trong nhóm A, D, E và G có mặt trong R^1 và R^2 được bảo vệ.

Phương pháp A là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức chung (I) và nó được thực hiện bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức chung (I').

Phương pháp loại bỏ nhóm bảo vệ này được tiến hành theo phương

pháp đã biết trong lĩnh vực hóa hữu cơ, cụ thể là, (a) phương pháp cho hợp chất (I') phản ứng với axit trong dung môi trơ hoặc (b) phương pháp cho hợp chất (I') phản ứng với bazơ trong dung môi trơ.

Khi nhóm bảo vệ của nhóm cacboxyl là nhóm triphenylmetyl hoặc nhóm alkyl C_1-C_6 , nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng (a) phương pháp cho hợp chất (I') phản ứng với axit.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó trơ với phản ứng hiện tại, nhưng nó có thể là, ví dụ, hydrocacbon béo như hexan, heptan, ligroin và xăng; hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; hydrocacbon halogen hóa như cloform, metylen clorua, 1,2-dicloetan và cacbon tetraclorea; ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan và dietylen glycol dimetyl ete; amit như dimetylformamit, dimetylaxetoamit và hexametylphosphoric triamit; rượu như metanol, etanol và propanol; axit hữu cơ như axit trifloaxetic, axit axetic và axit propionic; nước; hoặc hỗn hợp dung môi gồm các dung môi này, và tốt hơn nếu nó là hydrocacbon halogen hóa, ete, rượu, amit, nước hoặc hỗn hợp dung môi gồm các dung môi này, tốt hơn là hydrocacbon halogen hóa, rượu, ete, nước hoặc hỗn hợp dung môi gồm các dung môi này và tốt nhất là hydrocacbon halogen hóa, nước, metanol, etanol, dioxan, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp dung môi gồm nước và các dung môi hữu cơ này (khi nhóm bảo vệ là C_1-C_6 nhóm alkyl).

Axit được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó được sử dụng trong phản ứng thông thường dưới dạng axit, nhưng nó có thể là, ví dụ, axit vô

cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit perchloric và axit phosphoric; axit hữu cơ như axit axetic, axit formic, axit oxalic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit trifloaxetic và axit triflometansulfonic; axit Lewis như kẽm clorua, thiếc tetraclorua, bo triclорua, bo triflorua và bo tribromua; hoặc nhựa trao đổi ion axit và tốt hơn nếu nó là axit vô cơ hoặc axit hữu cơ, và tốt nhất là axit clohydric, axit axetic hoặc axit trifloaxetic.

Nhiệt độ phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, axit, dung môi và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ -20°C đến 150°C và tốt hơn là 10°C đến 100°C .

Thời gian phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, dung môi, nhiệt độ phản ứng và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 10 ngày và tốt hơn là 2 giờ đến 5 ngày.

Khi nhóm bảo vệ là $\text{C}_1\text{-C}_6$ nhóm alkyl, nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng (b) phương pháp cho hợp chất (I') phản ứng với bazơ.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó trợ với phản ứng hiện tại, nhưng nó có thể là các dung môi được sử dụng trong "phản ứng (a)" nêu trên, và tốt hơn nếu nó là hydrocacbon halogen hóa, ete, rượu, amit, nước hoặc hỗn hợp dung môi gồm các dung môi này, tốt hơn là nước, rượu, ete hoặc hỗn hợp dung môi với nước và tốt nhất là nước, metanol, etanol, dioxan, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp dung môi gồm nước và các dung môi hữu cơ này.

Bazơ được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó được sử dụng làm bazơ trong phản ứng thông thường và nó không gây ảnh hưởng đến các gốc khác của hợp chất, nhưng nó có thể là muối kim loại kiềm với axit cacbonic như lithi cacbonat, natri cacbonat và kali cacbonat; muối kim loại kiềm với axit hydro cacbonic như lithi hydro cacbonat, natri hydro cacbonat và kali hydro cacbonat; hydroxit kim loại kiềm như lithi hydroxit, natri hydroxit và kali hydroxit; kim loại alkoxit như lithi metoxit, natri metoxit, natri etoxit và kali t-butoxit; amoniac như dung dịch amoniac và dung dịch muối kim loại kiềm với axit hydro cacbonic etylamin, propylamin, isopropylamin, trietylamin, n-butylamin, dibutylamin, tributylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-methylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, N,N-dimetylanilin, N,N-dietylanilin, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (DABCO) và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen (DBU), và tốt hơn nếu nó là hydroxit kim loại kiềm, muối kim loại kiềm với axit cacbonic hoặc amin hữu cơ và tốt nhất là lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, kali cacbonat, propylamin hoặc butylamin.

Nhiệt độ phản ứng và thời gian phản ứng tương tự với các điều kiện áp dụng cho "phản ứng (a)" nêu trên.

Khi nhóm bảo vệ của nhóm amino bậc một và bậc hai là nhóm t-butoxycarbonyl, nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng phương pháp cho hợp chất (I') phản ứng với axit.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó trợ với phản ứng hiện tại, nhưng nó có thể là hydrocacbon béo như hexan, heptan, ligroin và xăng; hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; hydrocacbon halogen hóa như cloform, metylen clorua, 1,2-dicloetan và cacbon tetraclorea; ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan và dietylen glycol dimetyl ete; amit như dimetylformamit, dimetylaxetoamit và hexametylphosphoric triamit; rượu như metanol, etanol và propanol; axit hữu cơ như axit trifloaxetic, axit axetic và axit propionic; nước; hoặc hỗn hợp dung môi gồm các dung môi này, và tốt hơn nếu nó là hydrocacbon halogen hóa, ete, rượu, amit, nước hoặc hỗn hợp dung môi gồm các dung môi này, tốt hơn là hydrocacbon halogen hóa, rượu hoặc ete và tốt nhất là hydrocacbon halogen hóa, metanol, etanol, dioxan, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp dung môi gồm các dung môi hữu cơ này.

Axit được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó được sử dụng trong phản ứng thông thường dưới dạng axit, nhưng nó có thể là axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit percloric và axit phosphoric; axit hữu cơ như axit axetic, axit formic, axit oxalic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit trifloaxetic và axit triflometansulfonic; axit Lewis như kẽm clorua, thiếc tetraclorea, bo triclorea, bo triflorua và bo tribromua; hoặc nhựa trao đổi ion axit, và tốt hơn nếu nó là axit vô cơ hoặc axit hữu cơ và tốt nhất là axit clohydric, axit axetic hoặc axit trifloaxetic.

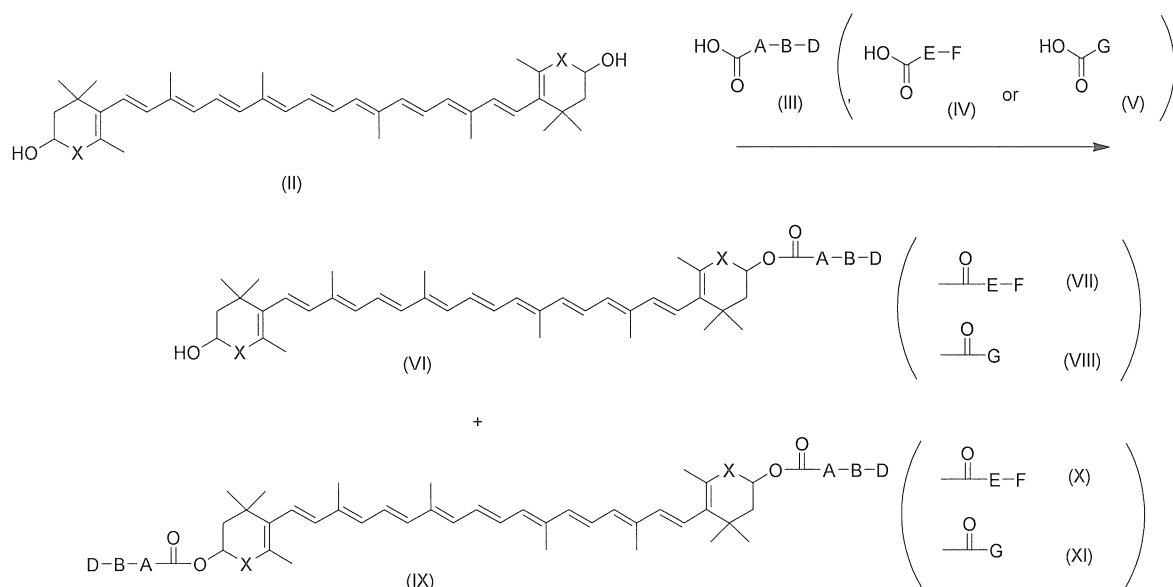
Nhiệt độ phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô,

axit, dung môi và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ -20°C đến 150°C và tốt hơn là 0°C đến 80°C .

Thời gian phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, axit, dung môi, nhiệt độ phản ứng và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày và tốt hơn là 1 giờ đến 2 ngày.

Khi nhóm bảo vệ của nhóm hydroxy là nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylaxyl, nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng cách áp dụng phản ứng khử nhóm bảo vệ của nhóm cacboxy được mô tả trên đây.

Phương pháp B



trong đó X, A, B, D, E, F và G có nghĩa giống như nghĩa được mô tả trên đây, với điều kiện nhóm hydroxy và nhóm amino trong A, D, E và G được

bảo vệ và nhóm cacboxy có thể được bảo vệ hoặc không được bảo vệ.

Phương pháp B là phương pháp sản xuất hợp chất có các công thức chung (VI) đến (VIII) hoặc/và các công thức chung (IX) đến (XI) và nó được thực hiện bằng cách ngưng tụ loại nước hợp chất có công thức chung (II) và hợp chất có các công thức chung (III) đến (V).

(a) Phương pháp axit halogenua

Phương pháp axit halogenua được tiến hành bằng cách cho hợp chất có các công thức chung (III) đến (V) phản ứng với chất halogen hóa (ví dụ, nó có thể là thionyl clorua, thionyl bromua, oxalyl clorua, oxalyl diclorua, phospho oxyclorua, phospho trichlorua hoặc phospho pentaclorua và tốt hơn nếu nó là oxalyl diclorua) trong dung môi trơ và bằng cách cho axit halogenua thu được hoặc muối cộng axit của nó phản ứng với hợp chất (II) trong dung môi trơ với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ (tốt hơn là với sự có mặt).

Bazơ được sử dụng là, ví dụ, muối kim loại kiềm với axit cacbonic như lithi cacbonat, natri cacbonat và kali cacbonat; muối kim loại kiềm với axit hydro cacbonic như lithi hydro cacbonat, natri hydro cacbonat và kali hydro cacbonat; hydrua kim loại kiềm như lithi hydrua, natri hydrua và kali hydrua; hydroxit kim loại kiềm như lithi hydroxit, natri hydroxit và kali hydroxit; alkoxit kim loại kiềm như lithi metoxit, natri metoxit, natri etoxit và kali t-butoxit; hoặc amin hữu cơ như trietylamin, tributylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metyl-morpholin, pyridin, 4-(N,N-dimetyl-amino)pyridin, N,N-

dimetylanilin, N,N-dietylanilin, 1,5-diazabixyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-diazabixyclo[2,2,2]octan (DABCO) và 1,8-diazabixyclo[5,4,0]-7-undexen (DBU) và tốt hơn nếu nó là amin hữu cơ và tốt nhất là trietylamin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin hoặc N,N-diisopropyletylamin.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó trợ với phản ứng hiện tại, nhưng nó có thể là, ví dụ, hydrocacbon béo như hexan, heptan, ligroin và xăng; hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; hydrocacbon halogen hóa như metylen clorua, cloform, 1,2-dicloetan và cacbon tetraclorea; ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan và dietylen glycol dimetyl ete; keton như axeton; amit như formamit, dimetylformamit, dimetyloxetoamit và hexametylphosphoric axit triamit; sulfoxit như dimetyl sulfoxit; hoặc sulfolan, và tốt hơn nếu nó là hydrocacbon halogen hóa, ete hoặc amit và tốt nhất là metylen clorua, cloform, tetrahydrofuran, dioxan hoặc dimetylformamit.

Nhiệt độ phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, chất halogen hóa và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ -20°C đến 150°C trong phản ứng của chất halogen hóa với hợp chất có các công thức chung (III) đến (V) và còn trong phản ứng của axit halogenua với hợp chất (II) và tốt hơn là nằm trong khoảng từ -10°C đến 100°C trong phản ứng của chất halogen hóa với hợp chất có các công thức chung (III) đến (V) và nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C trong phản ứng của axit halogenua với hợp chất (II).

Thời gian phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, chất halogen hóa, nhiệt độ phản ứng và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 80 giờ và tốt hơn là 1 giờ đến 48 giờ trong phản ứng của chất halogen hóa với hợp chất có công thức (III) đến (V) và còn trong phản ứng của axit halogenua với hợp chất (II).

(b) Phương pháp este hoạt động

Phương pháp este hoạt động được tiến hành bằng cách cho hợp chất có các công thức chung (III) đến (V) phản ứng với chất este hóa hoạt động trong dung môi trơ và bằng cách cho este hóa hoạt động thu được phản ứng với hợp chất (II) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ (tốt hơn là với sự có mặt) trong dung môi trơ. Ngoài ra, phương pháp este hoạt động là còn được tiến hành bằng cách bổ sung chất este hóa hoạt động vào bazơ với sự có mặt của hợp chất có các công thức chung (III) đến (V) và hợp chất có công thức (II).

Chất este hóa hoạt động được sử dụng có thể là, ví dụ, hợp chất N-hydroxy như N-hydroxysuccinimit, 1-hydroxybenzotriazol và N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dicacboxyimit; disulfua hợp chất như dipyridyl disulfua; cacbodiimit như N,N'-diisopropyl-cacbodiimit, dicyclohexylcacbodiimit, 1-etyl-3-(3-di-metylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua và bis-(trimetylsilyl)-cacbodiimit; 1,1'-cacbonylbis-1H-imidazol; 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metyl-morpholinium clorua (DMTMM), diphenylphosphoric axit azit, hexaflophosphoric axit benzotriazol-1-yloxy-tris(dimetylamino)phosphonium hoặc triphenylphosphin và tốt hơn nếu nó là N,N'-diisopropylcacbodiimit,

dixyclohexylcacbodiimit, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua, 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholinium clorua (DMTMM), axit diphenyl phosphoric azit hoặc 1,1'-cacbonylbis-1H-imidazol và tốt nhất là N,N'-di-isopropylcacbodiimit, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-cacbodiimit hydroclorua, 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholinium clorua (DMTMM) hoặc 1,1'-cacbonylbis-1H-imidazol.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó trợ với phản ứng hiện tại, nhưng nó có thể là, ví dụ, hydrocacbon béo như hexan, heptan, ligroin và xăng; hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; hydrocacbon halogen hóa như metylen clorua, 1,2-dicloetan và cacbon tetracolorua; ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan và dietylen glycol dimetyl ete; keton như axeton; amit như formamit, dimetylformamit, dimetylxetoamit và hexametylphosphoric triamit; sulfoxit như dimetyl sulfoxit; hoặc sulfolan, và tốt hơn nếu nó là hydrocacbon halogen hóa, ete hoặc amit và tốt nhất là metylen clorua, 1,2-dicloetan, dioxan, tetrahydrofuran hoặc dimetylformamit.

Bazơ được sử dụng là, ví dụ, bazơ tương tự như các chất được sử dụng trong "(a) phương pháp axit halogenua" nêu trên, và tốt hơn nếu nó là amin hữu cơ và tốt nhất là trietylamin, N,N-diisopropyletylamin hoặc 4-(N,N-dimetylamino)pyridin.

Nhiệt độ phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, bazơ, chất este hóa hoạt động và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng

từ -70°C đến 150°C và tốt hơn là -10°C đến 100°C trong phản ứng este hóa hoạt động, và nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C trong phản ứng của este hóa hoạt động với hợp chất (II).

Thời gian phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, bazơ, chất este hóa hoạt động, nhiệt độ phản ứng và tương tự, nhưng, trong phản ứng este hóa hoạt động và còn phản ứng của este hóa hoạt động với hợp chất (II), nó thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 10 ngày và tốt hơn là từ 1 giờ đến 48 giờ.

(C) Phương pháp hỗn hợp axit anhydrit

Phương pháp hỗn hợp axit anhydrit được tiến hành bằng cách cho hợp chất có các công thức chung (III) đến (V) phản ứng với chất phản ứng hỗn hợp axit anhydrit với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ (tốt hơn là với sự có mặt) trong dung môi trơ và bằng cách cho hỗn hợp axit anhydrit thu được phản ứng với hợp chất (II) trong dung môi trơ.

Bazơ được sử dụng có thể là, ví dụ, muối kim loại kiềm với axit cacbonic như lithi cacbonat, natri cacbonat và kali cacbonat; muối kim loại kiềm với axit hydro cacbonic như lithi hydro cacbonat, natri hydro cacbonat và kali hydro cacbonat; hydrua kim loại kiềm như lithi hydrua, natri hydrua và kali hydrua; hydroxit kim loại kiềm như lithi hydroxit, natri hydroxit và kali hydroxit; alkoxit kim loại kiềm như lithi metoxit, natri metoxit, natri etoxit và

kali t-butoxit; hoặc amin hữu cơ như trietylamin, tributylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metyl- morpholin, pyridin, 4-(N,N-dimetylaminopyridin, N,N-dimetylanilin, N,N-dietylanilin, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (DABCO) và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen (DBU), và tốt hơn nếu nó là amin hữu cơ và tốt nhất là trietylamin, N,N-diisopropyletylamin hoặc 4-(N,N-dimetylaminopyridin.

Chất phản ứng hỗn hợp axit anhydrit được sử dụng là, ví dụ, C₁-C₆ alkyl haloformat như etyl cloformat và isobutyl cloformat; C₁-C₆ alkanoyl halogenua như pivaloyl clorua; hoặc axit di-C₁-C₆ alkyl hoặc di-C₆-C₁₄ aryl xyanophosphoric như dietyl xyanophosphonat và diphenyl xyanophosphonat, và tốt hơn nếu nó là isobutyl cloformat, axit di-C₁-C₄ alkyl xyanophosphoric hoặc axit diphenyl xyanophosphoric và tốt nhất là isobutyl cloformat hoặc dietyl xyanophosphonat.

Dung môi trơ được sử dụng trong sản xuất hỗn hợp axit anhydrit không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó không ức chế phản ứng và hòa tan chất ban đầu đến một mức độ nào đó, nhưng nó có thể là, ví dụ, hydrocacbon béo như hexan, heptan, ligroin và xăng; hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; hydrocacbon halogen hóa như metylen clorua, 1,2-dicloetan và cacbon tetraclorua; ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan và dietylen glycol dimetyl ete; keton như axeton; amit như formamit, dimetylformamit, dimetyloxetamit và hexametylphosphoric triamit; sulfoxit như dimetyl sulfoxit; hoặc sulfolan, và tốt hơn nếu nó là hydrocacbon halogen hóa, ete hoặc amit và tốt nhất là metylen clorua, tetrahydrofuran hoặc

dimetylformamit.

Nhiệt độ phản ứng trong quá trình sản xuất hỗn hợp axit anhydrit thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, bazơ, thành phần hỗn hợp axit anhydrit và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ -50°C đến 100°C và tốt hơn là nằm trong khoảng từ -20°C đến 60°C .

Thời gian phản ứng trong quá trình sản xuất hỗn hợp axit anhydrit thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, bazơ, chất phản ứng của hỗn hợp axit anhydrit, nhiệt độ phản ứng và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 1 tuần và tốt hơn là 1 giờ đến 3 ngày.

Phản ứng của hỗn hợp axit anhydrit với hợp chất (II) được tiến hành với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ (tốt hơn là với sự có mặt) trong dung môi trơ, và bazơ và dung môi trơ được sử dụng là tương tự với các chất được sử dụng trong phản ứng tạo ra hỗn hợp axit anhydrit nêu trên.

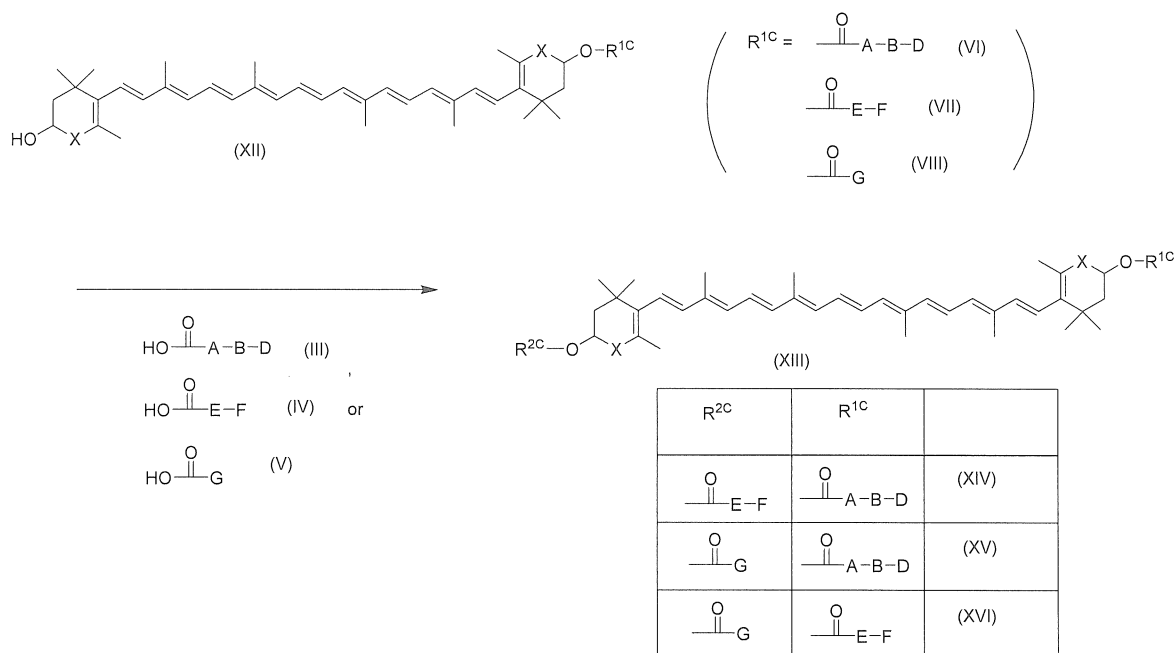
Nhiệt độ phản ứng của hỗn hợp axit anhydrit với hợp chất (II) thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, bazơ và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ -30°C đến 100°C và tốt hơn là từ 0°C đến 80°C .

Thời gian phản ứng của hỗn hợp axit anhydrit với hợp chất (II) thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, bazơ, nhiệt độ phản ứng và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 24 giờ và tốt hơn là từ 30 phút đến 16 giờ.

Ngoài ra, khi axit di- C_1 - C_6 alkyl xyanophosphoric hoặc axit di- C_6 - C_{14} aryl xyanophosphoric được sử dụng trong phản ứng của phương pháp B, hợp chất (II) và hợp chất có công thức (III) đến (V) có thể còn được phản ứng trực tiếp với sự có mặt của bazơ.

Sau khi kết thúc phản ứng của Phương pháp B, hợp chất quan tâm trong mỗi phản ứng được gom từ dung dịch phản ứng theo các phương pháp thông thường. Ví dụ, dung dịch phản ứng được trung hòa một cách thích hợp hoặc khi có mặt chất không tan, chất không tan được loại bỏ một cách thích hợp bằng cách lọc; nước và dung môi hữu cơ không trộn lẫn với nước như ethyl axetat hoặc metylen clorua được bổ sung vào; lớp hữu cơ chứa hợp chất quan tâm là được tách, rửa bằng, ví dụ, nước, làm khô trên magie sulfat khan, natri sulfat khan, natri hydro cacbonat khan và tương tự; và dung môi được cất ra, nhờ đó thu được hợp chất quan tâm của mỗi phản ứng. Ngoài ra, nếu cần, theo các phương pháp thông thường (ví dụ, tái kết tinh, sắc ký cột silicagel và tương tự), hợp chất quan tâm có thể được tinh chế tiếp (hoặc hỗn hợp phản ứng có thể được tinh chế trực tiếp).

Phương pháp C:



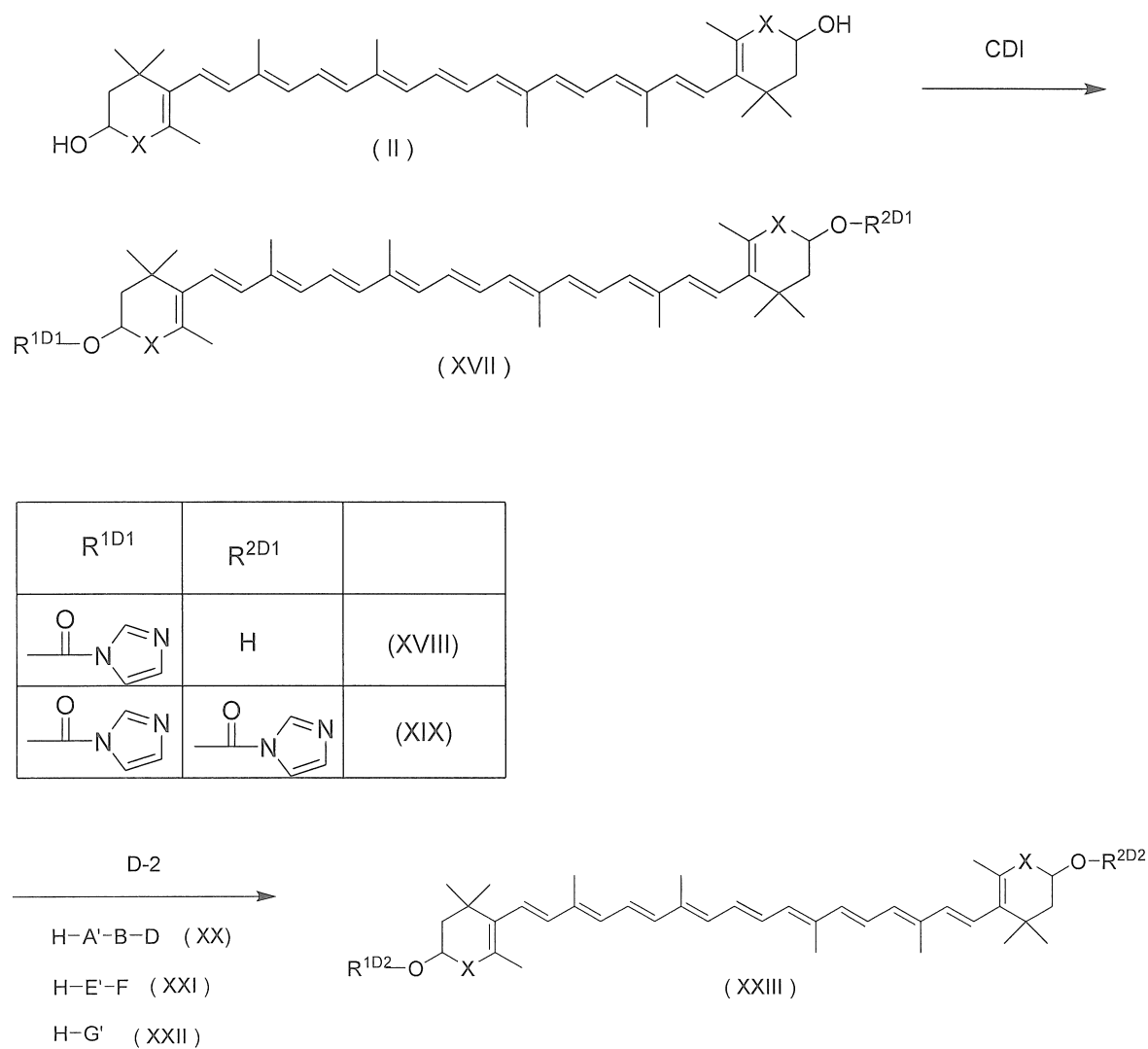
trong đó X, A, B, D, E, F và G có nghĩa giống như nghĩa được mô tả trên đây, và R^{1C} và R^{2C} là khác nhau và là nhóm có công thức -CO-A-B-D , nhóm có công thức -CO-E-F hoặc nhóm có công thức -CO-G . Tuy nhiên, nhóm hydroxy và nhóm amino trong A, D, E và G được bảo vệ và nhóm cacboxy có thể không được bảo vệ.

Phương pháp C là phương pháp sản xuất hợp chất có các công thức chung (XIV) đến (XVI) (hợp chất có công thức (I) trong đó R^{1} và R^{2} là khác nhau), và nó được thực hiện bằng cách ngưng tụ loại nước hợp chất có công thức chung (XII) và hợp chất có các công thức chung (III) đến (V). Tuy nhiên, như được thể hiện bằng công thức chung (XIII), R^{1C} và R^{2C} trong hợp chất là trong các tổ hợp khác nhau.

Phản ứng này được tiến hành tương tự với phương pháp B được mô tả

trên đây.

Phương pháp D:



R^{1D2}	-CO-A'-B-D	-CO-E'-F	-CO-G'	-CO-A'-B-D	-CO-E'-F	-CO-G'
R^{2D2}	-CO-A'-B-D	-CO-E'-F	-CO-G'	H	H	H
	(XXIV)	(XXV)	((XXVI)	(XXVII)	(XXVIII)	(XXIX)

trong đó X, B, D, và F có nghĩa giống như nghĩa được mô tả trên đây; CDI là 1,1'-cacbonylbis-1H-imidazol; R^{1D1} là nhóm imidazol-1-ylcacbonyl; R^{2D1} là nhóm imidazol-1-ylcacbonyl hoặc nguyên tử hydro; R^{1D2} là nhóm có công thức -CO-A'-B-D trong đó A' được mô tả trên đây trong đó gốc gắn vào nhóm cacbonyl là nguyên tử oxy hoặc nhóm amino bậc một hoặc bậc hai, nhóm có công thức -CO-E'-F trong đó E' là E được mô tả trên đây trong đó gốc gắn vào nhóm cacbonyl là nguyên tử oxy hoặc nhóm amino bậc một hoặc bậc hai, hoặc nhóm có công thức -CO-G' trong đó G' là G được mô tả trên đây trong đó gốc gắn vào nhóm cacbonyl là nguyên tử oxy hoặc nhóm amino bậc một hoặc bậc hai; và R^{2D2} có nghĩa giống với R^{1D2} hoặc nguyên tử hydro. Tuy nhiên, nhóm hydroxy và nhóm amino trong A, D, E và G được bảo vệ, và nhóm cacboxy có thể không được bảo vệ.

Phương pháp D là phương pháp sản xuất hợp chất có các công thức chung (XXIV) đến (XXIX).

Bước đầu tiên là bước sản xuất hợp chất có công thức chung (XVII) [(XVIII) đến (XIX)]. Bước này đạt được bằng cách cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với 1,1'-cacbonylbis-1H-imidazol.

Phản ứng này được tiến hành tương tự với (b) phương pháp este hoạt động trong phương pháp B nêu trên. Bazo có thể không có mặt trong phản ứng này.

Bước thứ hai là bước sản xuất hợp chất có công thức chung (XXIII)

[(XXIV) và (XXIX)]. Bước này đạt được bằng cách cho hợp chất có công thức chung (XVII) phản ứng với hợp chất có các công thức chung (XX) đến (XXII).

Khi hợp chất có các công thức chung (XX), (XXI) và (XXII) có nhóm cacboxy, nhóm hydroxyl hoặc nhóm sulfo ở bước này, các hợp chất này có thể được cho phản ứng trước với clotrimetylsilan với sự có mặt của bazơ để silylat hóa các nhóm này và bước này có thể được tiến hành mà không cần tách hợp chất silylat hóa.

Phản ứng này được tiến hành tương tự với (b) phương pháp este hoạt động trong phương pháp B nêu trên.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó trợ với phản ứng hiện tại, nhưng nó có thể là, ví dụ, hydrocacbon béo như hexan, heptan, ligroin và xăng; hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylene; hydrocacbon halogen hóa như metylen clorua, 1,2-dicloetan và cacbon tetraclorua; ete như dietylen ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan và dietylen glycol dimetyl ete; keton như axeton; amit như formamit, dimetylformamit, dimetyloxetamit và hexametylphosphoric triamit; sulfoxit như dimetyl sulfoxit; hoặc sulfolan, và tốt hơn nếu nó là hydrocacbon halogen hóa, ete hoặc amit và tốt nhất là metylen clorua, 1,2-dicloetan, dioxan, tetrahydrofuran hoặc dimetylformamit.

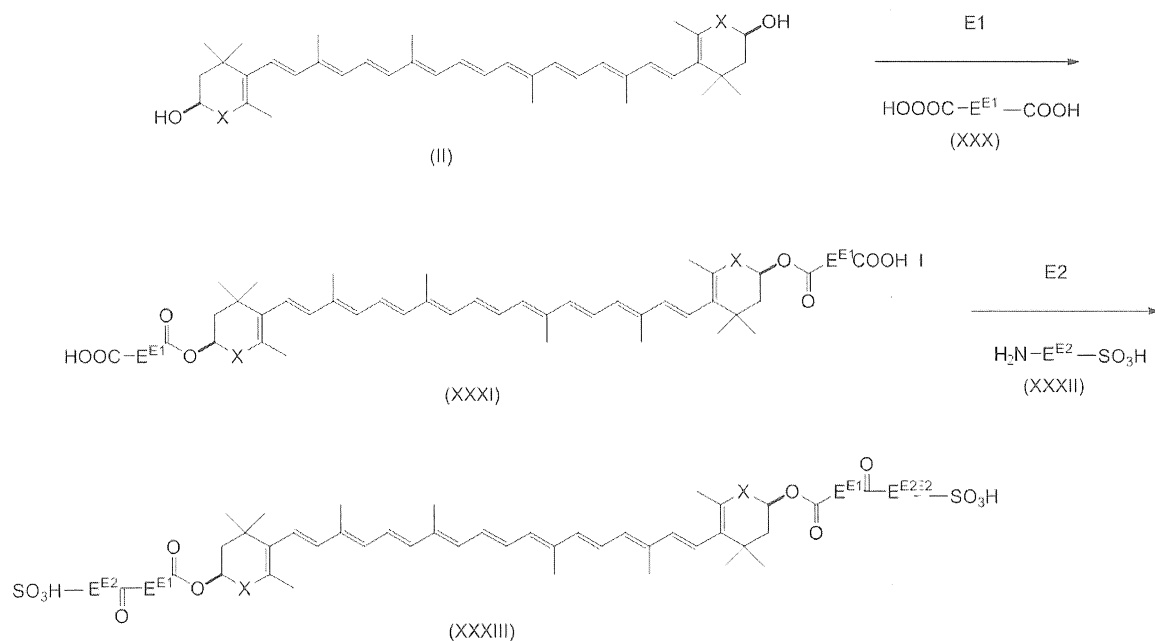
Bazơ được sử dụng là, ví dụ, bazơ tương tự như các chất được sử dụng trong phương pháp B được mô tả trên đây, và tốt hơn nếu nó là amin hữu cơ và

tốt nhất là 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, trietylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin.

Nhiệt độ phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, hợp chất có công thức (II) và (XVII) và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ -70°C đến 150°C và tốt hơn là từ -10°C đến 100°C trong phản ứng của bước đầu tiên, và nó nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C và tốt hơn là 0°C đến 50°C trong phản ứng của bước thứ hai.

Thời gian phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, hợp chất có các công thức chung (II) và (XVII), nhiệt độ phản ứng và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 10 ngày và tốt hơn là 1 giờ đến 48 giờ.

Phương pháp E:



trong đó X có nghĩa giống với nghĩa được mô tả trên đây và E^{E1} và E^{E2} là nhóm để tạo thành E cùng với $-\text{CONH}-$ trong công thức chung (XXXIII). Tuy nhiên, nhóm hydroxy và nhóm amino trong E^{E1} và E^{E2} được bảo vệ và nhóm cacboxy có thể không được bảo vệ.

Phương pháp E là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức chung (XXXIII).

Bước đầu tiên là bước sản xuất hợp chất có công thức chung (XXXI). Bước này đạt được bằng cách cho hợp chất có công thức chung (II) phản ứng với hợp chất có công thức chung (XXX).

Phản ứng này được tiến hành tương tự với phương pháp B được mô tả trên đây.

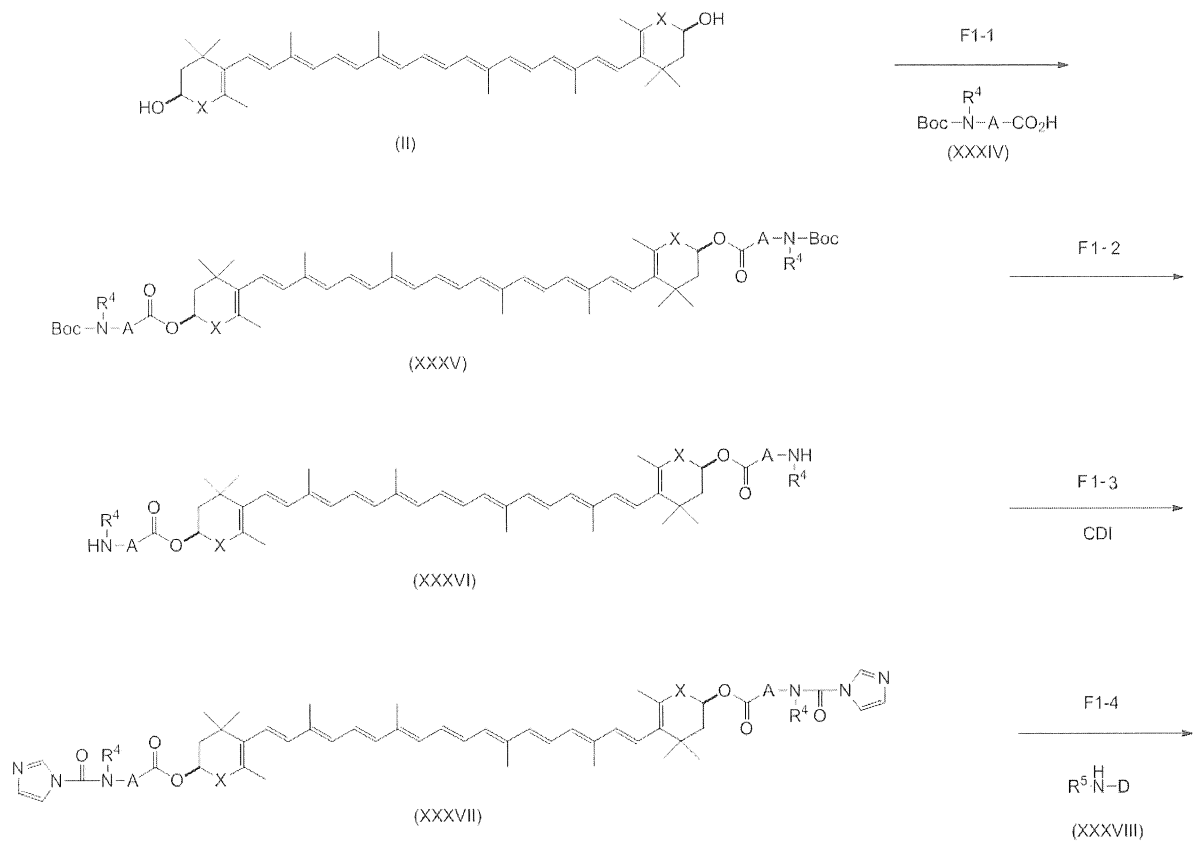
Bước thứ hai là bước sản xuất hợp chất có công thức chung (XXXIII).
 Bước này đạt được bằng cách cho hợp chất có công thức chung (XXXI) phản ứng với hợp chất có công thức chung (XXXII).

Phản ứng này được tiến hành tương tự với phương pháp B được mô tả trên đây. Nhóm sulfo trong công thức chung (XXXII) có thể được cho phản ứng với clotrimetylsilan với sự có mặt của bazơ ở bước này để silylat hóa nhóm này, và bước này có thể được tiến hành mà không cần tách hợp chất silylat hóa.

Trong khi đó, phương pháp E này có thể còn áp dụng được cho phương pháp sản xuất hợp chất có nhóm amit trong A, D, E hoặc G. Phản ứng này đạt được trong phương pháp tương tự với phương pháp B được mô tả trên đây.

Phương pháp F:

Phương pháp F-1



trong đó X, A, D, R⁴ và R⁵ có nghĩa giống như nghĩa được mô tả trên đây, CDI là 1,1'-cacbonylbis-1H-imidazol và Boc là nhóm t-butoxycacbonyl. Tuy nhiên, nhóm hydroxy và nhóm amino trong A và D được bảo vệ và nhóm cacboxy có thể không được bảo vệ.

Phương pháp F (phương pháp F-1) là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức chung (XXXIX), là hợp chất có công thức chung (I) hoặc (I') trong đó B là nhóm ureido.

Bước đầu tiên là bước sản xuất hợp chất có công thức chung (XXXV). Bước này đạt được bằng cách cho hợp chất có công thức chung (II) phản ứng

với hợp chất có công thức chung (XXXIV).

Phản ứng này được tiến hành tương tự với phương pháp B được mô tả trên đây.

Bước thứ hai là bước sản xuất hợp chất có công thức chung (XXXVI). Bước này đạt được bằng cách loại bỏ nhóm t-butoxycarbonyl là nhóm bảo vệ cho nhóm amino trong hợp chất có công thức chung (XXXV).

Phản ứng này được tiến hành tương tự với phương pháp A được mô tả trên đây.

Bước thứ ba là bước sản xuất hợp chất có công thức chung (XXXVII). Bước này đạt được bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức chung (XXXVI) với 1,1'-carbonylbis-1H-imidazol.

Phản ứng này được tiến hành tương tự với (b) phương pháp este hoạt động trong phương pháp B được mô tả trên đây.

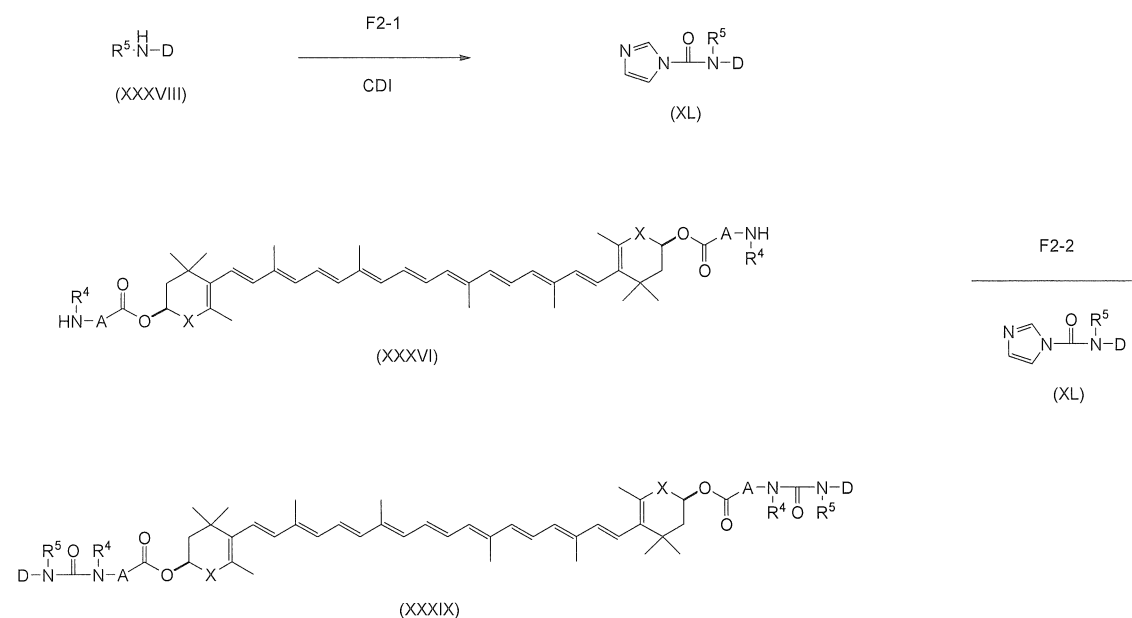
Bước thứ tư là bước sản xuất hợp chất có công thức chung (XXXIX). Bước này đạt được bằng cách cho hợp chất có công thức chung (XXXVII) phản ứng với hợp chất có công thức chung (XXXVIII).

Khi hợp chất có công thức chung (XXXVIII) có nhóm cacboxy, nhóm hydroxyl hoặc nhóm sulfo ở bước này, các hợp chất này có thể được cho phản

ứng trước với clotrimetylsilan với sự có mặt của bazơ để silylat hóa các nhóm này, và bước này có thể được tiến hành mà không cần tách hợp chất silylat hóa.

Phản ứng này được tiến hành tương tự với bước thứ hai của phương pháp D được mô tả trên đây.

Phương pháp F-2



trong đó X, A, D, R^4 và R^5 có nghĩa giống như nghĩa được mô tả trên đây và CDI là 1,1'-cacbonylbis-1H-imidazol. Tuy nhiên, nhóm hydroxy và nhóm amino trong A và D được bảo vệ và nhóm cacboxy có thể không được bảo vệ.

Phương pháp F (phương pháp F-2) là phương pháp sản xuất hợp chất

có công thức chung (XXXIX).

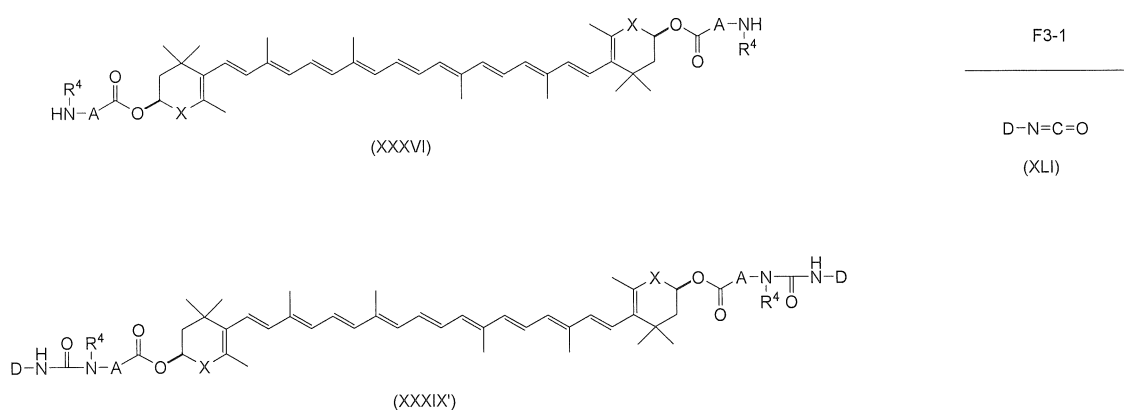
Bước đầu tiên là quy trình sản xuất hợp chất có công thức chung (XL).
 Bước này đạt được bằng cách cho hợp chất có công thức chung (XXXVIII) phản ứng với 1,1'-carbonylbis-1H-imidazol.

Phản ứng này được tiến hành tương tự với (b) phương pháp este hoạt động trong phương pháp B được mô tả trên đây.

Bước thứ hai là bước sản xuất hợp chất có công thức chung (XXXIX).
 Bước này đạt được bằng cách cho hợp chất có công thức chung (XXXVI) phản ứng với hợp chất có công thức chung (XL).

Phản ứng này được tiến hành tương tự với bước thứ hai của phương pháp D được mô tả trên đây.

Phương pháp F-3



trong đó X, A, D và R^3 có nghĩa giống như nghĩa được mô tả trên đây. Tuy nhiên, nhóm hydroxy và nhóm amino trong A và D được bảo vệ và nhóm cacboxyl có thể không được bảo vệ.

Phương pháp F (phương pháp F-3) là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức chung (XXXIX') (hợp chất trong đó R^5 là nguyên tử hydro).

Phản ứng này được tiến hành bằng cách cho hợp chất có công thức chung (XXXVI) phản ứng với hợp chất có công thức chung (XLI) trong dung môi trơ.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó trơ với phản ứng hiện tại, nhưng nó có thể là, ví dụ, hydrocacbon béo như hexan, heptan, ligroin và xăng; hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; hydrocacbon halogen hóa như metylen clorua, 1,2-dicloetan và cacbon tetracloet; ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxyetan và dietylen glycol dimetyl ete; keton như axeton; amit như formamit, dimetylformamit, dimetylaxetoamit và hexametylphosphoric triamit; sulfoxit như dimetyl sulfoxit; hoặc sulfolan, và tốt hơn nếu nó là hydrocacbon halogen hóa, ete hoặc amit và tốt nhất là metylen clorua, 1,2-dicloetan, dioxan, tetrahydrofuran hoặc dimetylformamit.

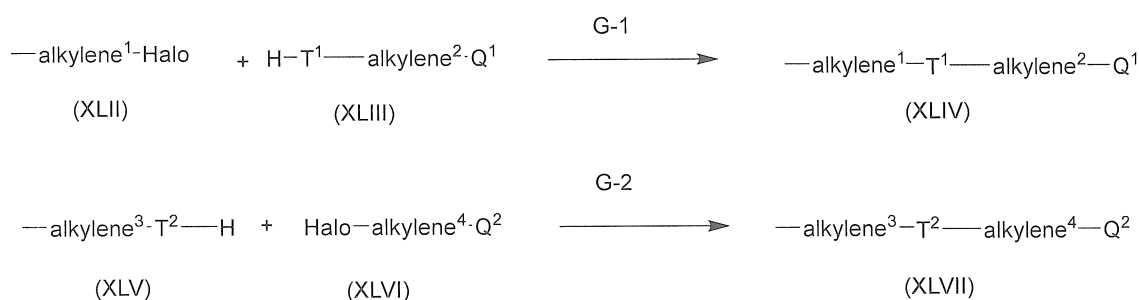
Bazơ là không cần thiết, nhưng nó có thể được sử dụng để thúc đẩy phản ứng này. Ví dụ, bazơ là bazơ tương tự như các chất được sử dụng trong

nêu trên "(a) phương pháp axit halogenua", và tốt hơn nếu nó là amin hữu cơ và tốt nhất là trietylamin, 4-(N,N-dimetyl-amino)pyridin hoặc N,N-diisopropyletylamin.

Nhiệt độ phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, dung môi, bazơ và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ -70°C đến 150°C và tốt hơn là từ -10°C đến 100°C.

Thời gian phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, dung môi, bazơ, nhiệt độ phản ứng và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 ngày và tốt hơn là 1 giờ đến 48 giờ.

Phương pháp G:



trong đó “Halo” là nguyên tử halogen, T¹-H và T²-H là, nhóm amino, nhóm hydroxyl, nhóm sulfhydryl, nhóm carbamoyl và tương tự, gắn vào nhóm alkylen và Q¹ và Q² là nhóm có công thức -CO-A-B-D, nhóm -CO-E-F hoặc nhóm -CO-G được mô tả trên đây lần lượt là -alkylen¹-T¹-alkylen²-Q¹ và -alkylen³-T²-alkylen⁴-Q². Tuy nhiên, nhóm có nguyên tử hydro hoạt động như

nhóm hydroxy, nhóm amino và nhóm cacboxy trong alkylen¹, alkylen², alkylen³, alkylen⁴, Q¹ và Q² được bảo vệ.

Phương pháp G là phương pháp sản xuất hợp chất có công thức chung (I) hoặc hợp chất có công thức chung (I') bằng cách cho hợp chất alkyl halogen hóa có công thức chung (XLII) hoặc hợp chất alkyl halogen hóa có công thức chung (XLVI) phản ứng với hợp chất có công thức chung (XLIII) hoặc công thức (XLV) có nguyên tử hydro hoạt động như nhóm amino, nhóm hydroxyl, nhóm sulfhydryl, nhóm carbamoyl và tương tự.

Các bước G-1 và G-2 là các bước sản xuất hợp chất (XLIV) và (XLVII) có phần tử thể -alkylen¹-T¹-alkylen²-Q¹ và -alkylen³-T²-alkylen⁴-Q², và chúng đạt được bằng cách cho hợp chất (XLII) hoặc hợp chất (XLVI) phản ứng với hợp chất (XLIII) hoặc (XLV) với sự có mặt của bazơ trong dung môi trơ.

Bazơ được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó được sử dụng trong các phản ứng hữu cơ thông thường làm bazơ, nhưng nó có thể là, ví dụ, muối kim loại kiềm với axit cacbonic như lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat và xeri cacbonat; muối kim loại kiềm với axit hydro cacbonic như lithi hydro cacbonat, natri hydro cacbonat và kali hydro cacbonat; hydrua kim loại kiềm như lithi hydrua, natri hydrua và kali hydrua; hydroxit kim loại kiềm như lithi hydroxit, natri hydroxit và kali hydroxit; alkoxit kim loại kiềm như lithi metoxit, natri metoxit, natri etoxit và kali t-butoxit; hoặc amin hữu cơ như trietylamin, tributylamin, 4-(N,N-dimetylamin)pyridin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, N,N-dimetylanilin, N,N-dietylanilin, 1,5-

diazabixyclo-[4,3,0]non-5-en, 1,4-diazabixyclo[2,2,2]octan (DABCO) và 1,8-diazabixyclo[5,4,0]-7-undecen (DBU), và tốt hơn nếu nó là 4-(N,N-dimetyl-amino)pyridin, N,N-diisopropyletylamin, hydrua kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm với axit cacbonic và tốt nhất là 4-(N,N-dimetylaminopyridin, N,N-diisopropyletylamin, natri hydrua, kali cacbonat hoặc xeri cacbonat.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó trợ với phản ứng hiện tại, nhưng nó có thể là, ví dụ, hydrocacbon béo như hexan, heptan, ligroin và xăng; hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; hydrocacbon halogen hóa như cloform, metylen clorua, 1,2-dicloetan và cacbon tetraclorea; este như metyl axetat, etyl axetat, propyl axetat, butyl axetat và dietyl cacbonat; keton như axeton và metyl etyl keton; ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan và dietylen glycol dimetyl ete; amit như formamit, dimetylformamit, dimetylxetoamit và hexametylphosphoric triamit; hoặc hỗn hợp dung môi gồm các dung môi này, và tốt hơn nếu nó là hydrocacbon halogen hóa, ete hoặc amit và tốt nhất là metylen clorua, dioxan, tetrahydrofuran, dimetylformamit hoặc dimetylxetoamit.

Nhiệt độ phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, bazơ được sử dụng, dung môi và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ -20°C đến nhiệt độ điểm sôi của dung môi và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C.

Thời gian phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, bazơ được sử dụng, dung môi, nhiệt độ phản ứng và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 30 phút đến 5 ngày và tốt hơn là 1 giờ đến 3 ngày.

Khi nhóm amino có mặt trong cấu trúc của hợp chất có công thức chung (I), chất trung gian sản xuất của nó và tương tự trong phương pháp sản xuất nêu trên, nhóm triphenylmethyl hoặc nhóm Boc có thể gắn kết một cách thích hợp dưới dạng nhóm bảo vệ, và hơn nữa, nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ một cách thích hợp ra khỏi các nhóm được bảo vệ này. Quy trình này có thể được tiến hành theo phương pháp đã biết rõ trong kỹ thuật hóa tổng hợp hữu cơ, ví dụ, đó là, phương pháp của T. W. Greene, (Protective Groups in Organic Synthesis), JohnWiley & Sons; và của J. F. W. Mcomie, (Protective Groups in Organic Synthesis), Plenum Press.

Ví dụ, khi nhóm amino được bảo vệ bằng nhóm triphenylmethyl, việc bảo vệ được tiến hành bằng cách cho hợp chất được bảo vệ phản ứng với triphenylmethyl clorua hoặc triphenylmethyl bromua thường ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ điểm sôi của dung môi (tốt hơn là 0°C đến 70°C) trong 1 giờ đến 5 ngày (tốt hơn là 2 giờ đến 2 ngày) với sự có mặt của triethylamin hoặc N,N-diisopropyletyl- amin trong dimethylformamit, tetrahydrofuran, metylen clorua hoặc hỗn hợp dung môi của nó.

Khi nhóm amino được bảo vệ bằng nhóm Boc, việc bảo vệ được tiến hành bằng cách cho hợp chất được bảo vệ phản ứng với di-t-butyl-di-cacbonat trong dung môi trơ.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể, miễn sao nó trơ với phản ứng hiện tại, nhưng nó có thể là, ví dụ, hydrocacbon béo như hexan,

heptan, ligroin và xăng; hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; hydrocacbon halogen hóa như cloform, metylen clorua, 1,2-dicloetan và cacbon tetraclorea; este như metyl axetat, etyl axetat, propyl axetat, butyl axetat và dietyl cacbonat; keton như axeton và metyl etyl keton; ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan và dietylen glycol dimetyl ete; amit như formamit, dimetylformamit, dimetyloxetoamit và hexametylphosphoric triamit; hoặc hỗn hợp dung môi gồm các dung môi này, và tốt hơn nếu nó là hydrocacbon halogen hóa hoặc ete và tốt nhất là cloform, metylen clorua, 1,2-dicloetan, dietyl ete, tetrahydrofuran hoặc dioxan.

Nhiệt độ phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, dung môi và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ điểm sôi của dung môi và tốt hơn là từ 0°C đến 70°C.

Thời gian phản ứng thay đổi, tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu thô, dung môi, nhiệt độ phản ứng và tương tự, nhưng nó thường nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 5 ngày và tốt hơn là từ 2 giờ đến 2 ngày.

Việc loại bỏ nhóm Boc được tiến hành tương tự với phương pháp A được mô tả trên đây bằng cách cho phản ứng với axit.

Ngoài ra, khi nhóm cacboxy có mặt trong cấu trúc của hợp chất có công thức chung (I), chất trung gian sản xuất của nó và tương tự trong phương pháp sản xuất nêu trên, nhóm cacboxy có thể một được chuyển hóa một cách thích hợp thành nhóm C₁-C₆ alkoxycarbonyl, và tiếp đó, nhóm C₁-C₆ alkoxy-

cacbonyl này có thể được chuyển hóa lại một cách thích hợp thành nhóm cacboxy. Việc chuyển hóa thành nhóm cacboxy từ nhóm C₁-C₆ alkoxyacbonyl được tiến hành tương tự với phương pháp A được mô tả trên đây, và việc chuyển hóa thành nhóm C₁-C₆ alkoxyacbonyl từ nhóm cacboxy được tiến hành tương tự với phương pháp B được mô tả trên đây.

Thêm vào đó, khi nhóm hydroxy có mặt trong cấu trúc của hợp chất có công thức chung (I), chất trung gian sản xuất của nó và tương tự trong phương pháp sản xuất nêu trên, nhóm hydroxy có thể được bảo vệ, nếu muốn, và nhóm bảo vệ nhóm hydroxyl có thể được loại bỏ một cách thích hợp, nếu cần. Việc bảo vệ nhóm hydroxy và việc loại bỏ nhóm bảo vệ được tiến hành theo, ví dụ, quy trình được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành liên quan đến nhóm bảo vệ được mô tả dưới đây.

Các tài liệu chuyên ngành liên quan đến nhóm bảo vệ là như được mô tả dưới đây.

Tài liệu chuyên ngành: PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts, JOHN WILEY & SONS, INC.,

PROTECTING GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, James R. Hanson, Sheffield Academic Press, Blackwell Science., and

PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, J. F. W. McOmie, PLENUM PRESS.

Ngoài ra, phương pháp sản xuất được mô tả trên đây còn được tiến hành theo, ví dụ, phương pháp trong tài liệu chuyên ngành được mô tả dưới đây.

Tài liệu chuyên ngành: FORMATION OF C-C BONDS, Jean Mathieu & Jean Weill-Raynal, Preface, D. H. R. Barton, Georg Thieme Publishers.,

ORGANIC SYNTHESSES, Henry Gilman, Editor-in-Chief, JOHN WILEY & SONS, INC.,

ORGANIC REACTIONS, Roger Adams, Editor-in-Chief, JOHN WILEY & SONS, INC.,

REAGENTS FOR ORGANIC SYNTHESIS, Louis F. Fieser and Mary Fieser, JOHN WILEY & SONS, INC.,

THE CHEMISTRY OF FUNCTIONAL GROUPS, Saul Patai, INTERSCIENCE PUBLISHERS, division of JOHN WILEY & SONS, INC.,

COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATIONS, Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc.,

COMPREHENSIVE ORGANIC CHEMISTRY, Sir Derek Barton, F.R.S. and W. David Ollis, F.R.S., PERGAMON PRESS.,

COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS, Barry M. Trost, PERGAMON PRESS., và

COMPREHENSIVE ORGANIC FUNCTIONAL GROUP TRANSFORMATIONS, Alan R. Katritzky, FRS, Otto Meth-Cohn, Charles W. Rees, FRS, PERGAMON PRESS.

Hợp chất (I) theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều loại dạng tinh thể

hoặc dạng phi tinh thể. Về phương pháp sản xuất các khác nhau dạng tinh thể, chúng có thể được tạo ra bằng phương pháp để thu được tinh thể đa hình trong hoạt chất của thuốc. Ví dụ về phương pháp sản xuất các dạng tinh thể bao gồm phương pháp hòa tan hợp chất (I) theo sáng chế trong dung môi và kết tủa hợp chất (I) bằng cách bổ sung dung môi nghèo vào; phương pháp kết tủa hợp chất (I) bằng cách chưng cất dung môi; phương pháp kết tủa hợp chất (I) bằng cách giảm nhiệt độ và tương tự, và có thể kết hợp các phương pháp này. Tinh thể của hợp chất (I) theo sáng chế có thể được kết tủa một cách chọn lọc và dễ dàng bằng cách bổ sung mầm tinh thể mong muốn. Dạng phi tinh thể có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp để thu được dạng phi tinh thể trong hoạt chất của thuốc. Ví dụ, ví dụ về phương pháp sản xuất dạng phi tinh thể bao gồm phương pháp gia tăng tốc độ kết tủa tại thời điểm tạo ra dạng tinh thể được mô tả trên đây, phương pháp bổ sung chất ức chế kết tinh hóa như polyme tại thời điểm hòa tan, phương pháp nóng chảy sử dụng chất ép đùn hai trục bằng cách bổ sung chất làm giảm điểm chảy và tương tự.

Chất trị liệu theo sáng chế được giải thích dưới đây. Mặc dù, thuốc được giải thích dưới dạng chất trị liệu theo sáng chế, các chất trị liệu này còn bao gồm nghĩa là chất cải thiện và chất phòng ngừa, trừ khi có quy định khác.

Dẫn xuất carotenoit theo sáng chế có cấu trúc hóa học duy nhất, và vì lý do đó, nó có độ tan trong nước tốt, có khả năng liên kết sinh học cao hơn carotenoit dạng tự do có trong tự nhiên hoặc dẫn xuất carotenoit của este axit béo và là hữu ích để làm hoạt chất cho thuốc dùng cho động vật máu nóng, kể cả người. Khi carotenoit dạng tự do như astaxanthin là hoạt chất, nhóm axyl

gắn vào oxy phân tử ở vị trí 3 trong vòng 6 cạnh ở cả hai đầu của phân tử được tách bằng esteaza và tương tự, và dạng tự do thu được hoạt động trong trường hợp khi carotenoit có hoạt tính trong cơ thể sống. Ngoài ra, carotenoit được thể hiện bằng chính công thức chung (I) theo sáng chế hoặc hợp chất trong đó gốc liên kết ure, gốc liên kết amit hoặc gốc liên kết este được tách trong cấu trúc phân tử, có thể có hoạt tính dược lý. Trong khi đó, carotenoit dạng tự do có độ kết tinh cao, và khó thực hiện việc cải thiện một cách đáng kể độ tan trong nước bằng cách sử dụng phương pháp thường được sử dụng để cải thiện độ tan của thuốc có độ tan kém như tạo thành thể phân tán rắn bằng cách sử dụng polyme, bổ sung chất hòa tan và tương tự. Vì lý do đó, điều quan trọng là cần phải cải thiện độ tan trong nước để dễ liên kết sinh học.

Dẫn xuất carotenoit theo sáng chế có tác dụng đối với các bệnh có liên quan đến oxy hoạt động và trong đó tác dụng chữa bệnh được xác nhận bằng carotenoit dạng tự do. Ví dụ về bệnh có liên quan đến oxy hoạt động là bệnh có thể được cải thiện hoặc phòng ngừa bao gồm, ví dụ, bệnh mỡ máu cao, bệnh béo phì, giảm dung nạp glucoza, cao huyết áp, chứng kháng insulin, hội chứng chuyển hóa, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh tiểu đường, biến chứng do bệnh tiểu đường (ví dụ, bệnh võng mạc, bệnh thận, bệnh thần kinh, đục thủy tinh thể, bệnh mạch vành, chứng nhồi máu não và tương tự), viêm gan nhiễm mỡ, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), viêm gan C, chứng xơ cứng động mạch, bệnh tiểu đường khi mang thai, hội chứng buồng trứng đa nang, bệnh tim mạch (ví dụ, bệnh thiếu máu cục bộ hoặc chứng nhồi máu cơ tim), chứng suy tim, chứng xơ vữa động mạch, bệnh thắt nghẽn mạch máu, tổn thương tế bào do bệnh thiếu máu cục bộ (ví dụ, tổn thương não do vỡ mạch máu não và tương

tự), gut, bệnh viêm (ví dụ, viêm xương khớp, đau, sốt, viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm loét đại tràng, mụn trứng cá, chấy ngứa, bệnh vẩy nến, eczema, bệnh dị ứng, chứng viêm da dị ứng, bệnh hen, loét dạ dày-ruột, chứng suy mòn, bệnh tự miễn, viêm tụy và tương tự), loét dạ dày, ung thư, chứng loãng xương, đục thủy tinh thể, glôcôm, thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác, bệnh khô mắt, chứng mỏi mắt, bệnh Alzheimer, chứng trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, bệnh tâm thần phân liệt, chứng mệt mỏi mạn tính, chứng teo cơ sau đột quỵ, chứng xơ cứng teo cơ một bên, bệnh teo cơ, bệnh nhược cơ, chứng suy mòn, tác dụng ức chế axit uric, tác dụng kích thích mọc tóc, làm lành vết thương và hồi phục sau phẫu thuật. Ngoài ra, chất trị liệu theo sáng chế có thể còn được sử dụng làm, ví dụ, chất bảo quản các cơ quan hoặc chất bảo quản da nuôi cấy, sụn và tương tự.

Tốt hơn là, chất trị liệu theo sáng chế là chất phòng ngừa và/hoặc chất trị liệu bệnh bệnh khô mắt, chứng mỏi mắt, đục thủy tinh thể, glôcôm, thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác, viêm gan nhiễm mỡ, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, chứng kháng insulin, bệnh tiểu đường, biến chứng do bệnh tiểu đường, cao huyết áp, bệnh mỡ máu cao, chứng suy tim, bệnh Alzheimer, chứng viêm da dị ứng, bệnh nhược cơ và ung thư.

Tốt nhất là, chất trị liệu theo sáng chế dùng cho bệnh bệnh khô mắt, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, chứng suy tim và chứng viêm da dị ứng.

Ngoài ra, dẫn xuất carotenoit theo sáng chế có thể được trộn với các hoạt chất khác trong tổ hợp. Tác dụng của các hoạt chất khác có thể được lựa chọn, tùy thuộc vào đặc tính của hoạt chất khác như tác dụng bổ sung lẫn nhau,

tác dụng hiệp đồng, giảm tác dụng phụ của hoạt chất khác và tương tự. Ví dụ về hoạt chất khác bao gồm chất hoạt hóa RXR, sulfonyl ure, chất ức chế α -glucosidaza, chế phẩm insulin, chất ức chế aldoza reductaza, biguanit, chất ức chế DPP-IV, hợp chất liên quan đến GLP-1, hợp chất statin, chất ức chế tổng hợp squalen, hợp chất gốc fibrat, chất tăng tốc dị hóa LDL, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, chất đối kháng angiotensin II, chất ức chế renin, chất đối kháng canxi, chất đối kháng thụ thể aldosteron, thuốc lợi tiểu, chất ức chế secretaza, chất chống khối u, chất phòng ngừa và/hoặc chất trị liệu bệnh tiểu đường, chất phòng ngừa và/hoặc chất trị liệu các biến chứng do bệnh tiểu đường, thuốc kháng viêm steroid và phi steroid. Tốt hơn là, ví dụ về hoạt chất khác được sử dụng kết hợp bao gồm hợp chất statin, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, chất đối kháng angiotensin II, chất ức chế renin, chất đối kháng canxi, chất đối kháng thụ thể aldosteron, thuốc lợi tiểu, chất chống khối u, chất phòng ngừa và/hoặc chất trị liệu bệnh tiểu đường, chất phòng ngừa và/hoặc chất trị liệu các biến chứng do bệnh tiểu đường, thuốc kháng viêm steroid và phi steroid.

Khi dùng kết hợp với steroid, có thể phải ngăn chặn hoặc phòng ngừa bệnh teo cơ vì đó là rối loạn do việc dùng steroid lâu dài. Khi dùng kết hợp với NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drug-thuốc kháng viêm không steroid), có thể phải ngăn chặn hoặc phòng ngừa bệnh dạ dày do NSAIDs.

Khi dẫn xuất carotenoit theo sáng chế được sử dụng làm chất trị liệu hoặc chất phòng ngừa nêu trên, bản thân dẫn xuất carotenoit hoặc dưới dạng, ví dụ, viên nén, viên nang, thuốc cốm, bột, xiro và tương tự, được bào chế bằng

cách trộn một cách thích hợp với phụ gia được dùng như tá dược, chất gây rã, chất kết dính và tương tự, được dùng qua đường miệng. Theo cách khác, dẫn xuất carotenoit theo sáng chế có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa dưới dạng thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt, thuốc đạn, chế phẩm hấp thụ qua da và tương tự. Dẫn xuất carotenoit theo sáng chế khác biệt với carotenoit hoặc dẫn xuất carotenoit hiện hành không có đủ độ tan trong nước và nó còn hữu hiệu với các bệnh đòi hỏi việc dùng ở dạng lỏng như thuốc nhỏ mắt và thuốc tiêm.

Các chế phẩm này được bào chế theo phương pháp đã biết rõ bằng cách sử dụng các phụ gia như tá dược (ví dụ, nó có thể là tá dược hữu cơ bao gồm dẫn xuất đường như lactoza, sucroza, glucoza, mannitol và sorbitol; dẫn xuất tinh bột như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, α tinh bột và dextrin; dẫn xuất xenluloza như xenluloza vi tinh thể; acaxia; dextran; và pululan; hoặc tá dược vô cơ bao gồm dẫn xuất muối axit silixic như axit silixic khan nhẹ, nhôm silicat tổng hợp, canxi silicat và magie nhôm metasilicat; muối axit phosphoric như canxi hydro phosphat; muối axit cacbonic như canxi cacbonat; muối axit sulfuric như canxi sulfat; và tương tự), chất làm trơn (ví dụ, nó có thể là muối kim loại của axit stearic như axit stearic, canxi stearat và magie stearat; bột talc; silic oxit keo; Veegum; sáp như sáp Gay; axit boric; axit adipic; muối axit sulfuric như natri sulfat; glycol; axit fumaric; natri benzoat; axit amin như DL leuxin; peptit; muối natri của axit béo; muối axit lauryl sulfuric như natri lauryl sulfat và magie lauryl sulfat; axit silixic như axit silixic khan và axit silixic hydrat; hoặc dẫn xuất tinh bột nêu trên), chất kết dính (ví dụ, nó có thể là hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, macrogol hoặc hợp chất tương tự với tá dược nêu trên), chất gây rã (ví dụ, nó

có thể là dẫn xuất xenluloza như hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, cacboxymetyl xenluloza, canxi cacboxymetyl xenluloza và natri cacboxymetyl xenluloza liên kết ngang nội; tinh bột/xenluloza được cải biến hóa học như cacboxymetyl tinh bột và natri cacboxymetyl tinh bột; hoặc polyvinylpyrrolidon liên kết ngang), chất làm ổn định (nó có thể là paraoxybenzoat este như methyl paraben và propyl paraben; rượu như clobutanol, rượu benzylic và rượu phenyletylic; benzalkoni clorua; phenol như phenol và cresol; thimerosal; axit dehydroaxetic; axit sorbic; và tương tự), chất điều vị (ví dụ, nó có thể là chất tạo ngọt, axit thực phẩm, hương liệu và tương tự, mà thường được sử dụng), chất pha loãng và tương tự.

Chế phẩm lỏng như xiro, chế phẩm uống được, hỗn dịch, thuốc nhỏ mắt, thuốc tiêm và tương tự có thể được bào chế bằng phương pháp thông thường với sự có mặt của chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất làm tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất ổn định, chất bảo quản và tương tự, nếu cần. Ví dụ về chất điều chỉnh độ pH có thể bao gồm, ví dụ, axit clohydric, natri hydroxit, kali hydroxit, trietanolamin và tương tự. Ví dụ về chất đệm có thể bao gồm, ví dụ, natri phosphat, natri axetat, natri borat, natri xitrat, natri aspartat và tương tự. Ví dụ về chất tạo huyền phù có thể bao gồm, ví dụ, polysorbat 80, methyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, natri cacboxymetyl xenluloza, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, gôm arabic, bột tragacanth, polyvinylpyrrolidon, glycerin monostearat và tương tự. Ví dụ về chất làm tan có thể bao gồm, ví dụ, polysorbat 80, dầu thầu dầu polyoxyetylen hydro hóa, amit của nicotinic axit, polyoxyetylen sorbitan monolaurat, macrogol, etyl este của axit béo dầu thầu dầu, vazalin, glycerin, propylen glycol và tương tự. Ví dụ về chất

ổn định có thể bao gồm, ví dụ, natri sulfit, natri metabisulfit, natri xitrat, natri edetat, monoetanolamin và tương tự. Ví dụ về chất bảo quản có thể bao gồm, ví dụ, metyl p-hydroxybenzoat, etyl p-hydroxybenzoat, natri benzoat, axit sorbic, phenol, cresol, clocresol, benzalkonium clorua, paraben và tương tự.

Với hợp chất (I) theo sáng chế, tốt hơn là bổ sung, ví dụ, chất chống oxy hóa, chất tạo màu và tương tự. Chất chống oxy hóa bao gồm, ví dụ, natri nitrit, axit ascorbic, natri ascorbat, L-ascorbyl stearat, ascorbyl palmitat, natri hydro sulfit, alpha-thioglycerin, erythorbic axit, cysteine hydroclorua, axit xitric, tocopherol axetat, kali dicloisoxyanurat, dibutylhydroxytoluen, natri thioglycolat, natri thiomalat, vitamin E, tocopherol, d- δ -tocopherol, tocotrienol, axit palmitic, ascorbic axit glucosit, natri pyrosulfit, butylhydroxyanisol, 1,3-butylenglycol, benzotriazol, pentaerythrityl-tetrakis[3-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphenyl)propionat], propyl galat hoặc 2-mercaptobenzimidazol và tốt hơn là tocopherol, tocopherol axetat, tocotrienol, ascorbyl palmitat hoặc ascorbic axit glucosit. Chất tạo màu có thể được trộn vào viên nén hoặc có thể được bổ sung vào lớp gelatin của viên nén được bao đường hoặc viên nang.

Liều lượng của dẫn xuất carotenoit theo sáng chế là khác nhau, tùy thuộc vào triệu chứng, tuổi, đường dùng và tương tự, nhưng ví dụ, nó nằm trong khoảng từ 0,001 đến 500mg/kg thể trọng và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50mg/kg thể trọng trên mỗi lần dùng qua đường miệng. Trong việc dùng trong tĩnh mạch, liều lượng của dẫn xuất carotenoit theo sáng chế nằm trong khoảng từ 0,001 đến 50mg/kg thể trọng và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10mg/kg thể trọng trên mỗi lần dùng. Nồng độ của dẫn xuất carotenoit

trong việc dùng trong tĩnh mạch có thể được lựa chọn một cách thích hợp trong khoảng hàm lượng từ 0,00001 đến 1,0% bằng cách sử dụng phương pháp thông thường dựa trên liều lượng và lượng được dùng của chế phẩm lỏng.

Nồng độ của dẫn xuất carotenoit để dùng trong mắt được điều chỉnh trong khoảng hàm lượng từ 0,00001 đến 5,0% và (dẫn xuất carotenoit) được nhỏ từ một đến vài giọt trên mỗi lần dùng. Số lượng giọt trong một ngày có thể được đặt theo tần số từ một đến mười lần, tùy thuộc vào tác dụng dự định. Nồng độ của dẫn xuất carotenoit là tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,0%.

Ngoài ứng dụng làm thuốc, dẫn xuất carotenoit theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng chất cải thiện việc nhuộm lại cuối cùng hoặc chất cải thiện sản lượng hoặc khả năng sống sót tại thời điểm thụ thai bằng cách cho động vật ăn dẫn xuất carotenoit, hoặc chất bảo vệ các cơ quan tại thời điểm cấy ghép.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sẽ trình bày các ví dụ, ví dụ tham khảo, ví dụ thử nghiệm và ví dụ chế phẩm và sáng chế sẽ được giải thích thêm một cách cụ thể, nhưng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ (1) (Hợp chất ví dụ số 2-1)

Axit 2-[3-(4-[18-[4-{3-(2-sulfoethylaminocarbonyl)-propionyloxy}-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-

1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl)propionylamino]etansulfonic

Bổ sung di-metylformamit khan (70ml) và tiếp theo, N,N-diisopropyletylamin (19,86g) vào hỗn hợp gồm 6-(3-cacboxypropionyloxy)-3-[18-[4-(3-cacboxypropionyloxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxo-1-xyclohexenyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-2,4,4-trimetyl-2-xyclohexen-1-on (6,11g), taurin (3,82g) và N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dicacboximit (2,75g), và bình phản ứng được thay thế bằng argon. Bổ sung 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit hydroclorua (6,11g) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 4 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung n-hexan (300ml) vào và lớp n-hexan được loại bỏ bằng cách gạn, và bổ sung một lượng n-hexan nữa (300ml) vào cặn này và tiến hành thao tác tương tự. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải; metylen clorua : metanol = 3 : 1 đến 2 : 1) và tinh thể thu được từ dung dịch etyl axetat-n-hexan. Tinh thể thu được được rửa bằng metanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,751g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

¹H-NMR (δ, ppm) (DMSO-d₆): 1,19(s, 6H), 1,33(s, 6H), 1,81(s, 6H), 1,97-2,00(m, 16H), 2,36-2,38(m, 4H), 2,51-2,59(m, 8H), 3,18-3,33(m, 4H, bị chồng lên đỉnh của nước), 5,40-5,44(dd, 2H), 6,28-6,76(m, 14H), 7,82(t, 2H)

Ví dụ (2) (Hợp chất ví dụ số 1-2)

Axit 4-{18-[4-cacboxymetylsulfinylaxetoxy-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmetylsulfinyl-

axetic

Phương pháp sản xuất A

Bổ sung axit 2,2'-sulfinyl diaxetic (8,35g), N,N-diisopropyletylamin (17,1ml), 4-(N,N-dimetylamino)pyridin (1,23g) và metylen clorua (90ml), N,N'-diisopropylcacbodiimit (7,8ml) vào dung dịch chứa astaxanthin (3,00g), và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ. Việc kết thúc của phản ứng được xác nhận bằng HPLC và dung dịch chứa metylen clorua và N,N-diisopropyletylamin được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải; metylen clorua : metanol = 2 : 1 đến 1 : 2). Cặn được tinh chế lại hai lần bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải; metylen clorua : metanol = 2 : 1 đến 1 : 9). Sản phẩm tinh chế được hòa tan trong metylen clorua (20ml) và bổ sung dung dịch axit clohydric 1N (20ml) vào đó. Lớp metylen clorua được tách và được rửa hai lần bằng dung dịch nước muối bão hòa, và kết tủa chất rắn màu đen hơi đỏ được gom bằng cách lọc và sấy khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (38mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

¹H-NMR 400 MHz (DMSO-d₆): δ 6,79-6,29(14H, m), 5,55-5,50(2H, m), 4,24-3,86(8H, m), 2,07-2,03(4H, m), 2,01(6H, s), 1,97(6H, s), 1,83(6H, s), 1,35(6H, s), 1,21(6H, s)

Phổ khối: -ESI, m/z = 891,34 (M⁻)

Phương pháp sản xuất B

Bổ sung nhỏ giọt axit 2,2'-sulfinyl diaxetic (4,18g), N,N-diisopropyletylamin (8,5ml), 4-(N,N-dimetylamino)pyridin (0,61g) và metylen

clorua (45ml), N,N'-diisopropylcarbodiimide (3,9ml) vào dung dịch chứa 6-hydroxy-3-(18-[4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl]-3,7,12,16-tetramethyl-octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (astaxanthin) (1,50g), và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ. Việc kết thúc của phản ứng được xác nhận bằng HPLC và tiếp theo, metylen clorua (10ml), AQUALIC HL415 (NIPPON SHOKUBAI CO., LTD., 5ml) và AQUALIC AS (NIPPON SHOKUBAI CO., LTD., 5g) được bổ sung vào liên tiếp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 phút và lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn được sấy khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 40°C. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải; metylen clorua : metanol = 2 : 1 đến 1 : 4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (110mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

¹H-NMR 400 MHz (DMSO-d₆): δ 6,78-6,29(14H, m), 5,51(2H, dd), 4,24(2H, t), 3,85(2H, d), 3,75(2H, t), 3,54-3,50(2H, m), 2,09-2,06(4H, m), 2,00(6H, s), 1,97(6H, s), 1,83(6H, s), 1,35(6H, s), 1,21(6H, s)

Phổ khối: -ESI, m/z = 891,4426 (M-H⁻)

Ví dụ (3) (Hợp chất ví dụ số 1-1)

Axit 4-{18-[4-carboxymethylthioaxetoxy-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmethylthioaxetic

Bình phản ứng được thay thế bằng argon, 6-hydroxy-3-(18-[4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl]-3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (astaxanthin,

2,00g), axit 2,2'-thiodiaxetic (5,03g), N,N-diisopropyletylamin (8,66g), 4-(N,N-dimethylamino)pyridin (0,82g) và metylen clorua (60ml) được trộn và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 1-etyl-3-(3-dimetyl-aminopropyl)cacbodiimit hydroclorua (6,42g) vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được khuấy thêm trong 1,5 giờ. Việc kết thúc của phản ứng được xác nhận bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid sắc ký-HPLC) và bổ sung axit polyacrylic (AQUALIC HL415 (NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.), 60ml) vào dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút và bổ sung thêm axit polyacrylic (AQUALIC AS (NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.), 10g) vào đó. Việc hóa rắn axit polyacrylic được xác nhận, và lớp hữu cơ được tách bằng cách gạn và lọc, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (ODS) (10% CH_2Cl_2 -MeOH : nước = 8 : 2 đến 9 : 1) một lần và tinh chế bằng sắc ký (10% CH_2Cl_2 -MeOH : nước = 8 : 2 đến 19 : 1) hai lần, và các phân đoạn chứa sản phẩm được sấy khô dưới áp suất giảm. Bổ sung CH_2Cl_2 (50ml) và 1N-HCl (50ml) vào sản phẩm đã tinh chế, và lớp CH_2Cl_2 được tách. Lớp CH_2Cl_2 được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (ODS) (10% CH_2Cl_2 -MeOH : nước = 8 : 2 đến 9 : 1) và các phân đoạn chứa sản phẩm được sấy khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (90mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CDCl_3): δ 6,69-6,18(14H, m), 5,58(2H, dd), 3,62-3,47(8H, m), 2,15-2,03(4H, m), 2,00(6H, s), 1,99(6H, s), 1,92(6H, s), 1,36(6H, s), 1,24(6H, s)

Phổ khối: -ESI, m/z = 859,54 (M-H^-)

Ví dụ (4) (Hợp chất ví dụ số 2-10)

Axit 2-(3,5,5-trimetyl-2-oxo-4-{3,7,12,16-tetrametyl-18-[2,6,6-trimetyl-3-oxo-4-(2-sulfoethylcarbamoyloxy)-xyclohexa-1-enyl]octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}xyclohexa-3-enyloxycarbonylamino)etansulfonic

Dung dịch chứa 4-[18-{4-(imidazol-1-ylcarbonyloxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit imidazol-1-ylcarboxylic (hợp chất trong Ví dụ tham khảo 2, 5,73g) trong N,N-dimetylformamit khô (25ml) được thay thế bằng nito, bổ sung taurin (13,82g), N,N-diisopropyletylamin (22,0g), N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dicacboxyimit (11,71g) và N,N-dimetyl-4-aminopyridin (1,3g) vào đó, tiếp đó bổ sung thêm N,N-dimetylformamit khô (25ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung taurin (4,03g), N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dicacboxyimit (7,45g) và N,N-dimetyl-4-aminopyridin (1,5g) vào dung dịch phản ứng này, và dung dịch phản ứng này được đun nóng và khuấy trong 7,5 giờ trên bể dầu ở nhiệt độ 40°C. Dung dịch phản ứng này được khuấy thêm trong 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. N,N-Dimetylformamit được cất chung ra dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải; metylen clorua : metanol = 7 : 3) và tinh chế thêm bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải; metylen clorua : metanol = 3 : 1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,57g) dưới dạng chất rắn màu đen hơi đỏ.

¹H-NMR (δ, ppm) (DMSO-d₆): 1,18(s, 6H), 1,33(s, 6H), 1,81(s, 6H), 1,92-2,05(m, 16H), 2,61(t, 4H), 3,29-3,32(m, 4H), 5,27(dd, 2H), 6,28-6,76(m, 14H), 7,11(t, 2H)

Ví dụ (5) [muối natri của hợp chất trong Ví dụ (4) (Hợp chất ví dụ số 2-10)]

Muối dinatri của axit 2-(3,5,5-trimetyl-2-oxo-4-{3,7,12,16-tetrametyl-18-[2,6,6-trimetyl-3-oxo-4-(2-sulfoethylcarbamoxyloxy)-xyclohexa-1-enyl]-octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}xyclohexa-3-enyloxycarbonylamino)etansulfonic

Axit 2-(3,5,5-trimetyl-2-oxo-4-{3,7,12,16-tetrametyl-18-[2,6,6-trimetyl-3-oxo-4-(2-sulfoethylcarbamoxyloxy)-xyclohexa-1-enyl]-octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}xyclohexa-3-enyloxycarbonylamino)etan-sulfonic (hợp chất trong Ví dụ (4), 0,6g) được hòa tan trong metanol khô (12ml), bổ sung dung dịch chứa 28% natri metoxit trong metanol (265μL) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Metanol khan (12ml) được bổ sung thêm, và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch phản ứng này vào hexan (500ml) và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 15 phút. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,579g) dưới dạng chất rắn màu nâu hơi đỏ.

¹H-NMR (δ, ppm) (DMSO-d₆): 7,12(t, 2H), 6,79-6,28(m, 14H), 5,27(dd, 2H), 3,30-3,24(m, 4H), 2,59(t, 4H), 2,04-1,89(m, 16H), 1,81(s, 6H), 1,33(s, 6H), 1,18(s, 6H)

Phổ khối: Fab-MS, $m/z = 897$ ($M-H^-$)

Ví dụ (6) (Hợp chất ví dụ số 1-102)

T-butyl este của axit 3-[2-(4-(18-{4-[3-(3-t-butoxycarbonylmethyl-ureido)-propionyloxy]-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxy-carbonyl)ethyl]ureidoaxetic

Bổ sung N-(imidazol-1-ylcarbonyl)glyxin t-butyl este (hợp chất trong Ví dụ tham khảo 1, 2,77g) và N,N-dimethylformamit khô (60ml), N,N-diisopropyletylamin (2,1ml) vào dung dịch chứa 4-{18-[4-(3-aminopropionyloxy)-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este di-hydroclorua của axit 3-amino-propionic (hợp chất trong Ví dụ tham khảo 4, 2g), và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. N,N-dimethylformamit và N,N-diisopropyletyl amin được chưng cất ra dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải; metylen clorua : etyl axetat = 7 : 3 đến 0 : 10), và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong metylen clorua (30ml), bổ sung dung dịch axit clohydric 1N vào đó và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (30ml) và tiếp theo, dung dịch nước muối bão hòa (30ml) hai lần, làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và sấy khô dưới áp suất giảm. Các thao tác tương tự nữa được lặp lại hai lần để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (180mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

$^1\text{H-NMR}$ 400MHz (DMSO- d_6): δ 6,79-6,23(18H, m), 5,45(2H, dd), 3,66-3,64(4H, m), 3,32-3,23(4H, m), 2,04-2,02(4H, m), 2,01(6H, s), 1,97(6H, s), 1,82(6H, s), 1,41(18H, s), 1,34(6H, s), 1,20(6H, s)

Phổ khối: +ESI, m/z = 1053,28($M+H^+$), 1075,60($M+Na^+$)

Ví dụ (7) (Hợp chất ví dụ số 1-365)

4-{18-(4-imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetoxy-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetic

Bổ sung 1,1'-carbonyl-diimidazol (21,2g) vào metylen clorua (513ml), và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung 4-{18-[4-aminoaxetoxy-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este dihydroclorua của axit aminoaxetic (hợp chất trong Ví dụ tham khảo 6, 20,5g) vào hỗn hợp này, và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ, bổ sung nước (500ml) vào và các lớp được tách ra. Bổ sung nước (500ml) vào lớp hữu cơ, và lớp hữu cơ được tách. Ngoài ra, lớp hữu cơ được rửa bằng nước (500ml) và dung dịch nước muối bão hòa (400ml), làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và sấy khô dưới áp suất giảm để thu được 24,0g bột màu đen hơi đỏ.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm)(DMSO- d_6): 9,13(t, 2H), 8,28(s, 2H), 7,71(m, 2H), 7,07(s, 2H), 6,79-6,29(m, 14H), 5,50(dd, 2H), 4,22-4,08(m, 4H), 2,10-2,03(m, 4H),

2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,83(s, 6H), 1,35(s, 6H), 1,20(s, 6H)

Phổ khối: +ESI, $m/z = 898,72(M^+)$

Ví dụ (8) (Hợp chất ví dụ số 1-187)

Axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxylpropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmethyl}-ureido)butyric

Axit 4-aminobutyric (1,4g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (15ml), bổ sung triethylamin (1,9ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (1,7ml) trong metylen clorua (15ml) vào dung dịch phản ứng này trong thời gian 5 phút. Dung dịch phản ứng này được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Bổ sung 4-[18-(4-imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetoxy-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetic (hợp chất trong Ví dụ (7), 3,0g) vào hỗn hợp này trong khi làm lạnh bằng đá và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 22 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (MeOH : CH₂Cl₂ = 1 : 2), bằng sắc ký cột pha đảo (ODS) (MeOH : nước = 8 : 2 đến 19 : 1) và tiếp theo bằng sắc ký cột silicagel (MeOH : CH₂Cl₂ = 1 : 2), và sấy khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (147mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

¹H-NMR (δ, ppm) (DMSO-d₆): 6,79-6,23(m, 18H), 5,44(dd, 2H), 3,93-3,80(m,

4H), 3,02-2,98(m, 4H), 2,19(t, 4H), 2,03(s,4H), 2,00(s,6H), 1,97(s, 6H), 1,82(s, 6H), 1,63-1,56(m, 6H), 1,34(s, 6H), 1,20(s, 6H)

Phổ khối: +ESI, $m/z = 969,50(M+H^+)$

Ví dụ (9) (Hợp chất ví dụ số 1-63)

Axit 3-[4-(18-{4-(3-cacboxymethylureidoaxetoxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmethyl]-ureidoaxetic

Glyxin (1,03g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (15ml), bổ sung triethylamin (1,9ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung hỗn hợp dung dịch gồm clotrimetylsilan (1,7ml) và metylen clorua (15ml) nhỏ giọt vào dung dịch phản ứng này, trong thời gian 10 phút trong khi làm lạnh bằng đá và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ và bổ sung 4-{18-(4-imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetoxy-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetic (hợp chất trong Ví dụ (7), 3,0g) vào đó. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 18 giờ, và bổ sung THF (40ml) và nước (5ml) vào dung dịch phản ứng và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước axit axetic 5% (100ml) vào dung dịch này và lọc để thu được bột màu đen hơi đỏ. Bổ sung metanol (100ml) và etyl axetat (200mL) vào bột thu được, cô dưới áp suất giảm đến khoảng 100ml và giữ trong 15 giờ ở nhiệt độ không lớn

hơn -18°C . Dung dịch phản ứng này được lọc để thu được bột màu đen hơi đỏ. Bột này được hòa tan trong metanol (20ml) và metylen clorua (10ml), bổ sung nhỏ giọt dung dịch này vào etyl axetat (500ml) và chất rắn kết tủa được lọc để thu được bột màu đen hơi đỏ. Bột thu được được hòa tan trong metanol (1,2l) ở 60°C , bổ sung nhỏ giọt dung dịch này vào dung dịch nước axit axetic 2% (1l). Chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc và sấy khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (558g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ,ppm) (DMSO-d_6): 6,78-6,28(m, 18H), 5,44(dd, 2H), 3,96-3,84(m, 4H), 3,72(d, 4H), 2,03(s, 4H), 2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,82(s, 6H), 1,34(s, 6H), 1,20(s, 6H)

Phổ khối: +ESI, $m/z = 913,36(\text{M}+\text{H}^+)$

Ví dụ (10) (Hợp chất ví dụ số 1-185)

Axit 3-(3-{4-[18-(4-[3-(2-cacboxyetyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl}-ureido)propionic

β -Alanin (1,22g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (15ml), bổ sung triethylamin (1,9ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp dung dịch gồm clotrimetylsilan (1,7ml) và metylen clorua (15ml) vào trong thời gian 5 phút trong khi làm lạnh bằng đá vào dung dịch phản ứng này, và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ và bổ sung 4-{18-(4-imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetoxy-2,6,6-trimetyl-3-

oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit imidazol-1-ylcacbonylaminoaxetic (hợp chất trong Ví dụ (7), 3,0g)) vào đó. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 16 giờ, bổ sung THF (40ml) và nước (5ml) vào đó và dung dịch này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeOH (100ml) ở 50°C, bổ sung dung dịch nước axit axetic 5% (35ml) vào đó và dung dịch này được để yên trong 1,5 giờ ở -20°C. Chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được bột màu đen hơi đỏ. Bột thu được được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (ODS) (MeOH : nước = 7 : 3 đến 19 : 1) và sấy khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (560mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ ,ppm) (DMSO- d_6): 12,2(brs, 2H), 6,79-6,22(m, 18H), 5,44(dd, 2H), 3,93-3,81(m, 4H), 3,20(q, 4H), 2,35(t, 4H), 2,06-2,03(m, 4H), 2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,82(s, 6H), 1,34(s, 6H), 1,20(s, 6H)

Phổ khối: +ESI, m/z = 941,51($M+H^+$)

Ví dụ (11) (Hợp chất ví dụ số 2-11)

Axit 2-[3-{4-(18-[4-(3-[2-sulfoetyl]ureidoaxetoxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyl-octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl}ureido]etansulfonic

Taurin (2,55g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (15ml), bổ sung N,N-diisopropyletylamin (3,6ml) vào đó và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (2,5ml) trong metylen clorua (15ml) vào trong thời gian 5

phút trong khi làm lạnh bằng đá. Dung dịch phản ứng này được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Bổ sung 4-{18-(4-imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetoxy-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este của axit imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetic (hợp chất trong Ví dụ (7), 3,0g) vào dung dịch phản ứng và dung dịch này được khuấy trong thời gian 1 giờ (dung dịch phản ứng A). Trong một bình phản ứng khác, bổ sung taurin (0,88g), metylen clorua (5ml) và N,N-diisopropyletylamin (1,2ml) vào, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (0,85ml) trong metylen clorua (5ml) vào đó trong thời gian 5 phút trong khi làm lạnh bằng đá và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng (dung dịch phản ứng B). Bổ sung nhỏ giọt dung dịch phản ứng B này vào dung dịch phản ứng A trong 5 phút và khuấy trong 1 giờ, và bổ sung THF (40ml) và nước (10ml) vào đó. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và cặn được hòa tan trong dung dịch nước axit axetic 5% (600ml) và tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (ODS) (MeOH : nước = 0 : 1 đến 3 : 1) và bằng sắc ký (MeOH : nước = 1 : 1 đến 3 : 1), và sấy khô trong chân không để thu được bột màu đen hơi đỏ. Bổ sung etyl axetat (150ml) vào bột thu được, và dung dịch này được khuấy trong thời gian 17 giờ. Bột này được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (189mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ ,ppm) (DMSO- d_6): 6,78-6,23(m, 18H), 5,44(dd, 2H), 3,90-3,78(m, 4H), 3,28(t, 4H), 2,54-2,49(m, 4H), 2,07-2,02(m, 4H), 2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,82(s, 6H), 1,34(s, 6H), 1,20(s, 6H).

Phổ khối: -ESI, m/z = 1011,51 ($M-H^+$)

Ví dụ (12) (Hợp chất ví dụ số 1-366)

4-[18-(4-{3-(imidazol-1-ylcarbonylamino)propionyloxy}-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetramethyl-octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este của axit 3-(Imidazol-1-ylcarbonylamino)propionic

Bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (20g) trong khi làm lạnh bằng đá vào hỗn hợp dung dịch gồm metylen clorua (200ml) và N,N-dimetylformamit (200ml), và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 20 phút. Tiếp theo, bổ sung 4-{18-[4-(3-aminopropionyloxy)-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este di-hydroclorua của axit 3-aminopropionic (hợp chất trong Ví dụ tham khảo (4), 20g) vào dung dịch này. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung metylen clorua (200ml) và nước (400ml) vào đó và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (400ml) hai lần và bằng dung dịch nước muối bão hòa (400ml), làm khô trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong etyl axetat (500ml), bổ sung nhỏ giọt dung dịch thu được vào n-hexan (1l) và các tinh thể được tạo thành. Chất kết tủa được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19,21g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 8,63(t, 2H), 8,24(m, 2H), 7,67-7,66(m, 2H), 7,04-7,03(m, 2H), 6,79-6,28(m, 14H), 5,46(dd, 2H), 3,53(q, 4H), 2,73(t, 4H), 2,01-1,97(m, 16H), 1,82 (s, 10H), 1,33(s, 6H), 1,18(s, 6H)

Phổ khối: -ESI, m/z = 925,17 ($M-H^+$)

Ví dụ (13) (Hợp chất ví dụ số 1-103)

Axit 3-{2-[4-(18-{4-[3-(3-cacboxylmetylureido)-propionyloxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxy-cacbonyl]etyl}ureidoaxetic

Glyxin (9,7g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (40ml), bổ sung trietylamin (18ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (16ml) trong metylen clorua (40ml) vào trong thời gian 15 phút vào dung dịch này và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ và bổ sung 4-[18-(4-{3-(imidazol-1-ylcacbonylamino)propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit 3-(imidazol-1-ylcacbonylamino)-propionic (hợp chất trong Ví dụ (12), 4,0g) vào đó. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (200ml), nước (200ml) và nhựa trao đổi cation axit mạnh (RCP160M, do Mitsubishi Chemical Corporation sản xuất, 20ml) vào cặn, theo trật tự này và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 40 phút. Dung dịch phản ứng này được lọc bằng cách sử dụng chất trợ lọc (celite) và chất rắn màu đen hơi đỏ được gắn vào celite được rửa giải bằng metanol (1,5l). Dung dịch rửa giải được cô dưới áp suất giảm, cặn được hòa tan trong metanol (800ml) và bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước axit axetic 5% (200ml) vào đó. Dung dịch này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (RP-18) (MeOH : dung dịch

nước axít axetic 5% = 4 : 1 đến axeton : nước = 7 : 3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (400mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 6,79-6,23(m, 18H), 5,45(dd, 2H), 3,69(d, 4H), 3,33-3,25(m, 4H), 2,53-2,49(m, 4H), 2,09-2,02(m, 4H), 2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,82(s, 6H), 1,34(s, 6H), 1,20(s, 6H)

Phổ khối: +ESI, m/z = 941,58 ($M+H^+$)

Ví dụ (14) (Hợp chất ví dụ số 1-189)

Axit 3-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-cacboxyetyl)-ureido]propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl)ureido]propionic

β -Alanin (8,7g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (30ml), bổ sung trietylamin (14ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (12ml) trong metylen clorua (30ml) vào dung dịch này trong thời gian 15 phút và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ và bổ sung 4-[18-(4-{3-(imidazol-1-ylcarbonylamino)propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit 3-(imidazol-1-ylcarbonylamino)propionic (hợp chất của Ví dụ (12), 3,0g) vào đó. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (200ml), nước (200ml) và nhựa trao đổi cation axit mạnh (RCP160M, do Mitsubishi Chemical

Corporation sản xuất, 20ml) vào cặn theo trật tự này và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút. Dung dịch đã trộn được lọc bằng cách sử dụng chất trợ lọc (celite) và chất rắn màu đen hơi đỏ được gắn vào celite được rửa giải bằng metanol (1l). Dung dịch rửa giải được cô dưới áp suất giảm đến khoảng 850ml, bổ sung dung dịch nước axit axetic 5% vào đó và hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (RP-18) (MeOH : dung dịch nước axit axetic 5% = 4 : 1 đến axeton : nước = 7 : 3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (397mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 12,2(s, 2H), 6,79-6,28(m, 14H), 6,05(t, 4H), 5,44(dd, 2H), 3,29-3,16(m, 8H), 2,51-2,47(m, 4H), 2,34(t, 4H), 2,18-2,03(m, 4H), 2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,82(s, 6H), 1,34(s, 6H), 1,20(s, 6H).

Phổ khối: +ESI, m/z = 969,65 ($M+H^+$)

Ví dụ (15) (Hợp chất ví dụ số 1-191)

Axit 4-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(3-cacboxypropyl)-ureido]propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl)ureido]butyric

Axit γ -aminobutyric (10,0g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (30ml), bổ sung triethylamin (14ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (12ml) trong metylen clorua (30ml) vào dung dịch này trong thời gian 10 phút và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ, bổ sung 4-

[18-(4-{3-(imidazol-1-ylcarbonylamino)propionyloxy}-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este của axit 3-(imidazol-1-ylcarbonylamino)propionic (hợp chất trong Ví dụ (12), 3,0g) vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 giờ và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung nước (1,5L) và metylen clorua (400ml) vào cặn và các lớp được tách ra. Lớp nước thu được được chiết hai lần bằng metylen clorua (400ml). Tiếp theo, gom các lớp hữu cơ, được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (600ml), làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và sấy khô trong chân không. Cặn được hòa tan trong metanol (425ml) và nước (75ml) và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (RP-18) (metanol : nước = 17 : 3 đến axeton : nước = 7 : 3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (790mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 6,82-6,28(m, 16H), 6,06(t, 4H), 5,90(t, 4H), 5,44(dd, 2H), 3,31-3,22(m, 4H), 2,98(q, 4H), 2,52-2,49(m, 4H), 2,19(t, 4H), 2,03-1,97(m, 16H), 1,82(s, 6H), 1,66-1,49(m, 6H), 1,34(s, 6H), 1,20(s, 6H)

Phổ khối: +ESI, m/z = 997,81 ($M+H^+$)

Ví dụ (16) (Hợp chất ví dụ số 2-12)

Axit 2-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-sulfoetyl)-ureido]propionyloxy}-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl)ureido]etansulfonic

Taurin (11,4g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (28ml), bổ sung triethylamin (13ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong

khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (11ml) và metylen clorua (28ml) vào dung dịch này trong thời gian 10 phút trong khi làm lạnh bằng đá và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ và bổ sung 4-[18-(4-{3-(imidazol-1-ylcarbonylamino)propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit 3-(imidazol-1-ylcarbonylamino)propionic (hợp chất trong Ví dụ (12), 2,8g) vào đó. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ và tiếp theo, giữ trong máy làm lạnh. Sau 15 giờ, dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (200ml) và nhựa trao đổi cation axit mạnh (RCP160M, do Mitsubishi Chemical Corporation sản xuất, 20ml) vào cặn, và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ và lọc bằng celite (Celite 545, do Wako Pure Chemical Industries sản xuất, Ltd.). Dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (RP-18) (MeOH : dung dịch nước axit axetic 5% = 1 : 1 đến MeOH : nước = 2 : 3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,3g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 6,79-6,28(m, 18H), 5,54(dd, 2H), 3,28-3,23(q, 8H), 3,14-3,07(m, 4H), 2,53-2,48(m, 4H), 2,08-2,03(m, 4H), 1,97(s, 6H), 1,91(s, 6H), 1,82(s, 6H), 1,34(s, 6H), 1,20(s, 6H).

Phổ khối: -ESI, m/z = 1039,85 (M-H⁻)

Ví dụ (17) (Hợp chất ví dụ số 1-367)

4-[18-(4-{4-(imidazol-1-ylcarbonylamino)butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-

nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este của axit 4-(imidazol-1-ylcarbonylamino)butyric

Bổ sung 1,1'-carbonyldiimidazol (24,1g) vào dung dịch chứa metylen clorua (250ml) và N,N-dimetylformamit (250ml), và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 15 phút trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung 4-{18-[4-(4-aminobutyryloxy)-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este dihydroclorua của axit 4-aminobutyric (hợp chất trong Ví dụ tham khảo (8), 25g) vào dung dịch này, và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2,5 giờ, bổ sung metylen clorua (250ml) và nước (500ml) vào đó và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước (500ml) và bằng dung dịch nước muối bão hòa (500ml), và làm khô trên natri sulfat khan. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng đến khoảng 200ml và bổ sung nhỏ giọt dung dịch thu được vào n-hexan (4l). Chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được bột màu đen hơi đỏ. Chất này được hòa tan trong etyl axetat (1,5l), và bổ sung nhỏ giọt n-hexan (1l) vào đó trong khi khuấy. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,5g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 8,54 (t, 2H), 8,24 (s, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,78-6,28 (m, 14H), 5,43 (t, 2H), 3,35-3,30 (m, 4H), 2,51-2,47 (m, 4H), 2,00-1,97 (m, 16H), 1,91-1,82 (m, 10H), 1,33 (s, 6H), 1,18 (s, 6H).

Phổ khối: +ESI, m/z = 955,31 ($M+H^+$)

Ví dụ (18) (Hợp chất ví dụ số 1-143)

Axit 3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-cacboxymetyl-ureido]butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl)ureidoaxetic

Glyxin (7,1g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (30ml), bổ sung trietylamin (13ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (12ml) trong metylen clorua (30ml) vào dung dịch này trong thời gian 10 phút và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2,5 giờ và bổ sung 4-[18-(4-{4-(imidazol-1-ylcarbonylamino)butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit 4-(imidazol-1-ylcarbonylamino)butyric (hợp chất trong Ví dụ (17), 3,0g) vào đó. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2,5 giờ và giữ trong tủ lạnh. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 25°C, bổ sung metanol (100ml), nước (100ml) và nhựa trao đổi cation axit mạnh (RCP160M, do Mitsubishi Chemical Corporation sản xuất, 40ml) vào cặn này theo trật tự này và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Dung dịch đã trộn được lọc bằng cách sử dụng chất trợ lọc (celite) và chất rắn màu đen hơi đỏ được gắn vào celite được rửa giải bằng metanol (800ml). Dung dịch rửa giải được cô dưới áp suất giảm để kết tủa các tinh thể và làm lạnh xuống -11°C, và bổ sung nhỏ giọt nước (300ml) vào đó. Kết tủa chất rắn màu đen hơi đỏ được gom bằng cách lọc và sấy khô trong chân không.

Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (RP-18) (MeOH : nước = 7 : 3 đến 19 : 1) và chất rắn màu đen hơi đỏ thu được được hòa tan trong metanol (30ml). Bổ sung nhỏ giọt nước (30ml) vào dung dịch phản ứng này, trong thời gian 5 phút và bổ sung nhựa trao đổi cation axit mạnh (RCP160M, do Mitsubishi Chemical Corporation sản xuất, 6ml) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp này được lọc bằng cách sử dụng celite (Celite 545, do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất). Celite được gắn hợp chất nêu ở đề mục này được rửa giải bằng metanol (100ml) và bổ sung nhỏ giọt nước (50ml) vào đó. Chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc và sấy khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (277mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 6,78-6,23(m, 18H), 6,04(t, 2H), 5,43(dd, 2H), 3,66(d, 2H), 3,04(q, 4H), 2,38(t, 4H), 2,06-2,03(m, 4H), 2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,82(s, 6H), 1,72-1,64(m, 4H), 1,33(s, 6H), 1,19(s, 6H).

Phổ khối: +ESI, m/z = 969,70 ($M+H^+$)

Ví dụ (19) (Hợp chất ví dụ số 1-193)

Axit 3-[3-(3-{4- butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl)ureido]propionic

β -Alanin (8,4g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (30ml), bổ sung triethylamin (13ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (12ml) trong metylen clorua (30ml) vào dung dịch này trong thời gian 10 phút và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng

này được khuấy trong thời gian 2 giờ và bổ sung 4-[18-(4-{4-(imidazol-1-ylcarbonylamino)butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este của axit 4-(imidazol-1-ylcarbonylamino)butyric (hợp chất trong Ví dụ (17), 3,0g) vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 giờ và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (150ml), nước (150ml) và nhựa trao đổi cation axit mạnh (RCP160M, do Mitsubishi Chemical Corporation sản xuất, 30ml) vào cặn theo trật tự này và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 45 phút. Dung dịch đã trộn được lọc bằng cách sử dụng chất trợ lọc (celite) và chất rắn màu đen hơi đỏ được gắn vào celite được rửa giải bằng metanol (1l). Dung dịch rửa giải được cô dưới áp suất giảm, và giữ trong tủ lạnh trong 2 ngày. Kết tủa chất rắn màu đen hơi đỏ được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (RP-18) (MeOH : nước = 19 : 1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (413mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 6,78-6,28(m, 16H), 6,04(t, 2H), 5,86(m, 2H), 5,43(dd, 2H), 3,18(q, 4H), 3,03(q, 4H), 2,39-2,31(m, 8H), 2,03(s, 4H), 2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,82(s, 6H), 1,66(quint, 4H), 1,34(s, 6H), 1,19(s, 6H)

Phổ khối: +ESI, m/z = 997,80 ($M+H^+$)

Ví dụ (20) (Hợp chất ví dụ số 1-195)

Axit 4-[3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-(3-carboxypropyl)-ureido]butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl)ureido]butyric

Axit γ -aminobutyric (9,7g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (30ml), bổ sung triethylamin (13ml) vào đó trong khi làm lạnh bằng đá và dung dịch phản ứng này được khuấy. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (12ml) trong metylen clorua (30ml) vào dung dịch này trong thời gian 5 phút và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 22,5 giờ và bổ sung 4-[18-(4-{4-(imidazol-1-ylcarbonylamino)butyryloxy}-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este của axit 4-(imidazol-1-ylcarbonylamino)butyric (hợp chất trong Ví dụ (17), 3,0g) vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 21,5 giờ và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (150ml), nước (150ml) và nhựa trao đổi cation axit mạnh (RCP160M, do Mitsubishi Chemical Corporation sản xuất, 30ml) vào cặn theo trật tự này và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 25 phút. Dung dịch đã trộn được lọc bằng cách sử dụng chất trợ lọc (celite) và chất rắn màu đen hơi đỏ được gắn vào Celite được rửa giải bằng metanol (1l). Dung dịch rửa giải được cô dưới áp suất giảm và giữ trong tủ lạnh. Kết tủa chất rắn màu đen hơi đỏ được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (RP-18) (MeOH : nước = 19 : 1) và bằng sắc ký (axeton : nước = 3 : 2 đến 7 : 3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,0g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 6,78-6,28(m, 14H), 5,90-5,84(m, 4H), 5,43(dd, 2H), 3,05-2,96(m, 8H), 2,39-2,33(m, 4H), 2,19(t, 4H), 2,02(s, 4H), 2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,82(s, 6H), 1,70-1,55(m, 8H), 1,33(s, 6H), 1,19(s, 6H)

Phổ khối: +ESI, m/z = 1025,44 ($M+H^+$)

Ví dụ (21) (Hợp chất ví dụ số 2-13)

Axit 2-[3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-(2-sulfoethyl)-ureido]butyryloxy}-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl)ureido]etansulfonic

Taurin (11,8g) được tạo huyền phù trong 30ml metylen clorua, bổ sung triethylamin (13ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (12ml) trong metylen clorua (30ml) vào dung dịch này trong thời gian 12 phút và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ và bổ sung 4-[18-(4-{4-(imidazol-1-ylcarbonylamino)butyryloxy}-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este của axit 4-(imidazol-1-ylcarbonylamino)-butyric (hợp chất trong Ví dụ (17), 3,0g) vào đó. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 17 giờ và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (200ml) vào cặn, dung dịch đã trộn được lọc bằng cách sử dụng chất trợ lọc (celite) và dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (RP-18) (MeOH : dung dịch nước axit axetic 5% = 7 : 3 đến MeOH : nước = 7 : 3) và bằng sắc ký (MeOH : dung dịch nước axit axetic 5% = 1 : 1 đến MeOH : nước = 7 : 3) để thu được chất rắn màu đen hơi đỏ. Bổ sung metanol (100ml) và nhựa trao đổi cation axit mạnh (RCP160M, do Mitsubishi Chemical Corporation sản xuất, 10ml) vào hỗn hợp này, và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ và lọc bằng cách sử dụng celite (Celite 545, do Wako Pure Chemical

Industries sản xuất, Ltd.). Dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (RP-18) (MeOH : nước = 7 : 3 đến MeOH : nước = 4 : 1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (460mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 6,78-6,28(m, 18H), 5,43(dd, 2H), 3,26(t, 4H), 3,01(t, 4H), 2,54-2,48(m, 4H), 2,37(t, 4H), 2,03-2,02(m, 4H), 2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,82(s, 6H), 1,66(quint, 4H), 1,34(s, 6H), 1,19(s, 6H).

Phổ khối: -ESI, m/z = 1067,67 (M-H⁻)

Ví dụ (22) (Hợp chất ví dụ số 1-187 (muối 2Na của hợp chất trong Ví dụ (8)))

Muối dinatri của axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureido-axetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl}-ureido)butyric

Vào axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureido-axetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl}-ureido)butyric (hợp chất trong Ví dụ (8), 730mg) và natri 2-ethylhexanoat (250mg), bổ sung metanol (15ml) và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nhỏ giọt ethyl axetat (60ml) vào dung dịch phản ứng này, và dung dịch này được cô dưới áp suất giảm đến khoảng 30ml. Kết tủa chất rắn được lọc, bổ sung ethyl axetat (100ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 7,5 giờ. Chất rắn được gom bằng cách lọc và sấy khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (680mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (CD₃OD): 6,77-6,29 (m, 14H), 5,57 (dd, 2H), 4,05-3,93 (m,

4H), 3,17-3,12 (m, 4H), 2,22 (t, 4H), 2,15-1,99(m, 16H), 1,89(s, 6H), 1,81-1,73(m, 4H), 1,37(s, 6H), 1,25(s, 6H).

Phổ khối: +ESI, $m/z = 1013,66$ ($M+H^+$); muối dinatri của axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonylmetyl}ureido)butyric,

$m/z = 991,52$ ($M+H^+$); muối natri của axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonyl-metyl}ureido)butyric,

$m/z = 969,42$ ($M+H^+$); axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonyl-metyl}ureido)butyric

Ví dụ (23) (Hợp chất ví dụ số 1-187 (muối dilysin của hợp chất trong Ví dụ (8)))

Muối dilysin của axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonylmetyl}-ureido)butyric

Bổ sung metanol (163ml) vào axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureido-axetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-

oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmethyl}-ureido)butyric (hợp chất trong Ví dụ (8), 6,5g) và L-(+)-lysine (1,96g), và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc và chất rắn thu được được sấy khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,99g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (CD_3OD): 6,77-6,29 (m, 14H), 5,57 (dd, 2H), 4,05-3,93 (m, 4H), 3,53 (t, 2H), 3,17-3,13 (m, 4H), 2,92 (t, 4H), 2,22 (t, 4H), 2,09-2,00 (m, 16H), 1,88 (s, 6H), 1,85-1,49 (m, 22H), 1,37 (s, 6H), 1,25 (s, 6H).

Phổ khối: -ESI, m/z = 967,60 (M-H^+); axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmethyl}-ureido)butyric

Ví dụ (24) (Hợp chất ví dụ số 1-378)

Axit 3-isobutyl-4-(3-{4-[18-(4-[3-(2-isobutyl-3-cacboxypropyl)ureido-axetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmethyl}-ureido)butyric

Bổ sung axit 4-amino-3-isopropylbutyric (16,0g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (30ml), triethylamin (14ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (12,7ml) và metylen clorua (30ml) vào dung dịch phản ứng này trong thời gian 10 phút và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 3,5 giờ, bổ

sung 4-{18-(4-imidazol-1-ylcabonylaminoaxetoxy-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit imidazol-1-ylcabonylaminoaxetic (hợp chất trong Ví dụ (7), 3g) vào đó trong khi làm lạnh bằng đá và dung dịch này được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Sau 20 giờ, bổ sung metylen clorua (140ml) và dung dịch nước axit axetic 5% (200ml) vào dung dịch phản ứng và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (200ml) hai lần và bằng dung dịch nước muối bão hòa (200ml), làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và sấy khô trong chân không. Cặn được hòa tan trong metanol (425ml), bổ sung nhỏ giọt nước (75ml) vào đó và hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (RP-18) (metanol : dung dịch nước axit axetic 5% = 17 : 3 đến axeton : nước = 4 : 1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,4g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 12,0(brs, 2H), 6,79-6,20(m, 18H), 5,44(dd, 2H), 3,94-3,81(m, 4H), 3,10-2,86(m, 4H), 2,24-2,19(m, 4H), 2,05-2,03(m, 4H), 2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,93-1,87(m, 4H), 1,82(s, 6H), 1,68-1,60(m, 2H), 1,34(s, 6H), 1,20(s, 6H), 1,17-1,00(m, 4H), 0,86-0,83(t, 12H)

Phổ khối: $\pm$ ESI, m/z = 1081,50 ($M \pm H^+$)

Ví dụ (25) (Hợp chất ví dụ số 1-385)

Axit 1-(3-{4-[18-(4-[3-(1-caboxymetylxclo-hexylmetyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxy-cabonylmetyl}-ureidometyl)xclohexylaxetic

Axit 1-Aminomethylxyclohexylaxetic (17,2g) được tạo huyền phù trong metylen clorua (30ml), bổ sung N,N-diisopropyletylamin (17,5ml) vào đó và dung dịch phản ứng này được khuấy trong khi làm lạnh bằng đá. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa clotrimetylsilan (12,7ml) và metylen clorua (30ml) vào dung dịch này trong thời gian 5 phút và dung dịch phản ứng được cho quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ, bổ sung 4-{18-(4-imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetoxy-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit imidazol-1-ylcarbonylaminoaxetic (hợp chất trong Ví dụ (7), 3g) vào đó trong khi làm lạnh bằng đá và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung metylen clorua (140ml) và dung dịch nước axit axetic 5% (200ml) vào dung dịch phản ứng này, và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (200ml) và bằng dung dịch nước muối bão hòa (200ml), làm khô trên natri sulfat khan, cô dưới áp suất giảm và sấy khô trong chân không. Cặn được hòa tan trong metanol (350ml) và nước (150ml) Bổ sung nhỏ giọt vào đó. Chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (RP-18) (axeton : nước = 7 : 3 đến axeton : nước = 3 : 1) và tiếp theo bằng sắc ký (axeton : nước = 3 : 2 đến 3 : 1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (84mg) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 6,82-6,28(m, 18H), 5,44(dd, 2H), 3,95-3,83(m, 4H), 3,15-3,04(m, 4H), 2,13(s, 4H), 2,06-2,02(m, 4H), 2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,82(s, 6H), 1,55-1,23(m, 26H), 1,19(s, 6H)

Phổ khối: -ESI, m/z = 1105,54 ($M+H^+$)

Ví dụ tham khảo (1)

N-(imidazol-1-ylcacbonyl)glyxin t-butyl este

Bổ sung glyxin t-butyl este hydroclorua (6,1g) vào hỗn hợp gồm 1,1'-cacbonyldiimidazol (9,15g) và khô tetrahydrofuran (100ml), và dung dịch phản ứng này được khuấy overnight. Dung môi được cất chung ra dưới áp suất giảm, etyl axetat và bổ sung nước vào vào cặn này và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước hai lần và bằng dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được cất chung ra để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,72g) dưới dạng tinh thể màu trắng.

¹H-NMR (δ,ppm) (DMSO-d₆): 1,43(s, 9H), 3,92(d, 2H), 7,06(dd, 1H), 7,69(dd,1H), 8,26(dd, 1H), 8,95(t, 1H)

Ví dụ tham khảo (2)

4-[18-{4-(imidazol-1-ylcacbonyloxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este của axit imidazol-1-ylcacboxylic

Bổ sung metylen clorua khan (150ml) vào hỗn hợp gồm 6-hydroxy-3-(18-[4-hydroxy-2,6,6-trimetyl-3-oxo-1-cyclohexenyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-2,4,4-trimetyl-2-cyclohexen-1-on (astaxanthin, 5,97g) và 1,1'-cacbonyldiimidazol (4,87g). Dung dịch phản ứng này được thay thế bằng argon và tiếp theo, khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung metylen clorua (100ml) và nước (300ml) vào dung dịch phản

ứng này, được thay thế bằng argon và khuấy trong 3 giờ ở cùng nhiệt độ. Lớp metylen clorua được tách, được rửa bằng nước hai lần và bằng dung dịch nước muối bão hòa, và làm khô trên natri sulfat khan. Metylen clorua được cất chung ra dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,99g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ,ppm) (CDCl_3): 1,30(s, 6H), 1,41(s, 6H), 1,94(s, 6H), 2,00(s, 6H), 2,02(s, 6H), 2,21-2,26(m, 4H), 5,65(dd, 2H), 6,21-6,70(m, 14H), 7,09(d, 2H), 7,48(s, 2H), 8,18(s, 2H)

Ví dụ tham khảo (3)

4-[18-{4-(N-t-butoxycarbonylaminoaxetoxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este của axit N-t-butoxycarbonylaminoaxetic

Bổ sung N-t-butoxycarbonyl glyxin (10,51g) và 4-(N,N-dimethylamino)pyridin (14,66g), metylen clorua khan (300ml) vào 6-hydroxy-3-(18-[4-hydroxy-2,6,6-trimetyl-3-oxo-1-cyclohexenyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-2,4,4-trimetyl-2-cyclohexen-1-on (astaxanthin, 5,97g), dung dịch phản ứng này được thay thế bằng argon và bổ sung N,N'-diisopropylcarbodiimide (15,13g) vào đó. Dung dịch phản ứng này được đun nóng và khuấy trong 3 ngày trên bể dầu ở nhiệt độ 35°C . Dung dịch phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải; metylen clorua : etyl axetat = 10 : 1 đến 5 : 1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,01g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

$^1\text{H-NMR}$ (δ ,ppm) (DMSO-d_6): 1,20(s, 6H), 1,34(s, 6H), 1,39(s, 18H), 1,82(s, 6H), 1,97-2,00(m, 16H), 3,77(dd, 4H), 5,46(dd, 2H), 6,28-6,76(m, 14H), 7,29(t, 2H)

Ví dụ tham khảo (4)

4-[18-{4-(3-aminopropionyloxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetra-metyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este dihydroclorua của axit 3-aminopropionic

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch axit clohydric 4N/dioxan (60ml) trong thời gian 10 phút vào dung dịch chứa 3-N-t-butoxycarbonylaminopropionic axit 4-[18-{4-(3-N-t-butoxycarbonylaminopropionyloxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este (hợp chất trong Ví dụ tham khảo (5), 6,00g) và dioxan (60ml), và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Việc kết thúc của phản ứng được xác nhận, và dung dịch này được cô dưới áp suất giảm và sấy khô trong chân không. Bổ sung metanol (60ml) và metylen clorua (120ml) vào cặn được cô, cặn được hòa tan và dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm đến khoảng 30ml. Sau khi cô, dietyl ete (120ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào dung dịch này trong khi dung dịch phản ứng này được khuấy và chất kết tủa được gom bằng cách lọc. Chất này được hòa tan trong metanol (60ml) và metylen clorua (60ml) và cô dưới áp suất giảm, và bổ sung nhỏ giọt dung dịch đã cô vào dietyl ete (40ml). Chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc và sấy khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,38g) dưới dạng bột màu đen hơi

đỏ.

$^1\text{H-NMR}$ 400MHz (DMSO- d_6): δ 8,04(6H, s), 6,79-6,29(14H, m), 5,47(2H, dd), 3,06(4H, m), 2,80(4H, t), 2,06-2,03(4H, m), 2,01(6H, s), 1,97(6H, s), 1,83(6H, s), 1,35(6H, s), 1,21(6H, s)

Phổ khối: +ESI, m/z = 739,54($M+H^+$)

Ví dụ tham khảo (5)

4-[18-{4-(3-N-t-butoxycarbonylaminopropionyloxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxocyclohexa-3-enyl este của axit 3-N-t-butoxycarbonylaminopropionic

Bình phản ứng được thay thế bằng argon, bổ sung N,N'-diisopropylcacbodiimit (7,8ml) vào hỗn hợp gồm astaxanthin (6,00g), N-(t-butoxycarbonyl)- β -Alanin (9,50g), metylen clorua (180ml) và 4-(N,N-dimethylamino)pyridin (6,10g), và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các chất không tan được lọc ra và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (metylen clorua : etyl axetat = 1 : 0 đến 1 : 1) và sấy khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,41g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz (CDCl_3): δ 6,69-6,19(14H, m), 5,57(2H, dd), 5,44(2H, brs), 3,49(4H, m), 2,64(4H, m), 2,12-2,02(4H, m), 2,00(6H, s), 1,99(6H, s), 1,91(6H, s), 1,45(18H, s), 1,36(6H, s), 1,24(6H, s)

Phổ khối: +ESI, m/z = 938,61($M+H^+$), 961,56($M+Na^+$)

Ví dụ tham khảo (6)

4-{18-[4-aminoaxetoxy-2,6,6-tri-metyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyl-octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este dihydroclorua của axit aminoaxetic

Trong metylen clorua (28ml), 4-{18-[4-tert-butoxy-cacbonylamino-axetoxy-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của N- axit t-butoxycacbonylaminoaxetic (hợp chất trong Ví dụ tham khảo (3), 5,50g) được hòa tan, bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp dung dịch gồm axit clohydric 4N/dioxan (14ml) và metylen clorua (28ml) vào đó trong thời gian 10 phút trong khi làm lạnh bằng đá và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Ngoài ra, bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp dung dịch gồm axit clohydric 4N/ dioxan (14ml) và metylen clorua (56ml) vào dung dịch này trong thời gian 10 phút. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 3,5 giờ. Bổ sung hexan (112ml) vào dung dịch phản ứng, và chất rắn kết tủa được gom bằng cách lọc và sấy khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,68g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

¹H-NMR (δ,ppm) (DMSO-d₆): 8,51(s, 6H), 6,79-6,30(m, 14H), 5,55(dd, 2H), 3,94(d, 4H), 2,08-2,05(m, 4H), 2,01(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,84(s, 6H), 1,37(s, 6H), 1,22(s, 6H)

Phổ khối: +ESI, m/z =711,50(M+H⁺); glyxin dieste of astaxanthin

Ví dụ tham khảo (7)

4-[18-{4-(4-N-t-butoxycacbonylaminobutyryloxy)-2,6,6-trimetyl-3-

oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit 4-N-t-butoxycacbonylaminobutyric

Bổ sung nhỏ giọt N,N'-diisopropylcacbodiimit (51,6ml) trong thời gian 5 phút vào hỗn hợp gồm astaxanthin (20g), axit N-(t-butoxycacbonyl)- γ -aminobutyric (34,1g), metylen clorua (500ml) và 4-(N,N-dimetylamino)pyridin (40,9g), và dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng này được làm lạnh bằng nước đá, bổ sung dung dịch axit clohydric 1N vào đó để đạt được độ pH=4, hỗn hợp này được lọc bằng cách sử dụng chất trợ lọc (celite) và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (CH_2Cl_2 : etyl axetat = 5 : 1) và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm đến khoảng 200ml. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch đã cô vào hexan (3L) và bột màu đen hơi đỏ kết tủa được gom bằng cách lọc và sấy khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (29,2g).

NMR (δ , ppm) ($\text{DMSO}-d_6$): 6,88-6,28(m, 16H), 5,43(dd, 2H), 2,97(q, 4H), 2,37(t, 4H), 2,04-2,02(m, 4H), 2,00(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,81(s, 6H), 1,71-1,64(m, 4H), 1,38(s, 18H), 1,33(s, 6H), 1,19(s, 6H)

Phổ khối: +ESI, m/z = 967,26($\text{M}+\text{H}^+$)

Ví dụ tham khảo (8)

4-[18-{4-(4-aminobutyryloxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-

oxoxyclohexa-3-enyl este dihydroclorua của axit 4-aminobutyric

Trong metylen clorua (290ml), 4-[18-{4-(4-N-t-butoxy-cacbonylaminobutyryloxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của axit 4-N-t-butoxy-cacbonylaminobutyric (hợp chất trong Ví dụ tham khảo 7, 29g) được hòa tan và bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp dung dịch gồm axit clohydric 4N/dioxan (145ml) và metylen clorua (290ml) vào đó trong thời gian 35 phút trong khi làm lạnh bằng đá. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong thời gian 2,5 giờ và bổ sung hexan (810ml) vào đó. Sau khi chất rắn kết tủa được xác nhận, nó được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (25,3g) dưới dạng bột màu đen hơi đỏ.

NMR (δ , ppm) (DMSO- d_6): 7,95(s, 6H), 6,79-6,29(m, 14H), 5,45(dd, 2H), 2,91-2,83(m, 4H), 2,58-2,47(m, 4H), 2,09-2,02(m, 4H), 2,01(s, 6H), 1,97(s, 6H), 1,90-1,82(m, 10H), 1,34(s, 6H), 1,20(s, 6H)

Phổ khối: +ESI, m/z = 767,80 ($M+H^+$); 4-{18-[4-(4-aminobutyryloxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxo-xyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl}-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyl este của 4- axit aminobutyric

Ví dụ thử nghiệm (1)

Thử nghiệm xác nhận độ tan trong nước (phân phối trong nước/metylen clorua)

Vào mỗi mẫu (1mg) trong Bảng 43, nước (5ml) và metylen clorua (5ml) được bổ sung và hỗn hợp này, được gọi là nhóm Dung dịch A. Dung

dịch 28% natri metoxit/metanol (463 μ L (2,33mmol)) được hòa tan trong nước (10ml), và dung dịch nước (1 mL) được gom và hòa tan trong nước (100ml), được gọi là Dung dịch B. Vào mỗi mẫu của nhóm Dung dịch A, bổ sung Dung dịch B (1ml) và lắc. Dung dịch được để ở nhiệt độ trong phòng, mỗi của lớp nước và lớp hữu cơ được đo bằng HPLC và tỷ lệ của hợp chất trong lớp nước được thể hiện trong Bảng 4.

Điều kiện HPLC như sau:

Máy sắc ký (HITACHI LaChrom Elite D-2000), cột (SHISEIDO CAPCELL PAK C18 (đường kính hạt 3 μ m, 4,6 mm $\times$ 150 mm)), nhiệt độ dò (40 °C), bước sóng dò (474 nm), lưu lượng (1,0 mL/phút) và đặt pha động (%A = 0,025% TFA/nước, %B = 0,025% TFA/axetonitril); 70% A/30% B (lúc bắt đầu), gradient 50% B cho đến 2,5 phút, gradient 98% B cho đến 4,2 phút và tỷ lệ (98% B) được duy trì cho đến 15 phút. Tỷ lệ trong lớp nước được tính từ phương trình sau.

Tỷ lệ trong lớp nước [%] = $\frac{\text{diện tích đỉnh của hợp chất trong lớp nước}}{\text{diện tích đỉnh của hợp chất trong lớp nước} + \text{diện tích đỉnh của hợp chất trong lớp hữu cơ}} \times 100$

Astaxanthin được Sigma-Aldrich Co. LLC. sản xuất được sử dụng và este của axit astaxanthin disuccinic được tạo ra theo phương pháp được mô tả trong ví dụ 10 của WO 2003/066583 A.

Bảng 43

Hợp chất	Tỷ lệ trong lớp nước [%]
(A) Astaxanthin	0,0
(B) Astaxanthin disuccinat este	43,8
(C) hợp chất trong ví dụ (1)	99,7
(D) hợp chất trong ví dụ (2)	90,8
(E) hợp chất trong ví dụ (4)	100,0
(F) hợp chất trong ví dụ (8)	100,0
(G) hợp chất trong ví dụ (9)	98,3
(H) hợp chất trong ví dụ (10)	100,0

Không phát hiện thấy một chút astaxanthin (A) nào trong lớp nước và nó có độ tan cực kỳ thấp trong nước. Tỷ lệ hòa tan của hợp chất (B) (hợp chất tham khảo) trong lớp nước là 43,8%. Trái lại, hợp chất (C) đến (H) theo sáng chế có tỷ lệ hòa tan trong lớp nước cao hơn nhiều hợp chất tham khảo và có độ tan trong nước cực kỳ tốt.

Ví dụ thử nghiệm (2)

Thử nghiệm độ hấp thụ qua đường miệng ở chuột

Mỗi hợp chất trong ví dụ 8, astaxanthin (dạng tự do) và chất chiết từ tảo Haematococcus (AstaReal L10, do Fuji Chemical Industries Co., Ltd. sản xuất, dầu chứa 10% astaxanthin chiết được từ tảo Haematococcus) được pha loãng với 33% dimethyl sulfoxit, 60% polyetylen glycol và 0,03% dung dịch cacboxymetyl xenluloza trong nước và được bào chế để có hàm lượng 5mg/ml khi được chuyển hóa thành astaxanthin dạng tự do. Mẫu bào chế được dùng cho chuột Wistar được bỏ đói một đêm (chuột đực, 9 đến 13 tuần tuổi, trọng lượng 250 đến 300g, 2 hoặc 4 con chuột một nhóm) bằng ống thông qua

đường miệng với lượng astaxanthin (50mg) trên 1kg thể trọng. Tiếp theo, lấy máu tại thời điểm 3 giờ, 6 giờ và 24 giờ và huyết tương máu được tách. Vào huyết tương máu thu được (0,1ml), axeton với lượng gấp 6 lần và hexan với lượng gấp 50 lần được bổ sung, và dung dịch này được khuấy kỹ và ly tâm để thu được lớp hexan. Lớp hexan được sấy khô trong điều kiện áp suất giảm và hòa tan trong axeton (0,1ml). Dung dịch axeton thu được (0,05ml) được phân tích bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) trong các điều kiện sau và đo nồng độ trong máu.

Điều kiện HPLC:

Cột (YMC-carotenoid), pha động (metanol : t-butyl methyl etc: Dung dịch axit phosphoric trong nước 1% = 81 : 15 : 4(V : V : V)), rửa giải (gradient tuyến tính), bước sóng dò (470 nm), lưu lượng (1,0 ml/phút) và nhiệt độ cột (25°C).

Kết quả so sánh khả năng hấp thụ của hợp chất trong ví dụ 8 với khả năng hấp thụ của dầu AstaReal L10 có bán trên thị trường trên chuột (giá trị trung bình) được thể hiện trong Bảng 44 và Fig. 1.

Bảng 44

Nồng độ trong huyết tương máu [ng/ml]	hợp chất trong ví dụ (8)	Dầu AstaReal L10	Astaxanthin (dạng tự do)
3 giờ	49,6 ± 2,3	13,5 ± 7,1	1,6 ± 0,5
6 giờ	43,3 ± 18,2	15,9 ± 7,4	0,9 ± 0,7
24 giờ	4,1 ± 5,8	0,2 ± 0,4	1,0 ± 0,6
AUC	640,4	209,3	23,3

Đã xác nhận được rằng hợp chất trong ví dụ (8) có nồng độ trong máu tối đa và AUC của astaxanthin trong huyết tương máu cao hơn astaxanthin (dạng tự do) và chất chiết từ tảo *Haematococcus* và có khả năng hấp thụ qua đường miệng cao hơn.

Ví dụ thử nghiệm (3)

Thử nghiệm khả năng kháng viêm trong tế bào

Các tế bào RAW264.7 (tế bào bạch cầu đơn nhân to ở chuột, ATCC) trong môi trường RPMI 1640 được phân phối vào vi đĩa 12 lỗ. Các tế bào này được cấy trong 48 giờ trong 5% CO₂ ở 37°C. Sau khi thay môi trường, dung dịch nước chứa mẫu được bổ sung vào môi trường này và tế bào được cấy trong 24 giờ. Tiếp theo, thay môi trường, bổ sung LPS (1ng/mL) vào và các tế bào được cấy trong 2 giờ.

Tiếp theo, môi trường được loại bỏ và các tế bào RAW264.7 được rửa bằng dung dịch đệm phosphat sinh lý (PBS). Quy trình này được tiến hành 3 lần. Tiếp theo, ARN tổng được chiết bằng cách sử dụng Kit RNeasy Mini (QIAGEN Inc.), và sản lượng IL-1 β mRNA là cytokin gây viêm, được đo bằng phương pháp RT-PCR định lượng bằng cách sử dụng PRISM 7000 (Applied Biosystem). Kết quả của độ biểu hiện gen IL-1 β so với đối chứng được thể hiện trong Bảng 6 và Fig. 2.

Bảng 45

Mẫu	Nồng độ mẫu [μM]	IL-1β Độ biểu hiện gen
Đối chứng	-	1,04
Astaxanthin (dạng tự do)	5	1,00
	25	0,96
	50	0,77
hợp chất trong ví dụ (22)	5	0,92
	25	0,66
	50	0,31
hợp chất trong ví dụ (23)	5	0,88

Mỗi mẫu có sự biểu hiện gen IL-1β bị ức chế, là chất đánh dấu cho chứng viêm theo kiểu phụ thuộc nồng độ. Đã xác nhận được rằng hợp chất trong các ví dụ (22) và (23) theo sáng chế có khả năng ức chế sự biểu hiện gen IL-1β tốt hơn astaxanthin và chúng có tác dụng kháng viêm tốt.

Ví dụ thử nghiệm (4)

Thử nghiệm khả năng kháng viêm ở chuột

Chuột Wistar sáu tuần tuổi (được mua từ Sankyo Labo Service Corporation, trọng lượng 200-250g) được cho làm thích nghi trong 1 tuần bằng cách cho ăn uống thoải mái trong chu kỳ sáng 12 giờ/tối 12 giờ. Tiêm dung dịch nước chứa 4mg/kg LPS (lipopolysaccharit, được lấy từ Escherichia coli và do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất) trong màng bụng và tiếp theo, cũng tiêm trong màng bụng dung dịch nước chứa mẫu. Sau 9 giờ, máu nguyên vẹn được lấy từ động mạch chủ và ly tâm trong 10 phút với tốc độ 10,000 vòng/phút, và gom huyết tương máu. Đo nồng độ TNF-α trong huyết tương máu bằng cách sử dụng kit đo TNF-α (Rat TNF-alpha Quantikine ELISA

Kit RTA00, do R&D Systems Inc. sản xuất) và nồng độ IL-1 β trong huyết tương máu được đo bằng cách sử dụng kit đo IL-1 β (Rat IL-1 β /IL1F2 Quantikine ELISA Kit, do R&D Systems Inc. sản xuất). Sử dụng mỗi nhóm có 3 đến 4 con chuột. Nồng độ TNF- α trong huyết tương máu được thể hiện trong Bảng 46 và Fig. 3 và nồng độ IL-1 β trong huyết tương máu được thể hiện trong Bảng 46 và Fig. 4.

Bảng 46

Nồng độ TNF- α và nồng độ IL-1 β trong huyết tương máu

Mẫu	Nồng độ TNF- α [pg/ml]	Nồng độ IL-1 β [pg/ml]
nước (đối chứng)	142,1 $\pm$ 7,7	177,1 $\pm$ 201,8
Astaxanthin	112,0 $\pm$ 35,6	203,9 $\pm$ 165,3
Dinatri Disucxinat Astaxanthin (DDA)	99,6 $\pm$ 99,9	311,7 $\pm$ 269,1
hợp chất trong ví dụ (23)	81,8 $\pm$ 83,5	146,3 $\pm$ 98,0

Đã xác nhận được rằng hợp chất trong ví dụ (23) có khả năng ức chế TNF- α và IL-1 β một cách hữu hiệu hơn astaxanthin và dinatri disucxinat astaxanthin và nó có tác dụng kháng viêm tốt.

Ví dụ bào chế (1)

Viên nén

Cân các thành phần theo tỷ lệ hợp chất trong ví dụ 4 (17,5 phần khối lượng), lactoza (67,6 phần khối lượng), hydroxypropyl xenluloza được thể thấp (20 phần khối lượng), hydroxypropyl xenluloza (2,5 phần khối lượng),

xenluloza vi tinh thể (10 phần khối lượng), sắt sesquioxit vàng (0,0002 phần khối lượng) và magie stearat (1 phần khối lượng), trộn và nén thành viên trong điều kiện viên nén có trọng lượng 240mg, độ cứng được đặt 7N và đường kính viên nén 8,5mm bằng cách sử dụng máy tạo viên nén kiểu quay.

Ví dụ bào chế (2)

Viên nén

Lactoza (100,5 phần khối lượng) được hóa lỏng trong máy tạo hạt tầng sôi và dung dịch nước chứa hợp chất trong ví dụ 4 (17,5 phần khối lượng) và hydroxypropyl xenluloza (3,9 phần khối lượng) được phun để thu được thuốc cốm. Trộn thuốc cốm (65 phần khối lượng), xenluloza vi tinh thể (15,0 phần khối lượng), natri croscarmelloza (19,5 phần khối lượng) và magie stearat (0,5 phần khối lượng), ép và đúc khuôn trong điều kiện viên nén có trọng lượng 200mg, độ cứng được đặt 7N và đường kính viên nén 7mm bằng cách sử dụng máy tạo viên nén kiểu quay.

Ví dụ bào chế (3)

Thuốc nhỏ mắt

Bào chế thuốc nhỏ mắt chứa 0,00175% hợp chất trong ví dụ (8), 0,05% polysorbat 80, 0,05% natri edetat, 0,1% natri hydro phosphat hydrat, 0,5% glyxerin, axit clohydric/natri hydroxit với lượng phù hợp để điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 6,5 đến 7,0 và phần còn lại là nước.

Ví dụ bào chế (4)

Thuốc tiêm

Hợp chất trong ví dụ (23) (36 mg) được bổ sung vào dung dịch đệm phosphat (pH=7,0) để thu được hỗn hợp (tổng lượng 1ml) và hỗn hợp này được cho vào ống thủy tinh dung tích 2ml, bịt kín và khử trùng để tạo ra ống thuốc hòa tan được khi sử dụng.

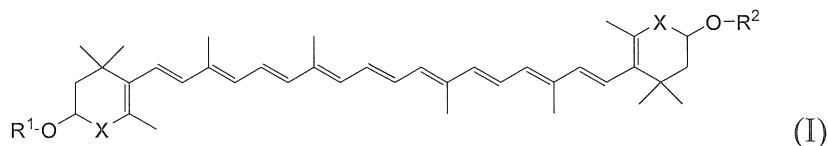
Ví dụ bào chế (5)

Thuốc tiêm

Nước tiệt trùng được bổ sung vào hợp chất trong ví dụ (23) (36 mg), natri clorua (90 mg) và polysorbat (lượng phù hợp) để thu được dung dịch (tổng lượng 10ml) và bào chế được thuốc tiêm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dẫn xuất carotenoid có công thức chung (I):



trong đó:

X là nhóm cacbonyl hoặc nhóm metylen;

ít nhất một trong số các gốc R^1 và R^2 trong công thức chung (I) là —CO—A—B—D

và các gốc còn lại là —CO—A—B—D hoặc nguyên tử hydro;

A là $\text{—CH}_2\text{—}$, $\text{—CH(CH}_3\text{)—}$, $\text{—CH(C}_2\text{H}_5\text{)—}$, $\text{—CH(n-C}_3\text{H}_7\text{)—}$, —CH(i-

$\text{C}_3\text{H}_7\text{)—}$, $\text{—CH(n-C}_4\text{H}_9\text{)—}$, $\text{—CH(i-C}_4\text{H}_9\text{)—}$, $\text{—CH(s-C}_4\text{H}_9\text{)—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,

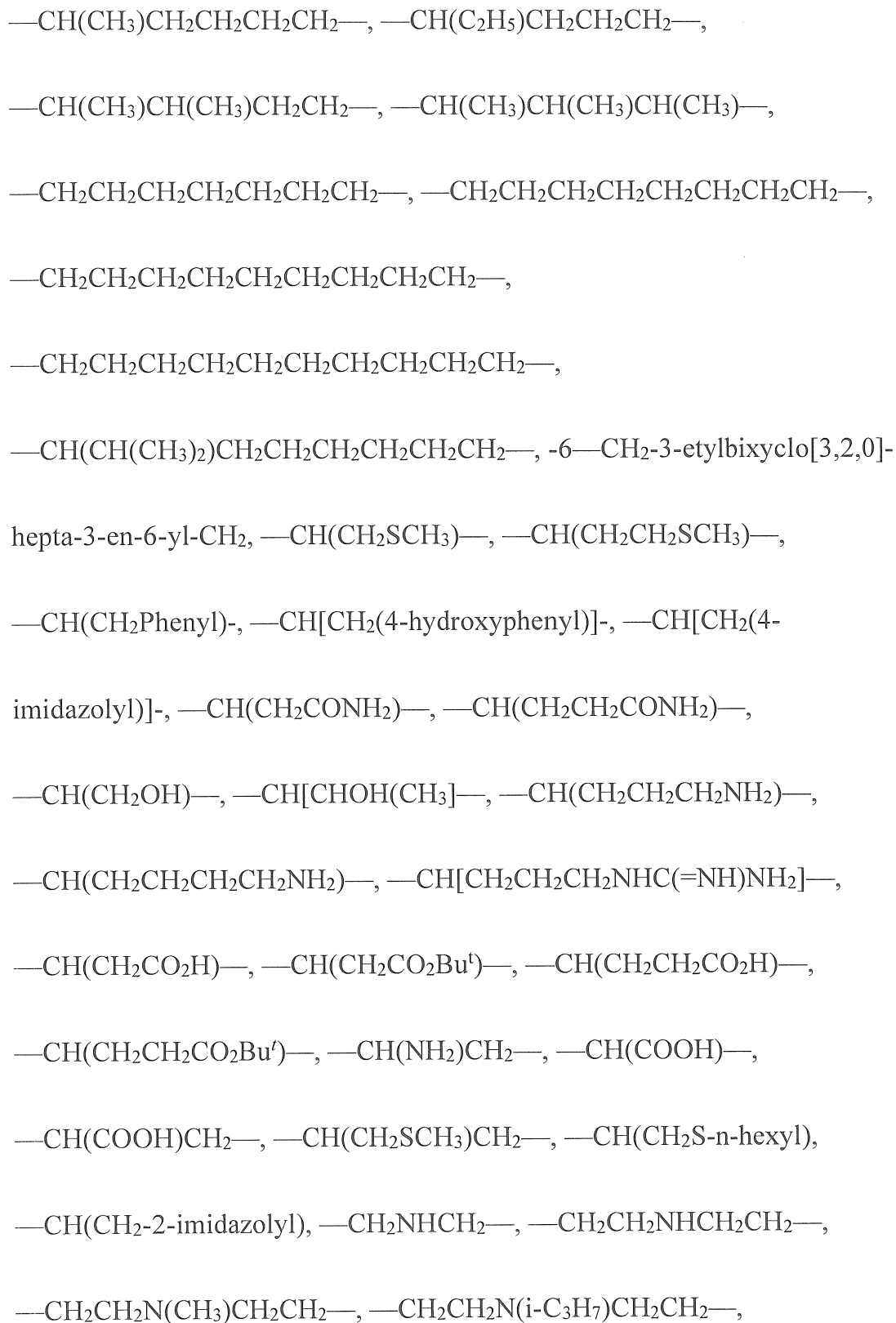
$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,

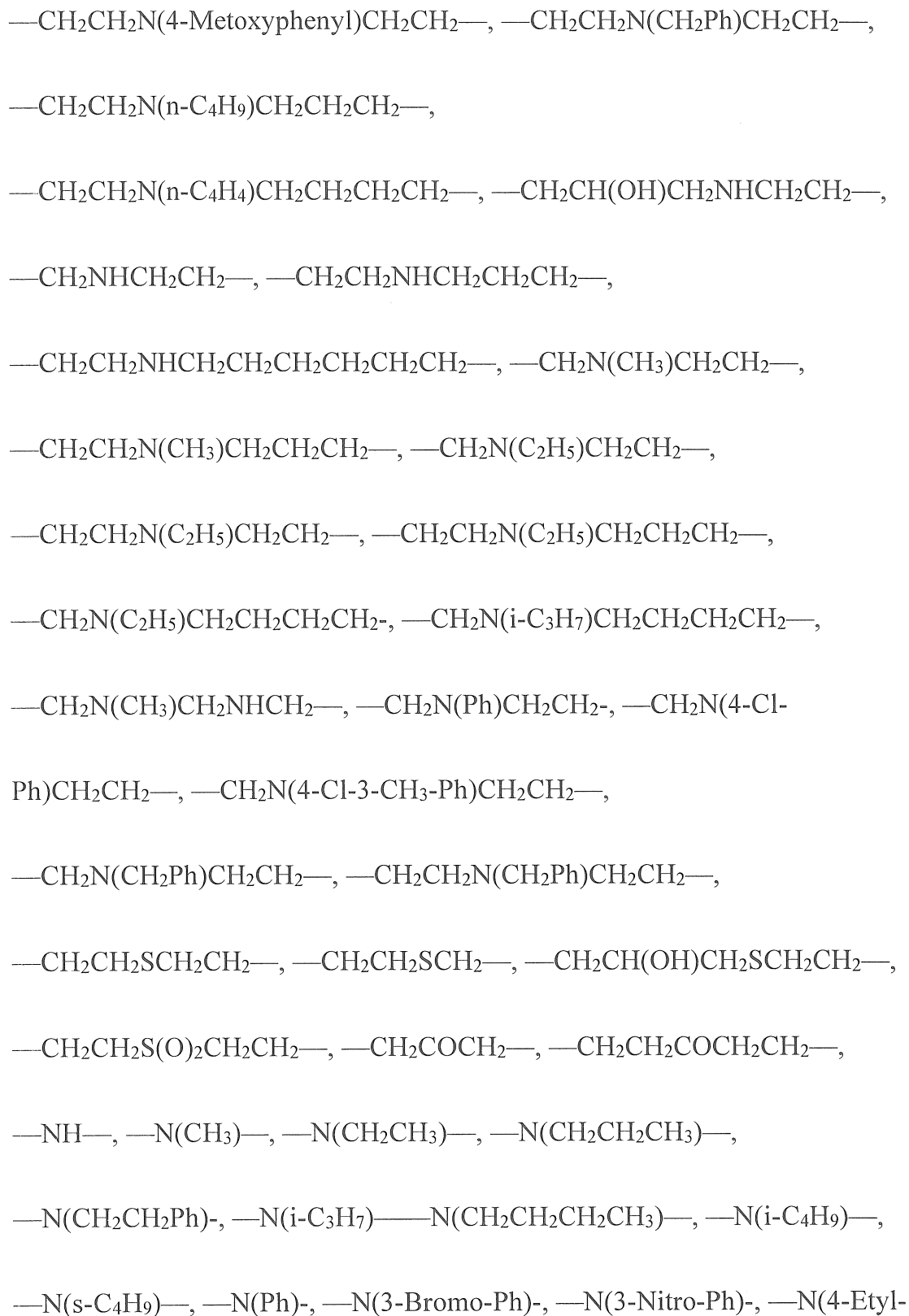
$\text{—CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH(i-C}_4\text{H}_9\text{)CH}_2\text{—}$,

$\text{—CH}_2\text{C(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{)CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,

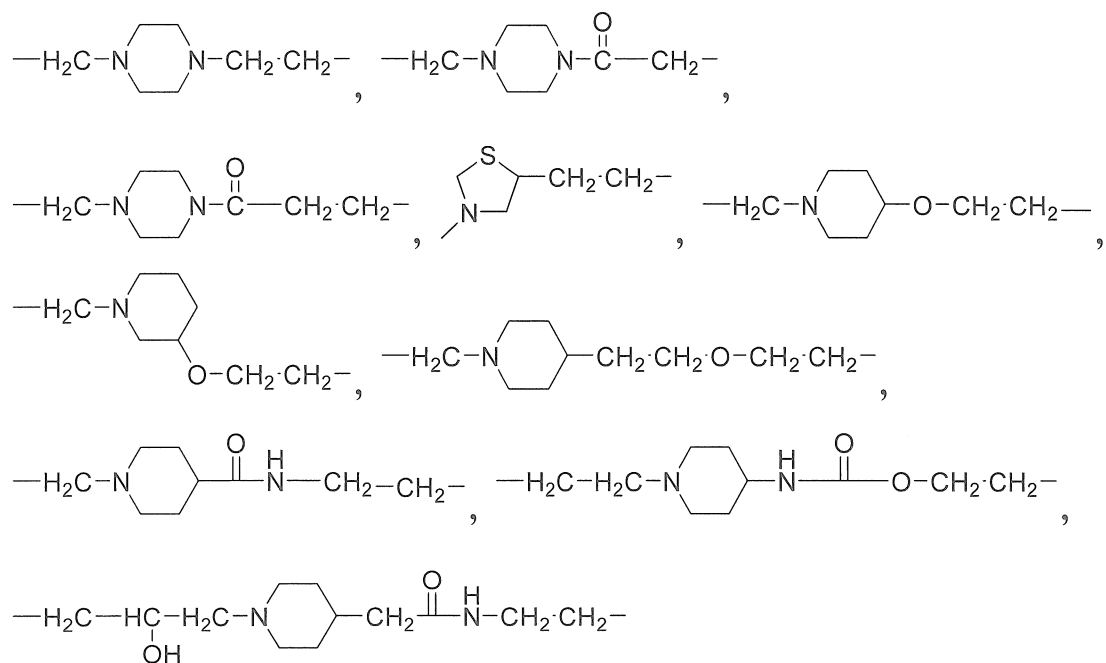
$\text{—CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,

$\text{—CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)CH(CH}_3\text{)—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,





Ph)-, —N(4-Butyl-Ph)-, —N(4-clo-Ph)-, —N(3-clo-Ph)-, —N(2-clo-Ph)-,
 —N(4-Flo-Ph)-, —N(4-Benzyl-Ph)-, —N(2,4-Diclo-Ph)-, —N(4-Triflometyl-
 Ph)-, —N(4-Hydroxy-Ph)-, —N(4-Xyano-Ph)-, —N(4-Ph-Ph)-, —N(4CHO-
 Ph)-, —N(4-Cacbamoyl-Ph)-, —N(4-Amino-Ph)-, —N(3-(N,N-
 Dimethylamino)-Ph)-, —N(4-Me-Ph-Ph)-, —N(4-Benzyloxy-Ph)-, —N(4-
 Etoxycacbonyl-Ph)-, —N(4-Cacboxy-Ph)-, —N(3-Cacboxy-Ph)-, —N(2-
 cacboxy-Ph)-, —N(CH₂Ph)-, —N(4-Cacboxyphenylmetyl),



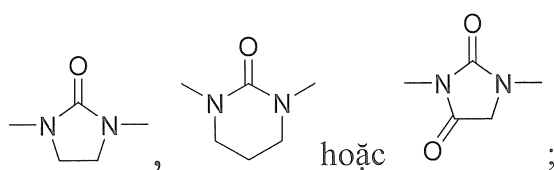
—NHCH₂CONHCH₂CH₂—, —N(CH₃)CH₂CONHCH₂CH₂—,

—N(CH₂Ph)CH₂CONHCH₂CH₂—, —NHCH₂CON(CH₃)CH₂CH₂—,

—NHCH₂CH₂SCH₂CH₂—, —CH₂CH₂CONHCH₂CH₂—,

—CH₂COCH₂SCH₂—, —CH(CH₂CH₂SCH₃)CONHCH₂CH₂—,
 —CH₂CH₂CH₂CH₂CH(NH₂)—, —NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH(COOH)—,
 —NHCH₂CH₂CH₂CH(COOH)—, —NHCH₂CH₂CH(COOC₂H₅)- hoặc
 —NHCH₂CH₂CH₂CH(COOC₂H₅)—;

B là —NHCONH—, —N(CH₃)CONH—, —NHCON(CH₃)—,
 —N(CH₃)CON(CH₃)—, —N(C₂H₅)CONH—, —N(n-C₃H₇)CONH—,
 —N(i-C₃H₇)CONH—, —N(n-C₄H₉)CONH—, —N(n-C₆H₁₃)CONH—,
 —N(n-C₄H₉)CON(CH₃)—, —N(Ph)CONH—, —NHCON(4-clophenyl)-,
 —NHCON(CH₂Phenyl)-, —N(i-C₃H₇)CON(4-Metoxyphenyl)-,
 —N(4-clophenyl)CON(4-Metoxyphenyl)- hoặc nhóm có công thức:



và

D là —CH₂COOH, —CH₂CH₂COOH, —CH₂CH₂CH₂COOH, —CH₂CH(i-C₄H₉)CH₂COOH, —CH₂CH(i-C₄H₉)CH₂CONHCH₂CH(i-C₄H₉)CH₂COOH,
 —CH₂C(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)CH₂COOH,



imidazolyl)]COOH, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$,

$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$,

$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{COOH}$,

$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{COOH}$,

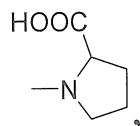
$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}[\text{CH}_2(4\text{-imidazolyl})]\text{COOH}$,

$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$,

$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOH}$, -6-CH₂-3-ethylbixyclo-

[3,2,0]hepta-3-en-6-yl-CH₂COOH hoặc nhóm có công thức được mô tả dưới

đây, được tạo thành cùng với gốc —NH— trong B:



hoặc

muối được dụng của nó.

2. Dẫn xuất carotenoit theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

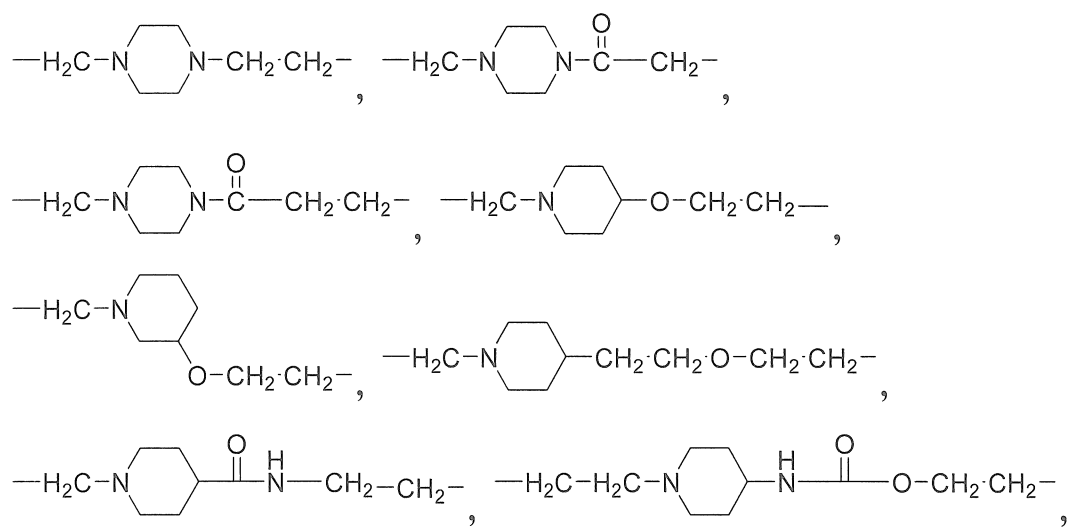
R¹ và R² trong công thức chung (I) là giống nhau và mỗi gốc này là —CO—A—B—

D;

A là $\text{—CH}_2\text{—}$, $\text{—CH(CH}_3\text{)—}$, $\text{—CH(C}_2\text{H}_5\text{)—}$, $\text{—CH(n-C}_3\text{H}_7\text{)—}$, $\text{—CH(i-C}_3\text{H}_7\text{)—}$, $\text{—CH(n-C}_4\text{H}_9\text{)—}$, $\text{—CH(i-C}_4\text{H}_9\text{)—}$, $\text{—CH(s-C}_4\text{H}_9\text{)—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH(i-C}_4\text{H}_9\text{)CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{C(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{)CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)CH(CH}_3\text{)—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH(C}_2\text{H}_5\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH(CH}_3\text{)CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH(CH}_3\text{)CH(CH}_3\text{)CH(CH}_3\text{)—}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH(CH}_2\text{SCH}_3\text{)—}$,
 $\text{—CH(CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3\text{)—}$, $\text{—CH(CH}_2\text{Phenyl)—}$, $\text{—CH[CH}_2\text{(4-hydroxyphenyl)]—}$,
 $\text{—CH[CH}_2\text{(4-imidazolyl)]—}$, $\text{—CH(CH}_2\text{CONH}_2\text{)—}$, $\text{—CH(CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2\text{)—}$,
 $\text{—CH(CH}_2\text{OH)—}$, $\text{—CH[CHOH(CH}_3\text{)]—}$, $\text{—CH(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\text{)—}$,
 $\text{—CH(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\text{)—}$, $\text{—CH[CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(=NH)NH}_2\text{)]—}$,
 $\text{—CH(CH}_2\text{CO}_2\text{H)—}$, $\text{—CH(CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H)—}$, $\text{—CH}_2\text{NHCH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N(i-}$

$\text{C}_3\text{H}_7\text{)}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N(4-Metoxyphenyl)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_2\text{Ph)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N(n-C}_4\text{H}_9\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N(n-C}_4\text{H}_9\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{N(i-C}_3\text{H}_7\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{NHCH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{N(Ph)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{N(4-Cl-Ph)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{N(4-Cl-3-CH}_3\text{-}$
 $\text{Ph)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{N(CH}_2\text{Ph)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_2\text{Ph)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{COCH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{—}$, —NH— , $\text{—N(CH}_3\text{)—}$,
 $\text{—N(CH}_2\text{CH}_3\text{)—}$, $\text{—N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{)—}$, $\text{—N(CH}_2\text{CH}_2\text{Ph)-}$, $\text{—N(i-C}_3\text{H}_7\text{)—}$,
 $\text{—N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{)—}$, $\text{—N(i-C}_4\text{H}_9\text{)—}$, $\text{—N(s-C}_4\text{H}_9\text{)—}$, —N(Ph)- , —N(3-
 Bromo-Ph)- , —N(3-Nitro-Ph)- , —N(4-Etyl-Ph)- , —N(4-Butyl-Ph)- , —N(4-
 clo-Ph)- , —N(3-clo-Ph)- , —N(2-clo-Ph)- , —N(4-Flo-Ph)- , —N(4-Benzyl-Ph)- ,

—N(2,4-Dichloro-Ph)-, —N(4-Triflometyl-Ph)-, —N(4-Hydroxy-Ph)-, —N(4-Xyano-Ph)-, —N(4-Ph-Ph)-, —N(4-CHO-Ph)-, —N(4-Cacbamoyl-Ph)-, —N(4-Amino-Ph)-, —N(4-Me-Ph-Ph)-, —N(4-Benzylloxy-Ph)-, —N(4-Cacboxy-Ph)-, —N(3-Cacboxy-Ph)-, —N(2-Cacboxy-Ph)-, —N(CH₂Ph)-, —N(4-Cacboxyphenylmetyl),



—NHCH₂CONHCH₂CH₂—, —N(CH₃)CH₂CONHCH₂CH₂—,

—N(CH₂Ph)CH₂CONHCH₂CH₂—, —NHCH₂CON(CH₃)CH₂CH₂—,

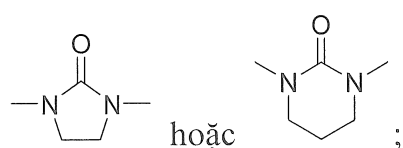
—NHCH₂CH₂SCH₂CH₂—, —CH₂CH₂CONHCH₂CH₂—,

—CH₂COCH₂SCH₂—, —CH(CH₂CH₂SCH₃)CONHCH₂CH₂—,

—NHCH₂CH₂CH₂CH₂CH(COOH)—, hoặc —NHCH₂CH₂CH₂CH(COOH)—;

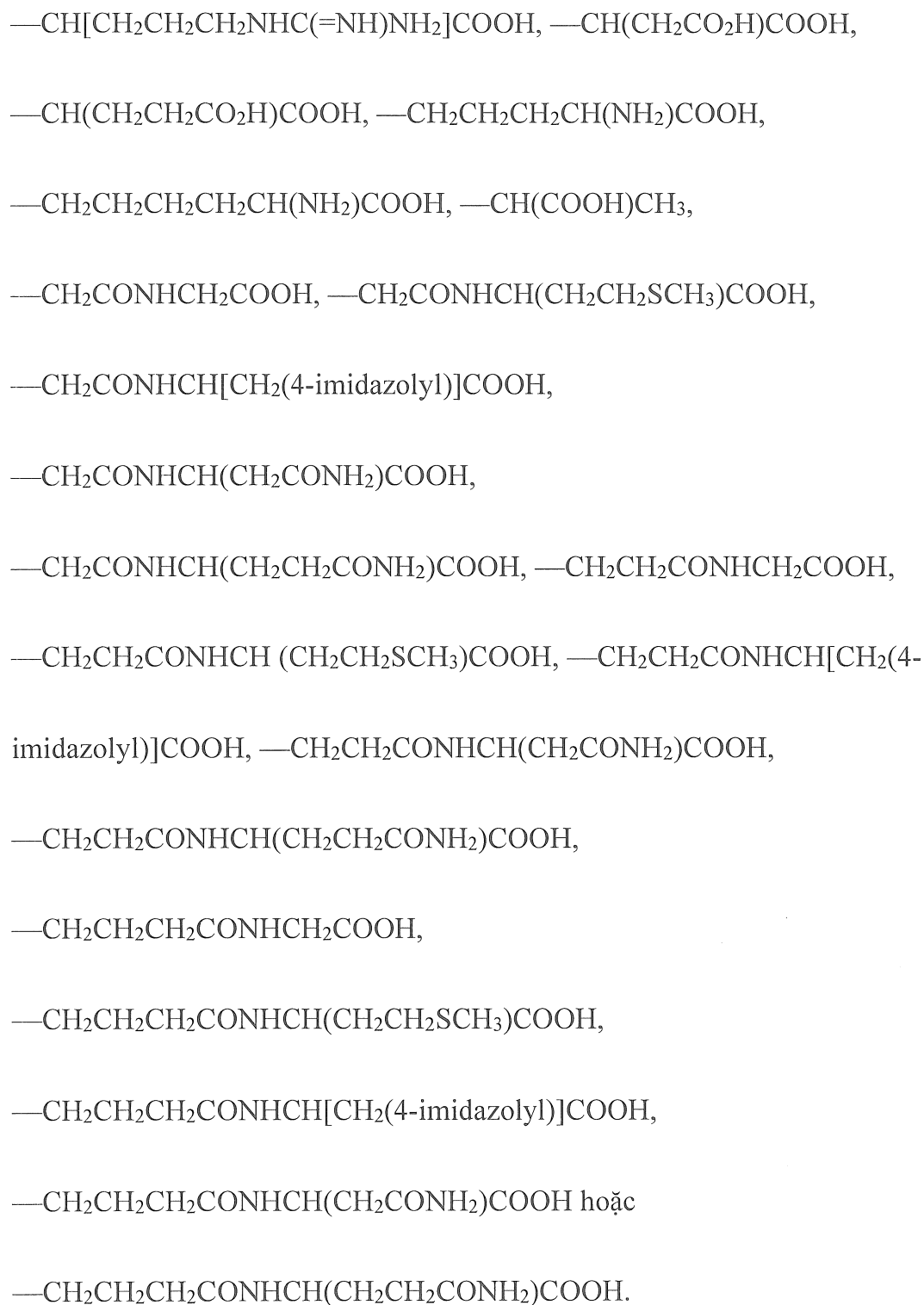
B là —NHCONH—, —N(CH₃)CONH—, —NHCON(CH₃)—,

—N(CH₃)CON(CH₃)—, —N(C₂H₅)CONH—, —N(n-C₃H₇)CONH—, —N(i-C₃H₇)CONH—, —N(n-C₄H₉)CONH—, —N(n-C₆H₁₃)CONH—, —N(n-C₄H₉)CON(CH₃)—, hoặc nhóm có công thức:



và

D là —CH₂COOH, —CH₂CH₂COOH, —CH₂CH₂CH₂COOH, —CH₂CH(i-C₄H₉)CH₂COOH, —CH₂CH(i-C₄H₉)CH₂CONHCH₂CH(i-C₄H₉)CH₂COOH, —CH₂C(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)CH₂COOH, —CH₂C(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)CH₂CONHCH₂C-(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)CH₂COOH, —CH(CH₂SCH₃)COOH, —CH(CH₂CH₂SCH₃)COOH, —CH(CH₂Phenyl)COOH, —CH[CH₂(4-hydroxyphenyl)]COOH, —CH[CH₂(4-imidazolyl)]COOH, —CH(CH₂CONH₂)COOH, —CH(CH₂CH₂CONH₂)COOH, —CH(CH₂OH)COOH, —CH[CHOH(CH₃)]COOH, —CH(CH₂CH₂CH₂NH₂)COOH, —CH(CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂)COOH,



3. Dẫn xuất carotenoid theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 và R^2 trong công thức chung (I) là giống nhau và mỗi gốc này là $-\text{CO}-\text{A}-\text{B}-$

D;

A là $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}(\text{n-C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{CH}(\text{i-}$

$\text{C}_3\text{H}_7)-$, $-\text{CH}(\text{n-C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}(\text{i-C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}(\text{s-C}_4\text{H}_9)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{i-}$

$\text{C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SCH}_3)-$,

$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Phenyl})-$, $-\text{CH}[\text{CH}_2(4\text{-hydroxyphenyl})]-$

, $-\text{CH}[\text{CH}_2(4\text{-imidazolyl})]-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)-$

, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{CH}[\text{CHOH}(\text{CH}_3)]-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-$,

$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)-$, $-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2]-$,

$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{i-}$

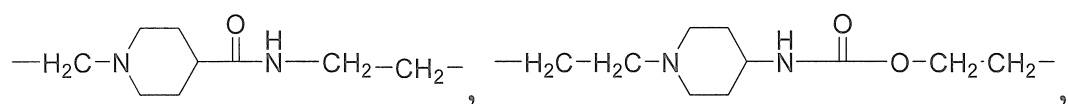
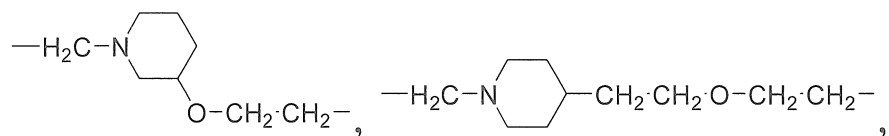
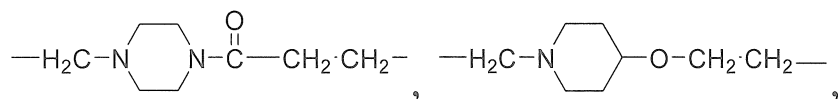
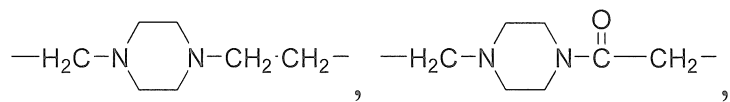
$\text{C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(4\text{-Metoxyphenyl})\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{n-C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{n-C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$,

$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{N}(\text{i-C}_3\text{H}_7)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{N}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{N}(4\text{-Cl-Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{N}(4\text{-Cl-3-CH}_3\text{-Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,
 $\text{—CH}_2\text{COCH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{—}$, —NH— , $\text{—N}(\text{CH}_3)\text{—}$,
 $\text{—N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{—}$, $\text{—N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{—}$, $\text{—N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph})\text{—}$, $\text{—N}(\text{i-C}_3\text{H}_7)\text{—}$,
 $\text{—N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{—}$, $\text{—N}(\text{i-C}_4\text{H}_9)\text{—}$, $\text{—N}(\text{Ph})\text{—}$, $\text{—N}(3\text{-Nitro-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(4\text{-Etyl-Ph})\text{—}$,
 $\text{—N}(4\text{-Butyl-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(4\text{-clo-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(3\text{-clo-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(2\text{-clo-Ph})\text{—}$,
 $\text{—N}(4\text{-Flo-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(4\text{-Benzyl-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(2,4\text{-Diclo-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(4\text{-Triflometyl-Ph})\text{—}$,
 $\text{—N}(4\text{-Hydroxy-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(4\text{-Xyano-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(4\text{-Ph-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(4\text{-CHO-Ph})\text{—}$,
 $\text{—N}(4\text{-Carbamoyl-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(4\text{-Amino-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(4\text{-Me-Ph-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(4\text{-Benzyloxy-Ph})\text{—}$,
 $\text{—N}(4\text{-Cacboxy-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(3\text{-Cacboxy-Ph})\text{—}$, $\text{—N}(2\text{-Cacboxy-Ph})\text{—}$

Ph)-, $\text{—N(CH}_2\text{Ph)-}$, $\text{—N(4-Cacboxyphenylmetyl)-}$,



$\text{—NHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$,

$\text{—N(CH}_2\text{Ph)CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—NHCH}_2\text{CON(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—}$,

$\text{—NHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{COCH}_2\text{SCH}_2\text{—}$

hoặc $\text{—CH(CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3\text{)CONHCH}_2\text{CH}_2\text{—}$;

B là —NHCONH— , $\text{—N(CH}_3\text{)CONH—}$, $\text{—NHCON(CH}_3\text{)—}$,

$\text{—N(C}_2\text{H}_5\text{)CONH—}$, $\text{—N(n-C}_3\text{H}_7\text{)CONH—}$ hoặc $\text{—N(i-C}_3\text{H}_7\text{)CONH—}$;

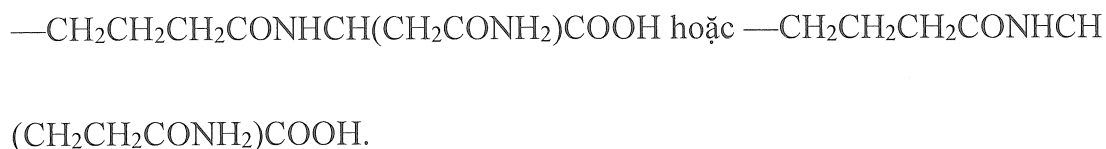
và

D là $\text{—CH}_2\text{COOH}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{—CH}_2\text{CH(i-}$

$\text{C}_4\text{H}_9\text{)CH}_2\text{COOH}$, $\text{—CH}_2\text{CH(i-C}_4\text{H}_9\text{)CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH(i-C}_4\text{H}_9\text{)CH}_2\text{COOH}$,

$\text{—CH}_2\text{C(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{)CH}_2\text{COOH}$,





4. Dẫn xuất carotenoid theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

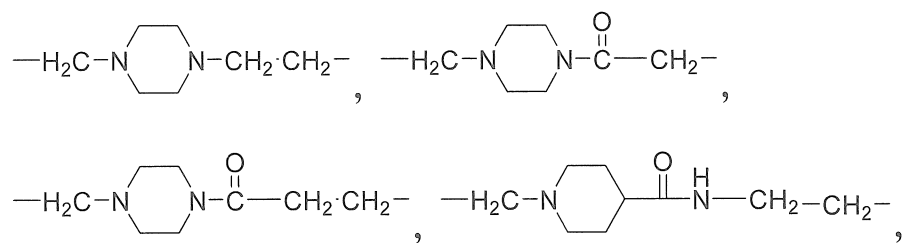
X trong công thức chung (I) là nhóm cacbonyl;

R^1 và R^2 trong công thức chung (I) là giống nhau và mỗi gốc này là —CO-A-B-D ;

A là $\text{—CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}(\text{CH}_3)\text{—}$, $\text{—CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{—}$, $\text{—CH}(\text{i-C}_3\text{H}_7)\text{—}$, $\text{—CH}(\text{n-C}_4\text{H}_9)\text{—}$, $\text{—CH}(\text{i-C}_4\text{H}_9)\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}(\text{i-C}_4\text{H}_9)\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{—}$, $\text{—CH}(\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{—}$, $\text{—CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)\text{—}$, $\text{—CH}(\text{CH}_2\text{Phenyl})\text{—}$, $\text{—CH}[\text{CH}_2(4\text{-hydroxyphenyl})]\text{—}$, $\text{—CH}[\text{CH}_2(4\text{-imidazolyl})]\text{—}$, $\text{—CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{—}$, $\text{—CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{—}$, $\text{—CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{—}$, $\text{—CH}[\text{CHOH}(\text{CH}_3)]\text{—}$, $\text{—CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{—}$, $\text{—CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{—}$,

$\text{—CH[CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(=NH)NH}_2\text{]—, —CH(CH}_2\text{CO}_2\text{H)—,}$
 $\text{—CH(CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H)—, —CH(CH}_2\text{SCH}_3\text{)CH}_2\text{—, —CH}_2\text{NHCH}_2\text{—,}$
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{—, —CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—, —CH}_2\text{CH}_2\text{N(4-}$
 $\text{Metoxyphenyl)CH}_2\text{CH}_2\text{—, —CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_2\text{Ph)CH}_2\text{CH}_2\text{—,}$
 $\text{—CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{—, —CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—,}$
 $\text{—CH}_2\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—, —CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—,}$
 $\text{—CH}_2\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—, —CH}_2\text{CH}_2\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{—,}$
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—, —CH}_2\text{N(CH}_3\text{)CH}_2\text{NHCH}_2\text{—,}$
 $\text{—CH}_2\text{N(Ph)CH}_2\text{CH}_2\text{—, —CH}_2\text{N(4-Cl-Ph)CH}_2\text{CH}_2\text{—, —CH}_2\text{N(4-Cl-3-CH}_3\text{-}$
 $\text{Ph)CH}_2\text{CH}_2\text{—, —CH}_2\text{N(CH}_2\text{Ph)CH}_2\text{CH}_2\text{—, —CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_2\text{Ph)CH}_2\text{CH}_2\text{—,}$
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{—, —CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{—, —CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—,}$
 $\text{—CH}_2\text{COCH}_2\text{—, —CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{—, —NH—, —N(CH}_3\text{)—,}$
 $\text{—N(CH}_2\text{CH}_3\text{)—, —N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{)—, —N(CH}_2\text{CH}_2\text{Ph)-, —N(Ph)-, —N(3-}$
 $\text{Nitro-Ph)-, —N(4-Etyl-Ph)-, —N(4-clo-Ph)-, —N(3-clo-Ph)-, —N(2-clo-Ph)-,}$
 $\text{—N(4-Flo-Ph)-, —N(4-Benzy H-Ph)-, —N(2,4-Diclo-Ph)-, —N(4-Triflometyl-}$
 $\text{Ph)-, —N(4-Hydroxy-Ph)-, —N(4-Xyano-Ph)-, —N(4-Ph-Ph)-, —N(4-CHO-}$

Ph)-, —N(4-Cacbamoyl-Ph)-, —N(4-Amino-Ph)-, —N(4-Me-Ph-Ph)-, —N(4-Benzyloxy-Ph)-, —N(4-Cacboxy-Ph)-, —N(3-Cacboxy-Ph)-, —N(2-Cacboxy-Ph)-, —N(CH₂Ph)-, —N(4-Cacboxyphenylmetyl)-,



—NHCH₂CONHCH₂CH₂—, —N(CH₃)CH₂CONHCH₂CH₂—,

—N(CH₂Ph)CH₂CONHCH₂CH₂—, —NHCH₂CON(CH₃)CH₂CH₂—,

—NHCH₂CH₂SCH₂CH₂—, —CH₂CH₂CONHCH₂CH₂—, —CH₂COCH₂SCH₂—

hoặc —CH(CH₂CH₂SCH₃)CONHCH₂CH₂—;

B là —NHCONH—, —N(CH₃)CONH—, —NHCON(CH₃)— hoặc

—N(C₂H₅)CONH—; và

D là —CH₂COOH, —CH₂CH₂COOH, —CH₂CH₂CH₂COOH, —CH₂CH(i-

C₄H₉)CH₂COOH, —CH₂CH(i-C₄H₉)CH₂CONHCH₂CH(i-C₄H₉)CH₂COOH,

—CH₂C(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)CH₂COOH,

—CH₂C(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)CH₂CONHCH₂C

(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂)CH₂COOH, —CH(CH₂SCH₃)COOH,

$\text{—CH(CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3\text{)COOH}$, $\text{—CH(CH}_2\text{Phenyl)COOH}$, $\text{—CH[CH}_2\text{(4-hydroxyphenyl)]COOH}$, $\text{—CH[CH}_2\text{(4-imidazolyl)]COOH}$,
 $\text{—CH(CH}_2\text{CONH}_2\text{)COOH}$, $\text{—CH(CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2\text{)COOH}$,
 $\text{—CH(CH}_2\text{OH)COOH}$, $\text{—CH[CHOH(CH}_3\text{)]COOH}$,
 $\text{—CH(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\text{)COOH}$, $\text{—CH(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{)COOH}$,
 $\text{—CH[CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(=NH)NH}_2\text{]COOH}$, $\text{—CH(CH}_2\text{CO}_2\text{H)COOH}$,
 $\text{—CH(CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H)COOH}$, —CH(COOH)CH_3 , $\text{—CH}_2\text{CONHCH}_2\text{COOH}$,
 $\text{—CH}_2\text{CONHCH(CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3\text{)COOH}$, $\text{—CH}_2\text{CONHCH[CH}_2\text{(4-imidazolyl)]COOH}$, $\text{—CH}_2\text{CONHCH(CH}_2\text{CONH}_2\text{)COOH}$,
 $\text{—CH}_2\text{CONHCH(CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2\text{)COOH}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{COOH}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH(CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3\text{)COOH}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH[CH}_2\text{(4-imidazolyl)]COOH}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH(CH}_2\text{CONH}_2\text{)COOH}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH(CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2\text{)COOH}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{COOH}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH(CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3\text{)COOH}$,
 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH[CH}_2\text{(4-imidazolyl)]COOH}$,

—CH₂CH₂CH₂CONHCH(CH₂CONH₂)COOH hoặc —CH₂CH₂CH₂CONHCH-(CH₂CH₂CONH₂)COOH.

5. Dẫn xuất carotenoid theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó dẫn xuất carotenoid này được chọn từ nhóm bao gồm:

Axit 3-{2-[4-(18-{4[3-(3-cacboxymetylureido)propionyloxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl]etyl}-ureidoaxetic,

Axit 3-[4-(18-{4-(3-cacboxymetylureidoaxetoxy)-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl]-ureidoaxetic,

Axit 3-{3-[4-(18-{4[3-(2-cacboxyetyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonylmetyl]-ureido}propionic,

Axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonylmetyl}-ureido)butyric,

Axit 3-[3-(3-{4-[18-(4{4-[3-(2-cacboxyetyl)ureido]-butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetratmetyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonyl}propyl)ureido]-propionic,

Axit 4-[3-(3{4-[18-(4-{4[3-(3-cacboxypropyl)ureido]-butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxy-cacbonyl}propyl)ureido]butyric,

Axit 2-{3-[4-(18-{4-[3-(1-cacboxyetyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonylmetyl]-ureido}propionic,

Axit 3-phenyl-2-{3-[4-(18-{4-[3-(2-phenyl-1-carboxyethyl)-ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxy-carbonylmethyl]ureido}propionic,

Axit 4-methylthio-2-{3-[4-(18-{4-[3-(3-methylthio-1-carboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxy-carbonylmethyl]ureido}butyric,

Axit 6-amino-2-{3-[4-(18-{4-[3-(5-amino-1-carboxypentyl)-ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxy-carbonylmethyl]ureido}hexanoic,

Axit 2-amino-6-{3-[4-(18-{4-[3-(5-amino-5-carboxypentyl)-ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxy-carbonylmethyl]ureido}hexanoic,

Axit 2-amino-5-{3-[4-(18-{4-[3-(4-amino-4-carboxybutyl)-ureido]axetoxy}-
2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-
1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxy-
carbonylmethyl]ureido}pentanoic,

Axit 5-guanidyl-2-{3-[4-(18-{4-[3-(1-carboxy-4-guanidyl-butyl)ureido-
axetoxy]-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl}-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-
1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxy-
carbonylmethyl]ureido}pentanoic,

Axit 3-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(2-carboxyethyl)ureido]-propionyloxy}-2,6,6-
trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-
1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxy-
carbonyl}ethyl)ureido]propionic,

Axit 4-[3-(2-{4-[18-(4-{3-[3-(3-carboxypropyl)ureido]-propionyloxy}-2,6,6-
trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-
1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxy-
carbonyl}ethyl)ureido]butyric,

Axit 3-(3-{4-[18-(4-{4-[3-cacboxymetylureido]butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl)-ureidoaxetic,

Axit 4-cacboxy-4-(3-<2-{4-[18-(4-{3-(3-[1,3-dicacboxypropyl]-ureido)-propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl>ureido)butyric,

Axit 3-cacboxy-3-(3-<2-{4-[18-(4-{3-(3-[1,2-dicacboxyetyl]-ureido)propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}etyl>ureido)propionic,

Axit 2-amino-6-(3-<2-{4-[18-(4{3-(3-[5-amino-5-cacboxypentyl]ureido)-propionyloxy}2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycarbonyl}-etyl>ureido)hexanoic,

Axit 4-cacboxy-4-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3-[1,3-dicacboxypropyl]-ureido)butyryl-
oxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-
1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxy-
cacbonyl}propyl>ureido)butyric,

Axit 3-cacboxy-3-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3[1,2-
dicacboxyetyl]ureido)butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-
3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-
oxoxyclohexa-3-enyloxy-cacbonyl}propyl>ureido)propionic,

Axit 2-amino-6-(3-<3-{4-[18-(4-{4-(3-[5-amino-5-cacboxypentyl]ureido)-
butyryloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyl-
octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-
enyloxycacbonyl}propyl>ureido)hexanoic,

Axit 2-amino-5-(3-<2-{4-[18(4-{3-(3-[4-amino-4-cacboxybutyl]ureido)-
propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyl-
octadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-
enyloxycacbonyl}-etyl>ureido)pentanoic,

Axit 2-amino-5-(3-(3-(4-(18-(4-(4-(3-(4-amino-4-carboxybutyl)ureido)-butyryloxy)-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl}propyl)ureido)pentanoic,

Axit 3-isobutyl-4-(3-(4-(18-(4-(3-(2-isobutyl-3-carboxypropyl)ureido)-acetoxyl)-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmethyl}ureido)butyric,

Axit 1-(3-(4-(18-(4-(3-(1-carboxymethylcyclohexylmethyl)ureido)-acetoxyl)-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonylmethyl}ureidomethyl)cyclohexylacetic,

Axit 3-isobutyl-4-[3-(2-isobutyl-3-[4-(18-[4-(3-isobutyl-4-[3-(2-isobutyl-3-carboxylpropyl)ureido]butyryloxy)-2,6,6-trimethyl-3-oxocyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetramethyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxocyclohexa-3-enyloxycarbonyl]propyl)-ureido]butyric,

Axit 1-(3-[1-{4-(18-[4-{1-(3-[1-cacboxymetylxcyclohexylmetyl]-ureidometyl)-
 xyclohexylaxetoxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetra-
 metyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclo-
 hexa-3-enyloxycacbonylmetyl}xyclohexylmetyl]-ureidometyl)xyclohexyaxetic,

Axit 6-(3{4-(18-[4-{3-(6-cacboxymetyl-3-etyl bixyclo[3,2,0]-hepta-3-en-6-
 ylmetyl)ureidometylaxetoxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-
 3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-
 oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonylmetyl}ureidometyl)-3-etyl bixyclo[3,2,0]-
 hepta-3-en-6-ylaxetic,

Axit 6-(3-[3-{4-(18-[4-[4-{3-(6-cacboxymetyl-3-etyl bixyclo[3,2,0]hepta-3-en-
 6-ylmetyl)ureido}-butyryloxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,1-
 2,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl)-3,5,5-trimetyl-2-
 oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonyl}propyl}ureidometyl)-3-etyl bixyclo[3,2,0]-
 hepta-3-en-6-ylaxetic, và

Axit 6-(3-[6-{4-(18-[4-[6-{3-(6-cacboxymetyl-3-etyl bixyclo[3,2,0]hepta-3-en-
 6-ylmetyl)ureidometyl}-3-etyl bixyclo[3,2,0]hepta-3-en-6-ylaxetoxy]-2,6,6-

trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl]-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-
 1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxy-
 cacbonylmetyl}-3-ethylbixyclo[3,2,0]hepta-3-en-6-ylmetyl]ureidometyl)-3-
 ethylbixyclo[3,2,0]hepta-3-en-6-ylaxetic.

6. Dẫn xuất carotenoid theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ
 nhóm bao gồm:

muối dinatri của axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-
 trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-
 1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxy-
 cacbonylmetyl}-ureido)butyric, và
 muối dilysin của axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-
 2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-
 1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxy-
 cacbonylmetyl}-ureido)butyric.

7. Dẫn xuất carotenoid theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, là axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonylmetyl}-ureido)butyric.

8. Dẫn xuất carotenoid theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, là muối dilysin của axit 4-(3-{4-[18-(4-[3-(3-cacboxypropyl)ureidoaxetoxy]-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonylmetyl}-ureido)butyric.

9. Dẫn xuất carotenoid theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, là axit 3-[3-(2-{4[18-(4-{3[3-(2-cacboxyety)ureido]-propionyloxy}-2,6,6-trimetyl-3-oxoxyclohexa-1-enyl)-3,7,12,16-tetrametyloctadeca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaenyl]-3,5,5-trimetyl-2-oxoxyclohexa-3-enyloxycacbonyl}etyl)ureido]-propionic hoặc muối được dụng của nó.

10. Dược phẩm, chứa dẫn xuất carotenoit theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, làm hoạt chất.

FIG. 1

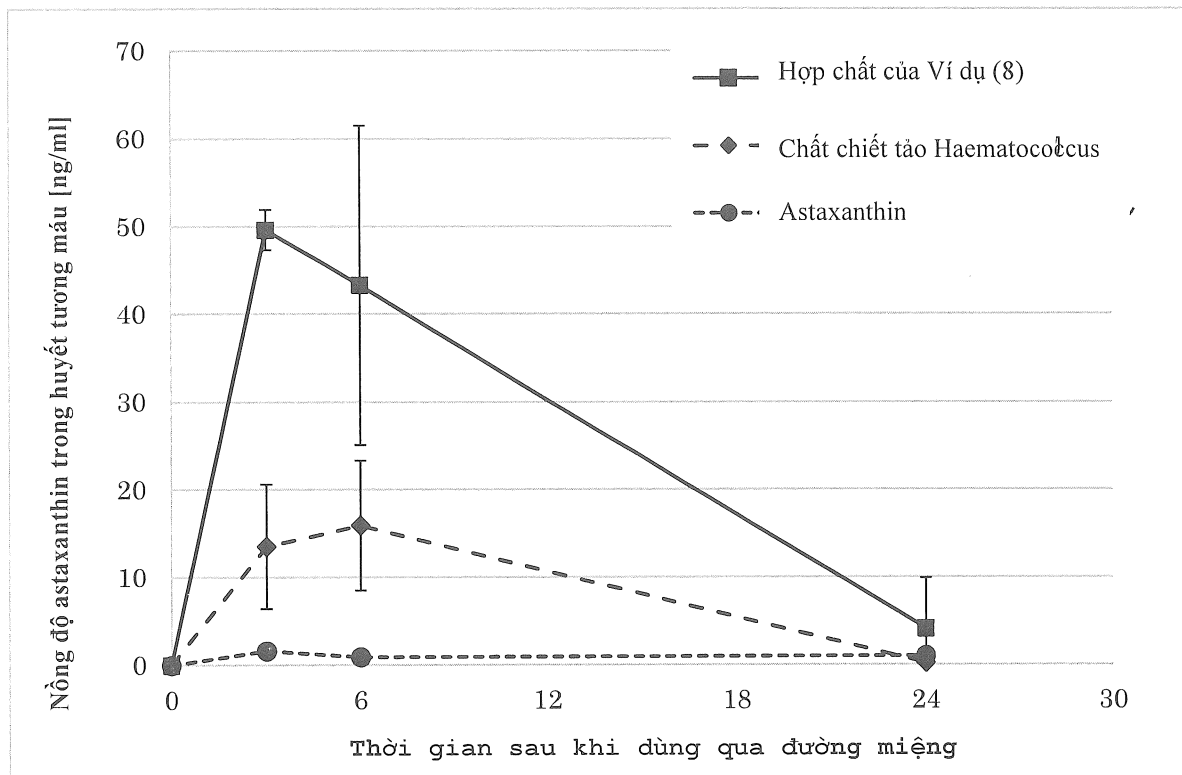


FIG. 2

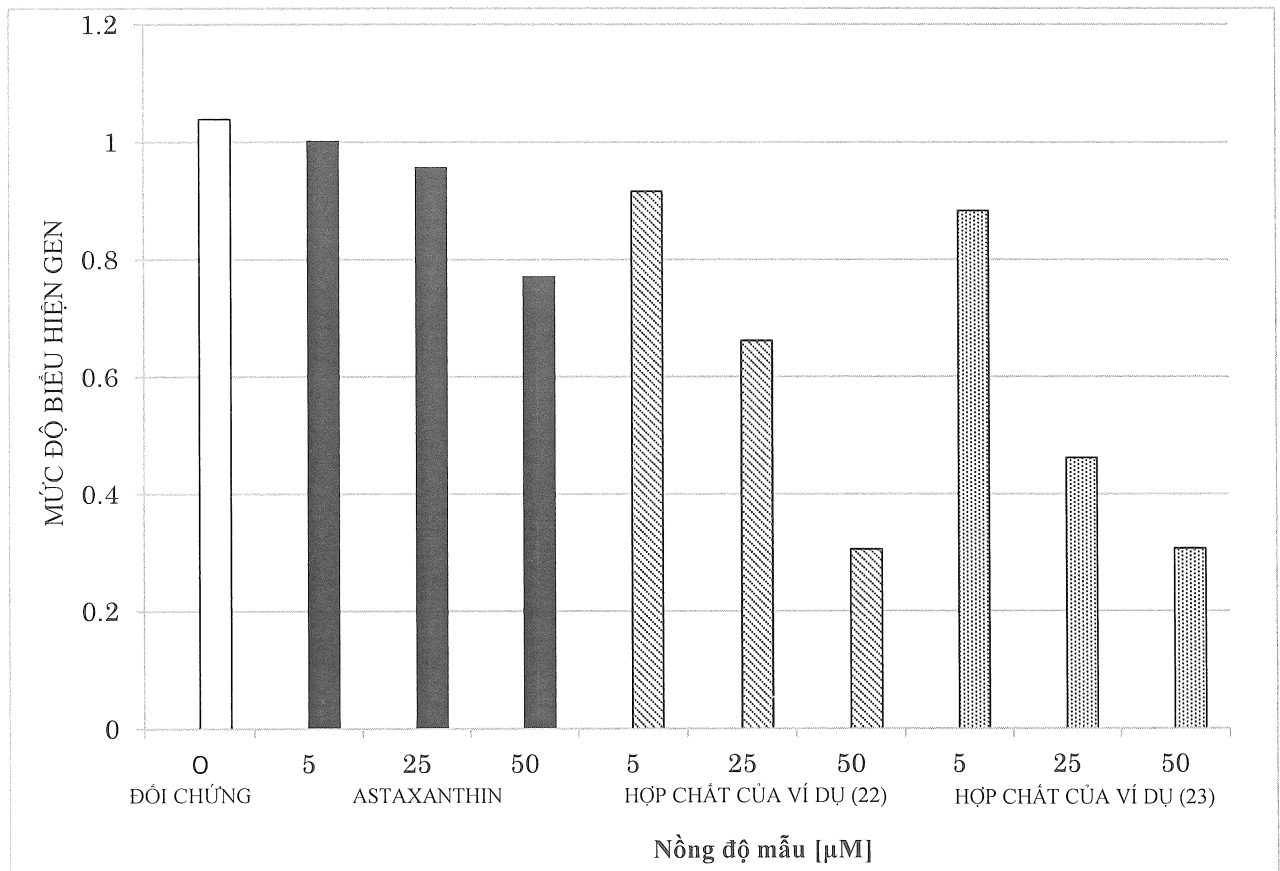


FIG. 3

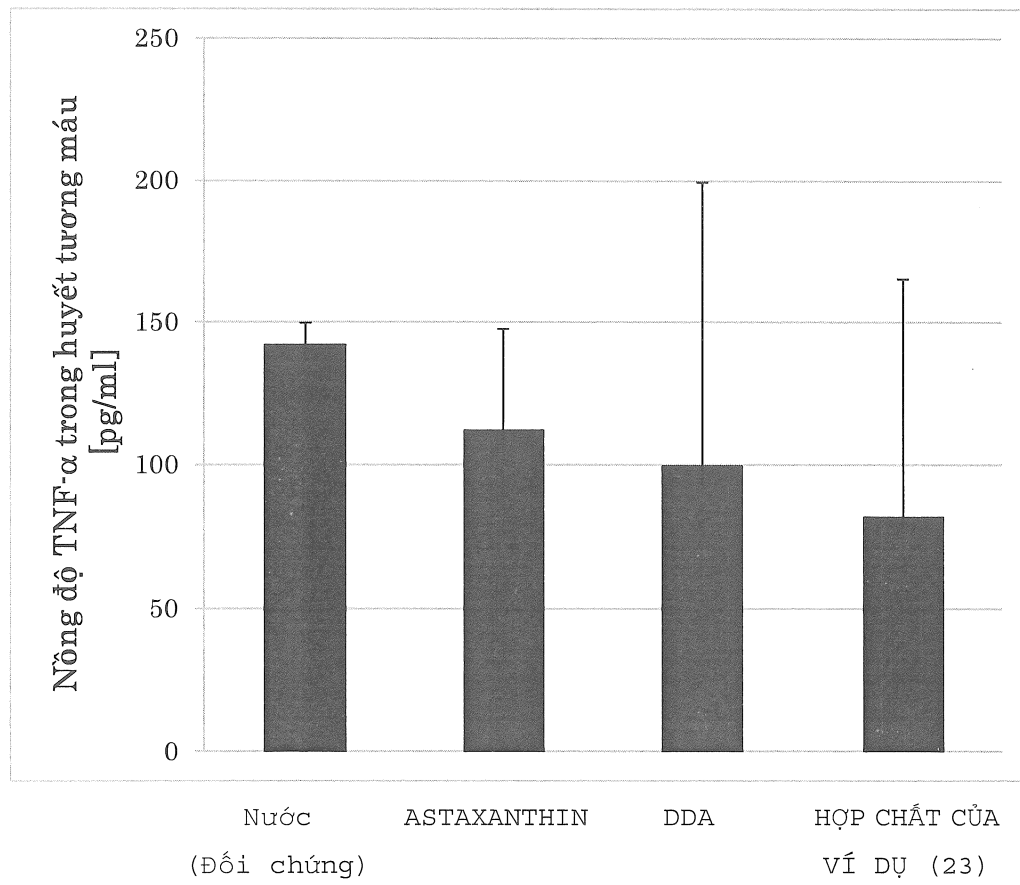


FIG. 4

