



(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)



1-0028033

(51)⁷ C07D 309/10; C07H 19/00

(13) B

(21) 1-2012-03895

(22) 22/07/2011

(86) PCT/US2011/045102 22/07/2011

(87) WO2012/012776 26/01/2012

(30) 61/366,609 22/07/2010 US

(45) 25/04/2021 397

(43) 27/05/2013 302A

(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America

(72) MACKMAN, Richard, L. (VG); PARRISH, Jay, P. (US); RAY, Adrian, S. (US);
THEODORE, Dorothy, Agnes (US).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHIỄM VIRUT PARAMYXOVIRIDAE VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae, cụ thể là nucleosid để điều trị bệnh nhiễm virus hợp bào hô hấp và bệnh nhiễm virus cúm (parainfluenza).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Paramyxovirus thuộc họ Paramyxoviridae là các virus ARN đơn sợi đối mã, là nguyên nhân gây ra rất nhiều bệnh phổ biến ở người và động vật. Các virus này gồm ít nhất hai phân họ chính là Paramyxovirinae và Pneumovirinae. Phân họ Paramyxovirinae bao gồm virus cúm ở người (human parainfluenza viruses - HPIV), virus gây bệnh sởi và virus gây bệnh quai bị. Mặc dù, đã có vaccin phòng bệnh sởi và bệnh quai bị, các bệnh này vẫn làm chết 745.00 người trong năm 2001, vì vậy mong muốn điều trị bổ sung cho các quần thể dễ mắc bệnh. HPIV là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới ở trẻ nhỏ và gây ra tổng cộng khoảng 75% ca mắc bệnh bạch hầu thanh quản (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/hpivfeat.htm>). HPIV có thể làm nhiễm bệnh nhiều lần trong đời, bao gồm cả bệnh ở đường hô hấp trên và thậm chí bệnh nặng ở đường hô hấp dưới (ví dụ, bệnh viêm phổi, bệnh viêm phế quản và bệnh viêm tiểu phế quản), trong đó nhóm bệnh thứ hai được đặc biệt quan tâm ở người già và ở các bệnh nhân có hệ miễn dịch bị tổn thương (Sable, Infect. Dis. Clin. North Am. 1995, 9, 987-1003). Hiện tại, chưa có vaccin phòng nhiễm HPIV. Vì vậy, cần tìm ra phép trị liệu kháng Paramyxovirina.

Phân họ Pneumovirinae bao gồm virus hợp bào hô hấp ở người (Human respiratory syncytial virus - HRSV). Hầu hết tất cả trẻ em đều nhiễm HRSV trước khi đầy hai tuổi. HRSV là nguyên nhân chủ yếu gây bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới ở trẻ nhỏ và trẻ em, trong đó 0,5% đến 2% số trẻ nhiễm bệnh cần phải nhập viện. Người già và người trưởng thành mắc bệnh tim, bệnh phổi mạn tính hoặc người bị suy giảm miễn dịch cũng có nguy cơ cao mắc bệnh HRSV nặng

(<http://www.cdc.gov/rsv/index.html>). Hiện tại vẫn chưa có vacxin phòng ngừa bệnh nhiễm HRSV. Kháng thể đơn dòng palivizumab có thể dùng được cho trẻ nhỏ có nguy cơ cao, ví dụ, trẻ nhỏ chưa trưởng thành hoặc trẻ mắc bệnh tim hoặc bệnh phổi, nhưng giá thành để sử dụng rộng rãi thường quá cao. Ribavirin cũng đã được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm HRSV nhưng có hiệu quả hạn chế. Vì vậy, cần tìm ra phép trị liệu kháng Pneumovirinae và phép trị liệu kháng Paramyxoviridae nói chung.

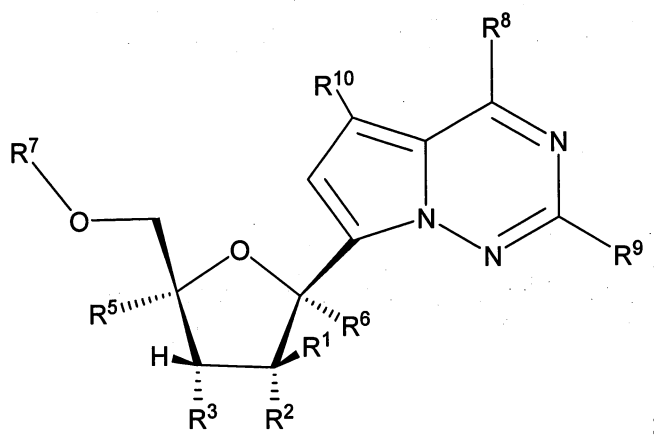
Ribosid của các nucleobaza pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin và [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazin đã được bộc lộ trong ấn phẩm: Carbohydrate Research 2001, 331(1), 77-82; Nucleosides & Nucleotides (1996), 15(1-3), 793-807; Tetrahedron Letters (1994), 35(30), 5339-42; Heterocycles (1992), 34(3), 569-74; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1985, 3, 621-30; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1984, 2, 229-38; WO 2000056734; Organic Letters (2001), 3(6), 839-842; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1999, 20, 2929-2936; and *J. Med. Chem.* 1986, 29(11), 2231-5. Ribosid của pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin nucleobaza có hoạt tính kháng virus, kháng HCV và kháng RdRp đã được Babu bộc lộ trong WO2008/089105 và WO2008/141079 và Francom bộc lộ trong WO2010/002877.

Butler, et al., WO2009132135, bộc lộ Ribosid được thế ở vị trí 1' và tiền dược chất chứa pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin nucleobaza có hoạt tính kháng HCV và kháng RdRp. Tuy nhiên, điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae bằng các hợp chất này vẫn chưa được bộc lộ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất để điều trị các bệnh lây nhiễm do họ virus Paramyxoviridae gây ra.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae ở động vật có vú:



Công thức I

hoặc muối hoặc este được dụng của nó;

trong đó:

mỗi gốc R^1 là H hoặc halogen;

mỗi gốc R^2 , R^3 hoặc R^5 độc lập là H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogen, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_4-C_8)carboxyclylalkyl$, $(C_1-C_8)alkyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkynyl$ hoặc $(C_2-C_8)alkynyl$ được thế;

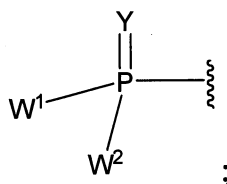
hoặc hai gốc bất kỳ trong số các gốc R^2 , R^3 hoặc R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề khi được kết hợp với nhau tạo thành $-O(CO)O-$ hoặc khi được kết hợp với nhau và cùng với nguyên tử cacbon trên nhân mà chúng gắn vào tạo ra liên kết đôi;

R^6 là OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogen, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_4-C_8)carboxyclylalkyl$, $(C_1-C_8)alkyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkynyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$ được thế hoặc $aryl(C_1-C_8)alkyl$;

mỗi n độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

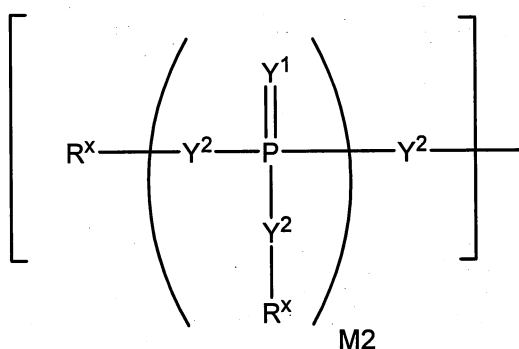
mỗi gốc R^a độc lập là H, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, $aryl(C_1-C_8)alkyl$, $(C_4-C_8)carboxyclylalkyl$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ hoặc $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 là H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, hoặc nhóm có công thức:



mỗi gốc Y hoặc Y¹ độc lập là O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) hoặc N-NR²;

W¹ và W², khi được kết hợp với nhau, tạo thành -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-; hoặc một gốc trong số các gốc W¹ hoặc W² cùng với R³ hoặc R⁴ là -Y³- và gốc còn lại trong số các gốc W¹ hoặc W² có Công thức Ia; hoặc mỗi gốc W¹ và W² độc lập là nhóm có Công thức Ia:



Công thức Ia

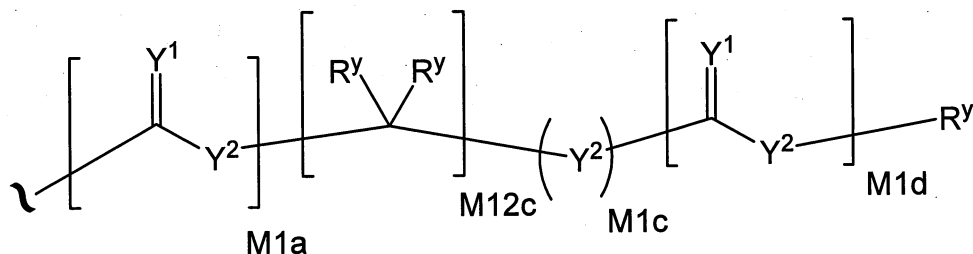
trong đó:

mỗi gốc Y² độc lập là một liên kết, O, CR², NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR², S, S-S, S(O) hoặc S(O)₂;

mỗi gốc Y³ độc lập là O, S hoặc NR;

M2 bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi gốc R^x độc lập là R^y hoặc có công thức:



trong đó:

mỗi M1a, M1c và M1d độc lập bằng 0 hoặc 1;

M12c bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12;

mỗi gốc R^y độc lập là H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -

$\text{OC}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{OC}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, $-\text{OC}(=\text{Y}^1)(\text{N}(\text{R})_2)$, $-\text{SC}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{SC}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, $-\text{SC}(=\text{Y}^1)(\text{N}(\text{R})_2)$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Y}^1)\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$ hoặc W^3 ; hoặc khi được kết hợp với nhau thì hai R^y trên cùng một nguyên tử cacbon tạo ra nhân vòng cacbon có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon;

mỗi gốc R độc lập là H , $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl được thế, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ alkenyl, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ alkenyl được thế, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ alkynyl, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ alkynyl được thế, $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ aryl, $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ aryl được thế, $\text{C}_2\text{--C}_{20}$ heteroxyclyl, $\text{C}_2\text{--C}_{20}$ heteroxyclyl được thế, arylalkyl hoặc arylalkyl được thế;

W^3 là W^4 hoặc W^5 ; W^4 là R , $-\text{C}(\text{Y}^1)\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{Y}^1)\text{W}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^y$ hoặc $-\text{SO}_2\text{W}^5$; và W^5 là vòng cacbon hoặc dị vòng, trong đó W^5 độc lập được thế bằng 0 đến 3 nhóm R^y ;

mỗi gốc R^8 là halogen, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{N}(\text{R}^{11})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$, $-\text{CH}=\text{NNHR}^{11}$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{OR}^{11})$, $-\text{CH}(\text{OR}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ alkenyl, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ alkynyl, $(\text{C}_4\text{--C}_8)$ carboxyclylalkyl, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl, aryl $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl, OR^{11} hoặc SR^{11} ;

mỗi gốc R^9 hoặc R^{10} độc lập là H , halogen, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{N}(\text{R}^{11})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$, $-\text{CH}=\text{NHR}^{11}$, $-\text{CH}=\text{N}(\text{OR}^{11})$, $-\text{CH}(\text{OR}^{11})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, R^{11} , OR^{11} hoặc SR^{11} ;

mỗi gốc R^{11} hoặc R^{12} độc lập là H , $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ alkenyl, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ alkynyl, $(\text{C}_4\text{--C}_8)$ carboxyclylalkyl, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl, $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl hoặc aryl $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl; hoặc R^{11} và R^{12} kết hợp với nhau và cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai gốc này gắn vào tạo ra nhân dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh, trong đó một nguyên tử cacbon bất kỳ của nhân dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ hoặc $-\text{NR}^a$; và

trong đó mỗi nhóm $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ alkenyl, $(\text{C}_2\text{--C}_8)$ alkynyl hoặc aryl $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl của từng gốc R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{11} hoặc R^{12} độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo, hydroxy, CN , N_3 , $\text{N}(\text{R}^a)_2$ hoặc OR^a ; và, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong số các nguyên tử cacbon không ở đầu tận cùng của mỗi nhóm $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ alkyl này có thể tùy ý được thế bằng $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ hoặc $-\text{NR}^a$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chất triệt quang, chất đồng phân đối ánh, chất đồng phân không đối quang, chất hồ biến, chất đa hình, chất giả đa hình, chất vô định hình, hydrat hoặc solvat của hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc este được

dụng của nó với lượng hữu hiệu trị liệu cho động vật có vú.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc este được dụng của nó với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm *Paramyxovirina* ở động vật có vú bằng cách dùng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc este được dụng của nó với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm virus cúm, nhiễm virus gây bệnh sởi hoặc nhiễm virus gây bệnh quai bị ở động vật có vú trị liệu.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc este được dụng của nó với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm virus cúm ở động vật có vú.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc este được dụng của nó với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm *Pneumovirinae* ở động vật có vú.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc este được dụng của nó với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm virus hợp bào hô hấp ở động vật có vú.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có Công thức I hoặc muối hoặc este được dụng của nó với lượng hữu hiệu, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có Công thức I hoặc muối hoặc este được dụng của nó với lượng hữu hiệu trị liệu của, kết hợp với ít nhất một chất trị liệu bổ sung.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hỗn hợp được chất với lượng lượng hữu hiệu trị liệu gồm:

a) dược phẩm thứ nhất chứa hợp chất có công thức I; hoặc muối, solvat hoặc este được dụng của nó; và

b) dược phẩm thứ hai chứa ít nhất một chất trị liệu bổ sung có hoạt tính chống nhiễm virus *Paramyxoviridae*.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat và/hoặc este được dụng của nó, để ức chế polymeraza ARN phụ thuộc ARN của *Paramyxoviridae*, bao gồm việc cho tế bào bị nhiễm virus *Paramyxoviridae* tiếp xúc với các chất này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc hợp chất có công thức I hoặc muối, solvat và/hoặc este được dụng của nó, dùng để điều trị bệnh nhiễm virus do virus Paramyxoviridae gây ra.

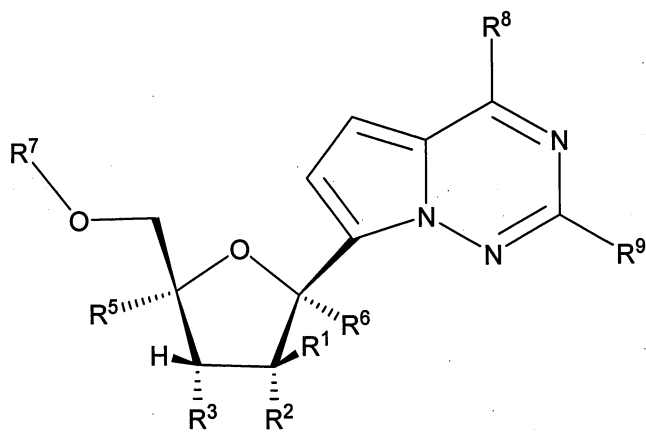
Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất các quy trình và các chất trung gian mới được bộc lộ trong bản mô tả này, mà chúng có thể được sử dụng để chế các hợp chất có Công thức I theo sáng chế.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất phương pháp mới để tổng hợp, phân tích, tách, phân lập, tinh chế, xác định đặc điểm và thử nghiệm các hợp chất theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án của sáng chế sẽ được mô tả một cách cụ thể, ví dụ của các phương án này được minh họa trong phần mô tả, công thức cấu tạo và công thức kèm theo. Mặc dù sáng chế sẽ được mô tả cùng với các phương án được liệt kê, cần phải hiểu rằng chúng không nhằm giới hạn sáng chế ở các phương án này. Trái lại, sáng chế nhằm bao trùm tất cả các phương án lựa chọn, phương án cải biến và phương án tương đương, có thể được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I được thể hiện bằng Công thức II với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae ở động vật có vú :



Công thức II

hoặc muối hoặc este được dụng của nó;

trong đó:

mỗi gốc R^1 là H hoặc halogen;

mỗi gốc R^2 là OR^a hoặc halogen;

mỗi gốc R^3 hoặc R^5 độc lập là H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halogen, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_4-C_8)carboxyclylalkyl$, $(C_1-C_8)alkyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkynyl$ hoặc $(C_2-C_8)alkynyl$ được thế;

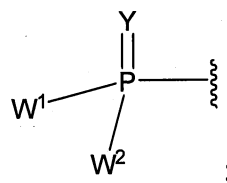
hoặc hai gốc R^2 , R^3 hoặc R^5 bất kỳ trên nguyên tử cacbon liền kề khi được kết hợp với nhau là $-O(CO)O-$ hoặc khi được kết hợp với nhau và cùng với nguyên tử cacbon trên nhân mà chúng gắn vào tạo ra liên kết đôi;

R^6 là OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogen, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_4-C_8)carboxyclylalkyl$, $(C_1-C_8)alkyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkynyl$ hoặc $(C_2-C_8)alkynyl$ được thế;

mỗi n độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

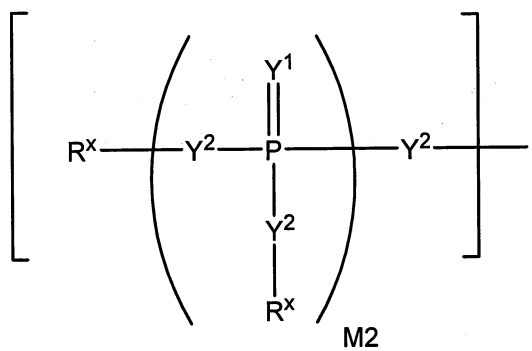
mỗi gốc R^a độc lập là H, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, aryl $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_4-C_8)carboxyclylalkyl$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ hoặc $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 là H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, hoặc nhóm có công thức:



mỗi gốc Y hoặc Y^1 độc lập là O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ hoặc $N-NR_2$;

W^1 và W^2 , khi được kết hợp với nhau, thì tạo ra $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; hoặc một gốc trong số các gốc W^1 hoặc W^2 cùng với R^3 hoặc R^4 tạo ra $-Y^3-$ và gốc còn lại trong số các gốc W^1 hoặc W^2 có Công thức Ia; hoặc mỗi gốc W^1 và W^2 độc lập là nhóm có Công thức Ia:



Công thức Ia

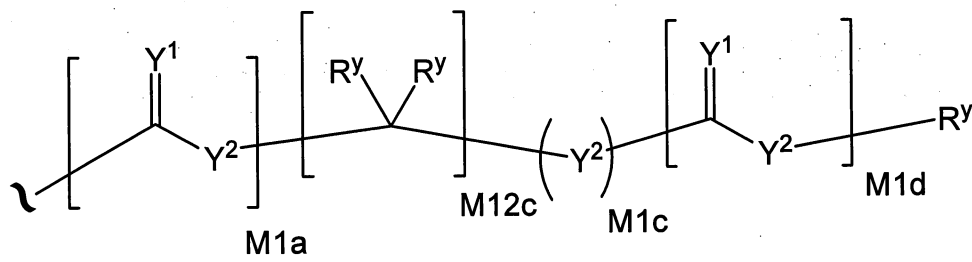
trong đó:

mỗi gốc Y^2 độc lập là một liên kết, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR^2$, S, S-S, $S(O)$ hoặc $S(O)_2$;

mỗi gốc Y^3 độc lập là O, S hoặc NR;

M2 bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi gốc R^x độc lập là R^y hoặc có công thức:



trong đó:

mỗi M1a, M1c và M1d độc lập bằng 0 hoặc 1;

M12c bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12;

mỗi gốc R^y độc lập là H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR^2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ hoặc W^3 ; hoặc khi được kết hợp với nhau thì hai gốc R^y trên cùng một nguyên tử cacbon tạo ra nhân vòng cacbon có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon;

mỗi gốc R độc lập là H, (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) alkyl được thế, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkenyl được thế, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) alkynyl được thế, C_6-C_{20} aryl, C_6-C_{20} aryl được thế, C_2-C_{20} heterocyclyl, C_2-C_{20} heterocyclyl được thế, arylalkyl hoặc arylalkyl được thế;

W^3 là W^4 hoặc W^5 ; W^4 là R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$ hoặc $-SO_2W^5$; và W^5 là vòng cacbon hoặc dị vòng, trong đó W^5 độc lập được thế bằng 0 đến 3 nhóm R^y ;

mỗi gốc R^8 là halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_4-C_8) carboxycylalkyl, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alkyl, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alkyl, aryl (C_1-C_8) alkyl, OR^{11} hoặc SR^{11} ;

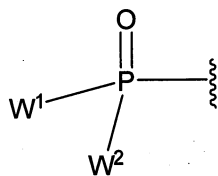
mỗi gốc R^9 độc lập là H, halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} hoặc SR^{11} ;

mỗi gốc R^{11} hoặc R^{12} độc lập là H, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, $(C_4-C_8)carboxyclylalkyl$, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C(=O)(C_1-C_8)alkyl$, $-S(O)_n(C_1-C_8)alkyl$ hoặc $aryl(C_1-C_8)alkyl$; hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nhau và cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai gốc này gắn vào tạo ra nhân dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh, trong đó một nguyên tử cacbon bất kỳ của nhân dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng $-O-$, $-S-$ hoặc $-NR^a-$; và

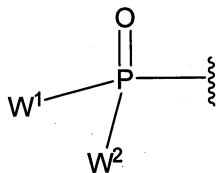
trong đó mỗi nhóm $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$ hoặc $aryl(C_1-C_8)alkyl$ của mỗi gốc R^3 , R^5 , R^6 , R^{11} hoặc R^{12} độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo, hydroxy, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ hoặc OR^a ; và, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong số các nguyên tử cacbon không ở đầu tận cùng của mỗi nhóm $(C_1-C_8)alkyl$ này có thể tùy ý được thế bằng $-O-$, $-S-$ hoặc $-NR^a-$.

Theo một phương án hợp chất có công thức II, R^1 của hợp chất có công thức II là H dùng để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 của công thức II là N_3 , CN , halogen, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_1-C_8)alkyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkynyl$ hoặc $(C_2-C_8)alkynyl$ được thế. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 của hợp chất có công thức II là CN , metyl, etenyl hoặc etynyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 của hợp chất có công thức II là CN . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 của hợp chất có công thức II là metyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^5 của hợp chất có công thức II là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức II là OR^a . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức II là OH . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức II là F . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 của hợp chất có công thức II là OR^a . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 của hợp chất có công thức II là OH , $-OC(=O)R^{11}$ hoặc $-OC(=O)OR^{11}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 của hợp chất có công thức II là OH . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^8 của hợp chất có công thức II là $NR^{11}R^{12}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^8 của hợp chất có công thức II là NH_2 . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^8 của hợp chất có công thức II là OR^{11} . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^8 của hợp chất có

công thức II là OH. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁹ của hợp chất có công thức II là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁹ của hợp chất có công thức II là NR¹¹R¹². Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁹ của hợp chất có công thức II là NH₂. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁷ của hợp chất có công thức II là H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹ hoặc nhóm có công thức:



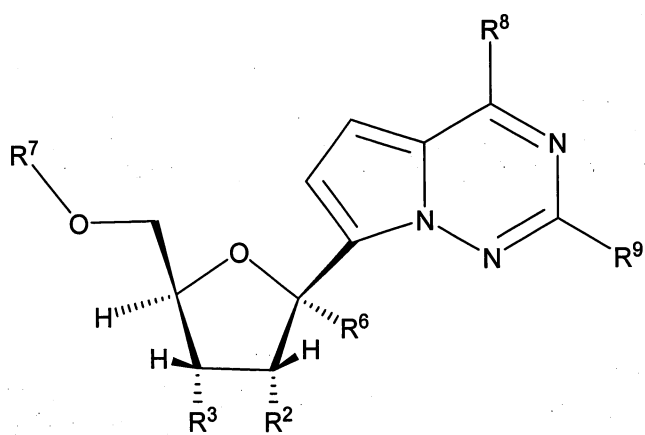
. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁷ của hợp chất có công thức II là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁷ của hợp chất có công thức II là nhóm có công thức:



Theo phương án khác hợp chất có công thức II dùng để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae bao gồm việc dùng, bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae là do virus Paramyxovirina gây ra. Theo khía cạnh khác của phương án này, virus Paramyxovirina là virus á cúm, virus gây bệnh sởi hoặc virus gây bệnh quai bị. Theo khía cạnh khác của phương án này, virus Paramyxovirina là virus Respirivirus. Theo khía cạnh khác của phương án này, virus Paramyxovirina là virus á cúm ở người typ 1 hoặc typ 3.

Theo phương án khác hợp chất có công thức II dùng để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae là do virus Pneumovirinae gây ra. Theo khía cạnh khác của phương án này, virus Pneumovirinae là virus hợp bào hô hấp. Theo khía cạnh khác của phương án này, virus Pneumovirinae là virus hợp bào hô hấp ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I với được thể hiện bằng Công thức III dùng để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae ở động vật có vú :



Công thức III

hoặc muối hoặc este được dụng của nó;

trong đó:

mỗi gốc R^2 là OR^a hoặc F;

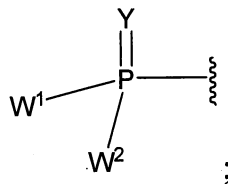
mỗi gốc R^3 là OR^a ;

R^6 là OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halogen, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_4-C_8)carboxycylalkyl$, $(C_1-C_8)alkyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkynyl$ hoặc $(C_2-C_8)alkynyl$ được thế;

mỗi n độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

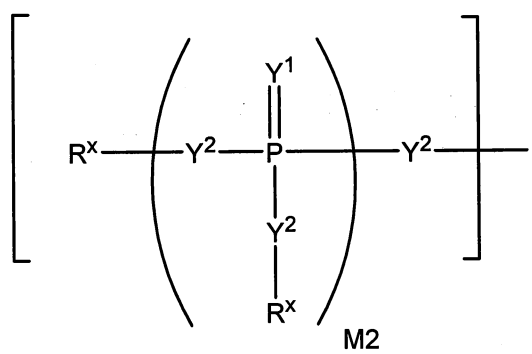
mỗi gốc R^a độc lập là H, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, $aryl(C_1-C_8)alkyl$, $(C_4-C_8)carboxycylalkyl$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ hoặc $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 là H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, hoặc nhóm có công thức:



mỗi gốc Y hoặc Y^1 độc lập là O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ hoặc $N-NR^2$;

W^1 và W^2 , khi được kết hợp với nhau, tạo thành $-Y^3(C(R^y)_2)_3Y^3-$; hoặc một gốc trong số các gốc W^1 hoặc W^2 cùng với R^3 hoặc R^4 là $-Y^3-$ và gốc còn lại trong số các gốc W^1 hoặc W^2 có Công thức Ia; hoặc mỗi gốc W^1 và W^2 độc lập là nhóm có Công thức Ia:



Công thức Ia

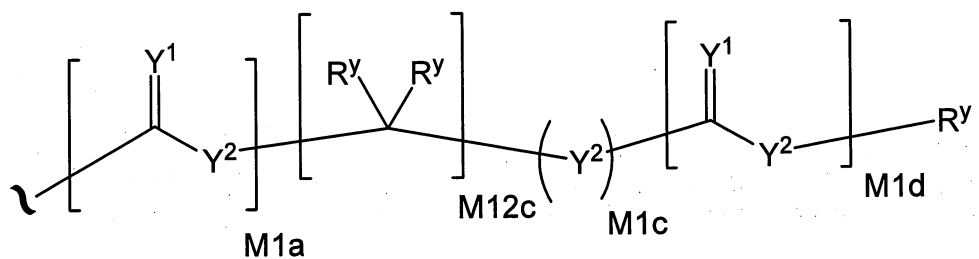
trong đó:

mỗi gốc Y^2 độc lập là một liên kết, O, CR^2 , NR, $^+\text{N}(\text{O})(\text{R})$, $\text{N}(\text{OR})$, $^+\text{N}(\text{O})(\text{OR})$, $\text{N}-\text{NR}^2$, S, S-S, S(O) hoặc $\text{S}(\text{O})_2$;

mỗi gốc Y^3 độc lập là O, S hoặc NR;

M2 bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi gốc R^x độc lập là R^y hoặc có công thức:



trong đó:

mỗi M1a, M1c và M1d độc lập bằng 0 hoặc 1;

M12c bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12;

mỗi gốc R^y độc lập là H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-\text{C}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{C}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{Y}^1)\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $^-\text{N}(\text{R})_3$, $-\text{SR}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR})$, $-\text{OC}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{OC}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, $-\text{OC}(=\text{Y}^1)(\text{N}(\text{R})_2)$, $-\text{SC}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{SC}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, $-\text{SC}(=\text{Y}^1)(\text{N}(\text{R})_2)$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(=\text{Y}^1)\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$ hoặc W^3 ; hoặc khi được kết hợp với nhau thì hai gốc R^y trên cùng một nguyên tử cacbon tạo ra nhân vòng cacbon có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon;

mỗi gốc R độc lập là H, (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) alkyl được thế, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkenyl được thế, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) alkynyl được thế, C_6-C_{20} aryl, C_6-C_{20} aryl được thế, C_2-C_{20} heteroxyclyl, C_2-C_{20} heteroxyclyl được thế, arylalkyl hoặc arylalkyl được thế;

W^3 là W^4 hoặc W^5 ; W^4 là R, $-\text{C}(\text{Y}^1)\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{Y}^1)\text{W}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^y$ hoặc $-\text{SO}_2\text{W}^5$; và W^5

là vòng cacbon hoặc dị vòng, trong đó W^5 độc lập được thế bằng 0 đến 3 nhóm R^y ;

mỗi gốc R^8 là halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, $(C_4-C_8)carboxyclylalkyl$, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C(=O)(C_1-C_8)alkyl$, $-S(O)_n(C_1-C_8)alkyl$, $aryl(C_1-C_8)alkyl$, OR^{11} hoặc SR^{11} ;

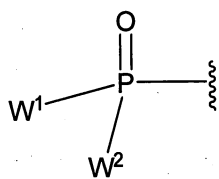
mỗi gốc R^9 độc lập là H , halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} hoặc SR^{11} ; và

mỗi gốc R^{11} hoặc R^{12} độc lập là H , $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, $(C_4-C_8)carboxyclylalkyl$, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C(=O)(C_1-C_8)alkyl$, $-S(O)_n(C_1-C_8)alkyl$ hoặc $aryl(C_1-C_8)alkyl$; hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nhau và cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai gốc này gắn vào tạo ra nhân dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh, trong đó một nguyên tử cacbon bất kỳ của nhân dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng $-O-$, $-S-$ hoặc $-NR^a-$; và

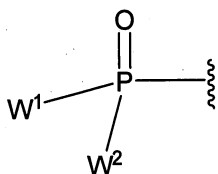
trong đó mỗi nhóm $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$ hoặc $aryl(C_1-C_8)alkyl$ của mỗi gốc R^6 , R^{11} hoặc R^{12} độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo, hydroxy, CN , N_3 , $N(R^a)_2$ hoặc OR^a ; và, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong số các nguyên tử cacbon không ở đầu tận cùng của mỗi nhóm $(C_1-C_8)alkyl$ này có thể tùy ý được thế bằng $-O-$, $-S-$ hoặc $-NR^a-$.

Theo một phương án hợp chất có công thức III dùng để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae, trong đó R^6 của hợp chất có công thức III là N_3 , CN , halogen, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_1-C_8)alkyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkynyl$ hoặc $(C_2-C_8)alkynyl$ được thế. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 của hợp chất có công thức III là CN , metyl, etenyl hoặc etynyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 của hợp chất có công thức III là CN . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 của hợp chất có công thức III là metyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức III là OR^a . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức III là OH . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức III là F . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 của hợp chất có công thức III là OH , $-OC(=O)R^{11}$ hoặc $-OC(=O)OR^{11}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 của hợp chất có công thức III là OH . Theo khía

cạnh khác của phương án này, R^8 của hợp chất có công thức III là $NR^{11}R^{12}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^8 của hợp chất có công thức III là NH_2 . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^8 của hợp chất có công thức III là OR^{11} . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^8 của hợp chất có công thức III là OH . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^9 của hợp chất có công thức III là H . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^9 của hợp chất có công thức III là $NR^{11}R^{12}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^9 của hợp chất có công thức III là NH_2 . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 của hợp chất có công thức III là H , $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ hoặc nhóm có công thức:

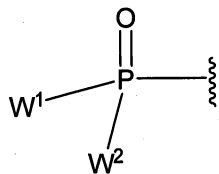


. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 của hợp chất có công thức III là H . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 của hợp chất có công thức III là nhóm có công thức:

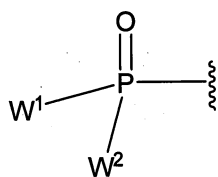


Theo phương án khác hợp chất có công thức III để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae, trong đó R^6 của hợp chất có công thức III là N_3 , CN , halogen, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_1-C_8)alkyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ được thế, $(C_2-C_8)alkynyl$ hoặc $(C_2-C_8)alkynyl$ được thế và R^8 là NH_2 . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 của hợp chất có công thức III là CN , metyl, etenyl hoặc etynyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 của hợp chất có công thức III là CN . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 của hợp chất có công thức III là metyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức III là OR^a . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức III là OH , $-OC(=O)R^{11}$ hoặc $-OC(=O)OR^{11}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức III là OH . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức III là F . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 của hợp chất có công thức III là OH , $-OC(=O)R^{11}$ hoặc $-OC(=O)OR^{11}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 của hợp chất có công thức III là OH . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^9 của hợp

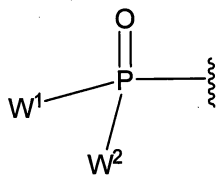
chất có công thức III là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^9 của hợp chất có công thức III là $NR^{11}R^{12}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^9 của hợp chất có công thức III là NH_2 . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 của hợp chất có công thức III là H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ hoặc nhóm có công thức:



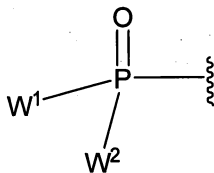
Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 của hợp chất có công thức III là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 của hợp chất có công thức III là nhóm có công thức:



Theo phương án khác hợp chất có công thức III để điều trị bệnh nhiễm virut Paramyxoviridae, trong đó R^6 của hợp chất có công thức III là CN, methyl, etenyl hoặc etynyl, R^8 là NH_2 và R^9 là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 của hợp chất có công thức III là CN. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 của hợp chất có công thức III là methyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức III là OR^a . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức III là OH, $-OC(=O)R^{11}$ hoặc $-OC(=O)OR^{11}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức III là OH. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^2 của hợp chất có công thức III là F. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 của hợp chất có công thức III là OH, $-OC(=O)R^{11}$ hoặc $-OC(=O)OR^{11}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 của hợp chất có công thức III là OH. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 của hợp chất có công thức III là H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ hoặc nhóm có công thức:



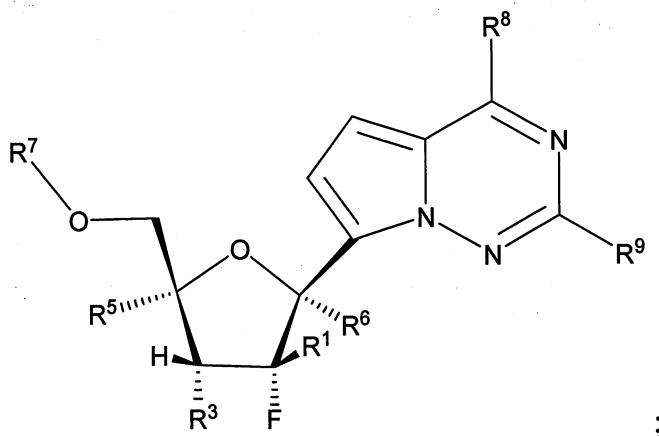
Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 của hợp chất có công thức III là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 của hợp chất có công thức III là nhóm có công thức:



Theo phương án khác hợp chất có công thức III dùng để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae, bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae là do virus Paramyxovirina gây ra. Theo khía cạnh khác của phương án này, virus Paramyxovirina là virus cúm, virus gây bệnh sởi hoặc virus gây bệnh quai bị. Theo khía cạnh khác của phương án này, virus Paramyxovirina là virus Respirivirus. Theo khía cạnh khác của phương án này, virus Paramyxovirina là virus cúm ở người typ 1 hoặc typ 3.

Theo phương án khác hợp chất có công thức III để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae do virus Pneumovirinae gây ra. Theo khía cạnh khác của phương án này, virus Pneumovirinae là virus hợp bào hô hấp. Theo khía cạnh khác của phương án này, virus Pneumovirinae là virus hợp bào hô hấp ở người.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IV:



Công thức IV

hoặc muối hoặc este được dụng của nó;

trong đó:

mỗi gốc R¹ là H hoặc halogen;

mỗi gốc R³ hoặc R⁵ độc lập là H, OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, NO₂, S(O)_nR^a, halogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₄-C₈)carboxyclylalkyl, (C₁-C₈)alkyl được thế, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkenyl được thế, (C₂-C₈)alkynyl hoặc (C₂-C₈)alkynyl được thế;

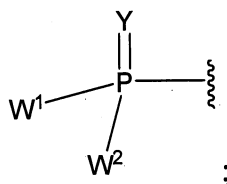
R⁶ là OR^a, N(R^a)₂, N₃, CN, S(O)_nR^a, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², halogen,

(C₁-C₈)alkyl, (C₄-C₈)carboxyclylalkyl, (C₁-C₈)alkyl được thế, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkenyl được thế, (C₂-C₈)alkynyl hoặc (C₂-C₈)alkynyl được thế;

mỗi n độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

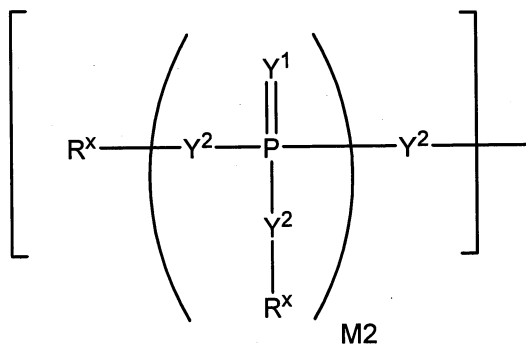
mỗi gốc R^a độc lập là H, (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl, aryl(C₁-C₈)alkyl, (C₄-C₈)carboxyclylalkyl, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) hoặc -SO₂NR¹¹R¹²;

R⁷ là H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹², hoặc nhóm có công thức:



mỗi gốc Y hoặc Y¹ độc lập là O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) hoặc N-NR²;

W¹ và W², khi được kết hợp với nhau, tạo ra -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-; hoặc một gốc trong số các gốc W¹ hoặc W² cùng với R³ hoặc R⁴ là -Y³- và gốc còn lại trong số các gốc W¹ hoặc W² có Công thức Ia; hoặc mỗi gốc W¹ và W² độc lập là nhóm có Công thức Ia:



Công thức Ia

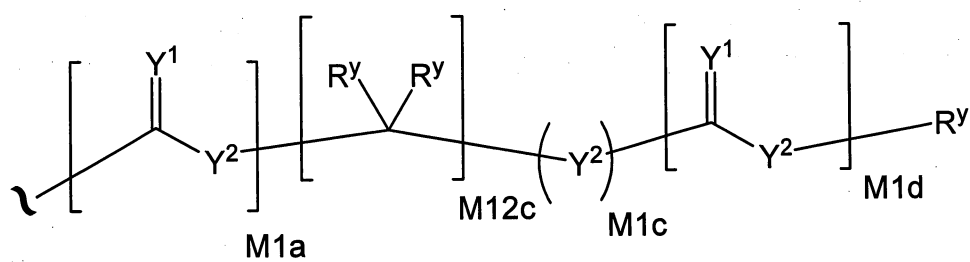
trong đó:

mỗi gốc Y² độc lập là một liên kết, O, CR², NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR², S, S-S, S(O) hoặc S(O)₂;

mỗi gốc Y³ độc lập là O, S hoặc NR;

M2 bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi gốc R^x độc lập là R^y hoặc có công thức:



trong đó:

mỗi M1a, M1c và M1d độc lập bằng 0 hoặc 1;

M12c bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12;

mỗi gốc R^y độc lập là H, F, Cl, Br, I, OH, R, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N^+(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR^2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ hoặc W^3 ; hoặc khi được kết hợp với nhau, thì hai gốc R^y trên cùng một nguyên tử cacbon tạo ra nhân vòng cacbon có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon;

mỗi gốc R độc lập là H, (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) alkyl được thế, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkenyl được thế, (C_2-C_8) alkynyl, (C_2-C_8) alkynyl được thế, C_6-C_{20} aryl, C_6-C_{20} aryl được thế, C_2-C_{20} heterocyclyl, C_2-C_{20} heterocyclyl được thế, arylalkyl hoặc arylalkyl được thế;

W^3 là W^4 hoặc W^5 ; W^4 là R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$ hoặc $-SO_2W^5$; và W^5 là vòng cacbon hoặc dị vòng, trong đó W^5 độc lập được thế bằng 0 đến 3 nhóm R^y ;

mỗi gốc R^8 là halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_4-C_8) carboxycyclalkyl, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alkyl, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alkyl, aryl (C_1-C_8) alkyl, OR^{11} hoặc SR^{11} ;

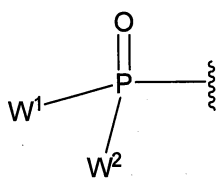
mỗi gốc R^9 độc lập là H, halogen, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} hoặc SR^{11} ;

mỗi gốc R^{11} hoặc R^{12} độc lập là H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_4-C_8) carboxycyclalkyl, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, $-C(=O)(C_1-C_8)$ alkyl, $-S(O)_n(C_1-C_8)$ alkyl hoặc aryl (C_1-C_8) alkyl; hoặc R^{11} và R^{12} cùng với nhau và cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai gốc này gắn vào tạo ra nhân dị vòng có từ 3 đến 7

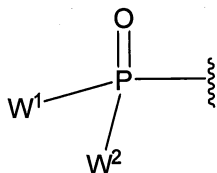
cạnh, trong đó một nguyên tử cacbon bất kỳ của nhân dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng -O-, -S- hoặc -NR^a-; và

trong đó mỗi nhóm (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkynyl hoặc aryl(C₁-C₈)alkyl của mỗi gốc R³, R⁵, R⁶, R¹¹ hoặc R¹² độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo, hydroxy, CN, N₃, N(R^a)₂ hoặc OR^a; và, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong số các nguyên tử cacbon không ở đầu tận cùng của mỗi nhóm (C₁-C₈)alkyl này có thể tùy ý được thế bằng -O-, -S- hoặc -NR^a-.

Theo một phương án của hợp chất có công thức IV, R⁶ là N₃, CN, halogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl được thế, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkenyl được thế, (C₂-C₈)alkynyl hoặc (C₂-C₈)alkynyl được thế. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁶ là CN, metyl, etenyl hoặc etynyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁶ là CN. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁶ là metyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, R¹ là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R³ là OH, -OC(=O)R¹¹ hoặc -OC(=O)OR¹¹. Theo khía cạnh khác của phương án này, R³ là OH. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁸ là NR¹¹R¹². Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁸ là NH₂. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁸ là OR¹¹. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁸ là OH. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁹ là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁹ là NR¹¹R¹². Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁹ là NH₂. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁷ là H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹ hoặc nhóm có công thức:

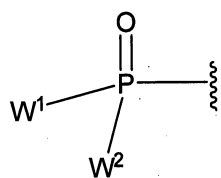


Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁷ là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁷ là nhóm có công thức:

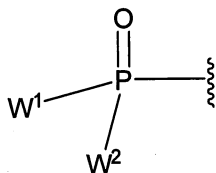


Theo phương án khác của hợp chất có công thức IV, R⁶ là N₃, CN, halogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkyl được thế, (C₂-C₈)alkenyl, (C₂-C₈)alkenyl được thế, (C₂-C₈)alkynyl hoặc (C₂-C₈)alkynyl được thế và R⁸ là NH₂. Theo khía cạnh khác của phương án này, R⁶ là CN, metyl, etenyl hoặc etynyl. Theo khía cạnh khác của phương

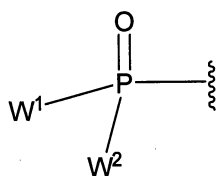
án này, R^6 là CN. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 là metyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^1 là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 là OH, $-OC(=O)R^{11}$ hoặc $-OC(=O)OR^{11}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 là OH. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^9 là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^9 là $NR^{11}R^{12}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^9 là NH_2 . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 là H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ hoặc nhóm có công thức:



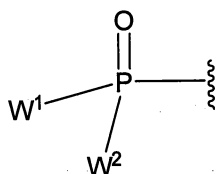
. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 là nhóm có công thức:



Theo phương án khác của hợp chất có công thức IV, R^6 là CN, metyl, etenyl hoặc etynyl, R^8 là NH_2 và R^9 là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^1 là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 là CN. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^6 là metyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 là OH, $-OC(=O)R^{11}$ hoặc $-OC(=O)OR^{11}$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 là OH. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 là H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ hoặc nhóm có công thức:

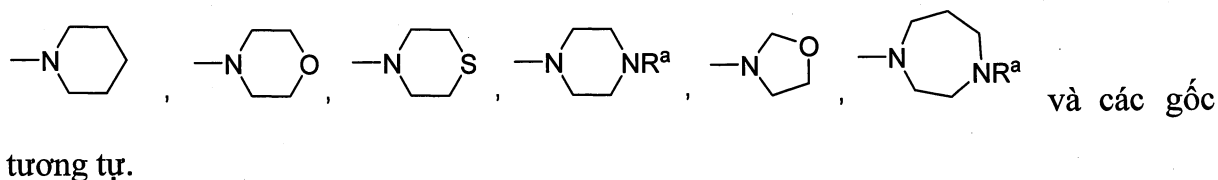


. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 là H. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^7 là nhóm có công thức:



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức công thức I đến công thức IV với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae ở động vật có vú, trong đó R^{11} hoặc R^{12} độc lập là H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_4-C_8) carboxyclylalkyl, aryl tùy ý được thế, heteroaryl tùy ý được thế, -

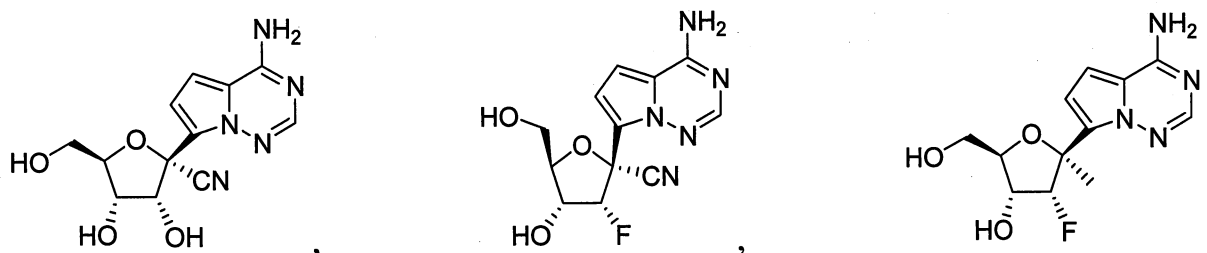
$C(=O)(C_1-C_8)alkyl$, $-S(O)_n(C_1-C_8)alkyl$ hoặc $aryl(C_1-C_8)alkyl$. Theo phương án khác, R^{11} và R^{12} cùng với nhau và cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai gốc này gắn vào, tạo ra nhân dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh, trong đó một nguyên tử cacbon bất kỳ của nhân dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng $-O-$, $-S-$ hoặc $-NR^a$. Vì vậy, bằng cách ví dụ và không giới hạn, gốc $-NR^{11}R^{12}$ có thể được thể hiện bằng các dị vòng:

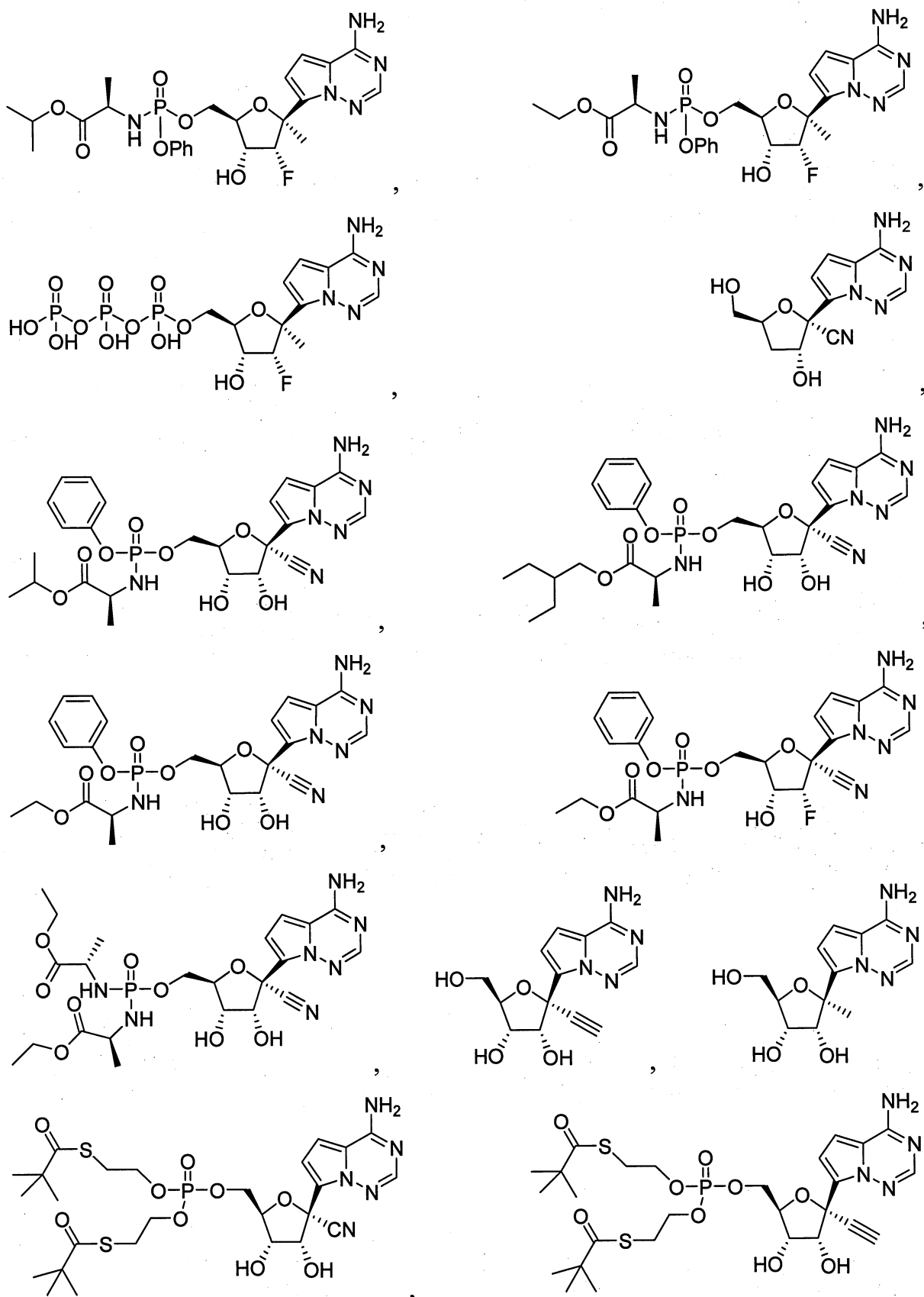


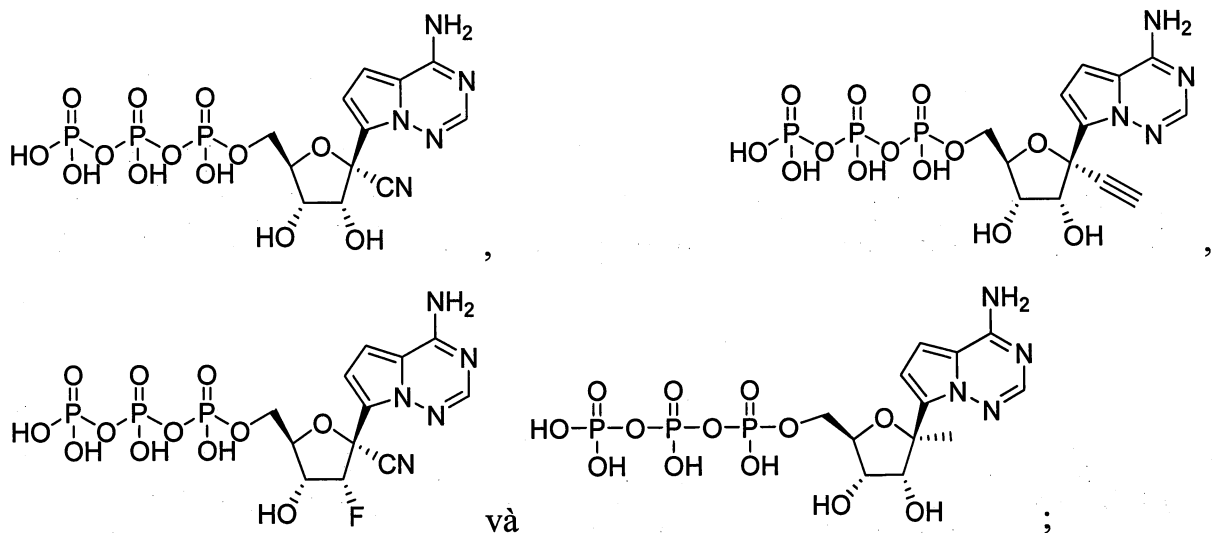
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức công thức I đến công thức IV với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae ở động vật có vú, trong đó mỗi gốc R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} hoặc R^{12} độc lập là $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$ hoặc $aryl(C_1-C_8)alkyl$, trong đó nhóm $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$ hoặc $aryl(C_1-C_8)alkyl$ này độc lập được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halo, hydroxy, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ hoặc OR^a . Vì vậy, bằng cách ví dụ và không giới hạn, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} hoặc R^{12} có thể là gốc như $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ và các gốc tương tự.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức công thức I đến công thức IV với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae ở động vật có vú, trong đó R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} hoặc R^{12} là $(C_1-C_8)alkyl$, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong số các nguyên tử cacbon không ở đầu tận cùng của mỗi nhóm $(C_1-C_8)alkyl$ này có thể tùy ý được thế bằng $-O-$, $-S-$ hoặc $-NR^a$. Vì vậy, bằng cách ví dụ và không giới hạn, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} hoặc R^{12} có thể là gốc như $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ và các gốc tương tự.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae trên mẫu, được chọn từ nhóm bao gồm các công thức:

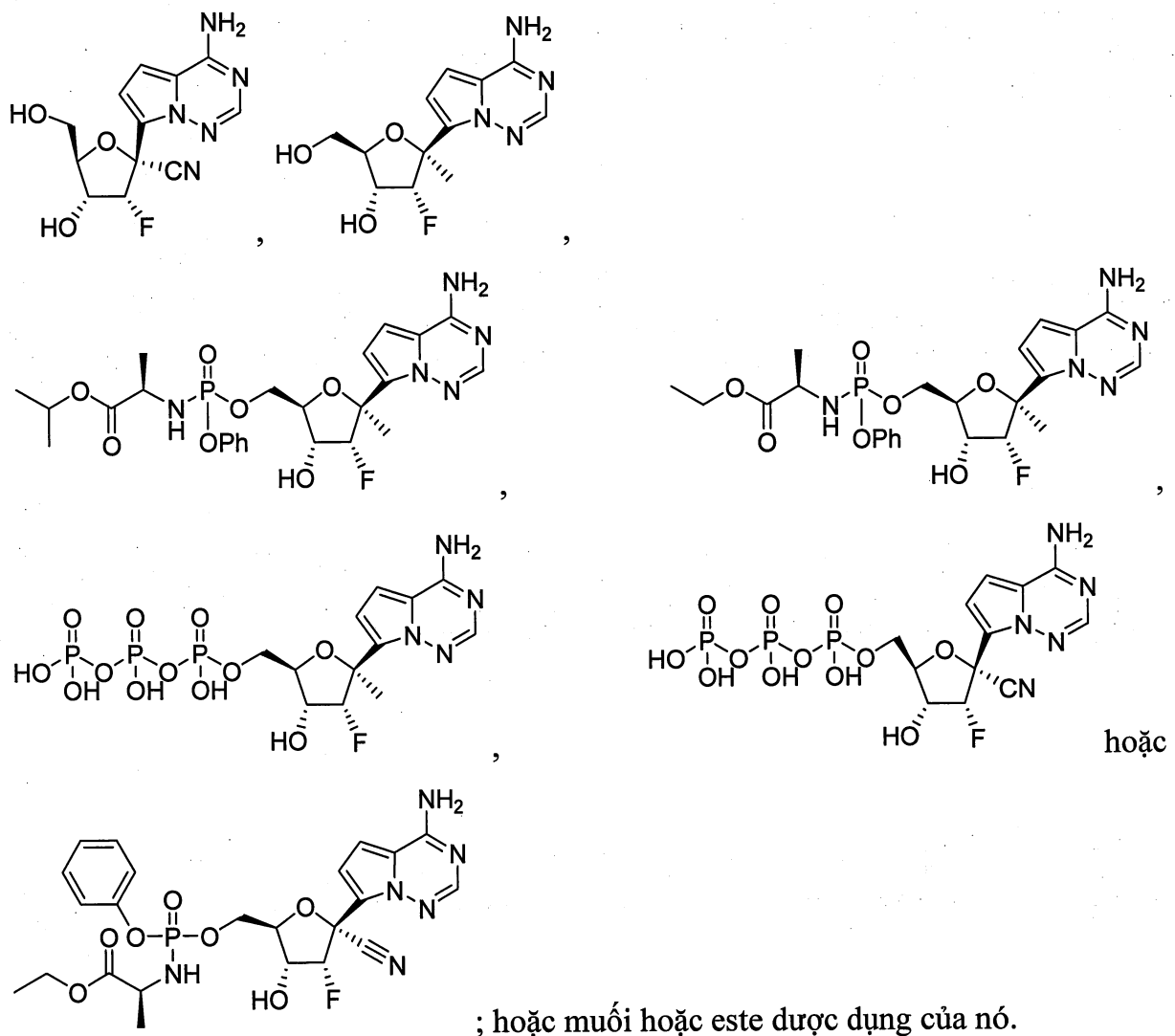




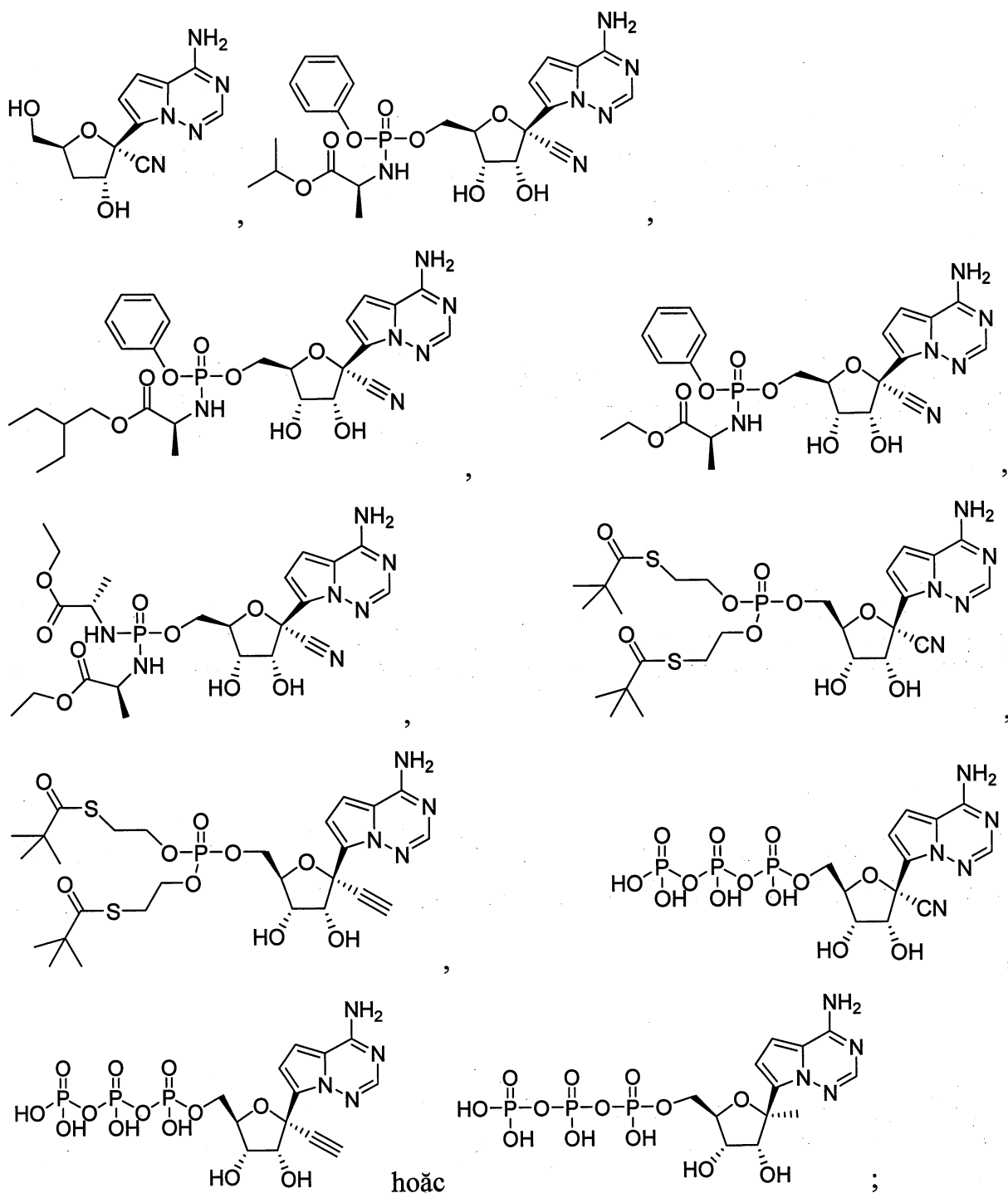


hoặc muối hoặc este được dụng của nó.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IV được thể hiện bằng công thức



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I được thể hiện bằng công thức:



hoặc muối hoặc este được dùng của nó.

Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ và cụm từ được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa sau:

Khi tên thương mại được sử dụng trong bản mô tả này, các tác giả sáng chế nhằm bao hàm sản phẩm với tên thương mại này và (các) thành phần dược chất của sản phẩm với tên thương mại này.

Thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” hoặc “hợp chất có công thức I” được sử dụng ở bản mô tả này có nghĩa là hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó. Tương tự, với các chất trung gian có thể tách được, thuật ngữ “hợp chất có công thức (số)” nghĩa là hợp chất có công thức đó và các muối được dụng của nó.

“Alkyl” là hydrocacbon chứa nguyên tử cacbon bậc một, bậc hai, bậc ba hoặc mạch vòng. Ví dụ, gốc alkyl có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_{20} alkyl), 1 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_8 alkyl) hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_6 alkyl). Ví dụ về các gốc alkyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl (Me, $-CH_3$), ethyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propyl ($\underline{n}$ -Pr, $\underline{n}$ -propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl ($\underline{i}$ -Pr, $\underline{i}$ -propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl ($\underline{n}$ -Bu, $\underline{n}$ -butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-methyl-1-propyl ($\underline{i}$ -Bu, $\underline{i}$ -butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl ($\underline{s}$ -Bu, $\underline{s}$ -butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-methyl-2-propyl ($\underline{t}$ -Bu, $\underline{t}$ -butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl ($\underline{n}$ -pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-methyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-methyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-methyl-1-butyl ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-methyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-methyl-2-pentyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-methyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-methyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-methyl-3-pentyl ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-methyl-3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-đimethyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-đimethyl-2-butyl ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) và octyl ($-(CH_2)_7CH_3$).

“Alkoxy” nghĩa là nhóm có công thức $-O$ -alkyl, trong đó gốc alkyl, như được xác định trên đây, được gắn vào phân tử gốc qua nguyên tử oxy. Phần alkyl của nhóm alkoxy có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_{20} alkoxy), 1 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_{12} alkoxy) hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_6 alkoxy). Ví dụ về nhóm alkoxy thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy ($-O-CH_3$ hoặc $-OMe$), etoxy ($-OCH_2CH_3$ hoặc $-OEt$), t-butoxy ($-O-C(CH_3)_3$ hoặc $-OtBu$) và các nhóm tương tự.

“Haloalkyl” là gốc alkyl, như được xác định trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của gốc alkyl được thế bằng một nguyên tử halogen. Phần alkyl của gốc haloalkyl có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_{20} haloalkyl), 1 đến 12 nguyên tử cacbon (tức là C_1 - C_{12} haloalkyl) hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C_1 -

C₆ alkyl). Ví dụ về gốc haloalkyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃ và các nhóm tương tự.

“Alkenyl” là hydrocacbon chứa nguyên tử cacbon bậc một, bậc hai, bậc ba hoặc mạch vòng với ít nhất một vị trí của liên kết đôi không no, nghĩa là cacbon-cacbon, sp². Ví dụ, nhóm alkenyl có thể có 2 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C₂-C₂₀ alkenyl), 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là C₂-C₈ alkenyl) hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C₂-C₆ alkenyl). Ví dụ về nhóm alkenyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etylen hoặc vinyl (-CH=CH₂), alyl (-CH₂CH=CH₂), xyclopentenyl (-C₅H₇) và 5-hexenyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

“Alkynyl” là hydrocacbon chứa nguyên tử cacbon bậc một, bậc hai, bậc ba hoặc mạch vòng với ít nhất một vị trí không no, nghĩa là liên kết ba cacbon-cacbon sp. Ví dụ, nhóm alkynyl có thể có 2 đến 20 nguyên tử cacbon (tức là C₂-C₂₀ alkynyl), 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là C₂-C₈ alkynyl) hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon (tức là C₂-C₆ alkynyl). Ví dụ về nhóm alkynyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetylenic (-C≡CH), propargyl (-CH₂C≡CH) và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkylen” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng, no có hai tâm gốc hoá trị một được tạo ra bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro từ cùng một hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của alkan gốc. Ví dụ, nhóm alkylen có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen (-CH₂-), 1,1-etyl (-CH(CH₃)-), 1,2-etyl (-CH₂CH₂-), 1,1-propyl (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-propyl (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-propyl (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-butyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkenylen” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng, không no có hai tâm gốc hoá trị một được tạo ra bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro từ cùng một hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của alken gốc. Ví dụ, nhóm alkenylen có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,2-etylen (-CH=CH-).

Thuật ngữ “alkynylen” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng hoặc mạch vòng, không no có hai tâm gốc hoá trị một được tạo ra bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro từ cùng một hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của gốc

alkyn. Ví dụ, nhóm alkynylen có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetylen ($-C\equiv C-$), propargyl ($-CH_2C\equiv C-$) và 4-pentynyl ($-CH_2CH_2CH_2C\equiv C-$).

Thuật ngữ “amino” thường được dùng để chỉ gốc chứa nitơ, có thể được coi là chất dẫn xuất của amoniac, có công thức $-N(X)_2$, trong đó mỗi “X” độc lập là H, alkyl được thế hoặc không được thế, carboxycyl được thế hoặc không được thế, heteroxycyl được thế hoặc không được thế, v.v.. Sự lai hóa của nitơ là xấp xỉ sp^3 . Các loại amino không giới hạn bao gồm $-NH_2$, $-N(alkyl)_2$, $-NH(alkyl)$, $-N(carboxycyl)_2$, $-NH(carboxycyl)$, $-N(heteroxycyl)_2$, $-NH(heteroxycyl)$, $-N(aryl)_2$, $-NH(aryl)$, $-N(alkyl)(aryl)$, $-N(alkyl)(heteroxycyl)$, $-N(carboxycyl)(heteroxycyl)$, $-N(aryl)(heteroaryl)$, $-N(alkyl)(heteroaryl)$, v.v.. Thuật ngữ “alkylamino” được dùng để chỉ nhóm amino được thế bằng ít nhất một gốc alkyl. Ví dụ không giới hạn về nhóm amino bao gồm $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH(phenyl)$, $-N(phenyl)_2$, $-NH(benzyl)$, $-N(benzyl)_2$, v.v.. Alkylamino được thế thường chỉ nhóm alkylamino, như được xác định trên đây, trong đó ít nhất một alkyl được thế, như được xác định trong bản mô tả này, được gắn vào nguyên tử nitơ của amino. Ví dụ không giới hạn về alkylamino được thế bao gồm $-NH(alkylen-C(O)-OH)$, $-NH(alkylen-C(O)-O-alkyl)$, $-N(alkylen-C(O)-OH)_2$, $-N(alkylen-C(O)-O-alkyl)_2$, v.v..

Thuật ngữ “aryl” có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm được tạo ra bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro từ một nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm gốc. Ví dụ, nhóm aryl có thể có 6 đến 20 nguyên tử cacbon, 6 đến 14 nguyên tử cacbon hoặc 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc có nguồn gốc từ benzen (ví dụ, phenyl), benzen được thế, naphtalen, antraxen, biphenyl và các gốc tương tự.

Thuật ngữ “arylalkyl” được dùng để chỉ gốc alkyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon đầu tận cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3 , được thế bằng gốc aryl. Gốc arylalkyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, 2-phenyletan-1-yl, naphtylmetyl, 2-naphtyletan-1-yl, naphtobenzyl, 2-naphtophenyletan-1-yl và các gốc tương tự. Gốc arylalkyl này có thể chứa 7 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có 6 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “arylalkenyl” được dùng để chỉ gốc alkenyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon đầu tận cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3 , cũng như nguyên tử cacbon sp^2 , được thế bằng gốc aryl. Phần aryl của arylalkenyl có thể bao gồm, ví dụ, nhóm bất kỳ trong số các nhóm aryl được bộc lộ trong bản mô tả này và phần alkenyl của arylalkenyl có thể bao gồm, ví dụ, nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkenyl được bộc lộ trong bản mô tả này. Nhóm arylalkenyl này có thể chứa 8 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc alkenyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có 6 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “arylalkynyl” được dùng để chỉ gốc alkynyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon đầu tận cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3 , cũng như nguyên tử cacbon sp , được thế bằng gốc aryl. Phần aryl của arylalkynyl có thể bao gồm, ví dụ, nhóm bất kỳ trong số các nhóm aryl được bộc lộ trong bản mô tả này và phần alkynyl của arylalkynyl có thể bao gồm, ví dụ, nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkynyl được bộc lộ trong bản mô tả này. Nhóm arylalkynyl này có thể chứa 8 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, gốc alkynyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc aryl có 6 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “được thế” liên quan đến alkyl, alkylen, aryl, arylalkyl, alkoxy, heteroxycyl, heteroaryl, carboxycyl, v.v., ví dụ, “alkyl được thế”, “alkylen được thế”, “aryl được thế”, “arylalkyl được thế”, “heteroxycyl được thế” và “carboxycyl được thế” lần lượt có nghĩa là alkyl, alkylen, aryl, arylalkyl, heteroxycyl, carboxycyl, trong đó mỗi một hoặc nhiều nguyên tử hydro độc lập được thế bằng phần tử thế không phải hydro. Các phần tử thế điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-X$, $-R^b$, $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, trong đó mỗi X độc lập là halogen: F, Cl, Br hoặc I; và mỗi gốc R^b độc lập là H, alkyl, aryl, arylalkyl, dị vòng hoặc nhóm bảo vệ hoặc gốc tiền dược chất. Các nhóm alkylen, alkenylen và alkynylen còn có thể được thế theo cách giống nhau. Trừ khi có quy định khác, khi thuật ngữ “được thế” được sử dụng cùng với các nhóm như arylalkyl có hai hoặc nhiều gốc có khả năng thay thế, thì các phần tử thế có thể được gắn vào gốc aryl,

gốc alkyl hoặc cả hai gốc này.

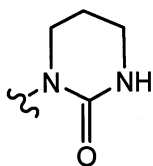
Thuật ngữ “tiền dược chất” được sử dụng ở bản mô tả này để chỉ hợp chất bất kỳ khi được dùng cho hệ sinh học tạo ra dược chất, nghĩa là, hoạt chất, do kết quả của (các) phản ứng hóa học tự phát, (các) phản ứng hóa học được xúc tác bằng enzym, (các) phản ứng hóa học quang phân và/hoặc phản ứng hóa học của quá trình chuyển hóa. Do đó, tiền dược chất là chất tương tự được cải biến cộng hóa trị hoặc dạng tiềm tàng của hợp chất có tác dụng điều trị bệnh.

Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng xác định được rằng các phân tử thể và gốc khác của các hợp chất có công thức I đến công thức IV nên được lựa chọn để tạo ra hợp chất có độ bền đủ để tạo ra dược chất hữu ích có thể bảo chế được thành dược phẩm có độ bền chấp nhận được. Các hợp chất có công thức I đến công thức IV có độ bền như vậy được dự tính trong phạm vi của sáng chế.

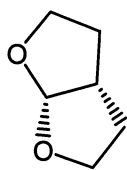
Thuật ngữ “heteroalkyl” được dùng để chỉ gốc alkyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử khác loại, như O, N hoặc S. Ví dụ, nếu nguyên tử cacbon của gốc alkyl được gắn vào phân tử gốc được thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ, O, N hoặc S), thì gốc heteroalkyl thu được lần lượt là nhóm alkoxy (ví dụ, $-OCH_3$, v.v.), amin (ví dụ, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, v.v.) hoặc nhóm thioalkyl (ví dụ, $-SCH_3$). Nếu nguyên tử cacbon không ở đầu tận cùng của nhóm alkyl, mà nó không được gắn vào phân tử gốc được thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ, O, N hoặc S), thì gốc heteroalkyl thu được lần lượt là alkyl ete (ví dụ, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, v.v.), alkyl amin (ví dụ, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, v.v.) hoặc thioalkyl ete (ví dụ, $-CH_2-S-CH_3$). Nếu nguyên tử cacbon đầu tận cùng của gốc alkyl được thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ, O, N hoặc S), thì gốc heteroalkyl thu được lần lượt là gốc hydroxyalkyl (ví dụ, $-CH_2CH_2-OH$), gốc aminoalkyl (ví dụ, $-CH_2NH_2$) hoặc nhóm alkyl thiol (ví dụ, $-CH_2CH_2-SH$). Gốc heteroalkyl có thể có, ví dụ, 1 đến 20 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Gốc C_1 - C_6 heteroalkyl nghĩa là gốc heteroalkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Các thuật ngữ “dị vòng” hoặc “heterocyclyl” được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các dị vòng để làm ví dụ và không giới hạn như được bộc lộ trong ấn phẩm: Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), cụ thể là các Chương 1, 3, 4, 6, 7 và 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 to

present), đặc biệt các tập 13, 14, 16, 19 và 28; và J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Theo một phương án cụ thể của sáng chế, “dị vòng” bao gồm “vòng cacbon” như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4) nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử khác loại (ví dụ, O, N hoặc S). Các thuật ngữ “dị vòng” hoặc “heterocyclyl” bao gồm vòng no, vòng không no một phần và vòng thơm (tức là dị vòng thơm). Heterocyclyl được thế bao gồm, ví dụ, nhân dị vòng được thế bằng nhóm bất kỳ trong số các phần tử thế được bộc lộ trong bản mô tả này, kể cả nhóm carbonyl. Ví dụ không giới hạn về heterocyclyl được thế carbonyl là:



Ví dụ về các dị vòng để làm ví dụ và không giới hạn chế bao gồm pyridyl, dihydropyridyl, tetrahydropyridyl (piperidyl), thiazolyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl được oxy hoá bằng lưu huỳnh, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, thianaphtalenyl, indolyl, indolnyl, quinolynyl, isoquinolynyl, benzimidazolyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrolidinyl, 2-pyrolidonyl, pyrolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroquinolynyl, tetrahydroisoquinolynyl, decahydroquinolynyl, octahydroisoquinolynyl, azoxynyl, triazinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, thienyl, thiantrenyl, pyranyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathinyl, 2H-pyrrolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, phtalazinyl, naphtyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, xinolynyl, pteridinyl, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, β -carbolinyl, phenantridinyl, acridinyl, pyrimidinyl, phenantrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, furazanyl, phenoxazinyl, isocromanyl, cromanyl, imidazolidinyl, imidazolynyl, pyrazolidinyl, pyrazolynyl, piperazinyl, indolynyl, isoindolynyl, quinuclidinyl, morpholynyl, oxazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoxazolyl, oxindolyl, benzoxazolynyl, isatinoyl và bis-tetrahydrofuranyl:



Theo cách ví dụ và không giới hạn, các dị vòng liên kết với cacbon được liên

kết ở vị trí 2, 3, 4, 5 hoặc 6 của pyridin, vị trí 3, 4, 5 hoặc 6 của pyridazin, vị trí 2, 4, 5 hoặc 6 của pyrimidin, vị trí 2, 3, 5 hoặc 6 của pyrazin, vị trí 2, 3, 4 hoặc 5 của furan, tetrahydrofuran, thiofuran, thiophen, pyrol hoặc tetrahydropyrol, vị trí 2, 4 hoặc 5 của oxazol, imidazol hoặc thiazol, vị trí 3, 4 hoặc 5 của isoxazol, pyrazol hoặc isothiazol, vị trí 2 hoặc 3 của aziridin, vị trí 2, 3 hoặc 4 của azetidin, vị trí 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 của quinolin hoặc vị trí 1, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 của isoquinolin. Phổ biến hơn nữa, các dị vòng liên kết với cacbon bao gồm 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 6-pyridyl, 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl, 5-pyridazinyl, 6-pyridazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 3-pyrazinyl, 5-pyrazinyl, 6-pyrazinyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl hoặc 5-thiazolyl.

Theo cách ví dụ và không giới hạn, các dị vòng liên kết với nitơ được liên kết ở vị trí 1 của aziridin, azetidin, pyrol, pyrrolidin, 2-pyrolin, 3-pyrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, vị trí 2 của isoindol hoặc isoindolin, vị trí 4 của morpholin và vị trí 9 của carbazol hoặc β -carbolin. Phổ biến hơn nữa, các dị vòng liên kết với nitơ bao gồm 1-aziridyl, 1-azetidyl, 1-pyrollyl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl và 1-piperidinyl.

Thuật ngữ “heteroxyclylalkyl” được dùng để chỉ gốc alkyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon đầu tận cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3 , được thế bằng gốc heteroxyclyl (tức là gốc heteroxyclyl-alkylen). Gốc heteroxyclylalkyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, heteroxyclyl-CH₂-, 2-(heteroxyclyl)etan-1-yl và các gốc tương tự, trong đó phần “heteroxyclyl” bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm heteroxyclyl đã được mô tả trên đây, kể cả các nhóm được bộc lộ trong ấn phẩm Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ hiểu được rằng nhóm heteroxyclyl này có thể được gắn vào phần alkyl của heteroxyclyl alkyl bằng liên kết cacbon-cacbon hoặc liên kết cacbon-nguyên tử khác loại, với điều kiện nhóm thu được là ổn định về mặt hóa học. Gốc heteroxyclylalkyl gồm 3 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, phần alkyl của gốc arylalkyl gồm 1 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc heteroxyclyl gồm 2 đến 14 nguyên tử cacbon. Ví dụ về heteroxyclylalkyl để làm ví dụ và không giới hạn bao gồm các dị vòng chứa lưu huỳnh, oxy và/hoặc nitơ có 5 cạnh như thiazolylmetyl, 2-thiazolyletan-1-yl, imidazolylmetyl, oxazolylmetyl,

thiadiazolylmetyl, v.v., các dị vòng chứa lưu huỳnh, oxy và/hoặc nitơ có 6 cạnh như piperidinylmetyl, piperazinylmetyl, morpholinylmetyl, pyridinylmetyl, pyridizylmetyl, pyrimidinylmetyl, pyrazinylmetyl, v.v..

Thuật ngữ “heterocyclyl alkenyl” được dùng để chỉ gốc alkenyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon đầu tận cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3 , cũng như nguyên tử cacbon sp^2 , được thế bằng gốc heterocyclyl (tức là gốc heterocyclyl-alkenylen). Phần heterocyclyl của nhóm heterocyclyl alkenyl bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm heterocyclyl được mô tả trong bản mô tả này, kể cả các nhóm được bộc lộ trong ấn phẩm: Principles of Modern Heterocyclic Chemistry và phần alkenyl của nhóm heterocyclyl alkenyl bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkenyl được bộc lộ trong bản mô tả này. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ hiểu được rằng nhóm heterocyclyl này có thể được gắn vào phần alkenyl của heterocyclyl alkenyl bằng liên kết cacbon-cacbon hoặc liên kết cacbon-nguyên tử khác loại, với điều kiện nhóm thu được là ổn định về mặt hóa học. Nhóm heterocyclyl alkenyl này bao gồm 4 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, phần alkenyl của nhóm heterocyclyl alkenyl gồm 2 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc heterocyclyl gồm 2 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “heterocyclylalkynyl” được dùng để chỉ gốc alkynyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon đầu tận cùng hoặc nguyên tử cacbon sp^3 , cũng như nguyên tử cacbon sp , được thế bằng gốc heterocyclyl (tức là gốc heterocyclyl-alkynylen). Phần heterocyclyl của nhóm heterocyclyl alkynyl bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm heterocyclyl được mô tả trong bản mô tả này, kể cả các nhóm được bộc lộ trong ấn phẩm: Principles of Modern Heterocyclic Chemistry và phần alkynyl của nhóm heterocyclyl alkynyl bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm alkynyl được bộc lộ trong bản mô tả này. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ hiểu được rằng nhóm heterocyclyl này có thể được gắn vào phần alkynyl của heterocyclyl alkynyl bằng liên kết cacbon-cacbon hoặc liên kết cacbon-nguyên tử khác loại, với điều kiện nhóm thu được là ổn định về mặt hóa học. Nhóm heterocyclyl alkynyl này gồm 4 đến 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, phần alkynyl của nhóm heterocyclyl alkynyl gồm 2 đến 6 nguyên tử cacbon và gốc heterocyclyl gồm 2 đến 14 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “heteroaryl” được dùng để chỉ heterocyclyl thơm có ít nhất một

nguyên tử khác loại trong nhân. Ví dụ không giới hạn về các nguyên tử khác loại thích hợp có thể có mặt trong nhân thơm bao gồm oxy, lưu huỳnh và nitơ. Ví dụ không giới hạn về vòng heteroaryl bao gồm tất cả các vòng thơm được nêu trong định nghĩa của “heterocyclyl”, bao gồm pyridinyl, pyrrolyl, oxazolyl, indolyl, isoindolyl, purinyl, furanyl, thienyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, carbazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, pyridazyl, pyrimidyl, pyrazyl, v.v..

Các thuật ngữ “vòng cacbon” hoặc “carboxyclyl” được dùng để chỉ nhân no (tức là xycloalkyl), không no một phần (ví dụ, xycloakenyl, xycloalkadienyl, v.v.) hoặc thơm có 3 đến 7 nguyên tử cacbon dưới dạng một vòng, có 7 đến 12 nguyên tử cacbon dưới dạng hai vòng và có đến khoảng 20 nguyên tử cacbon dưới dạng đa vòng. Vòng cacbon dạng một vòng có 3 đến 7 nguyên tử nhân, phổ biến hơn nữa là có 5 hoặc 6 nguyên tử nhân. Vòng cacbon dạng hai vòng có 7 đến 12 nguyên tử nhân, ví dụ, được bố trí dưới dạng hệ bixyclo [4.5], [5.5], [5.6] hoặc [6.6] hoặc 9 hoặc 10 nguyên tử nhân được bố trí dưới dạng hệ bixyclo [5.6] hoặc [6.6] hoặc vòng ngưng tụ spiro. Ví dụ không giới hạn về vòng cacbon một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, 1-xyclopent-1-enyl, 1-xyclopent-2-enyl, 1-xyclopent-3-enyl, xyclohexyl, 1-xyclohex-1-enyl, 1-xyclohex-2-enyl, 1-xyclohex-3-enyl và phenyl. Ví dụ không giới hạn về vòng cacbon bixyclo bao gồm naphtyl, tetrahydronaphtalen và decalin.

Thuật ngữ “carboxyclylalkyl” được dùng để chỉ gốc alkyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon được thế bằng gốc carboxyclyl như được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ điển hình, nhưng không giới hạn, về gốc carboxyclylalkyl bao gồm xyclopropylmetyl, xyclopropyletyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl và xyclohexylmetyl.

Thuật ngữ “arylheteroalkyl” được dùng để chỉ heteroalkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó nguyên tử hydro (có thể được gắn với nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại) được thế bằng nhóm aryl như được xác định trong bản mô tả này. Nhóm aryl này có thể liên kết với nguyên tử cacbon của gốc heteroalkyl hoặc với nguyên tử khác loại của gốc heteroalkyl, với điều kiện gốc arylheteroalkyl thu được là gốc bền về mặt hóa học. Ví dụ, gốc arylheteroalkyl có thể có các công thức chung -alkylen-O-aryl, -alkylen-O-alkylen-aryl, -alkylen-NH-aryl, -alkylen-NH-alkylen-aryl, -alkylen-S-aryl, -alkylen-S-alkylen-aryl, v.v.. Ngoài ra, gốc bất kỳ trong số các

gốc alkylen trong các công thức chung nêu trên có thể được thế tiếp bằng nhóm bất kỳ trong số các phần tử thế được xác định hoặc được ví dụ trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “heteroarylalkyl” được dùng để chỉ gốc alkyl, như được xác định trong bản mô tả này, trong đó nguyên tử hydro được thế bằng nhóm heteroaryl như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ không giới hạn về heteroaryl alkyl bao gồm -CH₂-pyridinyl, -CH₂-pyrolyl, -CH₂-oxazolyl, -CH₂-indolyl, -CH₂-isoindolyl, -CH₂-purinyl, -CH₂-furanyl, -CH₂-thienyl, -CH₂-benzofuranyl, -CH₂-benzothiophenyl, -CH₂-carbazolyl, -CH₂-imidazolyl, -CH₂-thiazolyl, -CH₂-isoxazolyl, -CH₂-pyrazolyl, -CH₂-isothiazolyl, -CH₂-quinolyl, -CH₂-isoquinolyl, -CH₂-pyridazyl, -CH₂-pyrimidyl, -CH₂-pyrazyl, -CH(CH₃)-pyridinyl, -CH(CH₃)-pyrolyl, -CH(CH₃)-oxazolyl, -CH(CH₃)-indolyl, -CH(CH₃)-isoindolyl, -CH(CH₃)-purinyl, -CH(CH₃)-furanyl, -CH(CH₃)-thienyl, -CH(CH₃)-benzofuranyl, -CH(CH₃)-benzothiophenyl, -CH(CH₃)-carbazolyl, -CH(CH₃)-imidazolyl, -CH(CH₃)-thiazolyl, -CH(CH₃)-isoxazolyl, -CH(CH₃)-pyrazolyl, -CH(CH₃)-isothiazolyl, -CH(CH₃)-quinolyl, -CH(CH₃)-isoquinolyl, -CH(CH₃)-pyridazyl, -CH(CH₃)-pyrimidyl, -CH(CH₃)-pyrazyl, v.v..

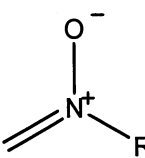
Thuật ngữ “tùy ý được thế” liên quan đến gốc cụ thể của hợp chất có công thức I đến III (ví dụ, nhóm aryl tùy ý được thế) được dùng để chỉ gốc, trong đó tất cả các phần tử thế là hydro hoặc trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của gốc này có thể được thế bằng các phần tử thế như các nhóm được nêu trong phần định nghĩa về “được thế”.

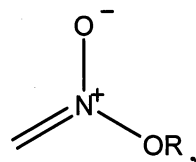
Thuật ngữ “tùy ý được thế” liên quan đến gốc cụ thể của hợp chất có công thức I đến III (ví dụ, nguyên tử cacbon của (C₁-C₈)alkyl này có thể tùy ý được thế bằng -O-, -S- hoặc -NR^a-) nghĩa là một hoặc nhiều nhóm metylen của (C₁-C₈)alkyl có thể được thế bằng 0, 1, 2 hoặc nhiều nhóm đã được chỉ định này (ví dụ, -O-, -S- hoặc -NR^a-).

Thuật ngữ “(các) nguyên tử cacbon không ở đầu tận cùng” liên quan đến gốc alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, alkenylen hoặc alkynylen được dùng để chỉ nguyên tử cacbon trong gốc xen vào giữa nguyên tử cacbon thứ nhất của gốc này và nguyên tử cacbon cuối cùng trong gốc này. Vì vậy, theo cách ví dụ và không giới hạn, trong gốc alkyl -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₃ hoặc gốc alkylen -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₂-, thì các nguyên tử C* được coi là nguyên tử cacbon không ở đầu tận cùng.

Ngoài ra, gốc Y và Y¹ nhất định là nitơ oxit như ⁺N(O)(R) hoặc ⁺N(O)(OR).

Các nitơ oxit này, như được thể hiện ở đây được gắn vào nguyên tử cacbon, còn có thể

được thể hiện bằng nhóm tách ra được bằng điện tích như lần lượt là  hoặc



, và được cho là tương đương với sự thể hiện trên đây nhằm mục đích mô tả sáng chế này.

“Chất liên kết” hoặc “liên kết” có nghĩa là gốc hóa học chứa liên kết cộng hóa trị hoặc mạch nguyên tử. Chất liên kết bao gồm các đơn vị alkyloxy lặp lại (ví dụ polyetylenoxy, PEG, polymetylenoxy) và các đơn vị alkylamino lặp lại (ví dụ polyetylenamino, Jeffamine™); và dieste của axit và amit bao gồm succinat, succinamit, diglycolat, malonat và caproamit.

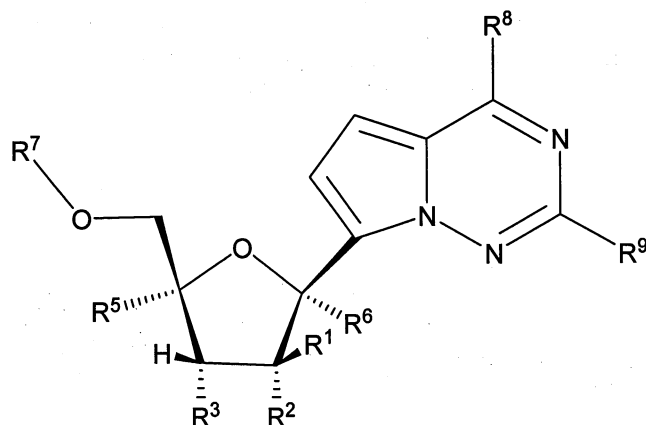
Các thuật ngữ như “được liên kết oxy”, “được liên kết nitơ”, “được liên kết cacbon”, “được liên kết lưu huỳnh” hoặc “được liên kết phospho” có nghĩa là nếu một liên kết giữa hai gốc có thể được tạo ra bằng cách sử dụng nhiều hơn một loại nguyên tử trong một gốc, thì liên kết được tạo ra giữa gốc này là qua nguyên tử đã được chỉ định. Ví dụ, axit amin được liên kết nitơ sẽ được liên kết qua nguyên tử nitơ của axit amin chứ không phải qua nguyên tử oxy hoặc cacbon của axit amin này.

Trong một số các phương án của các hợp chất có công thức I đến IV, một hoặc nhiều gốc trong số các gốc W¹ hoặc W² độc lập là gốc của α-axit amin este có trong tự nhiên được liên kết nitơ. Ví dụ về các axit amin có trong tự nhiên bao gồm isoleuxin, leuxin, lysin, methionin, phenylalanin, threonin, tryptophan, valin, alanin, asparagin, axit aspartic, xystein, axit glutamic, glutamin, glyxin, prolin, selenoxystein, serin, tycolophan, arginin, histidin, hoặc nithin và taurin. Este của các axit amin này chứa nhóm bất kỳ trong số các nhóm đã được bộc lộ cho phần tử thế R, đặc biệt các nhóm, trong đó R là (C₁-C₈)alkyl tùy ý được thế.

Thuật ngữ bazơ “purin” hoặc “pyrimidin” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, adenin, N⁶-alkylpurin, N⁶-axylpurin (trong đó axyl là C(O)(alkyl, aryl, alkylaryl hoặc arylalkyl), N⁶-benzylpurin, N⁶-halopurin, N⁶-vinylpurin, N⁶-axetylenic purin, N⁶-axyl purin, N⁶-hydroxyalkyl purin, N⁶-alylaminopurin, N⁶-thioalyl purin, N²-alkylpurin, N²-alkyl-6-thiopurin, thymin, xytosin, 5-floxytosin, 5-metylxytosin, 6-azapyrimidin, bao

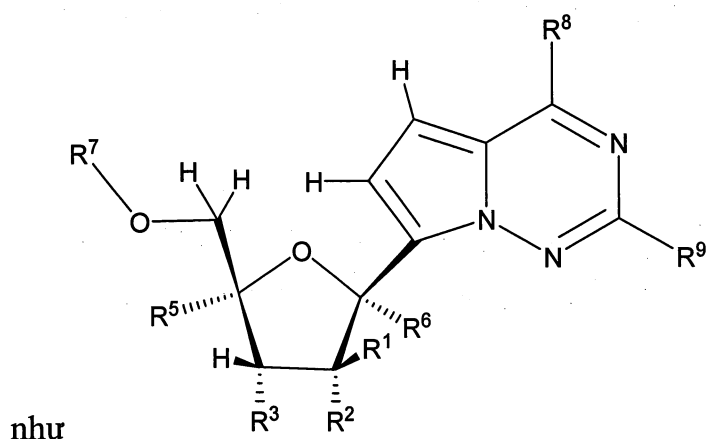
gồm 6-azaxytosin, 2- và/hoặc 4-mercaptopyrimidin, uraxil, 5-halouraxil, bao gồm 5-flouraxil, C⁵-alkylpyrimidin, C⁵-benzylpyrimidin, C⁵-halopyrimidin, C⁵-vinylpyrimidin, C⁵-axetylenic pyrimidin, C⁵-axyl pyrimidin, C⁵-hydroxyalkyl purin, C⁵-amidopyrimidin, C⁵-xanopyrimidin, C⁵-5-iodopyrimidin, C⁶-iodo-pyrimidin, C⁵-Br-vinyl pyrimidin, C⁶-Br-vinyl pyrimidin, C⁵-nitropyrimidin, C⁵-amino-pyrimidin, N²-alkylpurin, N²-alkyl-6-thiopurin, 5-azaxytidinyl, 5-azauraxilyl, triazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl và pyrazolopyrimidinyl. Các bazơ purin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, guanin, adenin, hypoxanthin, 2,6-điaminopurin và 6-clopurin. Các bazơ purin và pyrimidin có công thức I đến III được liên kết với đường riboza hoặc chất tương tự của nó, qua nguyên tử nitơ của bazơ này. Nhóm chức oxy và nitơ trên bazơ này có thể được bảo vệ nếu cần hoặc mong muốn. Nhóm bảo vệ thích hợp là đã được chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ và bao gồm nhóm trimetylsilyl, dimethylhexylsilyl, t-butyl dimetylsilyl và t-butylđiphenylsilyl, trityl, alkyl và axyl như axetyl và propionyl, metansulfonyl và p-toluensulfonyl.

Trừ khi có quy định khác, nguyên tử cacbon của các hợp chất có công thức I đến IV được dự định là có hóa trị bốn. Trong một số dạng thể hiện cấu trúc hoá học, trong đó nguyên tử cacbon không có đủ số biến số gắn vào để tạo ra hóa trị bốn, các phần tử thể cacbon còn lại cần để tạo ra hóa trị bốn nên được giả thiết là hydro. Ví dụ,



công thức

có nghĩa tương tự



Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” được dùng để chỉ gốc của hợp chất có khả năng che dấu hoặc làm thay đổi đặc tính của nhóm chức hoặc đặc tính của toàn bộ hợp chất. Công thức cấu tạo hóa học nền tảng của nhóm bảo vệ thay đổi khác nhau rất nhiều. Một chức năng của nhóm bảo vệ là làm chất trung gian trong quá trình tổng hợp được chất gốc. Nhóm bảo vệ về mặt hóa học và chiến lược bảo vệ/khử nhóm bảo vệ là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem ấn phẩm: “Protective Groups in Organic Chemistry”, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Các nhóm bảo vệ thường được sử dụng để che dấu hoạt tính của các nhóm chức nhất định, để đem lại hiệu quả cho các phản ứng hóa học mong muốn, ví dụ tạo ra và phá vỡ liên kết hóa học theo kiểu có trật tự và có kế hoạch. Việc bảo vệ các nhóm chức của hợp chất làm thay đổi các đặc tính vật lý khác, ngoài hoạt tính của nhóm chức được bảo vệ, như độ phân cực, tính ưa béo (tính không ưa nước) và các đặc tính khác có thể đo được bằng các dụng cụ phân tích thông thường. Các chất trung gian được bảo vệ về mặt hóa học có thể tự chúng không có hoặc có hoạt tính sinh học.

Các hợp chất được bảo vệ có thể cũng có đặc tính bị thay đổi và trong một vài trường hợp, được tối ưu hóa *in vitro* và *in vivo*, như khả năng đi qua màng tế bào và chịu được sự phân hủy của enzyme hoặc sự cang hóa. Với vai trò này, các hợp chất được bảo vệ có tác dụng trị liệu dự định có thể được coi là tiền dược chất. Chức năng khác của nhóm bảo vệ là chuyển hoá thuốc gốc thành tiền dược chất, nhờ đó thuốc gốc được giải phóng trong quá trình chuyển hoá tiền dược chất *in vivo*. Do tiền dược chất hoạt động có thể được hấp thu một cách hữu hiệu hơn thuốc gốc, nên tiền dược chất có thể có hiệu lực *in vivo* mạnh hơn thuốc gốc. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ *in vitro*, trong trường hợp của các chất trung gian hóa học, hoặc *in vivo*, trong trường hợp của tiền dược chất. Với các chất trung gian hóa học, điều không thực sự quan trọng là các sản phẩm thu được sau khi khử nhóm bảo vệ, ví dụ rượu, là chấp nhận được về mặt

sinh lý, mặc dù nói chung mong muốn hơn rằng các sản phẩm này không độc về mặt dược lý.

“Gốc tiền dược chất” nghĩa là nhóm chức không bền được tách từ hợp chất có hoạt tính ức chế trong quá trình chuyển hóa, toàn thân, bên trong tế bào, bằng cách thủy phân, phân giải bằng enzym hoặc theo một số quy trình khác (Bundgaard, Hans, “Design and Application of Prodrug” trong Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191). Enzym mà có khả năng tham gia vào cơ chế hoạt hóa bằng enzym với các tiền dược chất phosphonat theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amidaza, esteraza, các enzym của vi khuẩn, phospholipaza, cholinesteraza và phosphaza. Gốc tiền dược chất có thể dùng để làm tăng độ hòa tan, độ hấp thu và tính ưa chất béo, để tối ưu hóa mức độ phân phối, độ sinh khả dụng và hiệu quả của thuốc.

Gốc tiền dược chất có thể bao gồm chất chuyển hóa hoạt tính hoặc chính dược chất đó.

Các gốc tiền dược chất làm ví dụ bao gồm axyloxymetyl este dễ thủy phân hoặc không bền $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ và axyloxymetyl cacbonat $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, trong đó R^{30} là $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl được thế, $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ aryl hoặc $\text{C}_6\text{--C}_{20}$ aryl được thế. Axyloxyalkyl este này được sử dụng làm tiền dược chất cho các axit carboxylic, và sau đó được áp dụng cho phosphat và phosphonat theo ấn phẩm: Farquhar et al (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; cũng như trong các patent Mỹ số 4816570, 4968788, 5663159 và 5792756. Trong các hợp chất nhất định theo sáng chế, gốc tiền dược chất là một phần của nhóm phosphat. Axyloxyalkyl este này có thể được sử dụng để phân phối các axit phosphoric qua màng tế bào và để làm tăng độ sinh khả dụng qua đường miệng. Một biến thể gần của axyloxyalkyl este, alkoxycarbonyloxyalkyl este (cacbonat), có thể cũng làm tăng độ sinh khả dụng qua đường miệng dưới dạng gốc tiền dược chất trong các hợp chất của hỗn hợp theo sáng chế. Axyloxymetyl este làm ví dụ là pivaloyloxymetoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Gốc tiền dược chất axyloxymetyl cacbonat làm ví dụ là pivaloyloxymetylcacbonat (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

Nhóm phosphat có thể là gốc tiền dược chất phosphat. Gốc tiền dược chất này có thể dễ bị thủy phân bằng, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc chứa nhóm pivaloyloxymetyl cacbonat (POC) hoặc nhóm POM. Theo cách khác, gốc tiền dược chất này có thể dễ bị tách loại bằng enzym, như nhóm lactat este hoặc

phosphonamidat-este.

Đã có thông báo rằng aryl este của nhóm phospho, đặc biệt là phenyl este, có khả năng làm tăng độ sinh khả dụng qua đường miệng (DeLambert et al (1994) J. Med. Chem. 37: 498). Phenyl este chứa carboxylic este ortho với phosphat cũng đã được mô tả (Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115). Đã có thông báo rằng benzyl este có khả năng tạo ra axit phosphonic gốc. Trong một số trường hợp, các phân tử thế ở vị trí ortho- hoặc para- có thể thúc đẩy quá trình thủy phân. Chất tương tự benzyl chứa nhóm phenol được axyl hóa hoặc phenol được alkyl hoá có thể tạo ra hợp chất phenol qua tác động của enzym, ví dụ esteraza, oxidaza, v.v., mà chính chúng sẽ tham gia bước tách loại ở liên kết C-O của benzyl để tạo ra axit phosphoric và chất trung gian quinon methit. Ví dụ về nhóm tiền dược chất này được mô tả trong ấn phẩm: Mitchell et al (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345; Brook et al WO 91/19721. Các tiền dược chất benzyl khác nữa đã được mô tả chứa nhóm chứa carboxylic este được gắn vào metylen của benzyl (Glazier et al WO 91/19721). Đã có thông báo rằng các tiền dược chất chứa thio là hữu dụng đối với việc phân phối nội bào thuốc chứa phosphonat. Tiền chất este này chứa nhóm etylthio, trong đó nhóm thiol được este hóa bằng nhóm axyl hoặc kết hợp với nhóm thiol khác để tạo ra disulfua. Việc khử este hoặc khử disulfua tạo ra chất trung gian thio tự do, mà sau đó chất này phân hủy thành axit phosphoric và episulfua (Puech et al (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzaria et al (1996) J. Med. Chem. 39: 4958). Phosphonat este mạch vòng cũng đã được mô tả là tiền dược chất của các hợp chất chứa phospho (Erion et al, Patent Mỹ số 6312662).

Cần phải lưu ý rằng tất cả các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang và hỗn hợp triệt quang, các chất hỗn biến, chất đa hình, chất giả đa hình của các hợp chất thuộc phạm vi của hợp chất có công thức I đến IV và các muối được dụng của chúng được bao hàm trong sáng chế. Tất cả hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang này cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Hợp chất có công thức I đến IV và các muối được dụng của nó có thể tồn tại dưới dạng các chất đa hình hoặc chất giả đa hình khác nhau. Như được sử dụng ở bản mô tả này, thuật ngữ đa hình tinh thể có nghĩa là khả năng của hợp chất dạng tinh thể tồn tại ở các dạng cấu trúc tinh thể khác nhau. Hiện tượng đa hình tinh thể có thể được

là do khác biệt về mức độ kín khít tinh thể (hiện tượng đa hình do kín khít) hoặc do khác biệt về mức độ kín khít giữa các chất đồng phân cấu hình riêng khác nhau của cùng một phân tử (hiện tượng đa hình theo cấu hình riêng). Như được sử dụng ở bản mô tả này, thuật ngữ giả đa hình kết tinh nghĩa là khả năng của hydrat hoặc solvat của hợp chất tồn tại ở các dạng cấu trúc tinh thể khác nhau. Chất giả đa hình theo sáng chế có thể tồn tại do khác biệt về mức độ kín khít tinh thể (hiện tượng giả đa hình do kín khít) hoặc do khác biệt về mức độ kín khít giữa các chất đồng phân cấu hình riêng khác nhau của cùng một phân tử (hiện tượng giả đa hình theo cấu hình riêng). Sáng chế này bao gồm tất cả chất đa hình và chất giả đa hình của các hợp chất có công thức I đến III và các muối được dụng của chúng.

Hợp chất có công thức I đến IV và các muối được dụng của chúng cũng có thể tồn tại dưới dạng chất rắn vô định hình. Thuật ngữ chất rắn vô định hình được sử dụng ở bản mô tả này có nghĩa là chất rắn, trong đó vị trí của các nguyên tử trong chất rắn này không bố trí theo kiểu kéo dài. Định nghĩa này cũng được áp dụng khi kích thước tinh thể bằng hai nanomet hoặc nhỏ hơn. Các chất phụ gia, bao gồm các dung môi, có thể được sử dụng để tạo ra dạng vô định hình theo sáng chế. Sáng chế này bao gồm tất cả dạng vô định hình của các hợp chất có công thức I đến IV và các muối được dụng của chúng.

Các phân tử thể được lựa chọn chứa các hợp chất có công thức I đến IV xuất hiện ở mức tái diễn. Trong ngữ cảnh này, thuật ngữ “phân tử thể tái diễn” nghĩa là phân tử thể có thể thuật lại trường hợp khác của chính nó. Vì bản chất tái diễn của các phân tử thể này, về mặt lý thuyết, một lượng lớn các hợp chất có thể có mặt theo phương án nhất định bất kỳ. Ví dụ, R^x bao gồm phân tử thể R^y . R^y có thể là R. R có thể là W^3 . W^3 có thể là W^4 và W^4 có thể là R hoặc chứa các phân tử thể chứa R^y . Chuyên gia trong lĩnh vực hoá dược sẽ hiểu được rằng tổng số phân tử thể này được giới hạn một cách hợp lý bởi các đặc tính mong muốn của hợp chất dự định. Các đặc tính này bao gồm, bằng cách ví dụ và không giới hạn, đặc tính vật lý như phân tử lượng, độ hòa tan hoặc log P, đặc tính sử dụng như hoạt tính đối với đích dự định và đặc tính thực hành như dễ tổng hợp.

Bằng cách ví dụ và không giới hạn, W^3 và R^y là các phân tử thể tái diễn theo các phương án nhất định. Thông thường, mỗi phân tử thể tái diễn có thể xuất hiện một cách độc lập 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 hoặc 0, lần trong

phương án đã cho. Thông thường hơn, mỗi phân tử thể tái diễn có thể xuất hiện một cách độc lập ít hơn hoặc bằng 12 lần trong phương án nhất định. Thông thường hơn nữa, mỗi phân tử thể tái diễn có thể xuất hiện một cách độc lập ít hơn hoặc bằng 3 lần trong phương án nhất định. Ví dụ, W^3 xuất hiện 0 đến 8 lần, R^y xuất hiện 0 đến 6 lần trong phương án nhất định. Thông thường hơn nữa, W^3 xuất hiện 0 đến 6 lần và R^y xuất hiện 0 đến 4 lần trong phương án nhất định.

Các phân tử thể tái diễn là một khía cạnh dự định của sáng chế. Chuyên gia trong lĩnh vực hoá dược sẽ hiểu được tính linh hoạt của các phân tử thể này. Khi các phân tử thể tái diễn có mặt trong một phương án của sáng chế, tổng số sẽ được xác định như nêu trên.

Từ bỏ nghĩa “khoảng” được sử dụng cùng với số lượng bao gồm trị số đã nêu và nghĩa của nó được quy định theo ngữ cảnh (ví dụ, bao gồm mức sai số do đo số lượng cụ thể).

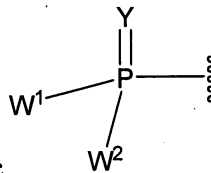
Thuật ngữ “điều trị” được sử dụng ở bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, có nghĩa là làm đảo ngược, làm thuyên giảm, phòng ngừa hoặc ức chế tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh mà thuật ngữ này được áp dụng, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh đó. Thuật ngữ “việc điều trị” được sử dụng ở bản mô tả này để chỉ hoạt động điều trị, với thuật ngữ “điều trị” được định nghĩa ngay trên đây.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu trị liệu” được sử dụng ở bản mô tả này để chỉ lượng của hợp chất có công thức I đến IV có mặt trong dược phẩm theo sáng chế mà là cần thiết để tạo ra lượng thuốc mong muốn trong chất bài tiết và mô của đường hô hấp và phổi, hoặc theo cách khác, trong mạch máu của vật chủ cần điều trị để tạo ra đáp ứng sinh lý mong đợi hoặc tác dụng sinh học mong muốn khi dược phẩm này được dùng qua đường dùng đã chọn. Lượng chính xác sẽ phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố, ví dụ, hợp chất có công thức I đến IV cụ thể, hoạt tính đặc hiệu của dược phẩm, thiết bị phân phối được sử dụng, tính chất vật lý của dược phẩm, mục đích sử dụng của nó, cũng như các yếu tố liên quan đến bệnh nhân như mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, mức độ hợp tác của bệnh nhân, v.v.. và có thể được chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này xác định một cách dễ dàng dựa trên các thông tin được cung cấp trong bản mô tả này.

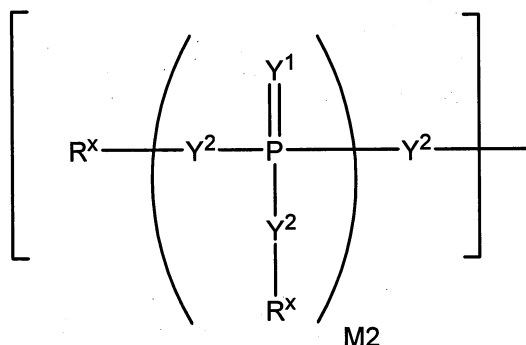
Thuật ngữ “nước muối thông thường” có nghĩa là dung dịch nước chứa NaCl với lượng bằng 0,9% (trọng lượng/thể tích).

Thuật ngữ “nước muối ưu trương” có nghĩa là dung dịch nước chứa NaCl với lượng lớn hơn 0,9% (trọng lượng/thể tích). Ví dụ, nước muối ưu trương 3% chứa NaCl với lượng lớn hơn 3% (trọng lượng/thể tích).

Các hợp chất có Công thức I đến IV có thể chứa nhóm phosphat dưới dạng R⁷,



có thể là gốc tiền dược chất có công thức Y , trong đó mỗi gốc Y hoặc Y¹ độc lập là O, S, NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR) hoặc N-NR²; W¹ và W², khi được kết hợp với nhau, tạo ra -Y³(C(R^y)₂)₃Y³-; hoặc một gốc trong số các gốc W¹ hoặc W² cùng với R³ hoặc R⁴ là -Y³- và gốc còn lại trong số các gốc W¹ hoặc W² có Công thức Ia; hoặc từng gốc W¹ và W² độc lập là nhóm có công thức Ia:



trong đó:

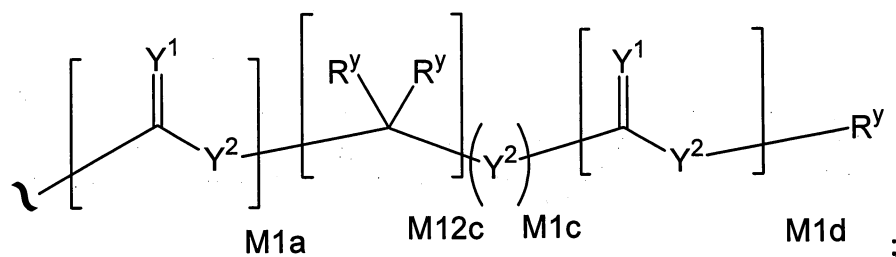
mỗi gốc Y² độc lập là một liên kết, O, CR², NR, ⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR², S, S-S, S(O) hoặc S(O)₂;

mỗi gốc Y³ độc lập là O, S hoặc NR;

M2 bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi gốc R^y độc lập là H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR hoặc -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR², -CN, -N₃, -NO₂, -OR hoặc nhóm bảo vệ hoặc W³; hoặc khi được kết hợp với nhau, hai R^y trên cùng một nguyên tử cacbon tạo ra nhân vòng cacbon có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon;

mỗi gốc R^x độc lập là R^y hoặc nhóm bảo vệ hoặc có công thức:



trong đó:

M1a, M1c và M1d độc lập là 0 hoặc 1;

M12c bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12;

mỗi gốc R là H, halogen, (C₁-C₈) alkyl, (C₁-C₈) alkyl được thế, (C₂-C₈) alkenyl, (C₂-C₈) alkenyl được thế, (C₂-C₈) alkynyl, (C₂-C₈) alkynyl được thế, C₆-C₂₀ aryl, C₆-C₂₀ aryl được thế, C₂-C₂₀ dị vòng, C₂-C₂₀ heterocyclyl được thế, arylalkyl, arylalkyl được thế hoặc nhóm bảo vệ;

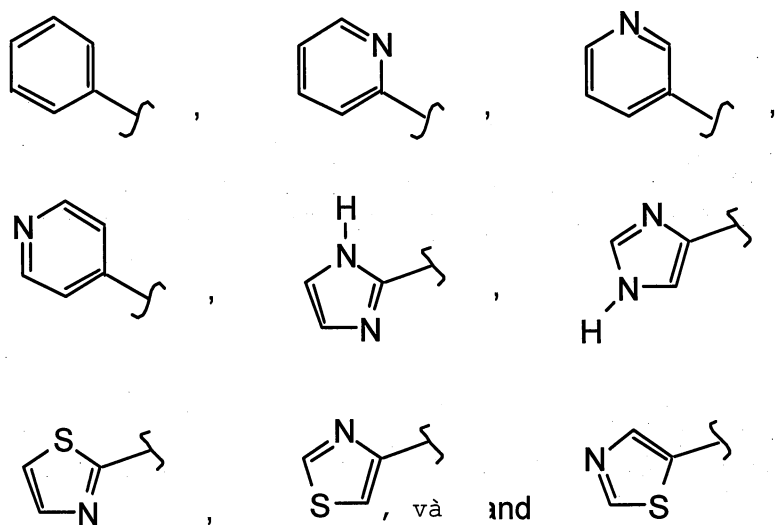
W³ là W⁴ hoặc W⁵; W⁴ là R, -C(Y¹)R^y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^y hoặc -SO₂W⁵; và W⁵ là vòng cacbon hoặc dị vòng, trong đó W⁵ độc lập được thế bằng 0 đến 3 nhóm R^y.

Vòng cacbon có công thức W⁵ và các dị vòng có công thức W⁵ có thể độc lập được thế bằng 0 đến 3 nhóm R^y. W⁵ có thể là nhân no, không no hoặc thơm chứa vòng cacbon dạng một vòng hoặc dạng hai vòng hoặc dị vòng. W⁵ có thể có 3 đến 10 nguyên tử nhân, ví dụ, 3 đến 7 nguyên tử nhân. Nhân W⁵ là no khi chứa 3 nguyên tử nhân, là no hoặc một vòng không no khi chứa 4 nguyên tử nhân, no hoặc nhân một vòng không no hoặc nhân hai vòng không no khi chứa 5 nguyên tử trên nhân, và nhân no hoặc nhân một vòng không no hoặc nhân hai vòng không no hoặc nhân thơm khi chứa 6 nguyên tử trên nhân.

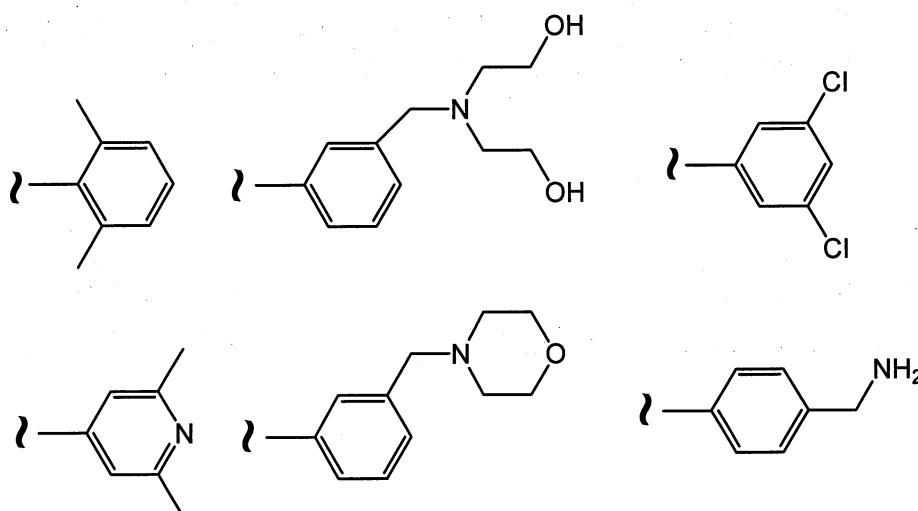
Nhóm dị vòng có công thức W⁵ có thể là một vòng có 3 đến 7 nguyên tử nhân (2 đến 6 nguyên tử cacbon và 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, P và S) hoặc hai vòng có 7 đến 10 nguyên tử nhân (4 đến 9 nguyên tử cacbon và 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, P và S). Dị vòng một vòng có công thức W⁵ có thể có 3 đến 6 nguyên tử nhân (2 đến 5 nguyên tử cacbon và 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S); hoặc 5 hoặc 6 nguyên tử nhân (3 đến 5 nguyên tử cacbon và 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và S). Dị vòng hai vòng có công thức W⁵ có 7 đến 10 nguyên tử nhân (6 đến 9 nguyên tử cacbon và 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S) được bố trí dưới dạng hệ bixyclo [4,5], [5,5], [5,6] hoặc [6,6]; hoặc

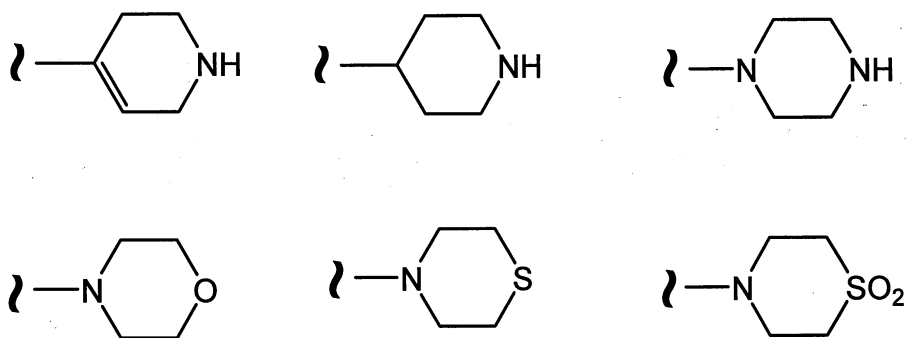
9 đến 10 nguyên tử nhân (8 đến 9 nguyên tử cacbon và 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N và S) được bố trí dưới dạng hệ bixyclo [5,6] hoặc [6,6]. Dị vòng có công thức W^5 có thể liên kết với Y^2 qua nguyên tử cacbon, nitơ, lưu huỳnh hoặc nguyên tử khác bằng liên kết cộng hóa trị bền vững.

Các dị vòng có công thức W^5 bao gồm, ví dụ, pyridyl, dihydropyridyl các chất đồng phân, piperidin, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, s-triazinyl, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, furanyl, thiofuranyl, thienyl và pyrrolyl. W^5 cũng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các ví dụ như các nhóm có công thức:

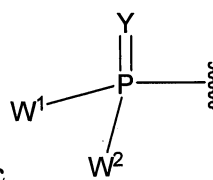
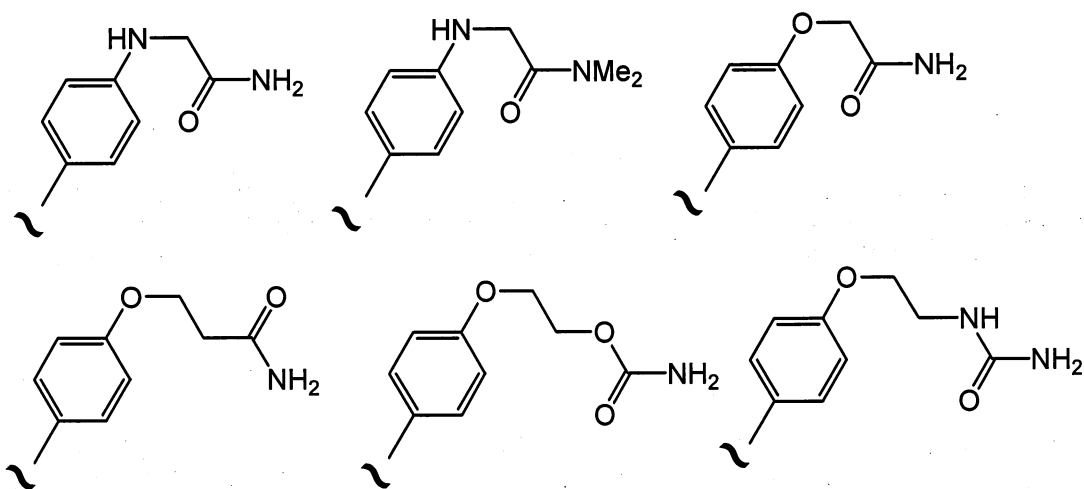


Vòng cacbon và các dị vòng có công thức W^5 có thể độc lập được thế bằng 0 đến 3 nhóm R, như được xác định trên đây. Ví dụ, vòng cacbon có công thức W^5 được thế bao gồm các nhóm có công thức:

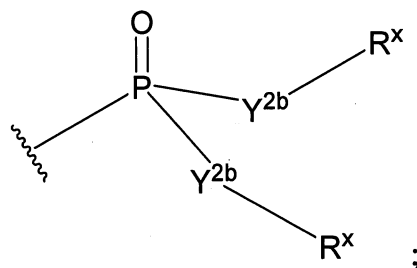




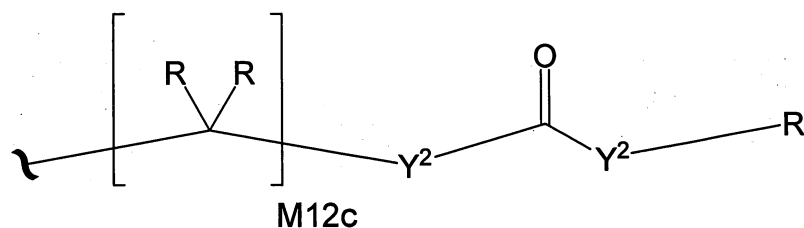
Ví dụ về vòng cacbon phenyl được thế bao gồm các nhóm có công thức:



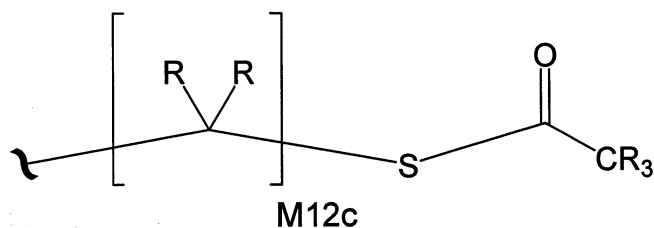
Các phương án của công thức của các hợp chất có công thức I đến IV bao gồm các công thức cấu tạo thứ cấp như:



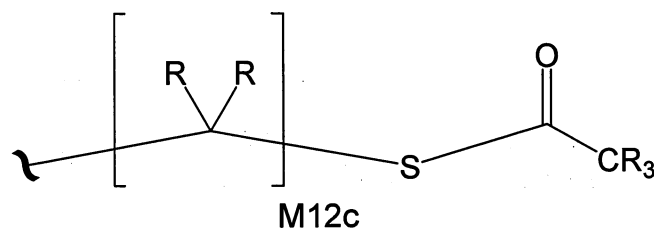
trong đó, mỗi gốc Y^{2b} độc lập là O hoặc N(R). Theo khía cạnh khác của phương án này, mỗi gốc Y^{2b} là O và mỗi gốc R^x độc lập là gốc có công thức:



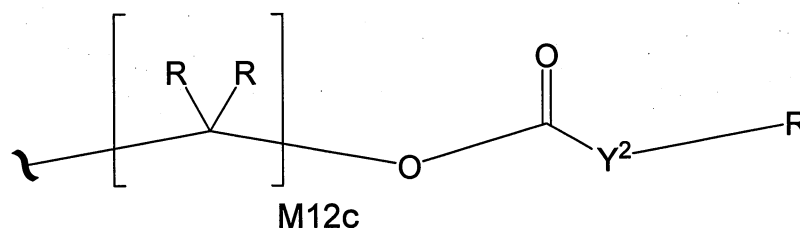
trong đó, M12c bằng 1, 2 hoặc 3 và mỗi gốc Y^2 độc lập là liên kết, O, CR^2 hoặc S. Theo khía cạnh khác của phương án này, một $Y^{2b}-R^x$ là $NH(R)$ và $Y^{2b}-R^x$ còn lại là $O-R^x$, trong đó R^x là gốc có công thức:



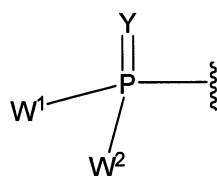
trong đó, M12c bằng 2. Theo khía cạnh khác của phương án này, mỗi gốc Y^{2b} là O và mỗi gốc R^x độc lập là gốc có công thức:



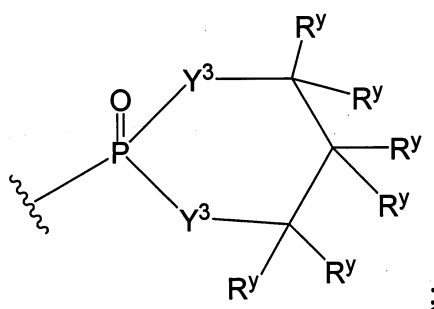
trong đó, M12c bằng 2. Theo khía cạnh khác của phương án này, mỗi gốc Y^{2b} là O và mỗi gốc R^x độc lập là gốc có công thức:



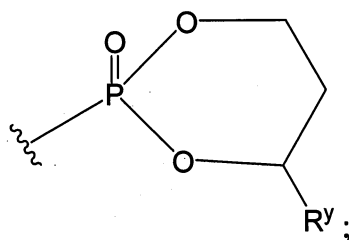
trong đó, M12c bằng 1 và Y^2 là một liên kết, O hoặc CR^2 .



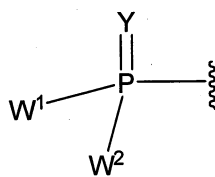
Các phương án khác của của các hợp chất có công thức I đến IV bao gồm các công thức cấu tạo thứ cấp như:



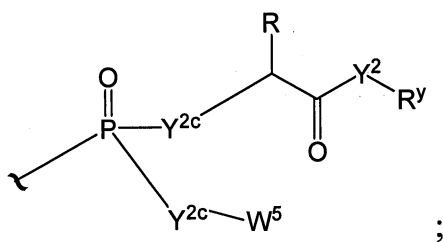
trong đó, mỗi gốc Y^3 độc lập là O hoặc $N(R)$. Theo khía cạnh khác của phương án này, mỗi gốc Y^3 là O. Theo khía cạnh khác của phương án này, công thức cấu tạo thứ cấp này là:



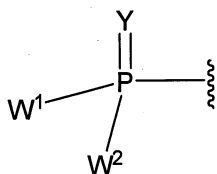
trong đó, R^y là W^5 như được xác định trong bản mô tả này.



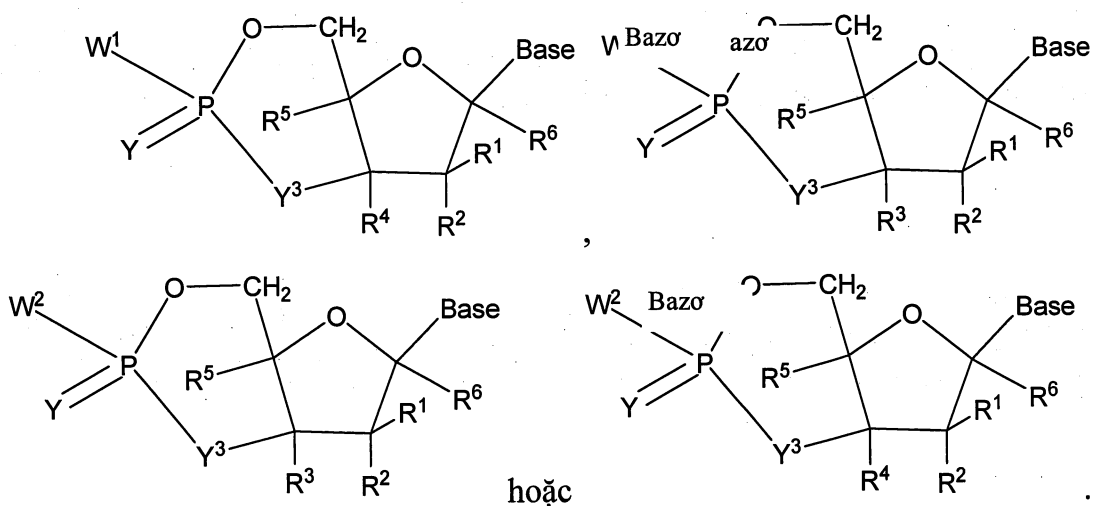
Phương án khác của của các hợp chất có công thức I đến IV bao gồm các công thức cấu tạo thứ cấp:



trong đó, mỗi gốc Y^{2c} độc lập là O, $N(R^y)$ hoặc S.

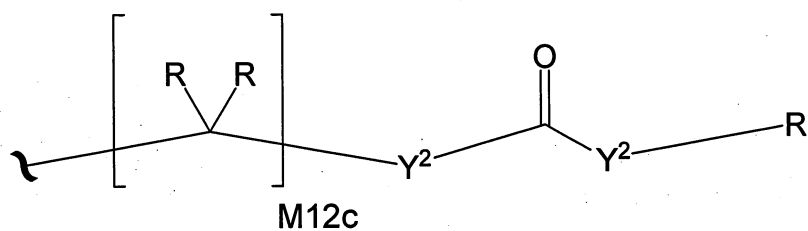


Phương án khác của của các hợp chất có công thức I đến IV bao gồm các công thức cấu tạo thứ cấp, trong đó một gốc trong số W^1 hoặc W^2 cùng với R^3 hoặc R^4 là $-Y^3-$ và gốc còn lại trong số W^1 hoặc W^2 là hợp chất có công thức Ia. Phương án này được thể hiện bằng hợp chất có công thức Ib được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức:

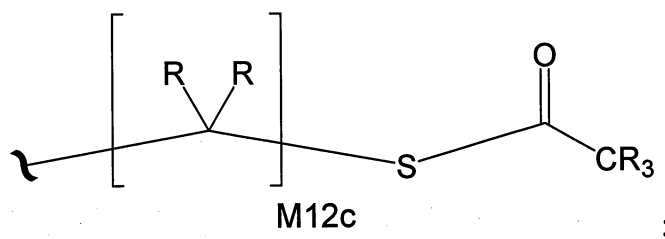


Công thức Ib

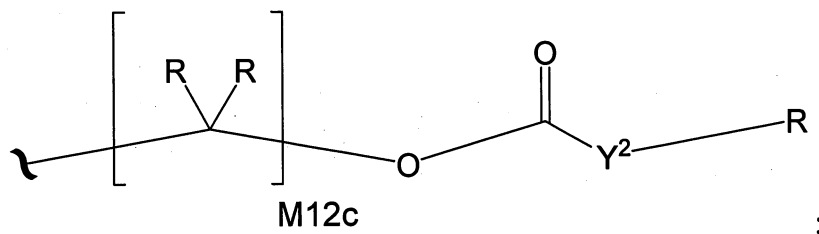
Theo khía cạnh khác của phương án có công thức Ib, mỗi gốc Y và Y³ là O. Theo khía cạnh khác của phương án có công thức Ib, W¹ hoặc W² là Y^{2b}-R^x; mỗi gốc Y, Y³ và Y^{2b} là O và R^x là gốc có công thức:



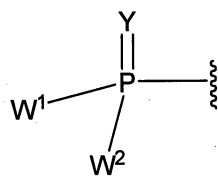
trong đó, M12c bằng 1, 2 hoặc 3 và mỗi gốc Y² độc lập là một liên kết, O, CR² hoặc S. Theo khía cạnh khác của phương án có công thức Ib, W¹ hoặc W² là Y^{2b}-R^x; mỗi gốc Y, Y³ và Y^{2b} là O và R^x là gốc có công thức:



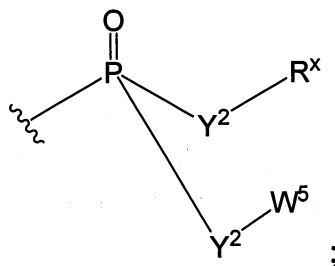
trong đó, M12c bằng 2. Theo khía cạnh khác của phương án có công thức Ib, W¹ hoặc W² là Y^{2b}-R^x; mỗi gốc Y, Y³ và Y^{2b} là O và R^x là gốc có công thức:



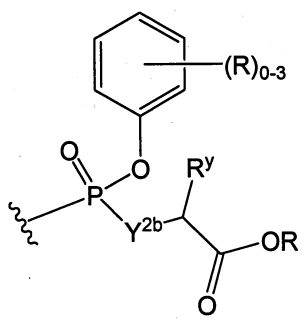
trong đó, M12c bằng 1 và Y^2 là một liên kết, O hoặc CR^2 .



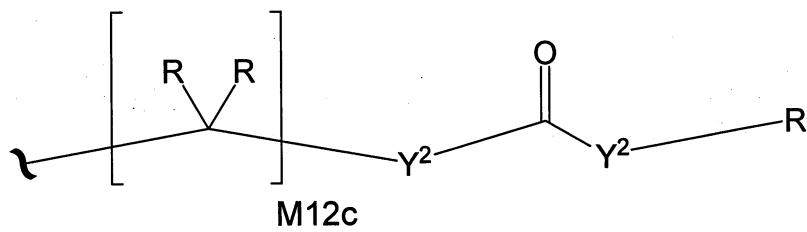
Phương án khác của của các hợp chất có công thức I đến IV bao gồm công thức cấu tạo thứ cấp:



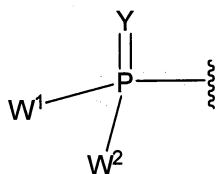
trong đó, W^5 là vòng cacbon như phenyl hoặc phenyl được thế. Theo khía cạnh khác của phương án này, công thức cấu tạo thứ cấp này là:



trong đó, Y^{2b} là O hoặc $N(R)$ và vòng cacbon phenyl được thế bằng 0 đến 3 nhóm R. Theo khía cạnh khác của phương án này của công thức cấu tạo thứ cấp, R^x là gốc có công thức:

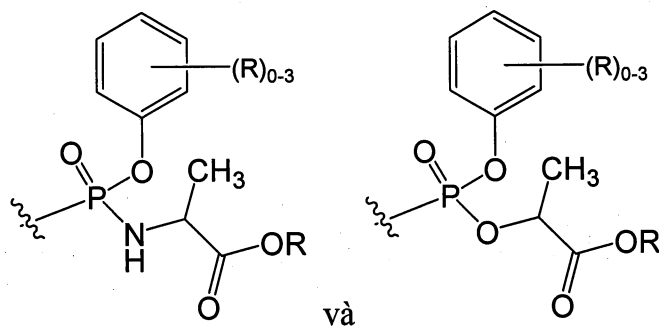


trong đó, M12c bằng 1, 2 hoặc 3 và mỗi gốc Y^2 độc lập là một liên kết, O, CR^2 hoặc S.

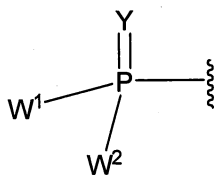


Phương án khác của của hợp chất có công thức I đến IV bao

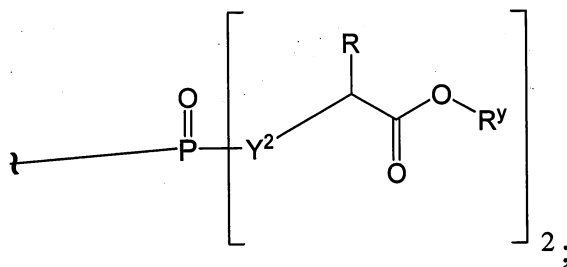
gồm các công thức cấu tạo thứ cấp:



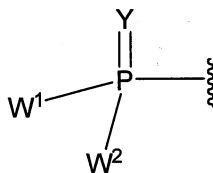
Nguyên tử cacbon không đối xứng của axit amin và lactat gốc có thể có cấu hình *R* hoặc *S* hoặc hỗn hợp triệt quang.



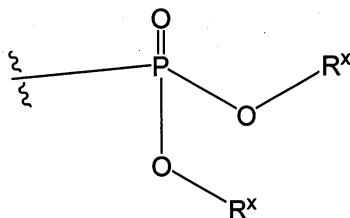
Phương án khác của của hợp chất có công thức I đến IV có công thức cấu tạo thứ cấp



trong đó, mỗi gốc Y^2 độc lập là $-O-$ hoặc $-NH-$. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^y là (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) alkyl được thế, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkenyl được thế, (C_2-C_8) alkynyl hoặc (C_2-C_8) alkynyl được thế. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^y là (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) alkyl được thế, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkenyl được thế, (C_2-C_8) alkynyl hoặc (C_2-C_8) alkynyl được thế; và R là CH_3 . Theo khía cạnh khác của phương án này, R^y là (C_1-C_8) alkyl, (C_1-C_8) alkyl được thế, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkenyl được thế, (C_2-C_8) alkynyl hoặc (C_2-C_8) alkynyl được thế; R là CH_3 ; và mỗi gốc Y^2 là $-NH-$. Theo khía cạnh khác của phương án này, W^1 và W^2 độc lập là các axit amin có trong tự nhiên được liên kết nitơ hoặc este của axit amin có trong tự nhiên. Theo khía cạnh khác của phương án này, W^1 và W^2 độc lập là axit 2-hydroxy carboxylic có trong tự nhiên hoặc este của axit 2-hydroxy carboxylic có trong tự nhiên, trong đó axit hoặc este này được liên kết với P qua nhóm 2-hydroxy.

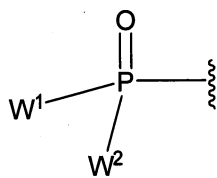


Phương án khác của của hợp chất có công thức I đến IV có công thức cấu tạo thứ cấp:

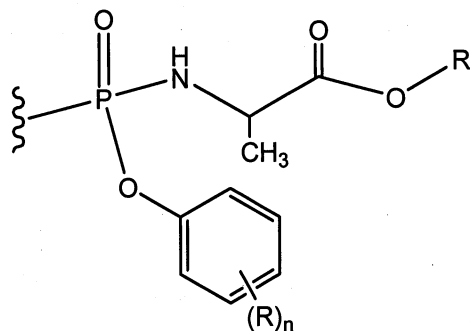
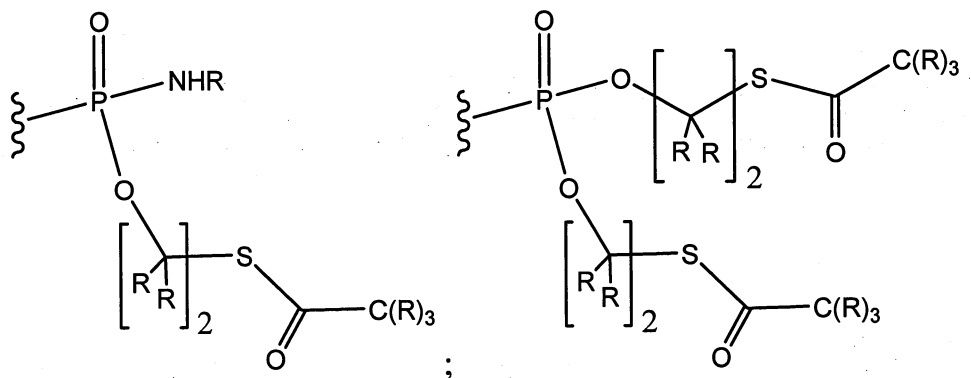


Theo một khía cạnh của phương án này, mỗi gốc R^x độc lập là (C_1-C_8) alkyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, mỗi gốc R^x độc lập là C_6-C_{20} aryl hoặc C_6-C_{20} aryl được thế.

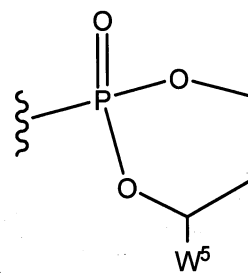
Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức

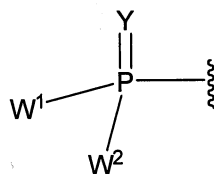


được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức

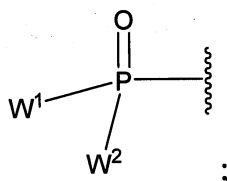


hoặc





Phương án khác của của hợp chất có công thức I-IV có công thức cấu tạo thứ cấp



trong đó, W^1 và W^2 độc lập được chọn từ một công thức trong số các công thức được nêu trong các bảng từ Bảng 20.1 đến Bảng 20.37 và Bảng 30.1 dưới đây. Các biến số được sử dụng trong các Bảng 20.1 đến Bảng 20.37 (ví dụ, W^{23} , R^{21} , v.v.) chỉ gắn liền với các bảng từ Bảng 20.1 đến Bảng 20.37, trừ khi có quy định khác.

Các biến số được sử dụng trong các bảng từ Bảng 20.1 đến Bảng 20.37 có định nghĩa sau:

mỗi gốc R^{21} độc lập là H hoặc (C_1-C_8) alkyl;

mỗi gốc R^{22} độc lập là H, R^{21} , R^{23} hoặc R^{24} , trong đó mỗi gốc R^{24} độc lập được thể bằng 0 đến 3 R^{23} ;

mỗi gốc R^{23} độc lập là R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} hoặc R^{23d} , với điều kiện khi R^{23} liên kết với nguyên tử khác loại, thì R^{23} là R^{23c} hoặc R^{23d} ;

mỗi gốc R^{23a} độc lập là F, Cl, Br, I, -CN, N_3 hoặc $-NO_2$;

mỗi gốc R^{23b} độc lập là Y^{21} ;

mỗi gốc R^{23c} độc lập là $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$ hoặc $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

mỗi gốc R^{23d} độc lập là $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ hoặc $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

mỗi gốc R^{2x} độc lập là H, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, aryl, heteroaryl; hoặc hai R^{2x} cùng với nhau và cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai gốc này gắn vào tạo ra nhân dị vòng có từ 3 đến 7 cạnh, trong đó một nguyên tử cacbon bất kỳ của nhân dị vòng này có thể tùy ý được thể bằng -O-, -S- hoặc $-NR^{21}-$; và, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trong số các nguyên tử cacbon không ở đầu tận cùng của mỗi

nhóm (C₁-C₈)alkyl này có thể tùy ý được thế bằng -O-, -S- hoặc -NR²¹-;

mỗi gốc R²⁴ độc lập là (C₁-C₈)alkyl, (C₂-C₈)alkenyl hoặc (C₂-C₈)alkynyl;

mỗi gốc R²⁵ độc lập là R²⁴, trong đó mỗi gốc R²⁴ là được thế bằng 0 đến 3 nhóm R²³;

mỗi gốc R^{25a} độc lập là (C₁-C₈)alkylen, (C₂-C₈)alkenylen hoặc (C₂-C₈)alkynylen gốc bất kỳ trong số các gốc (C₁-C₈)alkylen, (C₂-C₈)alkenylen hoặc (C₂-C₈)alkynylen này được thế bằng 0 đến 3 nhóm R²³;

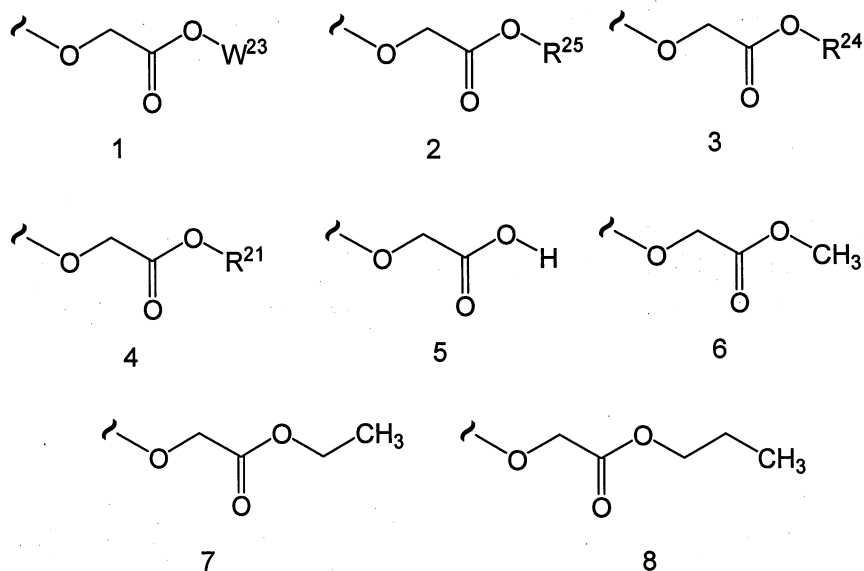
mỗi gốc W²³ độc lập là W²⁴ hoặc W²⁵;

mỗi gốc W²⁴ độc lập là R²⁵, -C(=Y²¹)R²⁵, -C(=Y²¹)W²⁵, -SO₂R²⁵ hoặc -SO₂W²⁵;

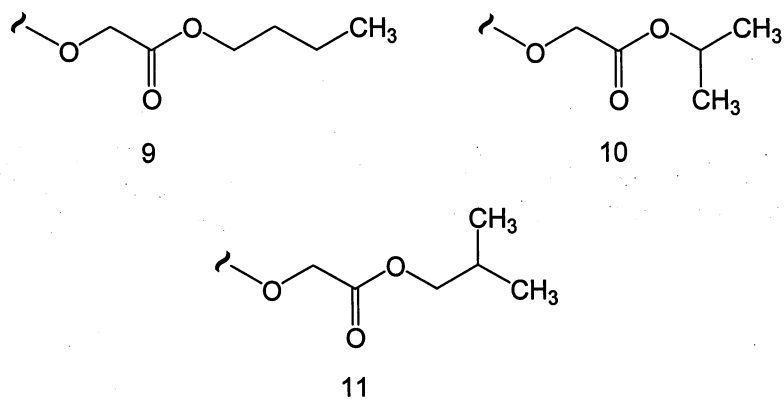
mỗi gốc W²⁵ độc lập là vòng cacbon hoặc dị vòng, trong đó W²⁵ độc lập được thế bằng 0 đến 3 nhóm R²²; và

mỗi gốc Y²¹ độc lập là O hoặc S.

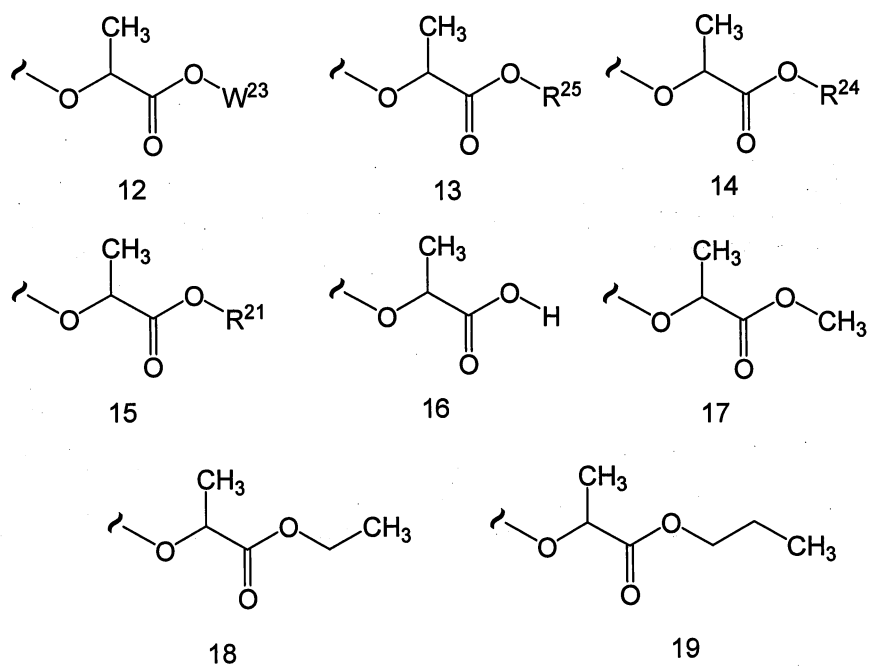
Bảng 20.1



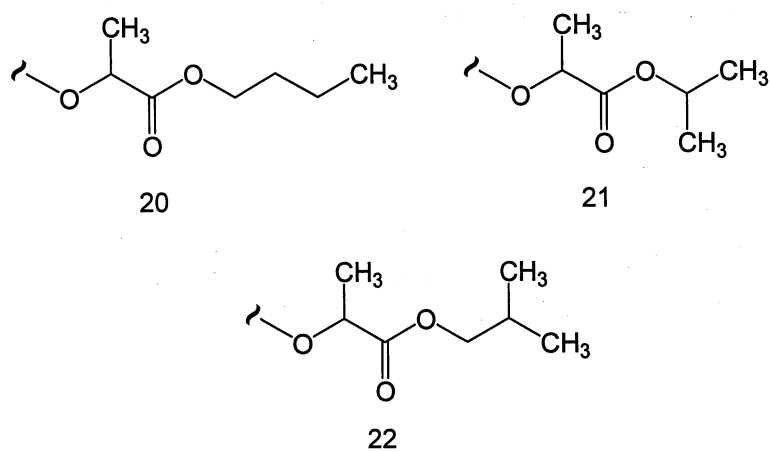
Bảng 20.2



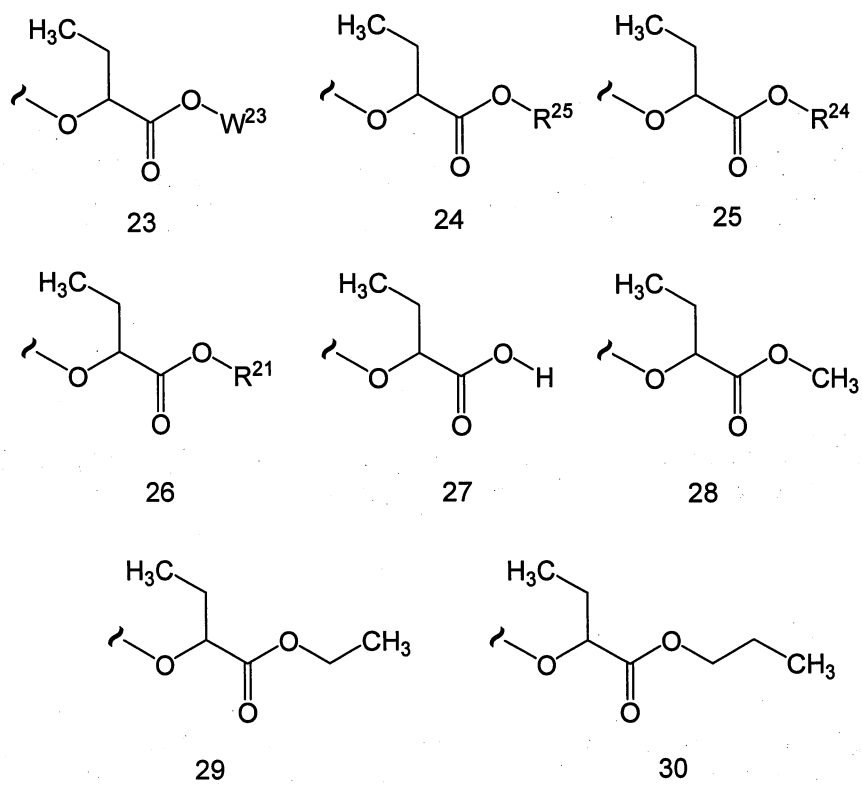
Bảng 20.3



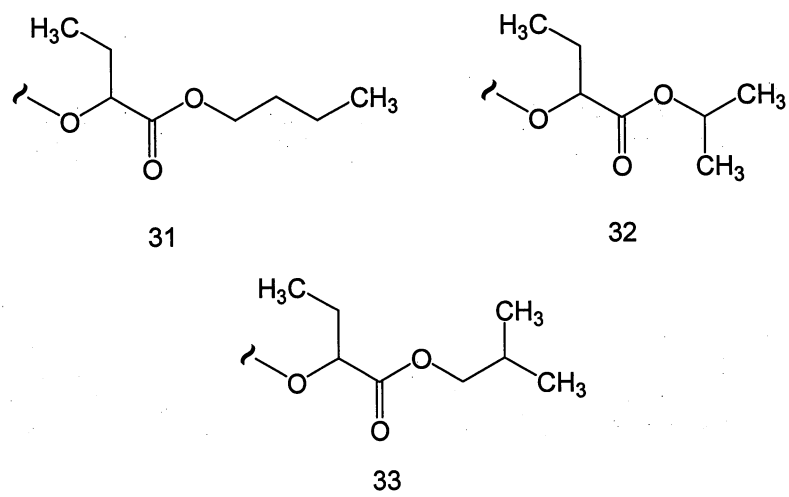
Bảng 20.4



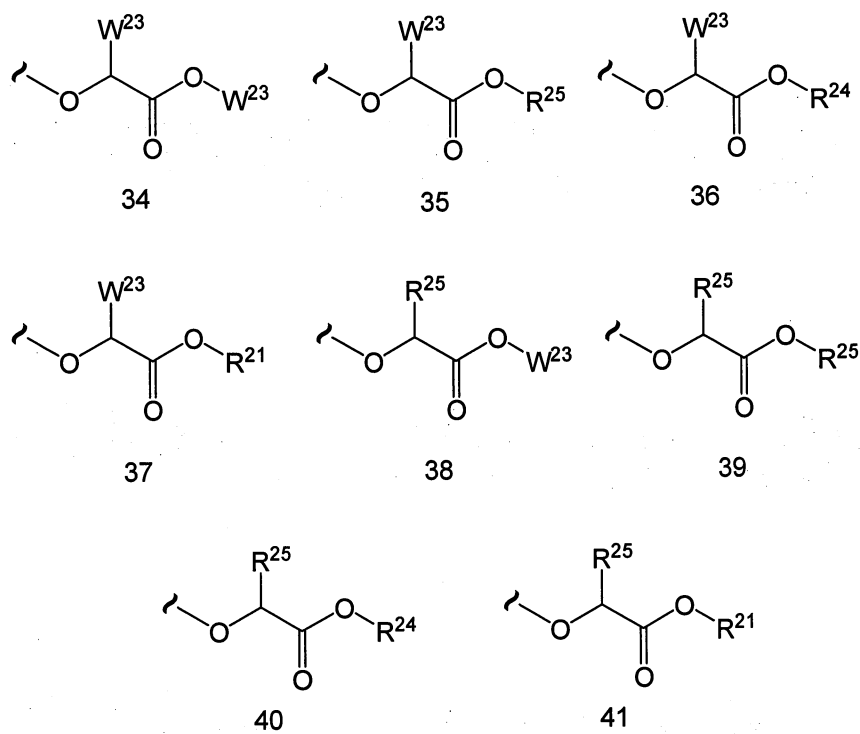
Bảng 20.5



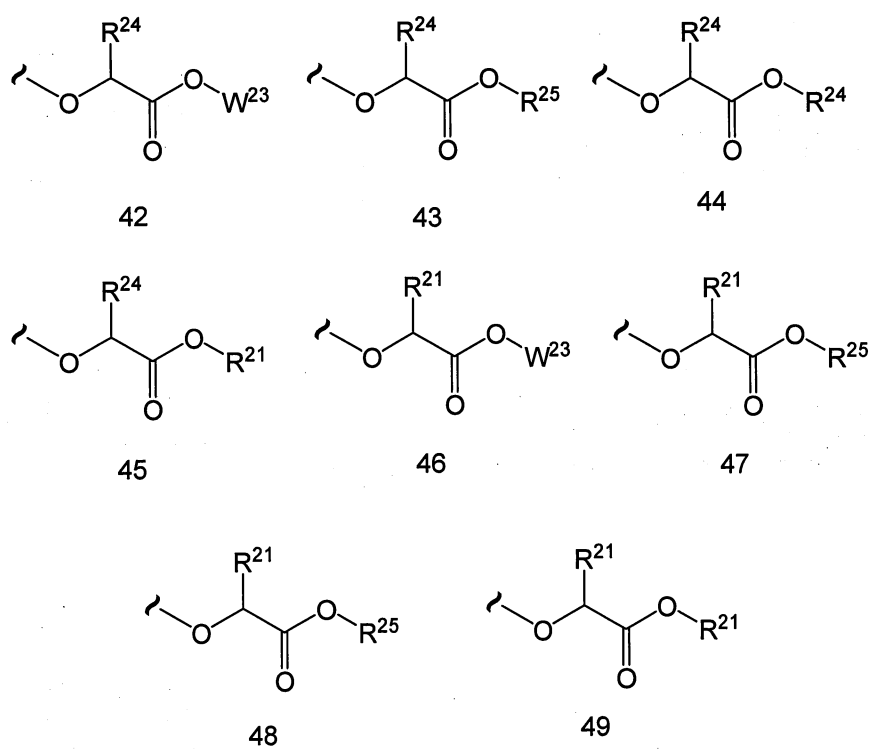
Bảng 20.6



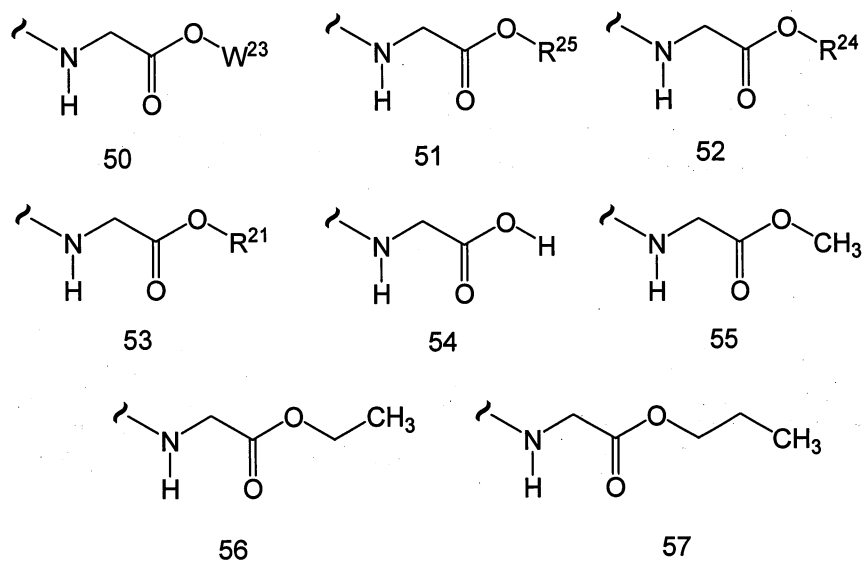
Bảng 20.7



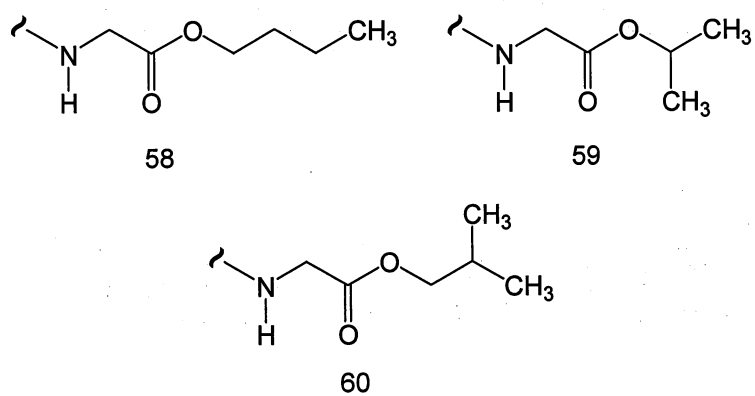
Bảng 20.8



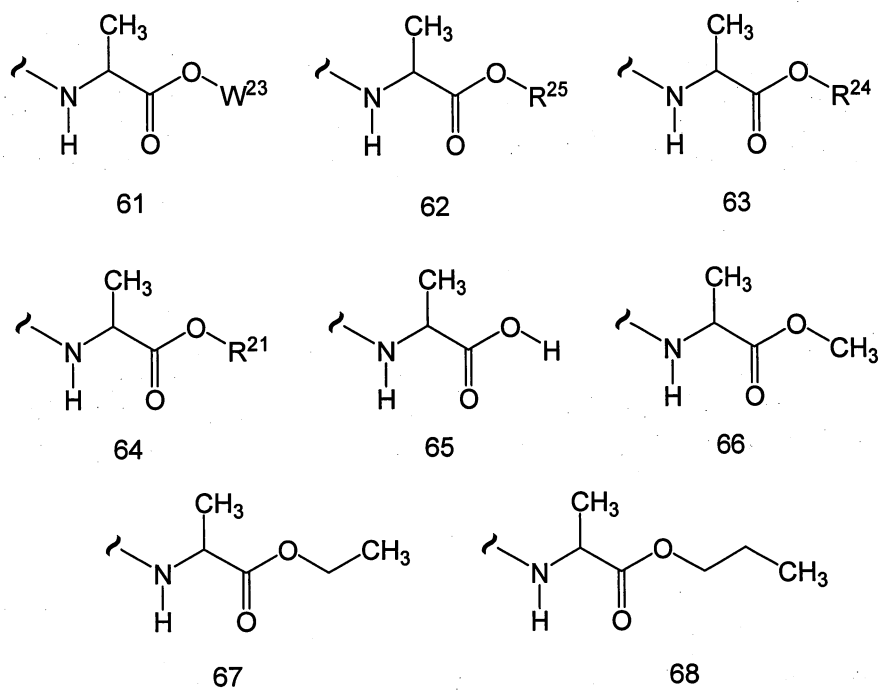
Bảng 20.9



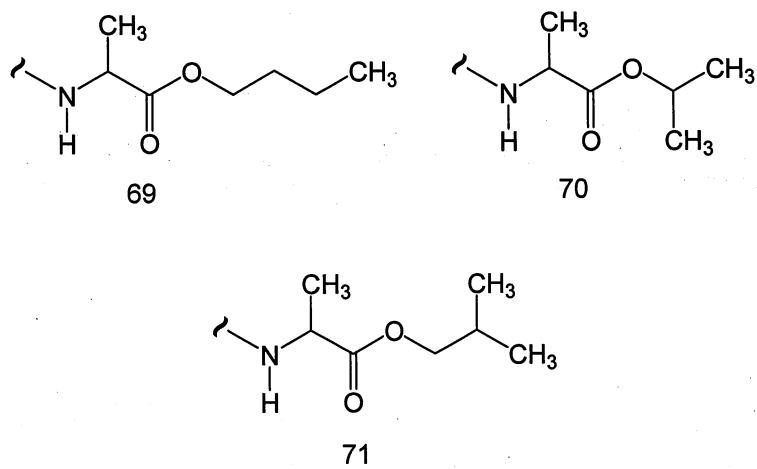
Bảng 20.10



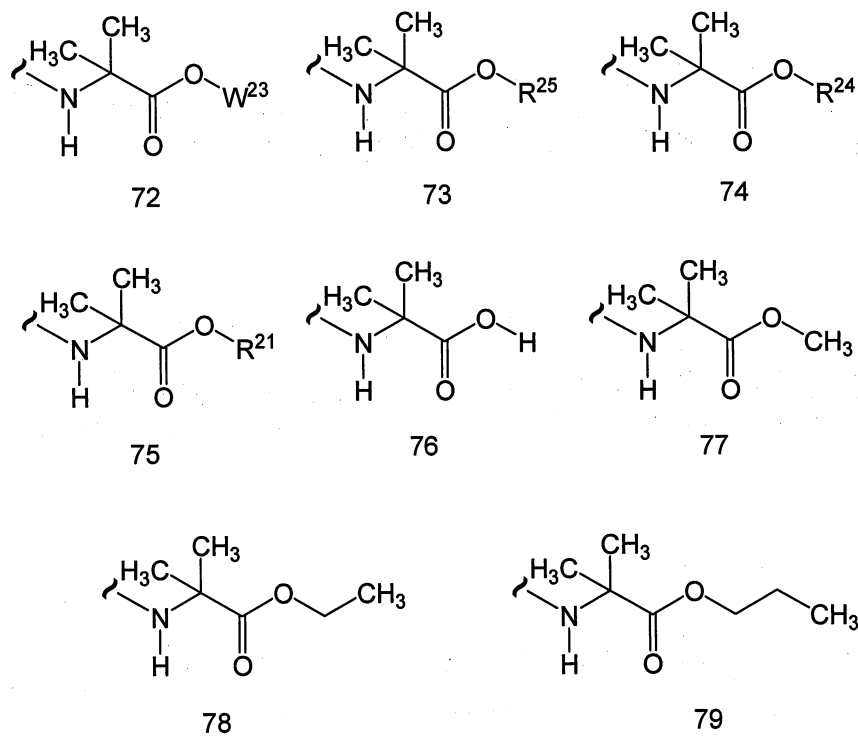
Bảng 20.11



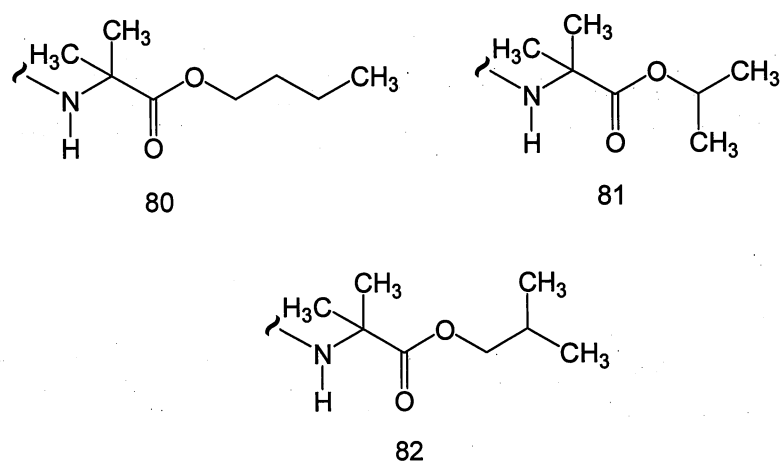
Bảng 20.12



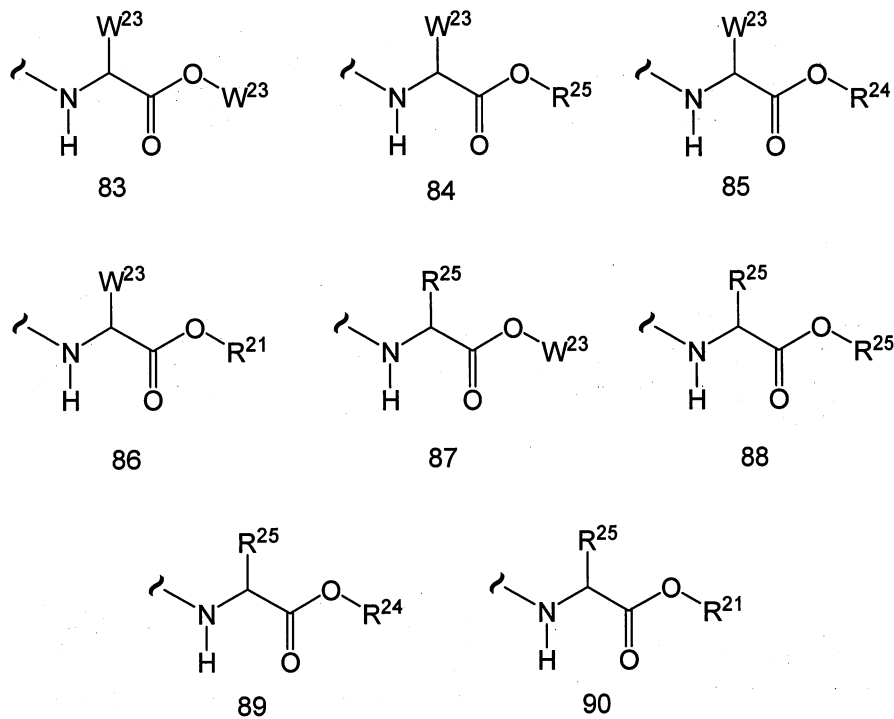
Bảng 20.13



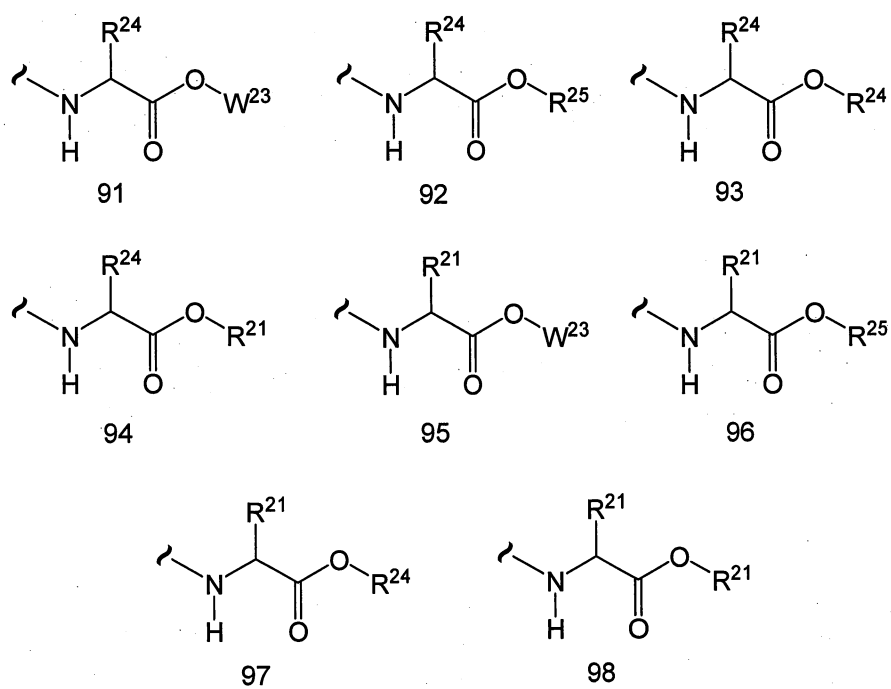
Bảng 20.14



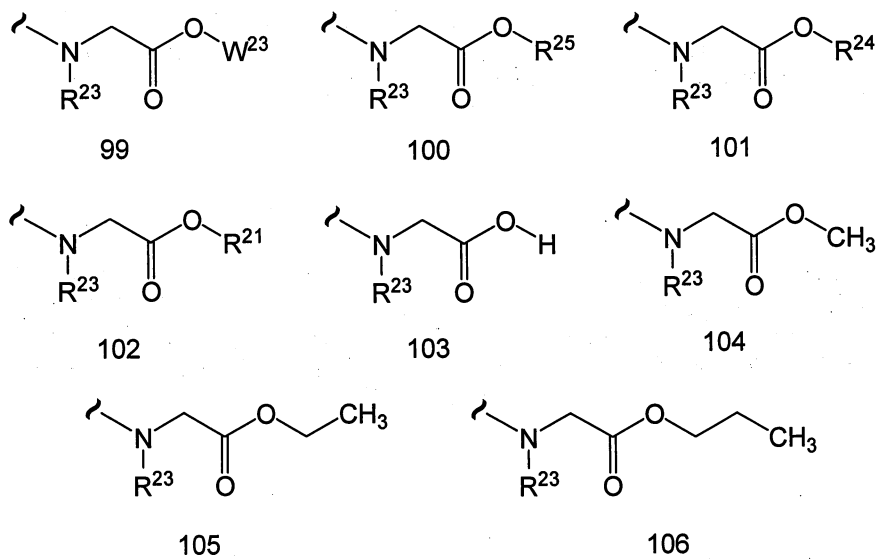
Bảng 20.15



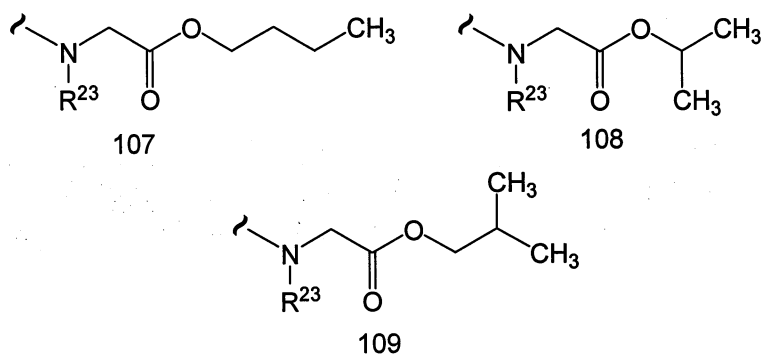
Bảng 20.16



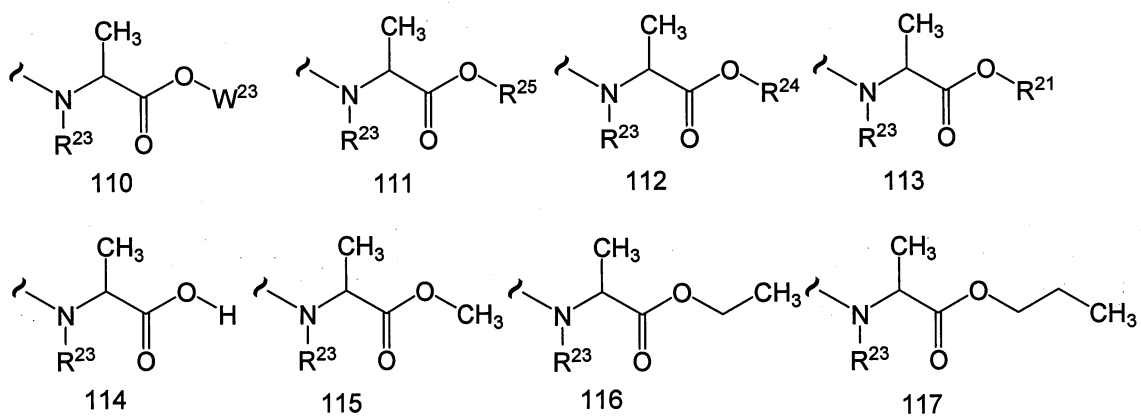
Bảng 20.17



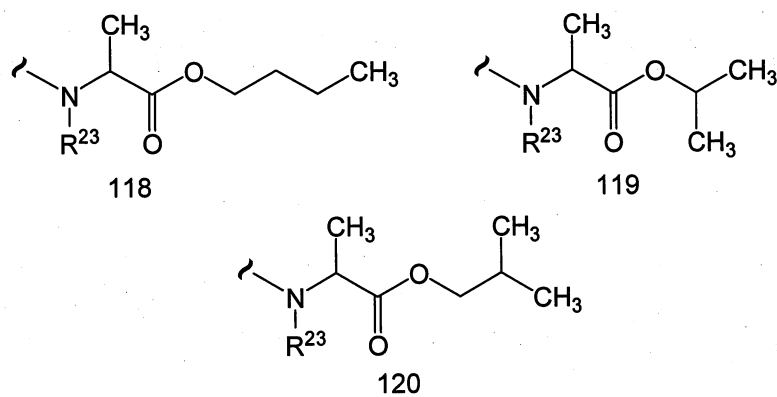
Bảng 20.18



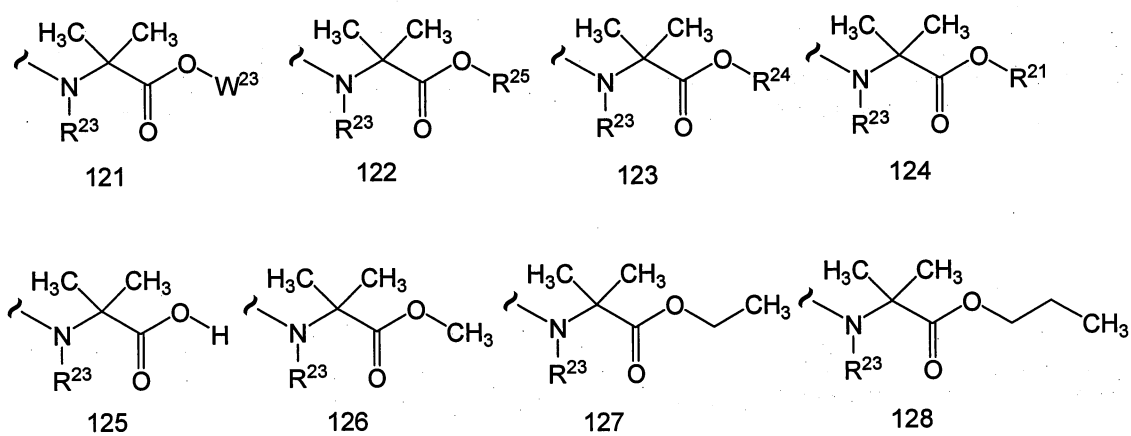
Bảng 20.19



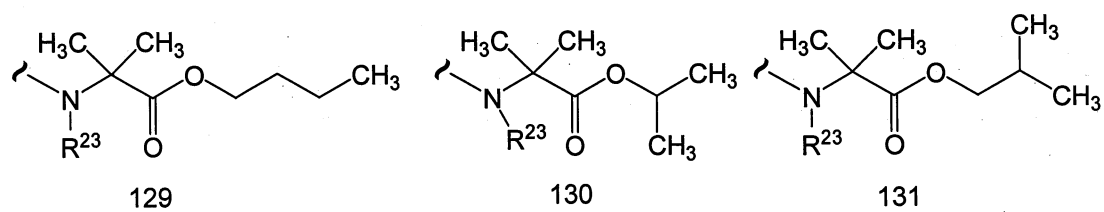
Bảng 20.20



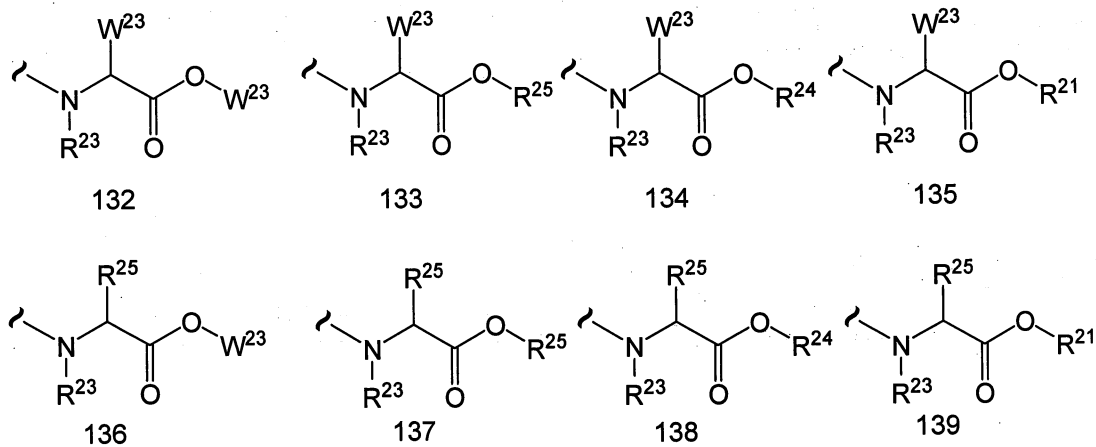
Bảng 20.21



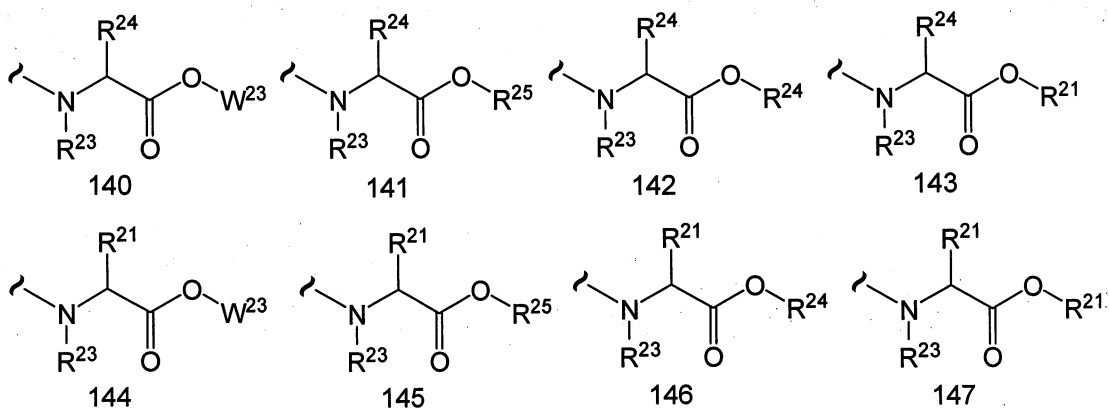
Bảng 20.22



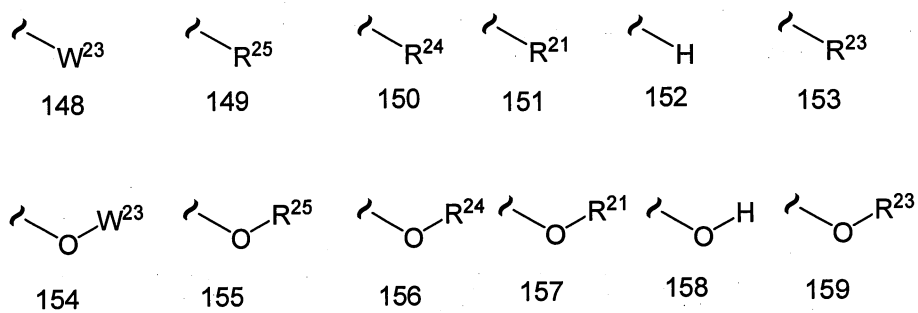
Bảng 20.23



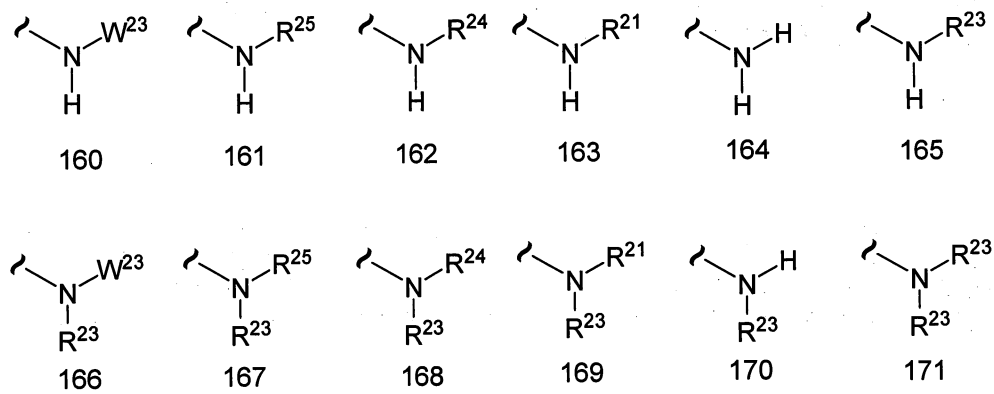
Bảng 20.24



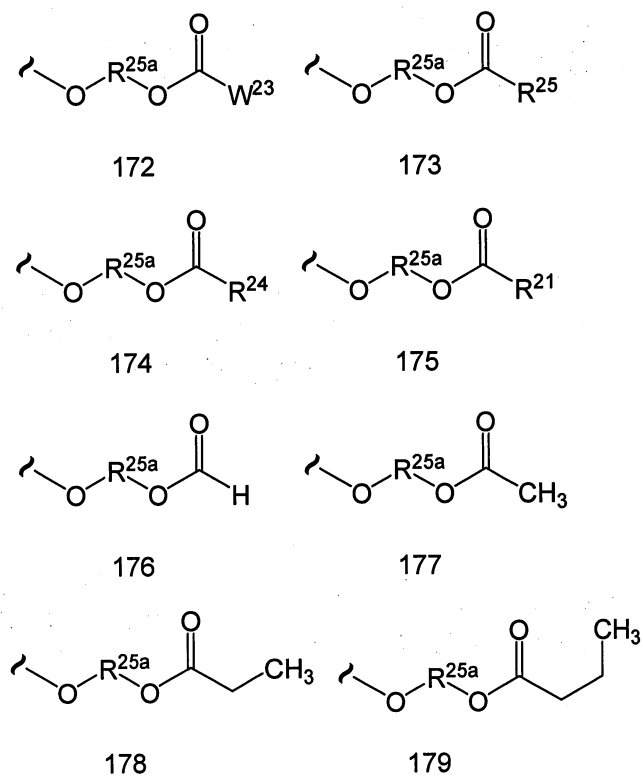
Bảng 20.25



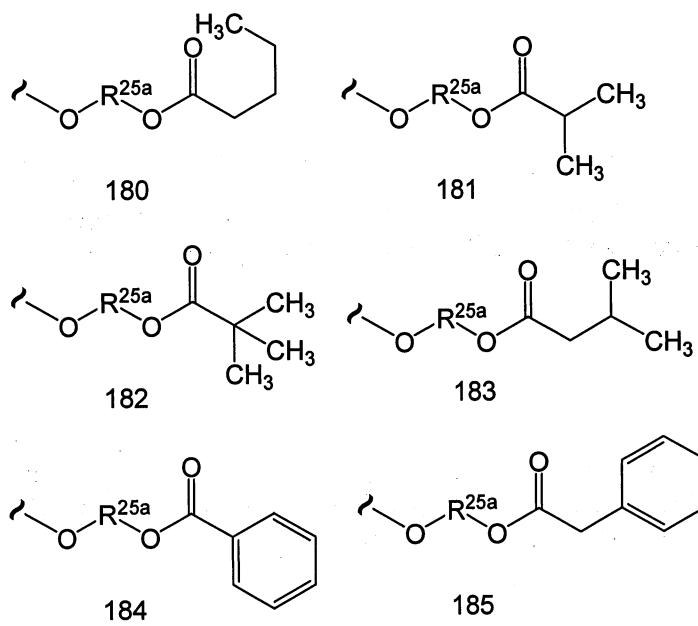
Bảng 20.26



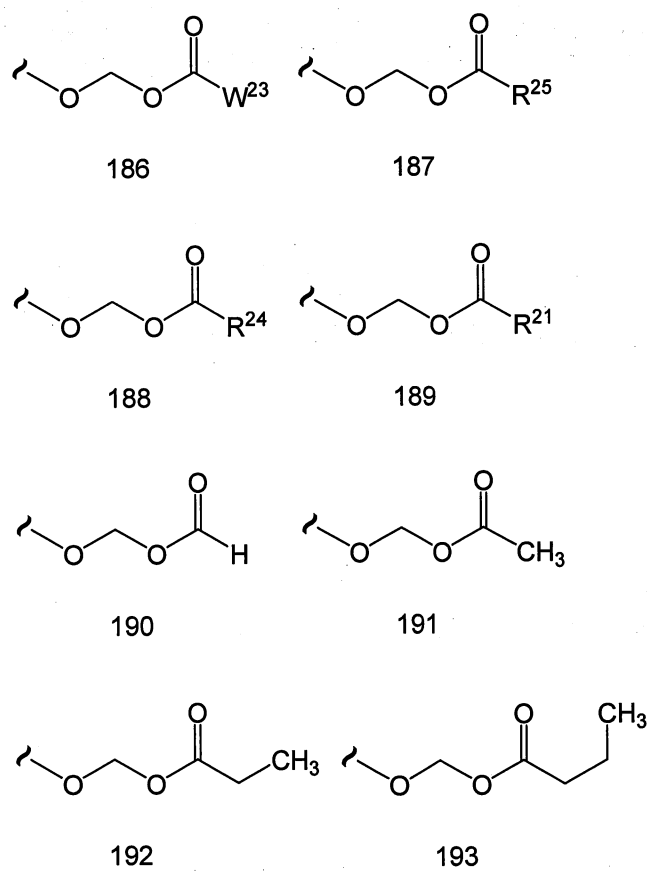
Bảng 20.27



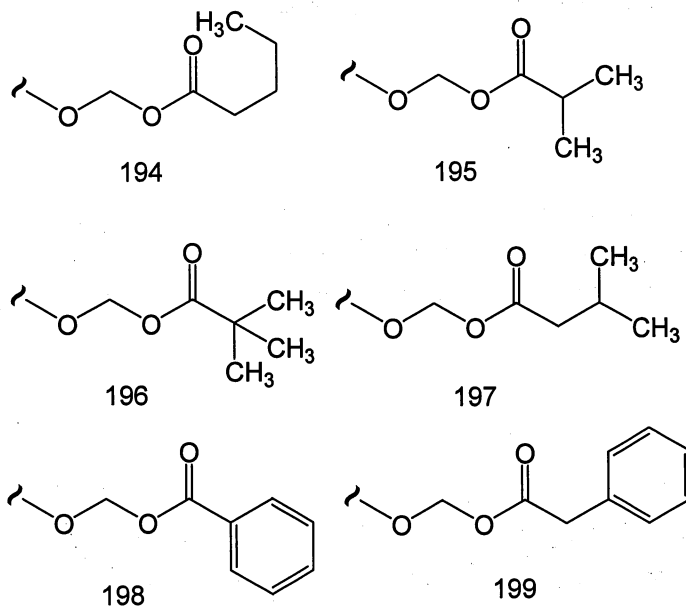
Bảng 20.28



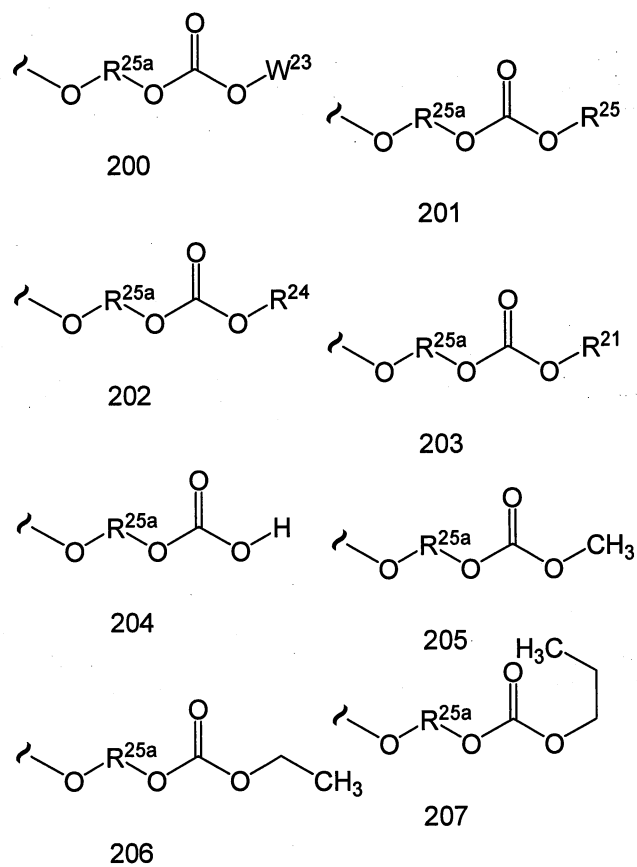
Bảng 20.29



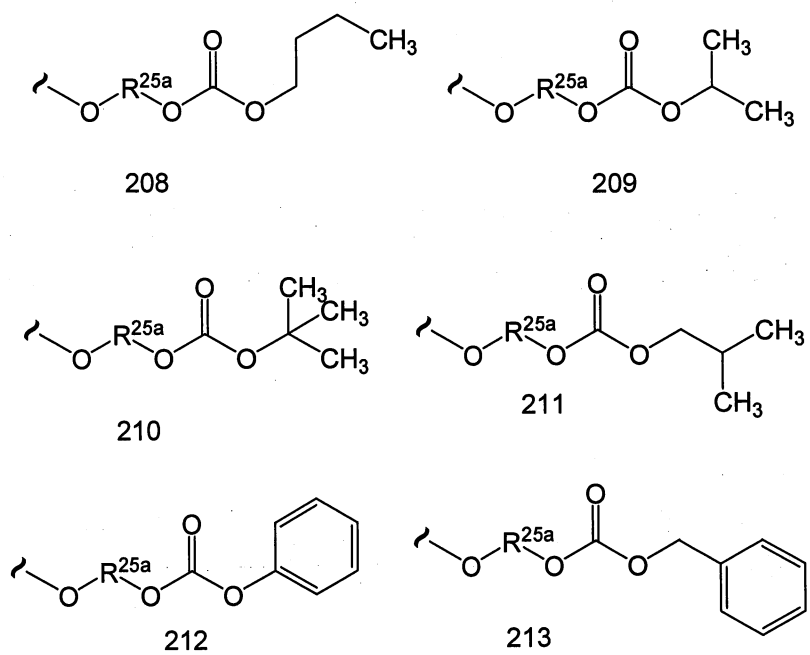
Bảng 20.30



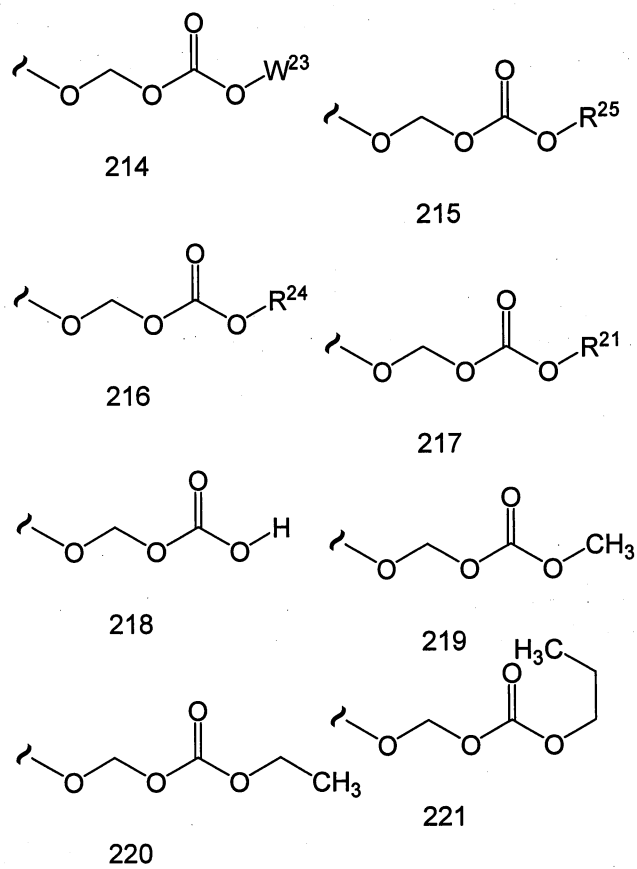
Bảng 20.31



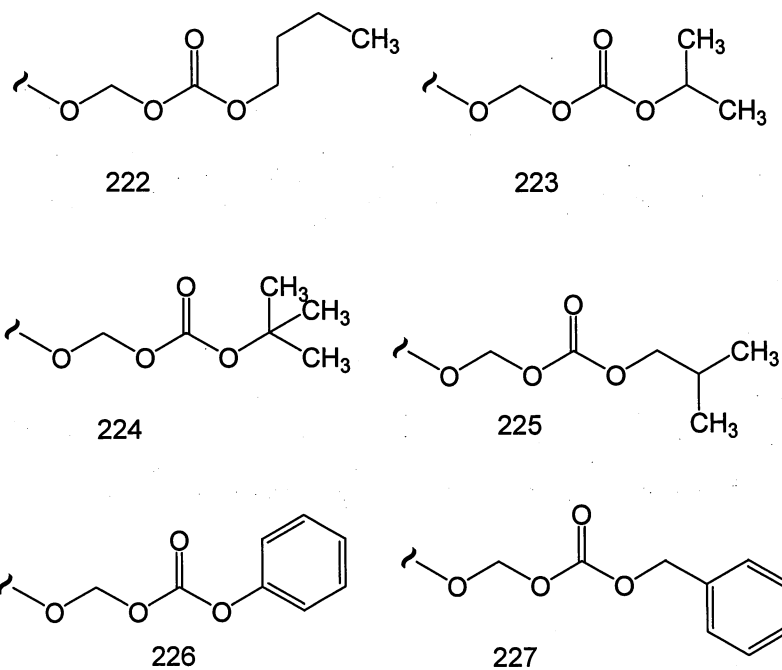
Bảng 20.32



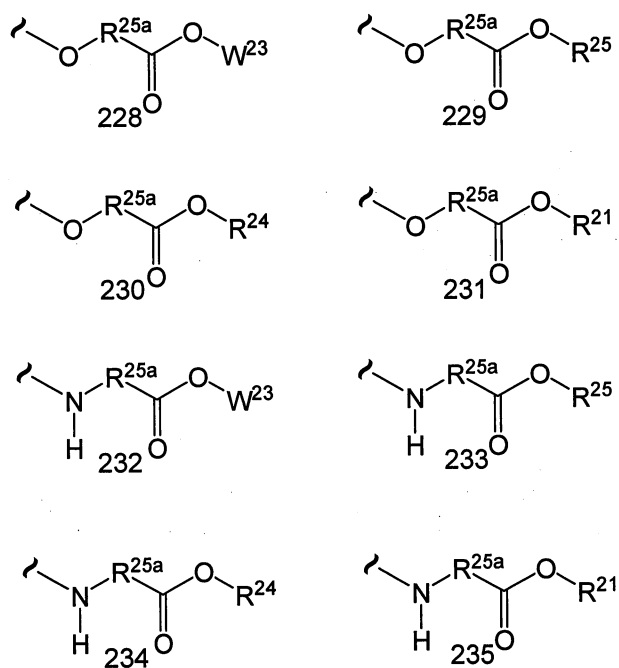
Bảng 20.33



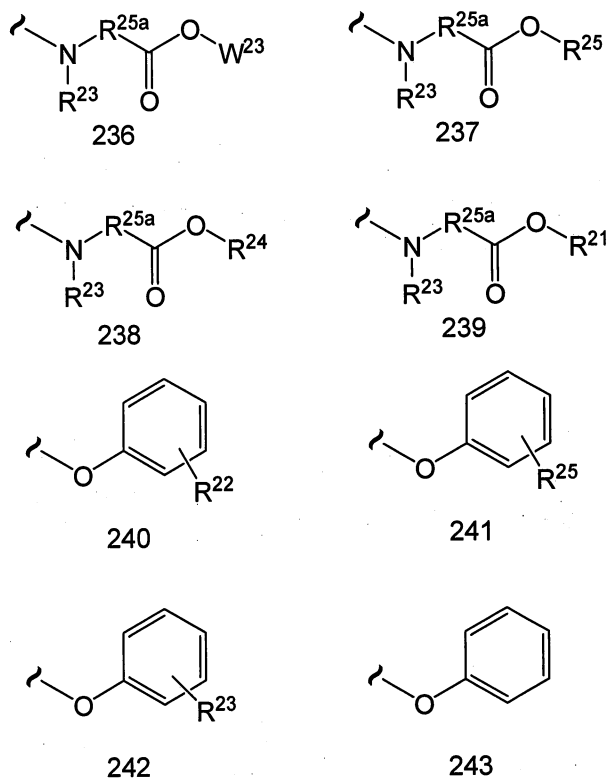
Bảng 20.34



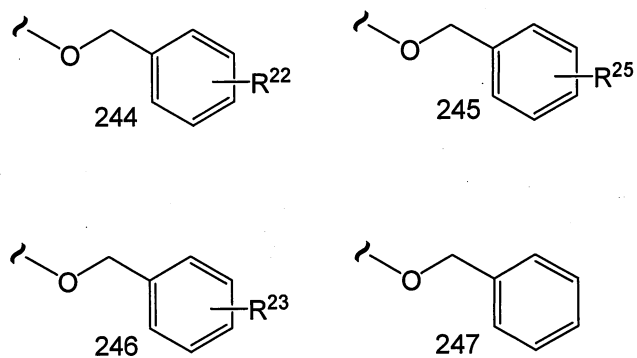
Bảng 20.35



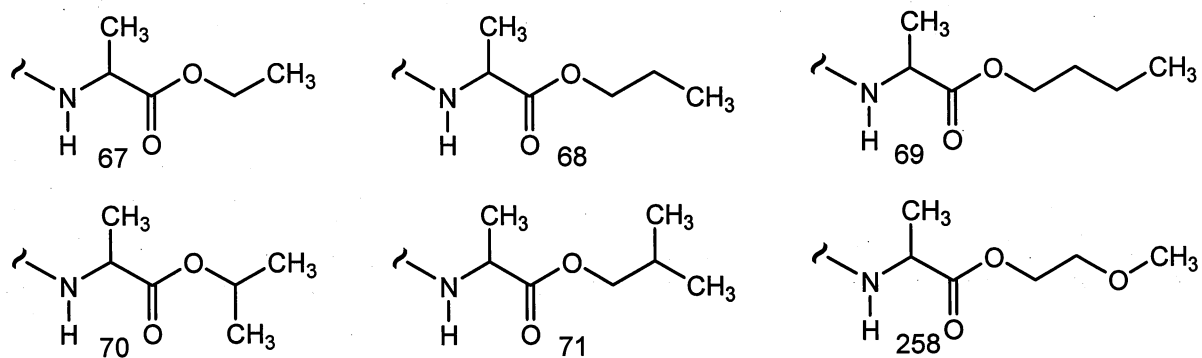
Bảng 20.36

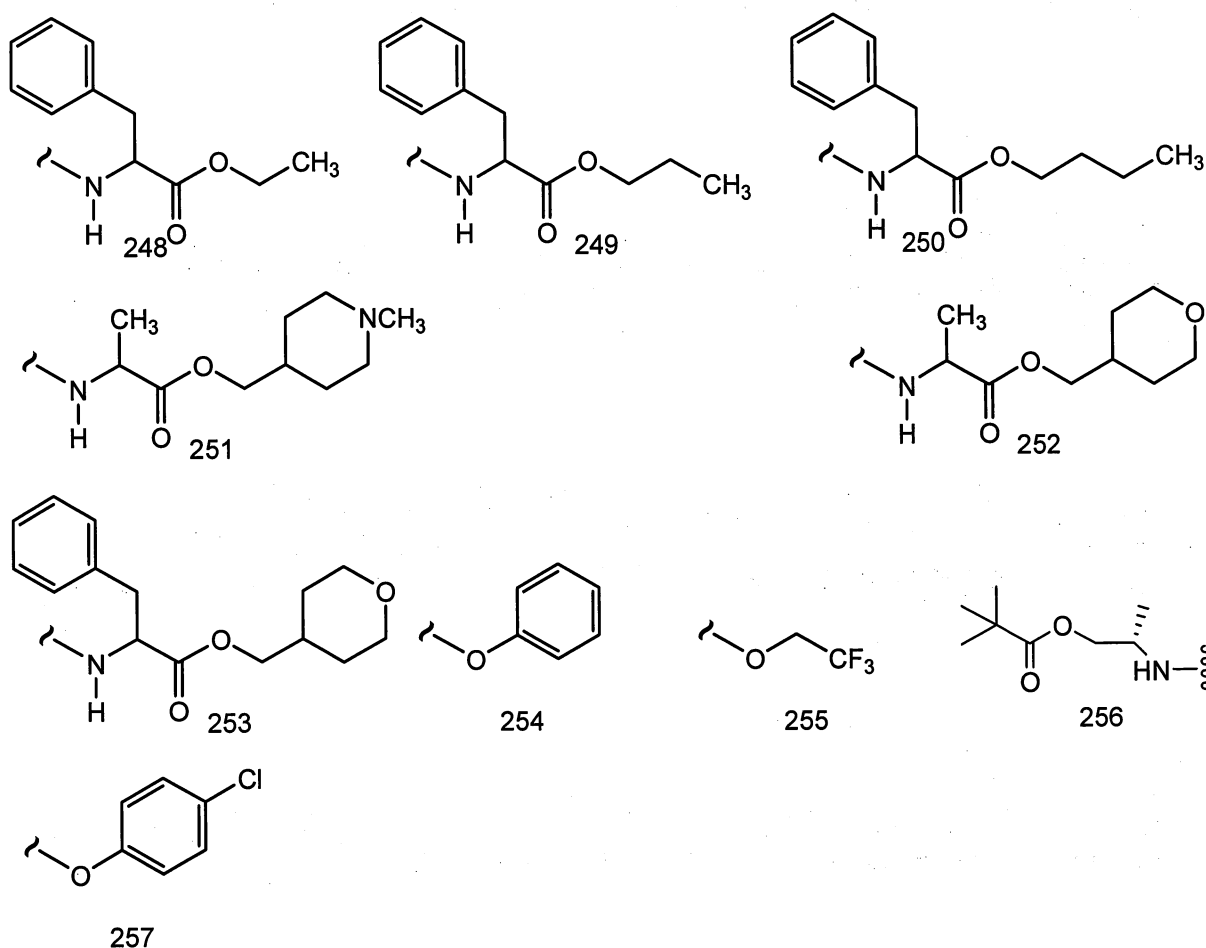


Bảng 20.37

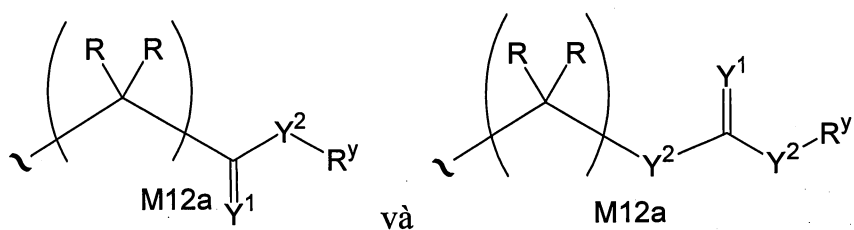


Bảng 30.1





Các phương án của R^x bao gồm nhóm este, carbamat, cacbonat, thioeste, amit, thioamit và ure:



Mọi viện dẫn đến các hợp chất theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này đều bao gồm cả viện dẫn đến muối chấp nhận được về mặt sinh lý của nó. Ví dụ về muối chấp nhận được về mặt sinh lý của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các muối có nguồn gốc từ bazơ thích hợp, như kim loại kiềm hoặc kiềm thổ (ví dụ, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} và Mg^{+2}), amoni và NR_4^+ (trong đó R là như được xác định trong bản mô tả này). Muối chấp nhận được về mặt sinh lý chứa nguyên tử nitơ hoặc nhóm amino bao gồm (a) các muối cộng axit được tạo ra với các axit vô cơ, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit phosphoric, axit nitric và các axit tương tự;

(b) các muối được tạo ra với các axit hữu cơ như, ví dụ, axit axetic, axit oxalic, axit tarttric, axit succinic, axit maleic, axit fumaric, axit gluconic, axit xitric, axit malic, axit ascorbic, axit benzoic, axit isethionic, axit lactobionic, axit tanic, axit palmitic, axit alginic, axit polyglutamic, axit naphtalensulfonic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit benzensulfonic, axit naphtalendisulfonic, axit polygalacturonic, axit malonic, axit sulfosalixylic, axit glycolic, 2-hydroxy-3-naphtoat, pamoat, axit salixylic, axit stearic, axit phtalic, axit mandelic, axit lactic, axit etansulfonic, lysin, arginin, axit glutamic, glyxin, serin, threonin, alanin, isoleuxin, leuxin và các axit tương tự; và (c) các muối được tạo ra từ các anion nguyên tố ví dụ, clo, brom và iot. Muối chấp nhận được về mặt sinh lý của hợp chất chứa nhóm hydroxy bao gồm anion của hợp chất này kết hợp với cation thích hợp như Na^+ và NR_4^+ .

Để dùng cho mục đích trị liệu, muối của các hoạt chất của các hợp chất theo sáng chế phải chấp nhận được về mặt sinh lý, nghĩa là chúng là các muối có nguồn gốc từ axit hoặc bazơ chấp nhận được về mặt sinh lý. Tuy nhiên, các muối của các axit hoặc các bazơ không chấp nhận được về mặt sinh lý cũng có thể được sử dụng, ví dụ, trong việc điều chế hoặc tinh chế các hợp chất chấp nhận được về mặt sinh lý. Tất cả các muối, cho dù có nguồn gốc axit hoặc bazơ chấp nhận được về mặt sinh lý hay không, đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Cuối cùng, cần phải hiểu rằng được phẩm theo sáng chế này chứa các hợp chất theo sáng chế ở dạng không được ion hóa của nó, cũng như dạng ion lưỡng tính và dạng kết hợp với nước với lượng theo hệ số tỷ lệ lượng như dạng hydrat.

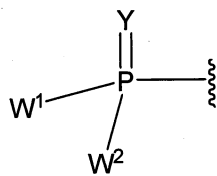
Các hợp chất theo sáng chế, được minh họa bằng ví dụ là Công thức I đến IV có thể có tâm không đối xứng, ví dụ nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử phospho không đối xứng. Do vậy, các hợp chất theo sáng chế bao gồm hỗn hợp triệt quang gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, bao gồm các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân atropi. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng phân quang học được làm giàu hoặc được phân giải ở từng nguyên tử và ở tất cả các nguyên tử không đối xứng bất kỳ. Nói cách khác, tâm không đối xứng rõ ràng trong công thức minh họa minh họa cho các chất đồng phân không đối xứng hoặc hỗn hợp triệt quang. Cả hỗn hợp triệt quang và hỗn hợp không đối quang, cũng như từng chất đồng phân quang học phân tách được hoặc tổng hợp được, gần như không chứa các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của

nó, tất cả đều thuộc phạm vi của sáng chế. Hỗn hợp triet quang được phân tách ra thành từng chất đồng phân gần như tinh khiết về mặt quang học, bằng các kỹ thuật đã biết rõ, ví dụ, tách các muối không đối quang được tạo ra với chất hỗ trợ quay quang, ví dụ, các axit hoặc các bazơ, tiếp theo là chuyển hoá ngược trở lại thành chất quay quang. Trong hầu hết các trường hợp, chất đồng phân quang học mong muốn được tổng hợp nhờ các phản ứng lập thể đặc thù, bắt đầu với chất đồng phân lập thể thích hợp của chất ban đầu mong muốn.

Thuật ngữ “không đối xứng” được dùng để chỉ phân tử có đặc tính không chồng chập với hình ảnh qua gương của nó, trong khi thuật ngữ “achiral” dùng để chỉ phân tử có khả năng chồng chập lên ảnh qua gương của nó.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” được dùng để chỉ các hợp chất có cấu tạo hóa học giống nhau, nhưng khác về sự bố trí của các nguyên tử hoặc các nhóm trong không gian.

Thuật ngữ “chất đồng phân không đối quang” được dùng để chỉ chất đồng phân lập thể với hai hoặc nhiều tâm không đối xứng và phân tử của chúng không phải là ảnh qua gương của nhau. Các chất đồng phân không đối quang có các đặc tính vật lý khác nhau, ví dụ nhiệt độ nóng chảy, nhiệt độ sôi, đặc tính phổ, hoạt tính và đặc tính sinh học. Ví dụ, các hợp chất có công thức I đến IV có thể chứa nguyên tử phospho không



đối xứng khi R⁷ có công thức W^1 và W^2 là khác nhau. Khi ít nhất một trong số các gốc W¹ hoặc W² cũng có tâm không đối xứng, ví dụ, với W¹ hoặc W² là este của axit amin α không đối xứng có trong tự nhiên được liên kết nitơ, thì hợp chất có công thức I đến IV sẽ tồn tại dưới dạng các chất đồng phân không đối quang vì có hai tâm không đối xứng trong phân tử. Tất cả các chất đồng phân không đối quang này và ứng dụng của nó được bộc lộ trong bản mô tả này đều được bao hàm trong sáng chế này. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang có thể phân tách được theo các quy trình phân tích phân giải cao như phương pháp điện di, kết tinh và/hoặc sắc ký. Các chất đồng phân không đối quang có thể có các thuộc tính vật lý khác nhau như, nhưng không chỉ giới hạn ở, độ hòa tan, độ bền hóa học và độ kết tinh và có thể cũng có đặc tính sinh học khác nhau như, nhưng không chỉ giới hạn ở, độ bền enzym, độ hấp thu và độ bền chuyển hóa.

Thuật ngữ “chất đồng phân đối ảnh” được dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể của hợp chất mà chúng không chồng chập lên ảnh qua gương của nhau.

Nói chung, các định nghĩa và quy ước hóa học lập thể được sử dụng trong bản mô tả này tuân theo các ấn phẩm: S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Nhiều hợp chất hữu cơ tồn tại ở dạng quay quang, nghĩa là, chúng có khả năng quay mặt phẳng của ánh sáng bị phân cực bởi mặt phẳng. Khi mô tả hợp chất quay quang, tiền tố D và L hoặc R và S được sử dụng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử xung quanh (các) tâm không đối xứng của nó. Tiền tố d và l, D và L hoặc (+) và (-) được sử dụng để định rõ dấu quay của ánh sáng bị phân cực bởi mặt phẳng nhờ hợp chất này, trong đó S, (-) hoặc l có nghĩa là hợp chất là quay sang trái trong khi hợp chất có tiền tố R, (+) hoặc d là quay sang phải. Đối với cấu trúc hoá học nhất định, các chất đồng phân lập thể này là giống nhau ngoại trừ chúng là ảnh qua gương của nhau. Chất đồng phân lập thể đặc thù còn có thể được coi là chất đồng phân đối ảnh và hỗn hợp gồm các chất đồng phân này thường được gọi là hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh theo tỷ lệ 50:50 được coi là hỗn hợp triệt quang hoặc chất triệt quang, có thể xuất hiện khi không có sự chọn lọc lập thể hoặc tính đặc thù lập thể trong phản ứng hoặc quy trình hóa học. Các thuật ngữ “hỗn hợp triệt quang” và “chất triệt quang” được dùng để chỉ hỗn hợp đẳng mol gồm hai loại chất đồng phân đối ảnh, không có hoạt tính quay quang.

Khi hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được thể bằng nhiều nhóm đã định cùng loại, ví dụ, “R” hoặc “R¹”, thì cần phải hiểu rằng các nhóm này có thể là giống hoặc khác nhau, nghĩa là, mỗi nhóm được lựa chọn một cách độc lập. Đường dạng sóng, , biểu thị vị trí của gắn kết cộng hóa trị gắn vào các công thức cấu tạo thứ cấp, nhóm, gốc hoặc nguyên tử liền kề.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân hỗn biến trong trường hợp nhất định. Mặc dù chỉ có một cấu trúc cộng hưởng được chuyển vị có thể được nêu, tất cả các dạng này đều được dự tính trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, các chất hỗn biến en-amin có thể tồn tại trong các hệ purin, pyrimidin, imidazol, guanidin, amidin và tetrazol và tất cả các dạng hỗn biến có thể của nó đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Phương pháp ức chế polymeraza của Paramyxoviridae

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm ức chế hoạt tính của polymeraza của Paramyxoviridae bao gồm bước xử lý mẫu nghi ngờ chứa Paramyxoviridae.

Dược phẩm theo sáng chế có thể đóng vai trò làm chất ức chế polymeraza của Paramyxoviridae, dưới dạng các chất trung gian của chất ức chế này hoặc có các công dụng khác như được mô tả dưới đây. Chất ức chế này sẽ liên kết với các vị trí trên bề mặt hoặc trong khoang của polymeraza của Paramyxoviridae có cấu hình đặc trưng của polymeraza của Paramyxoviridae. Dược phẩm gắn kết polymeraza của Paramyxoviridae có thể gắn kết ở mức độ thuận nghịch khác nhau. Các hợp chất mà gắn kết gần như không thuận nghịch là ứng viên lý tưởng để sử dụng trong phương pháp này của sáng chế. Sau khi được đánh dấu, các dược phẩm mà gắn kết gần như không thuận nghịch có thể được sử dụng làm đoạn dò để phát hiện polymeraza của Paramyxoviridae. Do đó, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được liên kết với dấu phát hiện polymeraza của Paramyxoviridae trong mẫu nghi ngờ chứa polymeraza của Paramyxoviridae bao gồm các bước: xử lý mẫu nghi ngờ chứa polymeraza của Paramyxoviridae ; và quan sát tác dụng của mẫu đối với hoạt tính của dấu. Các loại dấu thích hợp đã được biết rõ trong lĩnh vực chẩn đoán và bao gồm các gốc tự do ổn định, nhóm huỳnh quang, đồng vị phóng xạ, enzym, nhóm phát quang hóa học và nhiễm sắc thể. Các hợp chất trong theo sáng chế được đánh dấu theo cách thông thường bằng cách sử dụng các nhóm chức như hydroxyl, carboxyl, sulfhydryl hoặc amino.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, các mẫu nghi ngờ chứa polymeraza của Paramyxoviridae bao gồm chất liệu tự nhiên hoặc chất liệu nhân tạo như các cơ thể sống; mô hoặc dịch nuôi cấy tế bào; mẫu sinh học như mẫu vật liệu sinh học (máu, huyết thanh, nước tiểu, dịch não tủy, nước mắt, đờm, nước bọt, mẫu mô và các vật liệu tương tự); các mẫu trong phòng thí nghiệm; thực phẩm, nước hoặc các mẫu không khí; các mẫu chế phẩm sinh học như các dịch chiết tế bào, đặc biệt tế bào tái tổ hợp tổng hợp glycoprotein mong muốn; và các chất liệu tương tự. Thông thường, mẫu sẽ bị nghi ngờ chứa sinh vật tạo ra polymeraza của Paramyxoviridae, thường là sinh vật gây bệnh như virus Paramyxoviridae. Các mẫu có thể được chứa trong môi trường bất kỳ bao gồm nước và hỗn hợp dung môi hữu cơ/nước. Các mẫu bao gồm cả các cơ thể sống

như người và các vật liệu do con người tạo ra, như dịch nuôi cấy tế bào.

Bước xử lý theo sáng chế bao gồm việc bổ sung dược phẩm theo sáng chế vào mẫu hoặc bao gồm việc bổ sung tiền chất của dược phẩm vào mẫu này. Bước bổ sung bao gồm phương pháp dùng bất kỳ như được mô tả trên đây.

Nếu muốn, hoạt tính của polymeraza của Paramyxoviridae sau khi sử dụng dược phẩm này có thể được quan sát theo phương pháp bất kỳ bao gồm phương pháp phát hiện hoạt tính của polymeraza của Paramyxoviridae một cách trực tiếp và gián tiếp. Tất cả các phương pháp định lượng, định tính và bán định lượng để xác định hoạt tính của polymeraza của Paramyxoviridae đều được dự tính. Thông thường, một trong số các phương pháp sàng lọc nêu trên đây được áp dụng, tuy nhiên, phương pháp bất kỳ khác như quan sát đặc tính sinh lý của cơ thể sống cũng có thể được áp dụng.

Các sinh vật chứa polymeraza của Paramyxoviridae bao gồm virus Paramyxoviridae. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae ở động vật hoặc ở người.

Tuy nhiên, trong quá trình sàng lọc các hợp chất có khả năng ức chế các virus Paramyxoviridae ở người, cần phải lưu ý rằng kết quả của thử nghiệm enzym có thể không tương quan với thử nghiệm nuôi cấy tế bào. Do vậy, thử nghiệm trên tế bào chỉ là công cụ sàng lọc sơ bộ.

Sàng lọc chất ức chế polymeraza của Paramyxoviridae

Dược phẩm theo sáng chế được sàng lọc về hoạt tính ức chế polymeraza của Paramyxoviridae theo các kỹ thuật thông thường bất kỳ để đánh giá hoạt tính của enzym. Trong ngữ cảnh của sáng chế, trước hết dược phẩm thường được sàng lọc về khả năng ức chế polymeraza của Paramyxoviridae *in vitro* và sau đó các dược phẩm có hoạt tính ức chế được sàng lọc về hoạt tính *in vivo*. Các dược phẩm có K_i (hằng số ức chế) *in vitro* nhỏ hơn khoảng $5 \times 10^{-6}M$ và tốt hơn nếu nhỏ hơn khoảng $1 \times 10^{-7}M$ được ưu tiên để sử dụng *in vivo*.

Các phương pháp sàng lọc *in vitro* hữu dụng đã được mô tả chi tiết và sẽ không được nói thêm ở đây. Tuy nhiên, các ví dụ sẽ mô tả các thử nghiệm *in vitro* thích hợp.

Dược phẩm

Các hợp chất theo sáng chế được bào chế với các chất mang và tá dược thông thường, mà chúng được lựa chọn theo kinh nghiệm thông thường. Viên nén thường

chứa tá dược, chất gây trượt, chất độn, chất kết dính và các chất tương tự. Các dược phẩm dạng nước thường được bào chế ở dạng vô trùng, và khi mong muốn phân phối nó qua các đường khác không phải qua đường miệng, thì nó thường là đẳng trương. Tất cả các dược phẩm đều tùy ý chứa tá dược như các tá dược đã được nêu trong ấn phẩm: Handbook of Pharmaceutical Excipients (APhA Publications, Washington, DC). Các tá dược bao gồm axit ascorbic và các chất chống oxy hóa khác, các chất tạo chelat như EDTA, hydrat carbon như dextran, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic và các chất tương tự. Độ pH của các dược phẩm này nằm trong khoảng từ 3 đến 11, nhưng thường nằm trong khoảng từ 7 đến 10.

Mặc dù các hoạt chất có thể được dùng một cách riêng rẽ, tốt hơn nếu chúng được trình bày dưới dạng dược phẩm. Các chế phẩm, cả loại sử dụng trong thú y và loại dùng cho người, theo sáng chế chứa ít nhất một hoạt chất, như được xác định trên đây, cùng với một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được của nó và tùy ý các thành phần trị liệu khác, đặc biệt các thành phần trị liệu bổ sung như đã được bàn luận trong bản mô tả này. (Các) chất mang phải là “chấp nhận được” theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không độc về mặt sinh lý với người sử dụng nó.

Dược phẩm bao gồm các dạng thích hợp cho các đường dùng đã nêu. Dược phẩm có thể được trình bày một cách thuận lợi ở dạng một liều duy nhất vị và có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực dược. Nói chung, các kỹ thuật và các dược phẩm được tìm thấy trong ấn phẩm: Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Các phương pháp này bao gồm bước cho hoạt chất kết hợp với chất mang, cấu thành một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung, các dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách cho hoạt chất kết hợp một cách đồng nhất và kỹ lưỡng với các chất mang lỏng hoặc các chất mang rắn mịn hoặc cả hai, và sau đó nếu cần, tạo hình sản phẩm này.

Các dược phẩm theo sáng chế thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được trình bày dưới dạng các đơn vị riêng biệt như viên nang, viên hình con nhộng hoặc viên nén, mỗi đơn vị chứa hoạt chất với lượng đã định; dưới dạng bột hoặc hạt; dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch trong chất lỏng là nước hoặc không phải là nước; hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu-trong-nước hoặc nhũ tương lỏng nước-trong-dầu. Các hoạt chất này cũng có thể được dùng dưới dạng liều cao, thuốc tê hoặc bột nhào.

Viên nén được tạo ra bằng cách ép hoặc dập khuôn, tùy ý với một hoặc nhiều

thành phần phụ. Viên nén được ép có thể được bào chế bằng cách ép trong thiết bị thích hợp hoạt chất ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tùy ý trộn với chất kết dính, chất làm trơn, chất pha loãng trợ, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Viên nén dập khuôn có thể được tạo ra bằng cách dập khuôn trong thiết bị thích hợp hỗn hợp gồm hoạt chất dạng bột đã được làm ẩm bằng chất pha loãng lỏng trợ. Viên nén có thể tùy ý được bao hoặc khía và tùy ý được bào chế để giải phóng hoạt chất ở mức độ chậm hoặc ở mức độ kiểm soát.

Đối với các bệnh nhiễm ở mắt hoặc các mô bên ngoài khác ví dụ, miệng và da, tốt hơn nếu các dược phẩm này được dùng dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem bôi khu trú chứa (các) hoạt chất với lượng, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,075% đến 20% trọng lượng (bao gồm (các) hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20% với số gia bằng 0,1% trọng lượng như 0,6% trọng lượng, 0,7% trọng lượng, v.v.), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2% đến 15% trọng lượng và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10% trọng lượng. Khi được bào chế ở dạng thuốc mỡ, thì các hoạt chất này có thể được sử dụng với chất nền mỡ parafin hoặc chất nền mỡ có thể trộn lẫn với nước. Theo cách khác, các hoạt chất này có thể được bào chế thành kem bôi với chất nền kem bôi dạng dầu-trong-nước.

Nếu muốn, pha nước của chất nền kem bôi có thể chứa, ví dụ, ít nhất 30% trọng lượng là rượu polyhydric, tức là rượu có hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như propylen glycol, butan 1,3-di-ol, manitol, sorbitol, glyxerol và polyetylen glycol (kể cả PEG 400) và hỗn hợp của chúng. Mong muốn rằng các dược phẩm khu trú có thể chứa hợp chất có khả năng làm tăng độ hấp thụ hoặc độ thấm của hoạt chất qua da hoặc các vùng bị bệnh khác. Ví dụ về chất tăng cường độ thấm qua da bao gồm dimetyl sulphoxit và các chất tương tự liên quan.

Pha dầu của các nhũ tương theo sáng chế có thể được cấu thành bởi các thành phần đã biết theo cách đã biết. Trong khi pha này chỉ có thể chứa chất nhũ hóa (còn được gọi theo cách khác là chất tạo nhũ tương), mong muốn rằng pha này chứa hỗn hợp gồm ít nhất một chất nhũ hóa với chất béo hoặc dầu hoặc với cả chất béo và dầu. Tốt hơn, nếu chất nhũ hóa ưa nước được kết hợp cùng với chất nhũ hóa ưa chất béo để đóng vai trò làm chất làm ổn định. Còn tốt hơn nữa, nếu pha dầu này chứa cả dầu và mỡ. Đồng thời, (các) chất nhũ hóa không cùng hoặc cùng với (các) chất làm ổn định tạo ra chất được gọi là sáp nhũ hóa, và sáp này cùng với dầu và mỡ tạo ra chất được

gọi là chất nền thuốc mỡ nhũ hóa để tạo ra pha dầu phân tán của các dược phẩm kem bôi.

Các chất tạo nhũ tương và các chất ổn định nhũ tương thích hợp để sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm Tween® 60, Span® 80, rượu xetostearylic, rượu benzylic, rượu myristylic, glyxeryl monostearat và natri lauryl sulfat.

Việc lựa chọn dầu hoặc chất béo thích hợp cho dược phẩm này là dựa trên khả năng đạt được đặc tính mỹ phẩm mong muốn. Tốt hơn, nếu kem bôi là sản phẩm không nhờn, không nhuộm màu và có thể rửa được với độ đặc thích hợp để tránh sự rò rỉ ra khỏi ống đựng hoặc các vật chứa khác. Có thể sử dụng alkyl este một lần axit hoặc hai lần axit, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như di-isoadipat, isoxetyl stearat, propylen glycol dieste của các axit béo của dầu dừa, isopropyl myristat, dexyl oleat, isopropyl palmitat, butyl stearat, 2-etylhexyl palmitat hoặc hỗn hợp gồm các este mạch nhánh đã biết như Crodamol CAP, ba chất cuối cùng là các este được ưu tiên. Các este này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp tùy thuộc vào đặc tính yêu cầu. Theo cách khác, các lipit có nhiệt độ nóng chảy cao như parafin mềm màu trắng và/hoặc parafin lỏng hoặc các dầu khoáng khác được dùng.

Dược phẩm theo sáng chế chứa hỗn hợp theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dùng và tùy ý các chất trị liệu khác. Dược phẩm chứa các hoạt chất có thể ở dạng bất kỳ thích hợp cho phương pháp dùng mong muốn. Khi được dùng qua đường miệng, thì có thể bào chế, ví dụ, viên nén, viên ngậm, viên hình thoi, hỗn dịch trong nước hoặc dầu, bột hoặc hạt dễ phân tán, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, xirô hoặc còn ngọt. Dược phẩm nhằm để dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo bất kỳ phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để bào chế dược phẩm và các dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất bao gồm chất làm ngọt, chất điều vị, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra dược phẩm có thể chấp nhận được. Viên nén chứa các hoạt chất trộn với tá dược được dùng không độc là thích hợp để bào chế viên nén là chấp nhận được. Các tá dược này có thể, ví dụ, là chất pha loãng trợ, như canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, canxi hoặc natri phosphat; các chất tạo hạt và chất gây rã, như tinh bột ngô hoặc axit alginic; các chất kết dính, như tinh bột, gelatin hoặc acaxia; và các chất làm trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao theo các kỹ thuật đã biết, bao gồm bao vi nang để làm trễ hiện tượng phân rã và hấp thu trong dải dạ dày-ruột

non, và nhờ đó tạo ra tác dụng kéo dài trong thời gian lâu hơn. Ví dụ, có thể sử dụng nguyên liệu làm trẻ như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat riêng rẽ hoặc cùng với sáp.

Các dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể cũng được trình bày dưới dạng viên nang gelatin cứng, trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ, canxi phosphat hoặc cao lanh, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất được trộn với nước hoặc môi trường dầu, như dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ôliu.

Hỗn dịch trong nước theo sáng chế chứa hoạt chất trộn với tá dược thích hợp để bào chế hỗn dịch trong nước. Các tá dược này bao gồm chất tạo hỗn dịch, như natri carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gôm tragacan và gôm acaxia, và các chất phân tán hoặc các chất thấm ướt như phosphatit có trong tự nhiên (ví dụ, lexithin), sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (ví dụ, polyoxyetylen stearat), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài (ví dụ, heptadecaetylenoxyetanol), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este không hoàn toàn có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit (ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat). Hỗn dịch trong nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản như etyl hoặc n-propyl p-hydroxy-benzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất điều vị và một hoặc nhiều chất làm ngọt, như sucroza hoặc sacarin.

Hỗn dịch trong dầu có thể được bào chế bằng cách tạo hỗn dịch đối với hoạt chất trong dầu thực vật, như dầu lạc, dầu ôliu, dầu vừng hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Hỗn dịch dùng qua đường miệng có thể chứa chất làm đặc, như sáp ong, parafin rắn hoặc rượu xetylic. Chất làm ngọt, như các chất nêu trên, và chất điều vị có thể được bổ sung vào để tạo ra dược phẩm dễ dùng qua đường miệng. Các dược phẩm này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa như axit ascorbic vào.

Bột dễ phân tán và hạt theo sáng chế thích hợp để bào chế hỗn dịch trong nước bằng cách bổ sung nước vào để tạo hoạt chất trộn với chất phân tán hoặc chất thấm ướt, chất tạo hỗn dịch, và một hoặc nhiều chất bảo quản. Các chất phân tán hoặc các chất thấm ướt và chất tạo hỗn dịch thích hợp đã được minh họa bằng ví dụ trên đây. Các tá dược bổ sung, ví dụ, chất làm ngọt, chất điều vị, và chất tạo màu, cũng có thể

có mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu-trong-nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, như dầu ôliu hoặc dầu lạc, dầu khoáng, như parafin lỏng hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất nhũ hóa thích hợp bao gồm gồm có trong tự nhiên, như gồm acaxia và gồm tragacan, phosphatit có trong tự nhiên, như lexithin đậu tương, este hoặc este không hoàn toàn có nguồn gốc từ các axit béo và hexitol anhydrit, như sorbitan monooleat, và các sản phẩm ngưng tụ của các este không hoàn toàn này với etylen oxit, như polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương cũng có thể chứa chất làm ngọt và chất điều vị. Xirô và còn ngọt có thể được bào chế với chất làm ngọt, như glyxerol, sorbitol hoặc sucroza. Các dược phẩm này cũng có thể chứa chất làm dịu, chất bảo quản, chất điều vị hoặc chất tạo màu.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng dược phẩm tiêm vô trùng, như hỗn dịch trong nước hoặc dầu vô trùng để tiêm. Hỗn dịch này có thể được bào chế theo cách đã biết bằng cách sử dụng chất phân tán hoặc chất thấm ướt và chất tạo hỗn dịch thích hợp nêu trên. Dược phẩm vô trùng để tiêm cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch vô trùng để tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc được chấp nhận để dùng ngoài đường tiêu hoá, như dung dịch trong 1,3-butan-diol, hoặc được bào chế dưới dạng bột đông khô nhanh. Trong số các chất dẫn và các dung môi chấp nhận được có thể sử dụng nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi vô trùng thường có thể được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Nhằm mục đích này, dầu không bay hơi không có mùi vị bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm monoglyxerit hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic cũng có thể được sử dụng theo cách tương tự trong quy trình bào chế thuốc tiêm.

Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với nguyên liệu chất mang để tạo ra dạng một liều duy nhất sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và cách dùng cụ thể. Ví dụ, dược phẩm giải phóng theo thời gian nhằm để cho người dùng qua đường miệng có thể chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg kết hợp với lượng nguyên liệu chất mang phù hợp và thích hợp, lượng này có thể thay đổi trong khoảng từ 5% đến 95% tổng dược phẩm (trọng lượng). Dược phẩm này có thể được bào chế để cung cấp lượng dùng mà có thể đo được một cách dễ dàng. Ví dụ, dung dịch nước nhằm để truyền qua đường tĩnh mạch có thể chứa 3µg đến 500µg hoạt

chất cho mỗi mililit dung dịch sao cho có thể thực hiện việc truyền thể tích thích hợp với tốc độ khoảng 30ml/giờ.

Các dược phẩm thích hợp để dùng khu trú cho mắt bao gồm thuốc nhỏ mắt, trong đó hoạt chất được hoà tan hoặc tạo hỗn dịch trong chất mang thích hợp, đặc biệt là dung môi nước cho hoạt chất. Tốt hơn, nếu hoạt chất này có mặt trong các dược phẩm ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20%, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10%, đặc biệt là khoảng 1,5% trọng lượng.

Các dược phẩm thích hợp để dùng khu trú trong miệng bao gồm viên ngậm hình thoi chứa hoạt chất trong các chất nền đã được điều vị, thường là sucroza và acaxia hoặc tragacan; viên ngậm chứa hoạt chất trong các chất nền trợ như gelatin và glyxerin hoặc sucroza và acaxia; và nước súc miệng chứa hoạt chất trong chất mang lỏng thích hợp.

Các dược phẩm để dùng qua đường trực tràng có thể được trình bày dưới dạng viên thuốc đạn với chất nền thích hợp chứa, ví dụ, bơ cacao hoặc salixylat.

Các dược phẩm thích hợp để dùng trong phổi hoặc trong mũi có cỡ hạt, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1 μ m đến 500 μ m, như 0,5 μ m, 1 μ m, 30 μ m, 35 μ m, v.v., được dùng bằng cách xông nhanh qua đường mũi hoặc bằng cách xông qua miệng để đi đến các túi phế nang. Các dược phẩm thích hợp bao gồm các dung dịch nước hoặc dầu chứa hoạt chất. Các dược phẩm thích hợp để dùng sol khí hoặc bột khô có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường và có thể được phân phối cùng với chất trị liệu khác như các hợp chất được sử dụng trước đây để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae như được mô tả dưới đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm để xông mới, hiệu nghiệm, an toàn, không kích thích và tương thích về mặt sinh lý, chứa hợp chất có công thức I đến IV hoặc muối được dụng của nó, thích hợp để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae và bệnh viêm tiểu phế quản có liên quan mật thiết. Các muối được dụng được ưu tiên là các muối của axit vô cơ bao gồm các muối clorua, bromua, sulfat hoặc phosphat vì chúng có thể ít gây kích ứng phổi. Tốt hơn nếu, dược phẩm để xông được phân phối vào trong nội phế quản ở dạng sol khí chứa các hạt với đường kính khí động lực trung bình khối (mass median aerodynamic diameter - MMAD) nằm trong khoảng từ 1 μ m đến khoảng 5 μ m. Tốt hơn nếu, hợp chất có công thức I đến IV được bào chế để phân phối sol khí bằng cách sử dụng máy khí dung, dụng cụ xông định liều

có áp lực (pressurized metered dose inhaler -pMDI) hoặc dụng cụ xông bột khô (dry powder inhaler - DPI).

Ví dụ không giới hạn về máy khí dung bao gồm các máy khí dung phun mù, phun, siêu âm, có áp lực, đĩa xấp rung hoặc các máy khí dung tương đương kể cả các máy khí dung áp dụng kỹ thuật phân phối sol khí có khả năng thích ứng (Denyer, J. Aerosol medicine Pulmonary Drug Delivery 2010, 23 Supp 1, S1-S10). Máy khí dung phun sử dụng áp suất không khí để phá vỡ dung dịch lỏng thành giọt nhỏ sol khí. Máy khí dung siêu âm hoạt động bằng tinh thể áp điện có khả năng cắt chất lỏng thành giọt nhỏ sol khí. Hệ khí dung có áp lực đẩy dung dịch dưới áp suất qua các lỗ xấp nhỏ để tạo ra giọt nhỏ sol khí. Thiết bị đĩa xấp rung sử dụng sự rung nhanh để cắt dòng chất lỏng thành cỡ giọt nhỏ thích hợp.

Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm để khí dung được phân phối vào trong nội phế quản trong sol khí chứa các hạt với MMAD chủ yếu nằm trong khoảng từ 1mM đến khoảng 5mM bằng cách sử dụng máy khí dung có khả năng sol khí hóa chế phẩm chứa hợp chất có công thức I đến IV thành các hạt có MMAD yêu cầu. Để tối ưu hóa tác dụng trị liệu và để tránh các tác dụng phụ cho đường hô hấp trên và toàn thân, đa số các hạt được tạo sol khí không nên có MMAD lớn hơn 5 μ m. Nếu sol khí chứa số lượng lớn hạt có MMAD lớn hơn 5 μ m, thì các hạt này sẽ lắng đọng trong đường hô hấp trên làm giảm lượng thuốc được phân phối đến vị trí viêm và co thắt phế quản ở đường hô hấp dưới. Nếu MMAD của sol khí nhỏ hơn 1 μ m, thì các hạt này có khuynh hướng được tạo hỗn dịch trong khí xông vào và sau đó thoát ra trong quá trình thở ra.

Khi được bào chế và phân phối theo phương pháp của sáng chế, chế phẩm sol khí để khí dung phân phối hợp chất có công thức I đến IV với liều hữu hiệu trị liệu đến vị trí nhiễm *Paramyxovirus* đủ để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae. Lượng thuốc được dùng phải được điều chỉnh để phản ánh hiệu quả của việc phân phối liều hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức I đến IV. Theo phương án được ưu tiên, việc kết hợp chế phẩm sol khí trong nước và máy khí dung phun mù, phun, có áp lực, đĩa xấp rung hoặc siêu âm cho phép, tùy thuộc vào máy khí dung, phân phối ít nhất là khoảng 20% đến khoảng 90%, thông thường khoảng 70% liều dùng của hợp chất có công thức I đến IV vào đường hô hấp. Theo phương án được ưu tiên, ít nhất là khoảng 30% đến khoảng 50% hoạt chất được phân phối. Tốt hơn nữa, nếu khoảng 70% đến

khoảng 90% hoạt chất được phân phối.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức I đến IV hoặc muối được dụng của nó, được phân phối dưới dạng bột khô xông được. Các hợp chất theo sáng chế được dùng qua đường nội phế quản dưới dạng chế phẩm bột khô để phân phối một cách hữu hiệu các hạt mịn chứa hợp chất vào trong nội phế quản bằng cách sử dụng máy xông bột khô hoặc máy xông định liều. Để phân phối bằng DPI, hợp chất có công thức I đến IV được xử lý thành các hạt có MMAD chủ yếu nằm trong khoảng từ 1µm và khoảng 5µm bằng cách sấy phun nghiền, xử lý chất lỏng tới hạn hoặc kết tủa ra khỏi dung dịch. Các thiết bị nghiền môi trường, nghiền phun và sấy phun và các quy trình có khả năng tạo ra hạt với cỡ MMAD nằm trong khoảng từ 1µm đến khoảng 5µm là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một phương án, tá dược được bổ sung vào hợp chất có công thức I đến IV trước khi xử lý thành các hạt có kích thước yêu cầu. Theo phương án khác, tá dược được trộn với các hạt có kích thước yêu cầu để giúp cho sự phân tán của các hạt thuốc, ví dụ, bằng cách sử dụng lactoza dưới dạng tá dược.

Việc xác định kích thước hạt được thực hiện bằng cách sử dụng các thiết bị đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, thiết bị va đập theo bậc Anderson nhiều giai đoạn hoặc phương pháp thích hợp khác như đã nêu cụ thể trong Dược điển Hoa Kỳ (US Pharmacopoeia), Chương 601 làm các thiết bị xác định tính chất dùng cho khí dung trong số các máy xông định liều và máy xông bột khô.

Theo phương án được ưu tiên khác, hợp chất có công thức I đến IV được phân phối dưới dạng bột khô bằng cách sử dụng thiết bị như máy xông bột khô hoặc các thiết bị phân tán bột khô. Ví dụ không giới hạn về máy xông bột khô và các thiết bị bao gồm các thiết bị được bộc lộ trong các patent Mỹ số US5,458,135; US5,740,794; US5,775,320; US5,785,049; US3,906,950; US4,013,075; US4,069,819; US4,995,385; US5,522,385; US4,668,218; US4,667,668; US4,805,811 và US5,388,572. Các máy xông bột khô có hai loại thiết kế chính. Một thiết kế là thiết bị định lượng, trong đó bình chứa thuốc được đặt bên trong thiết bị này và bệnh nhân cho liều thuốc vào buồng xông. Thiết kế thứ hai là thiết bị được định lượng sẵn, trong đó mỗi liều riêng biệt được bào chế trong vật chứa riêng biệt. Cả hai hệ thống này phụ thuộc vào việc bào chế thuốc này thành các hạt nhỏ có MMAD nằm trong khoảng 1µm đến khoảng 5µm, và thường đồng thời chứa chế phẩm với các hạt tá dược lớn hơn như, nhưng không chỉ

giới hạn ở, lactoza. Thuốc bột được cho vào buồng xông (bằng thiết bị định lượng hoặc bằng cách mở liều được định lượng sẵn) và dòng khí xông vào bệnh nhân thúc đẩy bột ra khỏi thiết bị và vào khoang miệng. Đặc điểm bột không thành tầng của dòng thổi bột làm cho khối kết tụ tá dược-thuốc phân hủy và khối các hạt tá dược lớn sẽ bị lên ở phía sau cổ họng, trong khi các hạt thuốc nhỏ hơn được kết lắng sâu trong phổi. Theo các phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức I đến IV hoặc muối được dụng của nó, được phân phối dưới dạng bột khô bằng cách sử dụng các loại máy xông bột khô bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó MMAD của bột khô, ngoại trừ tá dược bất kỳ, chủ yếu nằm trong khoảng từ 1 μm đến khoảng 5 μm .

Theo phương án được ưu tiên khác, hợp chất có công thức I đến IV được phân phối dưới dạng bột khô bằng cách sử dụng máy xông định liều. Ví dụ không giới hạn về các thiết bị và máy xông định liều bao gồm các thiết bị đã được bộc lộ trong các patent Mỹ số US5,261,538; US5,544,647; US5,622,163; US4,955,371; US3,565,070; US3,361,306 và US6,116,234. Theo các phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức I đến IV hoặc muối được dụng của nó, được phân phối dưới dạng bột khô bằng cách sử dụng máy xông định liều, trong đó MMAD của bột khô, ngoại trừ tá dược bất kỳ, chủ yếu nằm trong khoảng từ khoảng 1 μm đến 5 μm .

Các dược phẩm thích hợp để dùng trong âm đạo có thể được trình bày dưới dạng vòng tránh thai, tampon, kem bôi, gel, bột nhào, bột hoặc chế phẩm xịt mà ngoài hoạt chất còn chứa các chất mang đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dược phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hoá bao gồm các dung dịch tiêm vô trùng trong nước và không phải dạng nước có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn và chất hòa tan để làm cho dược phẩm này đẳng trương với máu của người nhận dự định; và hỗn dịch vô trùng trong nước và không phải dạng nước có thể chứa chất tạo hỗn dịch và chất làm đặc.

Các dược phẩm này được trình bày trong các vật chứa liều đơn vị hoặc đa liều, ví dụ, ống thuốc tiêm và lọ được bịt kín, và có thể được bảo quản trong điều kiện làm lạnh nhanh (đông khô nhanh) mà chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ, nước dùng để tiêm, vào ngay trước khi sử dụng. Các dung dịch và các hỗn dịch tiêm ngay tức thì được bào chế từ loại bột, hạt và viên nén vô trùng đã được mô tả trên đây. Các dược phẩm liều đơn vị được ưu tiên là các dược phẩm chứa hoạt chất với liều lượng hằng ngày hoặc đơn vị liều lượng phụ hằng ngày, như được đề cập trong bản mô tả

này, hoặc phân phù hợp của chúng.

Cần phải hiểu rằng ngoài các thành phần được đề xuất theo sáng chế, các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất thông thường khác trong lĩnh vực kỹ thuật này có liên quan đến loại dược phẩm đang được bàn đến, ví dụ, các dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng có thể bao gồm chất điều vị.

Sáng chế còn đề xuất thuốc thú y chứa ít nhất một hoạt chất như được xác định trên đây cùng với chất mang dùng trong thú y của nó.

Các chất mang trong thú y là các chất hữu ích cho mục đích sử dụng thuốc và có thể là nguyên liệu rắn, lỏng hoặc khí mà là trợ hoặc chấp nhận được trong lĩnh vực thú y và tương thích với hoạt chất. Thuốc thú y này có thể được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hoá hoặc bằng đường mong muốn bất kỳ khác.

Các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để tạo ra dược phẩm giải phóng ở mức độ kiểm soát chứa hoạt chất là một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế (“chế phẩm giải phóng ở mức độ kiểm soát”), trong đó việc giải phóng của hoạt chất được kiểm soát và được điều chỉnh để giảm tần số dùng liều hoặc để cải thiện dược động học hoặc biên dạng độ độc của hoạt chất nhất định.

Liều hữu hiệu của hoạt chất phụ thuộc ít nhất vào bản chất của tình trạng bệnh được điều trị, độ độc, liệu hợp chất được sử dụng nhằm mục đích dự phòng (liều thấp hơn) hay chống lại bệnh nhiễm virus, phương pháp phân phối và dược phẩm và sẽ được thầy thuốc xác định bằng cách áp dụng nghiên cứu thang liều thông thường. Có thể là hy vọng rằng liều này nằm trong khoảng từ 0,0001mg/kg đến 100mg/kg thể trọng mỗi ngày; thông thường nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 10mg/kg thể trọng mỗi ngày; thông thường hơn nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 5mg/kg thể trọng mỗi ngày; thông thường nhất nằm trong khoảng từ 0,05mg/kg đến 0,5mg/kg thể trọng mỗi ngày. Ví dụ, liều hàng ngày được đề xuất cho người lớn có thể trọng khoảng 70kg nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000mg, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 5mg đến 500mg và có thể dùng một liều duy nhất hoặc nhiều liều.

Đường dùng

Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế (trong bản mô tả này được coi là các hoạt chất) được dùng theo đường bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh cần điều trị. Đường dùng thích hợp bao gồm đường miệng, đường trực tràng, mũi, phổi, khu trú (bao gồm trong má và dưới lưỡi), trong âm đạo và ngoài đường tiêu hoá (bao gồm dưới

da, bắp, tĩnh mạch, qua chân bì, nội tủy mạc và gân tê ngoài màng cứng) và các đường dùng tương tự. Cần phải hiểu rằng đường dùng được ưu tiên có thể thay đổi theo ví dụ tình trạng bệnh của người nhận. Ưu điểm của các hợp chất theo sáng chế là tính sinh khả dụng qua đường miệng và có thể là dùng liều qua đường miệng.

Phép trị liệu kết hợp

Dược phẩm theo sáng chế còn được sử dụng kết hợp với các hoạt chất khác. Để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae, tốt hơn nữa, các dược chất khác này có hoạt tính chống bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae, đặc biệt bệnh nhiễm virus hợp bào hô hấp và/hoặc bệnh nhiễm virus cúm. Ví dụ không giới hạn về các dược chất khác này là ribavirin, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771 và hỗn hợp của chúng.

Nhiều bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae là bệnh nhiễm virus đường hô hấp. Vì vậy, dược chất bổ sung được sử dụng để điều trị triệu chứng và di chứng đường hô hấp do bệnh nhiễm này có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất có công thức I đến IV. Tốt hơn, nếu các chất bổ sung này được dùng qua đường miệng hoặc bằng cách xông trực tiếp. Ví dụ, chất trị liệu bổ sung khác được ưu tiên kết hợp với các hợp chất có công thức I đến IV để điều trị bệnh nhiễm virus đường hô hấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất giãn phế quản và corticosteroid.

Glucocorticoid, được sử dụng lần đầu tiên để điều trị bệnh hen vào năm 1950 (Carrier, *Journal of Allergy*, 21, 282-287, 1950), vẫn là phép trị liệu công hiệu nhất và có tác dụng điều trị ổn định đối với bệnh này, mặc dù cơ chế tác động của nó vẫn chưa được hiểu một cách thấu đáo (Morris, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Đáng tiếc là, việc điều trị bằng cách dùng glucocorticoid qua đường miệng thường đi kèm với các tác dụng phụ nghiêm trọng không mong muốn như bệnh béo phì thân, chứng tăng huyết áp, bệnh tăng nhãn áp, không dung nạp glucoza, thúc đẩy sự hình thành đục nhân mắt, chứng mất chất khoáng trong xương và tác dụng tâm lý, tất cả các tác dụng phụ này đều buộc hạn chế sử dụng kéo dài dược chất này (Goodman and Gilman, 10th edition, 2001). Giải pháp cho các tác dụng phụ toàn thân là phân phối thuốc chứa steroid một cách trực tiếp đến vị trí bị viêm. Corticosteroid xông được (ICS) đã được phát triển để làm giảm các tác dụng phụ nghiêm trọng của việc dùng steroid qua đường miệng. Ví dụ không giới hạn về corticosteroid có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất có công thức I đến IV là dexamethason, dexamethason natri phosphat,

flometholon, flometholon axetat, loteprednol, loteprednol etabonat, hydrocortison, prednisolon, fluđrocortison, triamxinolon, triamxinolon axetonid, betamethason, beclomethason đipropionat, metylprednisolon, fluoxinolon, fluoxinolon axetonid, flunisolit, fluocortin-21-butylat, flumethason, flumetason pivalat, buđesonit, halobetasol propionat, mometason furoat, fluticason propionat, xiclesonit; hoặc muối được dụng của chúng.

Các chất kháng viêm khác hoạt động theo cơ chế kháng viêm theo bậc cũng là hữu ích để làm chất trị liệu bổ sung kết hợp với các hợp chất có công thức I đến IV để điều trị bệnh nhiễm virus đường hô hấp. Việc áp dụng “chất điều chỉnh việc truyền tín hiệu kháng viêm” (trong bản mô tả này được gọi là AISTM), như chất ức chế phosphodiesteraza (ví dụ PDE-4, PDE-5 hoặc PDE-7 đặc hiệu), chất ức chế yếu tố phiên mã (ví dụ phong bế NF κ B bằng cách ức chế IKK) hoặc chất ức chế kinaza (ví dụ phong bế P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR hoặc Syk) là hướng hợp lý để dập tắt bệnh viêm do các phân tử nhỏ này nhắm tới số lượng giới hạn các chu trình nội bào chung – chính là các chu trình tải nạp tín hiệu này mà là điểm then chốt đối với việc can thiệp điều trị kháng viêm (xem bài báo của P.J. Barnes, 2006). Các chất trị liệu bổ sung không giới hạn này bao gồm: (2-đimethylamino-etyl)-amit của axit 5-(2,4-điflophenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-carboxylic (chất ức chế P38 Map kinaza ARRY-797); 3-xyclopropylmethoxy-N-(3,5-điclo-pyridin-4-yl)-4-điflometoxy-benzamit (chất ức chế PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-xyclopentyloxy-4-metoxyphenyl)-2-phenyl-etyl]-pyridin (chất ức chế PDE-4 CDP-840); N-(3,5-điclo-4-pyridinyl)-4-(điflometoxy)-8-[(metylsulfonyl)amino]-1-đibenzofurancarboxamit (chất ức chế PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-điclo-pyridin-4-yl)-2-[1-(4-flobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxo-axetamit (chất ức chế PDE-4 AWD 12-281); (3,5-điclo-1-oxy-pyridin-4-yl)-amit của axit 8-metoxy-2-triflometyl-quinolin-5-carboxylic (chất ức chế PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-flophenyl)-2-(4-metansulfinyl-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (chất ức chế P38 SB-203850); 4-[4-(4-Flo-phenyl)-1-(3-phenyl-propyl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-but-3-yn-1-ol (chất ức chế P38 RWJ-67657); 2-điethylamino-etyl este của axit 4-Xyano-4-(3-xyclopentyloxy-4-metoxy-phenyl)-xyclohexan carboxylic (tiền dược chất 2-điethyl-etyl este của Cilomilast, chất ức chế PDE-4); (3-clo-4-flophenyl)-[7-metoxy-6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-4-yl]-amin (Gefitinib, chất ức chế EGFR); và 4-(4-metyl-piperazin-1-ylmetyl)-N-[4-metyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-

ylamino)-phenyl]-benzamid (Imatinib, chất ức chế EGFR).

Hỗn hợp gồm chất giãn phế quản chủ vận thụ thể adrenergic β_2 xông được như formoterol, albuterol hoặc salmeterol với các hợp chất có công thức I đến IV cũng là các hỗn hợp thích hợp, nhưng không giới hạn, hữu dụng để điều trị bệnh nhiễm virus đường hô hấp.

Hỗn hợp gồm chất giãn phế quản chủ vận thụ thể adrenergic β_2 xông được như formoterol hoặc salmeterol với ICS cũng được sử dụng để điều trị cả chứng co thắt phế quản và bệnh viêm (lần lượt là Symbicort® và Advair®). Hỗn hợp gồm các hỗn hợp ICS và chất chủ vận thụ thể adrenergic β_2 cùng với các hợp chất có công thức I đến IV cũng là các hỗn hợp thích hợp, nhưng không giới hạn, hữu dụng để điều trị bệnh nhiễm virus đường hô hấp.

Để điều trị hoặc dự phòng chứng co thắt phế quản phổi, thuốc chống tiết cholin có ứng dụng tiềm năng và, vì vậy, hữu ích dưới dạng các chất trị liệu bổ sung kết hợp với các hợp chất có công thức I đến IV để điều trị bệnh nhiễm virus đường hô hấp. Các thuốc chống tiết cholin này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất đối kháng của thụ thể muscarinic (đặc biệt là kiểu phụ M3) đã thể hiện hiệu quả trị liệu ở người nhằm kiểm soát lượng tiết cholin trong COPD (Witek, 1999); (1-metyl-piperidin-4-ylmetyl)-amid của axit 1-{4-Hydroxy-1-[3,3,3-tris-(4-flo-phenyl)-propionyl]-pyrrolidin-2-carbonyl}-pyrrolidin-2-carboxylic; 3-[3-(2-diethylamino-axetoxy)-2-phenyl-propionyloxy]-8-isopropyl-8-metyl-8-azonia-bixyclo[3.2.1]octan (Ipratropium-N,N-diethylglyxinat); 1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl este của axit 1-xyclohexyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic (Solifenacin); 1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl este của axit 2-Hydroxymetyl-4-metansulfinyl-2-phenyl-butyric (Revatropate); 2-{1-[2-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-etyl]-pyrrolidin-3-yl}-2,2-diphenyl-axetamid (Darifenacin); 4-Azepan-1-yl-2,2-diphenyl-butyramid (Buzepide); 7-[3-(2-diethylamino-axetoxy)-2-phenyl-propionyloxy]-9-etyl-9-metyl-3-oxa-9-azonia-trixyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (Oxitropium-N,N-diethylglyxinat); 7-[2-(2-Diethylamino-axetoxy)-2,2-di-thiophen-2-yl-axetoxy]-9,9-dimetyl-3-oxa-9-azonia-trixyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (Tiotropium-N,N-diethylglyxinat); 2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-metyl-phenyl este của axit Dimethylamino-axetic (Tolterodine-N,N-dimethylglyxinat); 3-[4,4-Bis-(4-flo-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1-metyl-1-(2-oxo-2-pyridin-2-yl-etyl)-pyrrolidini; 1-[1-(3-Flo-benzyl)-piperidin-4-yl]-4,4-bis-(4-flo-phenyl)-imidazolidin-2-on; 1-xyclooctyl-3-(3-

metoxy-1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1-phenyl-prop-2-yn-1-ol; 3-[2-(2-diethylamino-axetoxy)-2,2-di-thiophen-2-yl-axetoxy]-1-(3-phenoxy-propyl)-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan (Acliclidi-N,N-diethylglyxinat); hoặc 1-metyl-1-(2-phenoxy-etyl)-piperidin-4-yl este của axit (2-diethylamino-axetoxy)-di-thiophen-2-yl-axetic.

Các hợp chất có công thức I đến IV còn có thể được kết hợp với chất tiêu đờm để điều trị cả bệnh nhiễm và triệu chứng của bệnh nhiễm virus đường hô hấp. Ví dụ không giới hạn về chất tiêu đờm là ambroxol. Tương tự, các hợp chất có công thức I đến IV có thể kết hợp với thuốc long đờm để điều trị cả bệnh nhiễm và triệu chứng của bệnh nhiễm virus đường hô hấp. Ví dụ không giới hạn về thuốc long đờm là guaifenesin.

Nước muối ưu trương khí dung được sử dụng để cải thiện sự thông thoáng ngay lập tức và trong thời gian dài đường hô hấp nhỏ ở bệnh nhân mắc các bệnh về phổi (Kuzik, J. Pediatrics 2007, 266). Các hợp chất có công thức I đến IV còn có thể là kết hợp với nước muối ưu trương khí dung đặc biệt khi bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae bị biến chứng viêm tiểu phế quản. Hỗn hợp gồm các hợp chất có công thức I đến IV với nước muối ưu trương còn có thể bao gồm bất kỳ các chất bổ sung như đã bàn luận trên đây. Theo khía cạnh được ưu tiên, việc khí dung được áp dụng với nước muối ưu trương ở nồng độ khoảng 3%.

Cũng có thể kết hợp hợp chất bất kỳ theo sáng chế với một hoặc nhiều dược chất bổ sung ở dạng một liều duy nhất để dùng đồng thời hoặc lần lượt cho bệnh nhân. Phép trị liệu kết hợp có thể được áp dụng theo phác đồ đồng thời hoặc lần lượt. Khi được dùng lần lượt, hỗn hợp này có thể được dùng hai hoặc nhiều lần.

Việc dùng đồng thời hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều dược chất khác thường có nghĩa là dùng đồng thời hoặc lần lượt hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều dược chất khác, sao cho cả hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều dược chất khác cùng có mặt với lượng hữu hiệu trị liệu trong cơ thể của bệnh nhân.

Việc dùng đồng thời liều đơn vị của các hợp chất theo sáng chế trước hoặc sau khi dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều dược chất khác, ví dụ, dùng các hợp chất theo sáng chế trong vòng vài giây, vài phút hoặc vài giờ sau khi dùng một hoặc nhiều dược chất khác. Ví dụ, liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trước tiên, sau đó trong vòng vài giây hoặc vài phút dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều dược chất khác. Theo cách khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều dược chất khác có thể được

dùng trước tiên, sau đó dùng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế trong vòng vài giây hoặc vài phút. Trong một số trường hợp, có thể mong muốn dùng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế trước tiên, tiếp theo, sau khoảng thời gian vài giờ (ví dụ, từ 1 đến 12 giờ), dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều dược chất khác. Trong trường hợp khác, có thể mong muốn dùng liều đơn vị của một hoặc nhiều dược chất khác trước tiên, sau đó sau khoảng thời gian vài giờ (ví dụ, từ 1 đến 12 giờ), dùng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế.

Việc trị liệu kết hợp có thể tạo ra “hiện tượng hiệp đồng” và “tính hiệp đồng”, nghĩa là tác dụng đạt được khi các hoạt chất được sử dụng cùng nhau lớn hơn tổng tác dụng thu được khi các hợp chất này được sử dụng riêng rẽ. Tác dụng hiệp đồng có thể đạt được khi các hoạt chất là: (1) được bào chế đồng thời và dùng hoặc phân phối đồng thời trong chế phẩm kết hợp; (2) được phân phối theo kiểu xen kẽ hoặc song song dưới dạng các chế phẩm riêng biệt; hoặc (3) theo một số phác đồ khác. Khi được phân phối trong phép trị liệu xen kẽ, tác dụng hiệp đồng có thể đạt được khi các hợp chất được dùng hoặc phân phối lần lượt, ví dụ trong viên nén, viên tròn hoặc viên nang riêng rẽ hoặc bằng cách tiêm riêng rẽ trong các xy ranh riêng biệt. Nói chung, trong phép trị liệu xen kẽ, liều hữu hiệu của mỗi hoạt chất được dùng lần lượt, nghĩa là từng đợt, trong khi trong phép trị liệu kết hợp, liều hữu hiệu của hai hoặc nhiều hoạt chất được dùng cùng với nhau. Tác dụng kháng virus hiệp đồng dùng biểu thị tác dụng kháng virus lớn hơn tác dụng cộng hợp được dự đoán của các hợp chất riêng biệt của hỗn hợp này.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I đến IV hoặc muối, solvat và/hoặc este được dùng của nó để ức chế polymeraza của Paramyxoviridae trong tế bào, bao gồm bước: cho tế bào bị nhiễm HCV tiếp xúc với hợp chất có công thức I đến IV hoặc muối, solvat và/hoặc este được dùng của nó với lượng hữu hiệu, nhờ đó polymeraza của Paramyxoviridae được ức chế.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I đến IV hoặc muối, solvat và/hoặc este được dùng của nó để ức chế polymeraza của Paramyxoviridae trong tế bào, bao gồm bước: cho tế bào bị nhiễm HCV tiếp xúc với hợp chất có công thức I đến IV hoặc muối, solvat và/hoặc este được dùng của nó với lượng hữu hiệu và ít nhất một dược chất bổ sung, nhờ đó polymeraza của Paramyxoviridae được ức chế.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I đến IV hoặc muối, solvat và/hoặc este được dụng của nó để ức chế polymeraza của Paramyxoviridae trong tế bào, bao gồm bước: cho tế bào bị nhiễm Paramyxoviridae virus tiếp xúc với hợp chất có công thức I đến IV hoặc muối, solvat và/hoặc este được dụng của nó với lượng hữu hiệu và ít nhất một dược chất bổ sung được chọn.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức công thức I đến công thức IV hoặc muối, solvat và/hoặc este được dụng của chúng với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae ở bệnh nhân trị liệu.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức công thức I đến công thức IV hoặc muối, solvat và/hoặc este được dụng của chúng với lượng hữu hiệu trị liệu và ít nhất một dược chất bổ sung để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae ở bệnh nhân.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức công thức I đến công thức IV hoặc muối, solvat và/hoặc este được dụng của chúng với lượng hữu hiệu và ít nhất một dược chất bổ sung để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae ở bệnh nhân, bao gồm bước: cho bệnh nhân dùng.

Chất chuyển hóa của các hợp chất theo sáng chế

Cũng nằm trong phạm vi của sáng chế là các sản phẩm chuyển hóa *in vivo* của các hợp chất theo sáng chế, chừng nào các sản phẩm này là mới và không hiển nhiên so với tình trạng kỹ thuật. Các sản phẩm này có thể thu được, ví dụ từ quá trình oxy hoá, khử, thủy phân, amit hóa, este hoá và các quá trình tương tự của hợp chất được dùng, chủ yếu do các quy trình enzym. Do đó, sáng chế bao gồm các hợp chất mới và không hiển nhiên được tạo ra theo quy trình bao gồm việc cho hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với động vật có vú trong khoảng thời gian đủ để tạo ra sản phẩm chuyển hóa của nó. Các sản phẩm này thường được nhận ra bằng cách chuẩn bị hợp chất theo sáng chế được đánh dấu phóng xạ (ví dụ ^{14}C hoặc ^3H), cho động vật như chuột, chuột nhắt, chuột lang, khỉ hoặc người dùng nó ngoài đường tiêu hoá với liều có thể phát hiện được (ví dụ, lớn hơn khoảng 0,5mg/kg), trong thời gian đủ dài để xảy ra quá trình chuyển hóa (thường từ 30 giây đến 30 giờ) và tách các sản phẩm chuyển hoá của nó ra khỏi nước tiểu, máu hoặc khác các mẫu sinh phẩm khác. Các sản phẩm này tách được một cách dễ dàng vì chúng được đánh dấu (các chất khác được tách bằng cách sử dụng kháng thể có khả năng gắn kết các epitop sống sót trong chất chuyển hóa này). Công

thức cấu tạo của chất chuyển hóa này được xác định theo cách thông thường, ví dụ, bằng phân tích MS hoặc NMR. Nói chung, việc phân tích chất chuyển hóa được thực hiện theo cách tương tự như các nghiên cứu quá trình chuyển hóa thuốc thông thường mà chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết rõ. Chừng nào các sản phẩm chuyển hoá không được phát hiện *in vivo* theo cách khác, thì chúng có thể được sử dụng trong thử nghiệm chẩn đoán để xác định liều trị liệu của các hợp chất theo sáng chế, mặc dù chính chúng không có hoạt tính ức chế HCV polymeraza.

Cách thức và phương pháp xác định độ ổn định của các hợp chất trong các chất thay thế chất tiết ở dải dạ dày-ruột non là đã biết. Các hợp chất được xác định theo sáng chế là ổn định trong dải dạ dày-ruột non, nếu ít hơn khoảng 50 phần trăm mol nhóm được bảo vệ bị khử nhóm bảo vệ trong chất thay thế dịch vị ruột non hoặc dịch vị dạ dày khi ủ trong thời gian 1 giờ ở 37°C. Việc các hợp chất là ổn định trong dải dạ dày-ruột non không có nghĩa là chúng không bị thủy phân *in vivo*. Tiền dược chất của sáng chế thường là ổn định trong hệ tiêu hóa nhưng có thể bị thủy phân về cơ bản thành thuốc gốc trong lumen của hệ tiêu hóa, gan hoặc các cơ quan chuyển hóa khác, hoặc trong tế bào nói chung.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt và chữ rút gọn dưới đây được sử dụng để mô tả các chi tiết của thử nghiệm. Mặc dù phần lớn các chữ này là đã được chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến, Bảng 1 là danh mục các chữ viết tắt và chữ rút gọn này.

Bảng 1. Danh mục các chữ viết tắt và các chữ rút gọn.

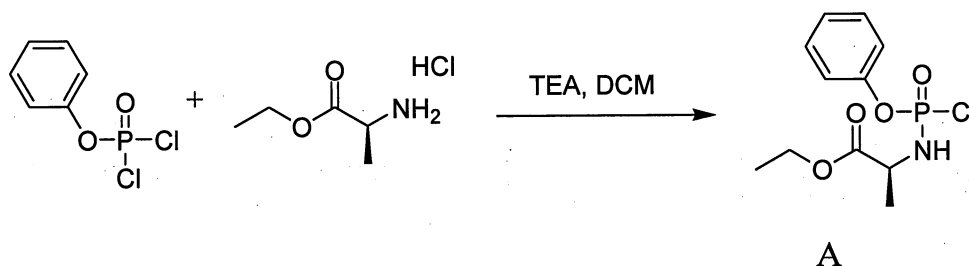
Chữ viết tắt	Nghĩa
Ac ₂ O	anhydrit axetic
AIBN	2,2'-azobis(2-metylpropionitril)
Bn	benzyl
BnBr	benzylbromua
BSA	bis(trimetylsilyl)axetamit
BzCl	benzoyl clorua
CDI	carbonyl diimidazol
DABCO	1,4-điazabixyclo[2,2,2]octan

DBN	1,5-điazabixyclo[4,3,0]non-5-en
DDQ	2,3-điclo-5,6-đixyano-1,4-benzoquinon
DBU	1,5-điazabixyclo[5,4,0]undec-5-en
DCA	đicloaxetamit
DCC	đixyclohexylcarbodiimit
DCM	điclometan
DMAP	4-đimetylaminopyridin
DME	1,2-đimetoxyetan
DMTCI	đimetoxytrityl clorua
DMSO	đimetylsulfoxit
DMTr	4, 4'-đimetoxytrityl
DMF	đimetylformamit
EtOAc	etyl axetat
ESI	ion hóa bằng phương pháp phun điện
HMDS	hexametyldisilazan
HPLC	Sắc ký lỏng cao áp
LDA	lithi điiisopropylamit
LRMS	phổ khối có độ phân giải thấp
MCPBA	axit meta-cloperbenzoic
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
MMTC	mono metoxytrityl clorua
m/z hoặc m/e	tỷ lệ khối lượng trên điện tích
MH ⁺	khối dương 1
MH ⁻	khối âm 1
MsOH	axit metansulfonic
MS hoặc ms	phổ khối
NBS	N-bromosucxinimit
Ph	phenyl
rt hoặc r.t.	nhiệt độ trong phòng
TBAF	tetrabutylamoni florua

TMSCl	clotrimetylsilan
TMSBr	bromotrimetylsilan
TMSI	iodotrimetylsilan
TMSOTf	(trimetylsilyl)triflometylsulfonat
TEA	trietylamin
TBA	tributylamin
TBAP	tributylamoni pyrophosphat
TBSCl	t-butyldimetylsilyl clorua
TEAB	trietylamoni bicacbonat
TFA	axit trifloaxetic
TLC hoặc tlc	sắc ký lớp mỏng
Tr	Triphenylmetyl
Tol	4-metylbenzoyl
Turbo Grignard	hỗn hợp gồm isopropylmagie clorua và lithi clorua theo tỷ lệ 1:1
δ	phản triêu về vùng từ trường thấp hơn so với tetrametylsilan

Điều chế các hợp chất

(2S)-etyl 2-(clo(phenoxy)phosphorylamino)propanoat (Cloridat có công thức A)

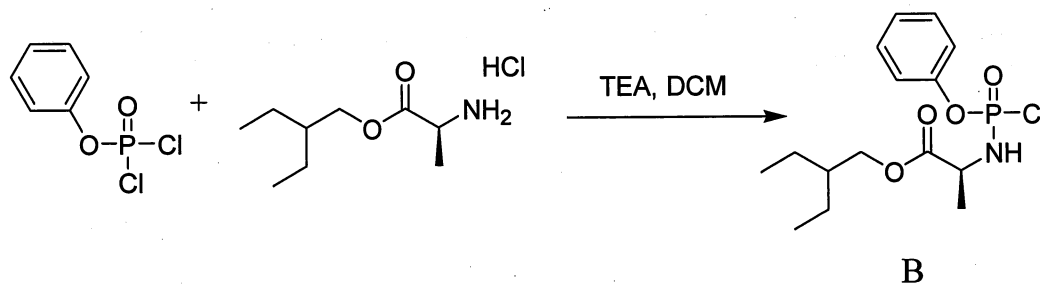


Muối clorua của etyl alanin este (1,69g, 11mmol) được hoà tan trong CH_2Cl_2 khan (10ml) và hỗn hợp này được khuấy trong khi làm lạnh đến 0°C trong N_2 (khí). Phenyl điclorophosphat (1,49ml, 10mmol) được bổ sung vào, sau đó bổ sung nhỏ giọt Et_3N vào trong thời gian 10 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 12 giờ. Et_2O khan (50ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn tạo ra được loại bỏ bằng cách lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong hexan với gradien 0% đến 50% để tạo ra chất trung gian A (1,13g, 39%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,27 (m, 5H), 4,27 (m, 3H), 1,52 (m, 3H), 1,32 (m, 3H).

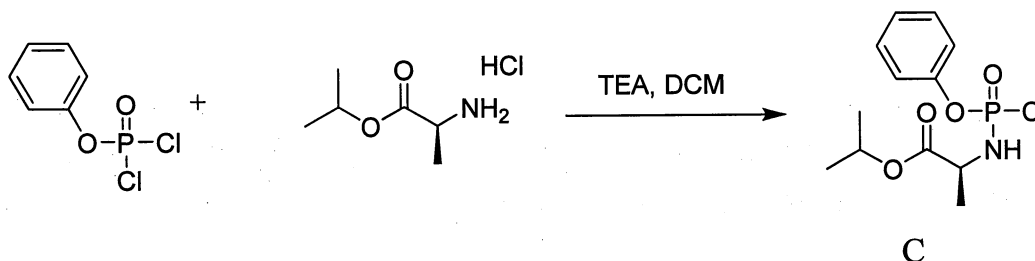
^{31}P NMR (121,4 MHz, CDCl_3) δ 8,2, 7,8.

(2S)-2-ethylbutyl 2-(clo(phenoxy)phosphorylamino)propanoat (Cloridat có công thức B)



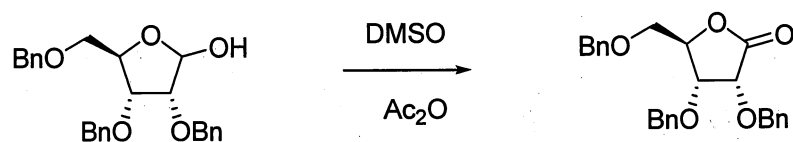
2-ethylbutyl alanin clophosphoramidat este có công thức B được điều chế bằng cách áp dụng quy trình điều chế Cloridat có công thức A ngoại trừ việc thay thế 2-ethylbutyl alanin este cho etyl alanin este. Chất này được sử dụng ở dạng thô trong phản ứng tiếp theo. Việc xử lý bằng metanol hoặc etanol tạo ra sản phẩm được thay thế với tín hiệu LCMS cần thiết.

(2S)-isopropyl 2-(clo(phenoxy)phosphorylamino)propanoat (Cloridat có công thức C)



Isopropyl alanin clophosphoramidat este có công thức C được điều chế bằng cách áp dụng quy trình điều chế Cloridat có công thức A ngoại trừ việc thay thế isopropyl alanin este cho etyl alanin este. Chất này được sử dụng ở dạng thô trong phản ứng tiếp theo. Việc xử lý bằng metanol hoặc etanol tạo ra sản phẩm được thay thế với tín hiệu LCMS cần thiết.

(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-carbonitril (Hợp chất có công thức 1)

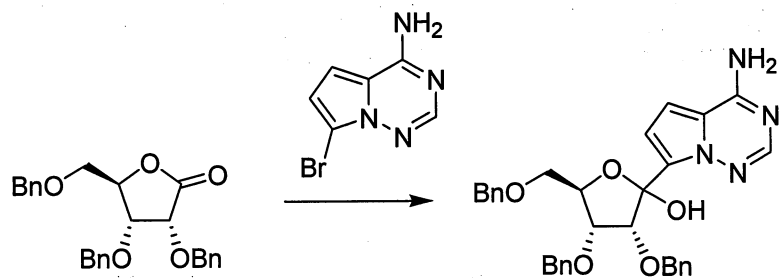


Lactol có bán trên thị trường (10g, 23,8mmol) được hoà tan trong DMSO khan (30ml) trong N₂ (khí). Ac₂O (20ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào hỗn hợp đá H₂O (500ml) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 200ml), và sau đó gom các phần chiết hữu cơ và rửa bằng H₂O (3 x 200ml). Dịch chiết hữu cơ này được làm khô trên MgSO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được hoà tan trong CH₂Cl₂ và cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc trong hexan với gradient 25% để tạo ra lacton (9,55g, 96%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,30-7,34 (m, 13H), 7,19-7,21 (m, 2H), 4,55-4,72 (m, 6H), 4,47 (s, 2H), 4,28 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,66 (m, 2H).

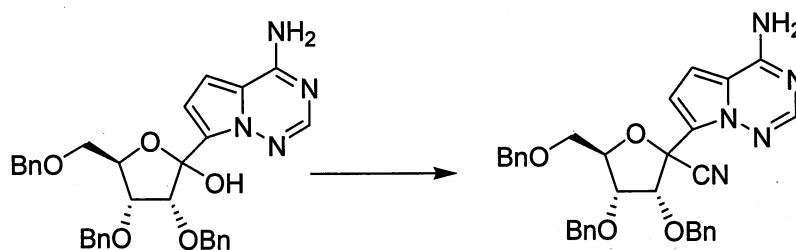
LCMS *m/z* 436,1 [M+H₂O], 435,2 [M+OH]⁻ Tr = 2,82 phút.

HPLC Tr = 4,59 [2-98% ACN trong H₂] trong thời gian 5 phút với lưu tốc 2ml/phút.



Bromopyrazol (điều chế được theo WO2009/132135) (0,5g, 2,4mmol) được tạo huyền phù trong THF khan (10ml) trong N₂ (khí). Huyền phù này được khuấy và TMSCl (0,67ml, 5,28mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó được làm lạnh đến -78 °C, sau thời gian đó dung dịch chứa n-BuLi (6ml, 1,6N trong hexan, 9,6mmol) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút ở -78°C, và sau đó lacton (1g, 2,4mmol) được bổ sung vào bằng xy ranh. Khi phản ứng hoàn thành như được xác nhận theo LCMS, AcOH được bổ sung vào để dừng phản ứng. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất thấp và phần cặn được hoà tan trong hỗn hợp gồm CH₂Cl₂ và H₂O (100ml, theo tỷ lệ 1:1). Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng H₂O (50ml). Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan để tạo ra

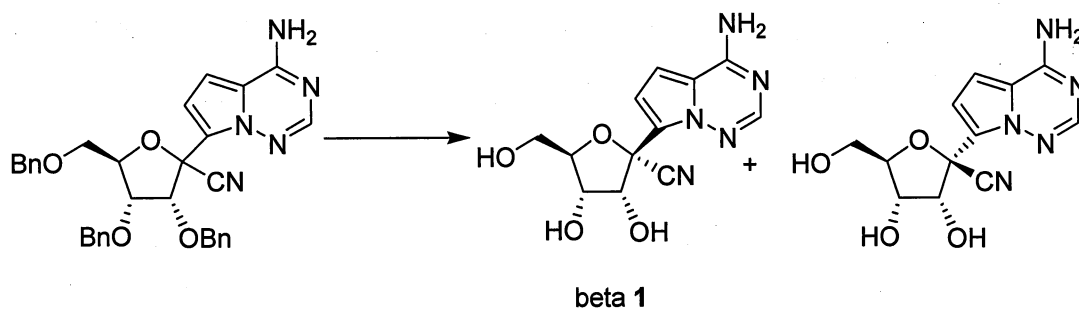
sản phẩm dưới dạng hỗn hợp gồm các anome theo tỷ lệ 1:1 (345mg, hiệu suất 26%).
LCMS m/z 553 [M+H].



Hydroxy nucleosid (1,1g, 2,0mmol) được hoà tan trong CH_2Cl_2 khan (40ml) và dung dịch này được làm lạnh trong khi khuấy đến 0°C trong N_2 (khí). TMS-CN (0,931 ml, 7mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy thêm 10 phút nữa. TMSOTf (1,63 ml, 9,0mmol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng này và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH_2Cl_2 (120ml) và dung dịch nước NaHCO_3 (120ml) được bổ sung vào để dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút nữa và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (150ml) và gom các phần chiết hữu cơ và làm khô trên MgSO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được hoà tan trong một lượng tối thiểu CH_2Cl_2 và cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien từ 0% đến 75% EtOAc và hexan để tạo ra tribenzyl xyano nucleosid dưới dạng hỗn hợp gồm các anome. (0,9g, 80%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 7,94 (s, 0,5H), 7,88 (s, 0,5H), 7,29-7,43 (m, 13H), 7,11-7,19 (m, 1H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,70u6,76 (m, 1H), 6,41 (bs, 2H), 5,10 (d, $J = 3,9$ Hz, 0,5H), 4,96 (d, $J = 5,1$ Hz, 0,5H), 4,31u4,85 (m, 7H), 4,09u4,18 (m, 2H), 3,61-3,90 (m, 2H).

LCMS m/z 562 [M+H].



Tribenzyl xyano nucleosid (70mg, 0,124mmol) được hoà tan trong CH_2Cl_2 khan (2ml) và làm lạnh đến -78°C trong N_2 (khí). Dung dịch chứa BCl_3 (1N trong CH_2Cl_2 ,

0,506ml, 0,506mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở -78°C . Khi phản ứng được xác nhận là kết thúc theo LC/MS, MeOH được bổ sung vào để dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký lỏng cao áp đảo pha C18, rửa giải trong thời gian 5 phút bằng H_2O (0,1% TFA), sau đó bằng MeCN trong H_2O (0,1% TFA) với gradien từ 0% đến 70% trong thời gian 35 phút, để rửa giải α -anome (20mg, 37%) và β -anome 1 (20mg, 37%).

(α -anome)

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,96 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 3,90 (dd, $J = 12,9, 2,4$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J = 13,2, 4,5$ Hz, 1H).

(β -anome).

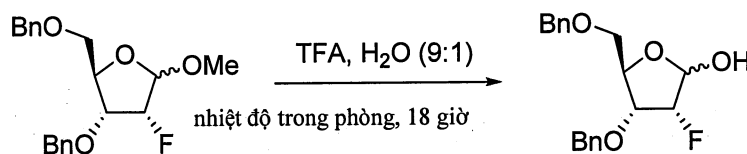
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,91 (s, 1H), 7,80-8,00 (br s, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 6,07 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,17 (br s, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,63 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,94 (br s, 1H), 3,48-3,64 (m, 2H).

LCMS m/z 292,2 $[\text{M}+\text{H}]$, 290,0 $[\text{M}-\text{H}]$. Tr= 0,35 phút.

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO), 156,0, 148,3, 124,3, 117,8, 117,0, 111,2, 101,3, 85,8, 79,0, 74,7, 70,5, 61,4.

HPLC Tr = 1,32 phút.

(2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3-fluoro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-carbonitril (Hợp chất có công thức 2)



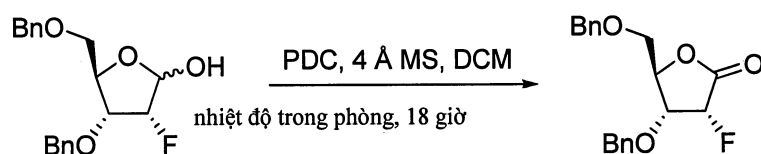
2-deoxy-2-fluoro-4,5-O,O-dibenzyl-D-arabinoza. 1'-Metoxy-2-deoxy-2-fluoro-4,5-O,O-dibenzyl-D-arabinoza (1,0g, 2,88mmol) trong TFA (13,5ml) được xử lý bằng H_2O (1,5ml) và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (100ml) và xử lý bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (50ml). Lốp hữu cơ được tách ra và rửa bằng NaCl (50ml), làm khô trên MgSO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel (80g SiO_2 , Cột Combiflash HP Gold) rửa giải bằng với gradien từ 0% đến 100% EtOAc trong hexan

để tạo ra 2-đeoxy-2-flo-4,5-*O,O*-đibenzyl-D-arabinoza (695mg, 72%) dưới dạng rắn màu trắng: $R_f = 0,52$ (25% EtOAc trong hexan).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (m, 10H), 5,35 (m, 1H), 4,68–4,29 (m, 7H), 3,70 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,50 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H).

^{19}F NMR (282,2 MHz, CDCl_3) δ -207 (m), -211 (m).

LCMS m/z 350 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]$.



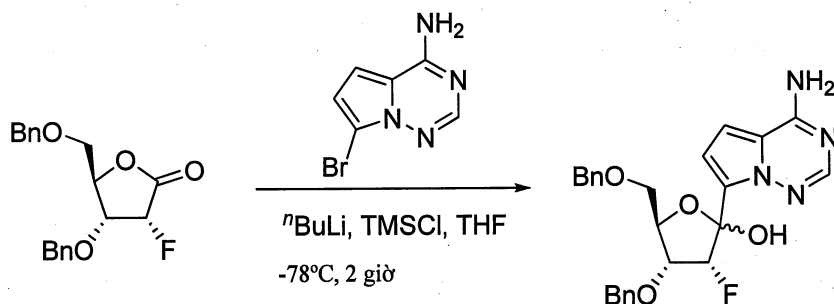
(3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-(benzyloxy)-5-(benzyloxymethyl)-3-fluorotetrahydrofuran-2(3*H*)-on. 2-đeoxy-2-flo-4, 5-*O,O*-đibenzyl-D-arabinoza (4,3g, 12,8mmol) được hoà tan trong CH_2Cl_2 (85ml) được xử lý bằng rây phân tử cỡ 4Å (10g) và pyridinium dicromat (14,4g, 38,3mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 24 giờ, và sau đó lọc qua đệm chứa Celite. Chất tách thu được được cô dưới áp suất thấp và phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel (120g SiO_2 cột HP Gold Combiflash), rửa giải bằng gradien từ 0% đến 100% EtOAc trong hexan để tạo ra (3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-(benzyloxy)-5-(benzyloxymethyl)-3-fluorotetrahydrofuran-2(3*H*)-on dưới dạng dầu trong suốt (3,5g, 83%): $R_f = 0,25$ (25% EtOAc trong hexan).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (m, 10H), 5,45 (dd, $J = 49, 5,7$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,52 (m, 4 H), 4,29 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,08 (dd, $J = 15,3, 10,2$ Hz, 2H).

^{19}F NMR (282,2 MHz, CDCl_3) δ -216.

LCMS m/z 348 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]$.

HPLC (gradien MeCN– H_2O 6% đến 98%, 0,05% chất cải biến TFA) $t_R = 5,29$ phút Phenomenex Synergi 4m Hydro-RP 80 A, 50 x 4,60mM, 4 micron; lưu tốc 2ml/phút



(3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopyrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-4-(benzyloxy)-5-(benzyloxymethyl)-3-fluorotetrahydrofuran-2-ol. 7-Bromopyrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-4-amin (68mg, 0,319mmol) trong THF (1,4ml) được xử lý bằng TMSCl (89ml,

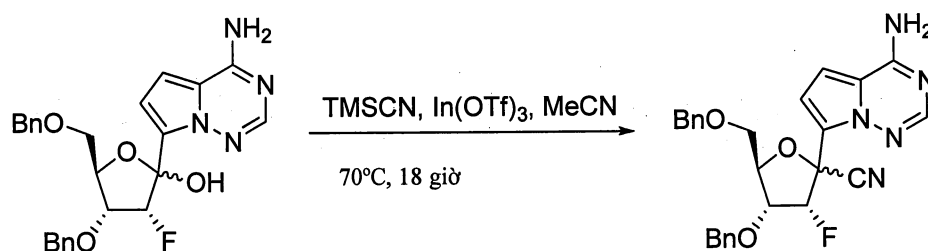
0,703mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C và xử lý bằng *n*BuLi (1,0M trong hexan, 1,09ml, 1,09mmol). Dung dịch thu được được khuấy trong thời gian 30 phút, và sau đó xử lý bằng cách nhỏ giọt (3*R*, 4*R*, 5*R*)-4-(benzyloxy)-5-(benzyloxymethyl)-3-floridihydrofuran-2(3*H*)-on (106mg, 0,319mmol) trong THF (1,4ml) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 30 phút, và sau đó AcOH (83ml, 1,44mmol) trong THF (1,0ml) được bổ sung vào để dừng phản ứng. Hỗn hợp này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (100ml) và rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà (50ml). Lốp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel (40g SiO_2 , cột HP Gold Combiflash), rửa giải bằng từ 0% đến 100% EtOAc trong hexan sau đó bằng gradien 0% đến 100% (20% MeOH trong EtOAc) trong EtOAc để tạo ra (3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopyrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-4-(benzyloxy)-5-(benzyloxymethyl)-3-flotetrahydrofuran-2-ol dưới dạng rắn màu trắng (68mg, 44%, hỗn hợp gồm các chất đồng phân α/β theo tỷ lệ 60/40). $R_f = 0,32$ (EtOAc).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,26 (m, 10H), 6,95 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,65 (m, 6H), 4,71 (m, 2H).

^{19}F NMR (282,2 MHz, CDCl_3) δ -211 (m).

LCMS m/z 465 $[\text{M}+\text{H}]$.

HPLC (gradien MeCN- H_2O 6% đến 98%, 0,05% chất cải biến TFA) $t_R = 4,37$ phút (chất đồng phân α), 4,54 phút (chất đồng phân β).



(3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopyrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-4-(benzyloxy)-5-(benzyloxymethyl)-3-flotetrahydrofuran-2-carbonitril: (3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopyrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-4-(benzyloxy)-5-(benzyloxymethyl)-3-

flotetrahydrofuran-2-ol (195mg, 0,42mmol) được hoà tan trong MeCN (1,4ml) được xử lý bằng TMS-CN (336ml, 2,52mmol) và $\text{In}(\text{OTf})_3$ (708mg, 1,26mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 18 giờ, và sau đó được làm lạnh

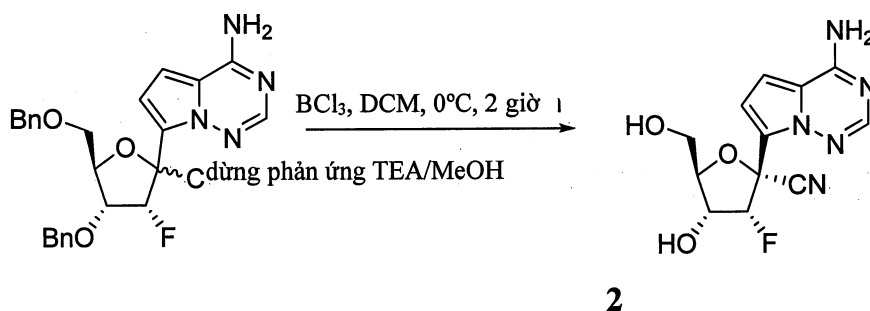
đến 0°C. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch NaHCO₃ bão hoà (20 giọt), sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (100ml) và H₂O (50ml). Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng dung dịch NaCl bão hoà (50ml), làm khô trên MgSO₄, lọc và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel (40g SiO₂, cột HP Gold Combiflash), rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan để tạo ra (3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopyrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-4-(benzyloxy)-5-(benzyloxymetyl)-3-flotetrahydrofuran-2-carbonitril dưới dạng rắn màu trắng (110mg, 55%, hỗn hợp gồm các chất đồng phân α/β theo tỷ lệ 60/40). Dữ liệu của cả hai chất đồng phân: R_f = 0,53 (EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,30 (m, 10H), 7,00 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 52, 3,3 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 53, 4,5 Hz, 1H), 4,71 (m, 7H), 3,87 (m, 2H), 3,72 (m, 2H).

¹⁹F NMR (282,2 MHz, CDCl₃) δ -196 (m), -203 (m).

LCMS m/z 474 [M+H].

HPLC (gradient MeCN-H₂O 6% đến 98%, 0,05% chất cải biến TFA) t_R = 4,98 phút



(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopyrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-3-fluoro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-carbonitril (2) (3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopyrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-4-(benzyloxy)-5-(benzyloxymetyl)-3-flotetrahydrofuran-2-carbonitril (110mg, 0,23mmol) được hoà tan trong CH₂Cl₂ (1,5ml) và làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng BCl₃ (1,0M trong CH₂Cl₂, 766ml, 0,77mmol) và khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C và xử lý bằng Et₃N (340ml, 2,44mmol), tiếp theo là MeOH (2ml) trước khi được để cho ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất thấp, và sau đó được làm bay hơi đồng thời với MeOH (3 x 5ml). Sau đó, phần cặn được tạo huyền phù trong H₂O (5ml) và xử lý bằng NaHCO₃ (1g). Dung dịch thu được được khuấy trong thời gian 10 phút, và sau đó cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được lọc

và rửa bằng MeOH (3 x 10ml) trên bộ lọc thủy tinh xốp (thô) và chất rửa giải thu được được cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua HPLC đảo pha (gradient MeCN trong H₂O 6% đến 98% với 0,05% chất cải biến TFA) để tạo ra (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2-(4-aminopyrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-3-fluoro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-carbonitril có công thức 2 dưới dạng rắn màu trắng (16,8mg, 25%) và chất đồng phân α .

Dữ liệu của chất đồng phân β : R_f = 0,13 (10% MeOH trong EtOAc).

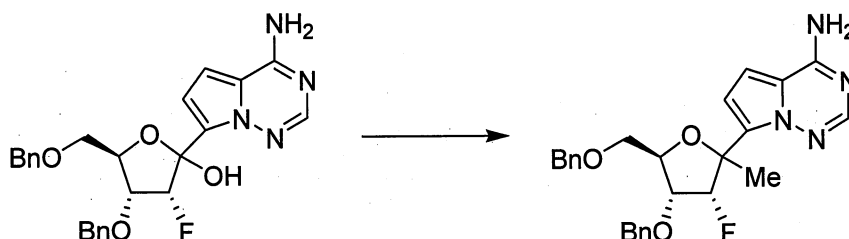
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 5,3, 3,3 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,99 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

¹⁹F NMR (282,2 MHz, CDCl₃) δ -197 (m).

LCMS m/z 294 [M+H].

HPLC (gradient MeCN-H₂O 2% đến 98%, 0,05% chất cải biến TFA) t_R = 1,49 phút

(2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-5-(4-aminopyrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)-5-methyltetrahydrofuran-3-ol (Hợp chất có công thức 3)



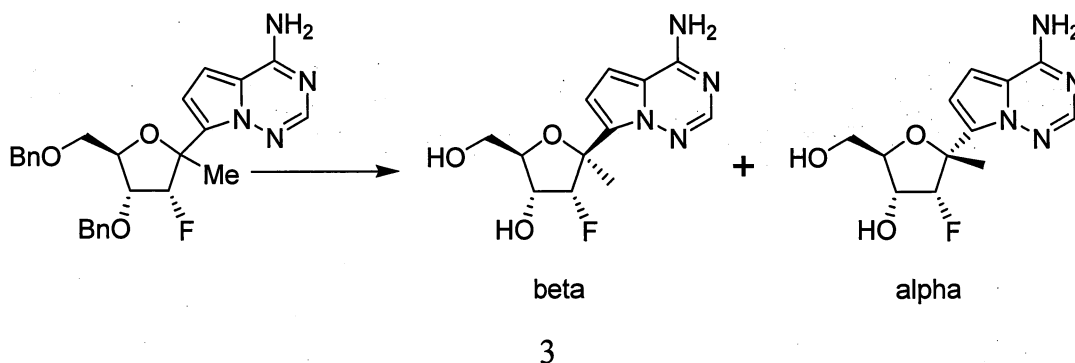
Nucleosid ban đầu (điều chế được như được mô tả trong quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức 2) (0,355g, 0,765mmol) được hoà tan trong THF khan (35ml) và làm lạnh đến 0°C trong khi khuấy trong N₂ (khí). Dung dịch chứa methyl magie clorua (2ml, 6mmol) (3N trong THF) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm. Axit axetic (7mmol) được bổ sung vào để dừng phản ứng, và sau đó các dung môi được loại bỏ bằng cách quay dưới áp suất thấp. Phần cặn được hòa tan lại trong CH₂Cl₂ và dung dịch này được cho qua nút chứa silicagel để tách sản phẩm (0,355g) dưới dạng hỗn hợp thô. LC/MS (m/z : 480, M⁺). Chất thô thu được được hoà tan trong CH₂Cl₂ khan (20ml) và đặt trong N₂ (khí). Dung dịch này được khuấy và xử lý bằng axit metansulfonic (0,2ml, 2,74mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ phòng, và sau đó được tôi bằng cách bổ sung Et₃N (3,5mmol) vào. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất thấp và phần cặn được cho

qua sắc ký trên silicagel để tạo ra nucleosid được thể methyl (0,174g, 0,377mmol, hiệu suất 44%) dưới dạng hỗn hợp lần lượt gồm beta-anome và alpha-anome theo tỷ lệ 4:1.

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) anome chính δ 7,87 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 10 H), 6,77 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,23 (br s, 2H), 5,53 (dd, J = 5,5, 3,3 Hz, 1H), 4,42-4,75 (m, 4H), 4,19-4,26 (m, 1H), 3,65-4,00 (m, 3H), 1,74 (d, J = 3,9 Hz, 3H).

¹⁹F NMR (282,2 MHz, CD₃CN) anome chính δ -207 (m, 1F)

LCMS m/z 463 [M+H].



Nucleosid được benzyl hóa (0,134g, 0,290mmol), chất xúc tác Degussa (0,268g) và AcOH (30ml) được trộn với nhau. Môi trường phản ứng được nạp H₂ (khí) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và hỗn hợp này được cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được hoà tan trong một lượng tối thiểu H₂O và cho qua HPLC đảo pha (cột RP C¹⁸ hydro) để tách β-anome có công thức 3 (0,086g, 0,217mmol, hiệu suất 57%).

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7,87 (s, 1H), 7,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 54, 3,6 Hz, 1H), 3,97-4,10 (m, 2H), 3,81 (dd, J = 12,6, 2,1 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 12,6, 4,8 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 4,2 Hz, 3H).

 ^{19}F NMR (282,2 MHz, CD_3CN) δ -207 (m, 1F).

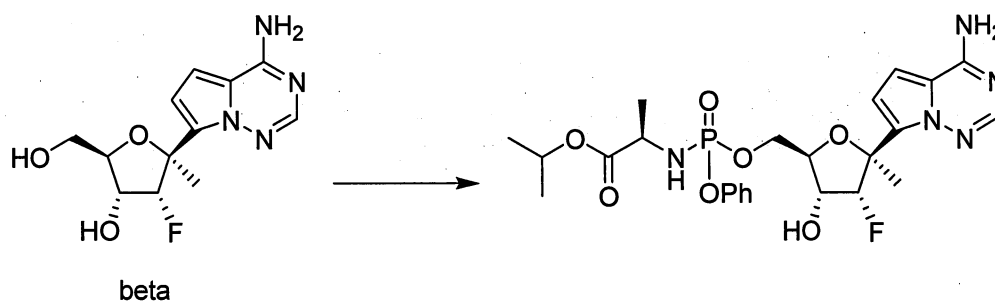
Một lượng nhỏ alpha anome được xác định tính chất như sau.

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7,86 (s, 1H), 7,26 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 54, 3,9 Hz, 1H), 4,39 (ddd, J = 26,1, 9,9, 3,6 Hz, 2H), 4,00 - 4,05 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 12,3, 2,1 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 12,6, 4,8, 1H), 1,56 (s, 3H).

¹⁹F NMR (282,2 MHz, CD₃CN) δ -198 (dd, J = 54, 26 Hz, 1F).

(2R)-isopropyl 2-((((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-(phenoxy)-

phosphorylamino)propanoat (Hợp chất có công thức 4)



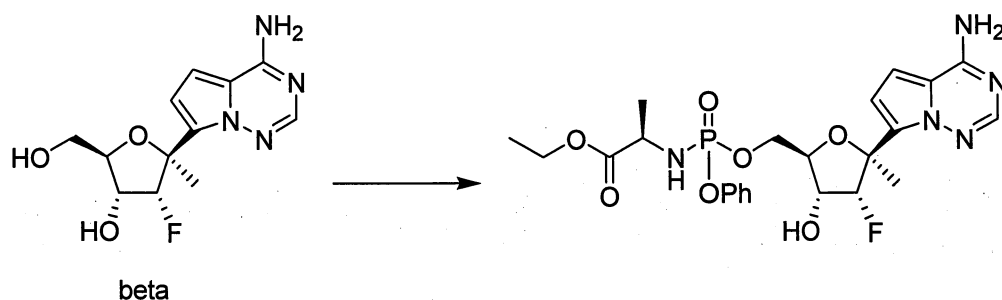
4

Nucleosid có công thức 3 (0,011g, 0,04mmol) được hoà tan trong trimethylphosphat (2ml) và làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển N₂ (khí) và 1-metylimidazol(0,320ml, 5mmol), tiếp theo là alaninylmonoisopropyl, monophenol phosphorcloridat có công thức C (0,240ml, 4,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở 0°C, và sau đó được để cho ấm dần đến nhiệt độ trong phòng trong khi theo dõi theo LC/MS. Khi phản ứng được xác nhận là hoàn thành theo LCMS, hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng H₂O (5ml), và sau đó cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được hoà tan trong CH₂Cl₂ và cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien 0% đến 100% EtOAc trong hexan. Các phân đoạn sản phẩm được gom và cô. Phần cặn được cho qua HPLC điều chế để tạo ra tiền dược chất alanin isopropyl monoamidat có công thức 4 dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân (4,7mg, 0,003mmol, 6%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 7,87 (s, 1H), 7,17-7,44 (m, 5 H), 6,71-6,83 (m, 2H), 6,14 (br, s, 2H), 5,38 (dd, J = 56, 3,3 Hz, 1H), 4,92-5,01 (m, 1H), 3,86-4,46 (m, 6H), 3,58 (m, 1H), 1,73 (m, 3H), 1,18-1,34 (m, 9H)

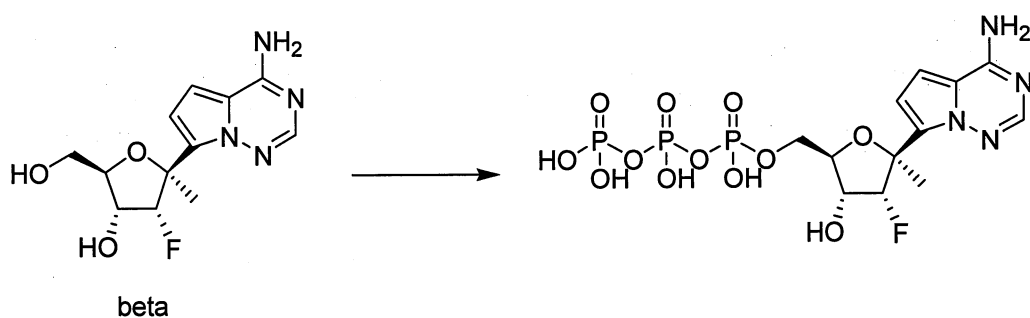
LCMS *m/z* 552 [M+H].

(2R)-ethyl 2-(((2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphorylamino)propanoat (Hợp chất có công thức 5)



Nucleosid có công thức 3 (0,026g, 0,092mmol) được hoà tan trong trimethylphosphat (2ml) và làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong N₂ (khí) và 1-metylimidazol (0,062ml, 0,763mmol), tiếp theo là cloridat có công thức A (0,160g, 0,552mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở 0°C, và sau đó được để cho ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. H₂O (5ml) được bổ sung vào để dừng phản ứng, và sau đó hỗn hợp này được cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được hoà tan trong CH₂Cl₂ và cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 100% EtOAc trong hexan. Các phân đoạn sản phẩm được gom và cô. Sản phẩm thô thu được được rửa giải bằng cách sử dụng 0 đến 100 phần trăm EtOAc trong hexan. Sản phẩm thô được gom và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua HPLC điều chế để tạo ra hợp chất có công thức 5 (2,0mg, hiệu suất 4%).
LCMS *m/z* 538 [M+H].

((2R, 3R, 4R, 5S)-5-(4-aminopyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)methyl tetrahydro triphosphat (Hợp chất có công thức 6)



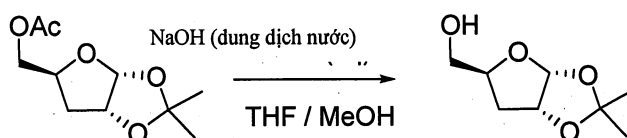
Nucleosid có công thức 3 (0,022g, 0,056mmol) được hoà tan trong trimethylphosphat (1ml) và khuấy trong N₂ (khí). Oxyclorea phosphor (0,067 ml, 0,73mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Việc theo dõi bằng cột trao đổi ion phân tích xác định được thời điểm tại đó > 80 phần trăm monophosphat được tạo ra. Dung dịch chứa tributylamin (0,44ml, 1,85mmol) và

triethylamoni pyrophosphat (0,327g, 0,72mmol) đã hoà tan trong DMF khan (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 20 phút, và sau đó được tôi bằng cách bổ sung dung dịch triethylamoni bicacbonat 1N trong H₂O (5ml) vào. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất thấp và phần cặn được hòa tan lại trong H₂O. Dung dịch này được cho qua sắc ký trao đổi ion để tạo ra sản phẩm có công thức 6 nêu ở đề mục này (1,7mg, hiệu suất 6%).

LCMS m/z 521 [M-H]. Tr = 0,41

HPLC trao đổi ion TR = 9,40 phút

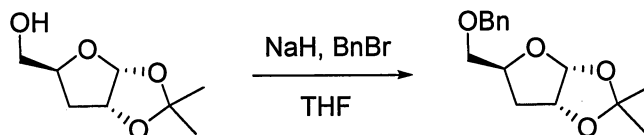
(2R,3R,5S)-2-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydrofuran-2-carbonitril (Hợp chất có công thức 7)



((3 α R,5S,6 α R)-2,2-đimetyl-tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]đioxol-5-yl)metanol

Axetat (1,2g, 5,5mmol) (J. Org. Chem. 1985, 50, 3547, De Bernardo et al) được hoà tan trong hỗn hợp gồm MeOH và THF theo tỷ lệ 1:1 (10ml). Dung dịch NaOH 1N (nước) (10ml) được bổ sung vào cho đến khi độ pH bằng 13. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ, và sau đó được trung hoà đến độ pH trong khoảng 8 đến 9 bằng cách bổ sung AcOH vào. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (10 x 30mL) và gom các phần chiết hữu cơ và làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong hexan để tạo ra sản phẩm mong muốn (866mg, 90%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,84 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,93-3,54 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

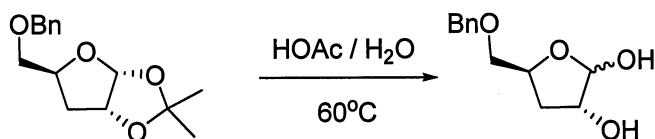


(3 α R,5S,6 α R)-5-(benzyloxymetyl)-2,2-đimetyl-tetrahydrofuro[2,3-d][1,3]đioxol.

Natri hyđrua (188mg, 7,46mmol) được hoà tan trong THF khan (5ml) và khuấy trong N₂ (khí) ở nhiệt độ trong phòng. Rượu (866mg, 4,97mmol) được hoà tan trong THF khan (3ml), và sau đó được bổ sung từng phần trong thời gian 5 phút vào hỗn hợp natri hyđrua này. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 20 phút, và sau đó benzyloxy

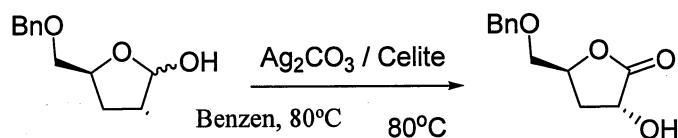
bromua (892 μ l, 7,46mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ, và sau đó rót vào hỗn hợp gồm dung dịch nước đá lạnh nước NaHCO₃ và EtOAc (30ml). Lớp hữu cơ được tách ra, và sau đó lớp nước được chiết lại bằng EtOAc (30ml). Gôm các phần chiết hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong hexan để tạo ra sản phẩm benzyl ete (912mg, 69%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,27 (m, 5H), 5,86 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,69-3,53 (m, 2H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).



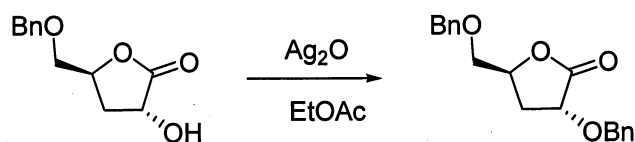
(3R,5S)-5-(benzyloxymetyl)-tetrahydrofuran-2,3-di-ol. Benzyl ete (910mg, 3,44mmol) được hoà tan trong hỗn hợp gồm AcOH và H₂O theo tỷ lệ 1:1 (20ml) và khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 7 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất thấp và phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong hexan để tạo ra sản phẩm diol (705mg, 91%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,27 (m, 5H), 5,40 (d, J = 3,9 Hz, 0,5H), 5,17 (s, 0,5H), 4,67-4,56 (m, 3H), 4,33 (m, 0,5H), 4,24 (d, J = 4,8 Hz, 0,5H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,56-3,42 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,08-1,89 (m, 2H).



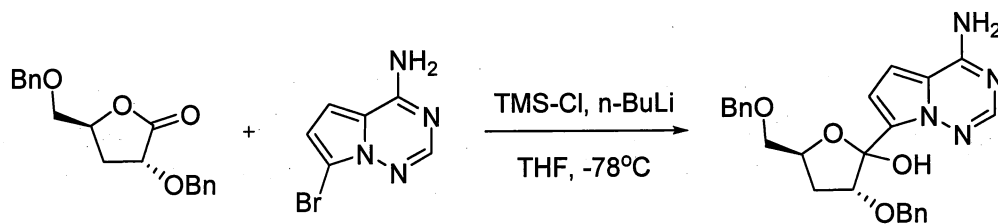
(3R,5S)-5-(benzyloxymetyl)-3-hydroxy-dihydrofuran-2(3H)-on. Diol (705mg, 3,14mmol) được hoà tan trong benzen (30ml) và xử lý bằng hỗn hợp bạc cacbonat celite (3,46g, 6,28mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong N₂ (khí) trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong hexan để tạo ra sản phẩm lacton (600mg, 86%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,27 (m, 5H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 3,74-3,54 (m, 2H), 2,61-2,35 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 1H).



(3R, 5S)-3-(benzyloxy)-5-(benzyloxymethyl)-đihydrofuran-2(3H)-on. Lacton (600mg, 2,7mmol) được hoà tan trong EtOAc (30mL) và xử lý bằng bạc oxit (626mg, 2,7mmol), tiếp theo là benzyl bromua (387 μ l, 3,24mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong N₂ (khí) trong thời gian 8 giờ. Sau đó, thêm một lượng bạc oxit (300mg) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 16 giờ. Thêm một lượng benzyl bromua (50 μ l) và bạc oxit (150mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 8 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được để cho nguội, lọc, và sau đó cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc trong hexan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này (742mg, 88%).

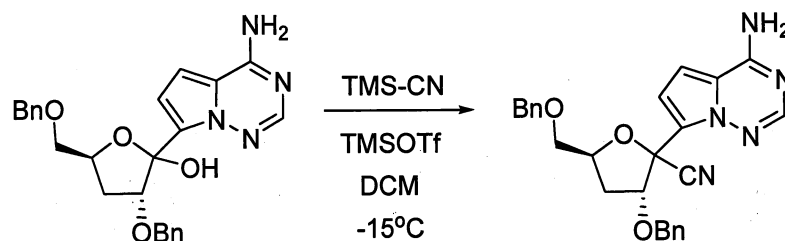
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,27 (m, 10H), 4,99 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,39 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,72-3,51 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 2H).



(3R,5S)-2-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3-(benzyloxy)-5-(benzyloxymethyl)-tetrahydrofuran-2-ol. 7-bromopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amin (607mg, 2,85mmol) được hoà tan trong THF khan (10ml) và khuấy trong Ar (khí) ở nhiệt độ trong phòng. TMSCl (1,1ml, 8,55mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất thấp, và sau đó được sấy khô trong chân không cao. Phần cặn được tạo huyền phù trong THF (20ml) và khuấy trong Ar (khí) ở -78°C. Dung dịch chứa 2,5M n-BuLi trong hexan (2,28ml, 5,7mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong thời gian 10 phút và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 60 phút. Lacton (742mg, 2,37mmol) đã được hoà tan trong THF khan (7ml) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ, và sau đó tôi bằng AcOH cho đến độ pH trong khoảng 5 đến 6. Hỗn hợp này được để cho ấm dần đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó pha loãng bằng EtOAc. Dung dịch này được rửa bằng

dung dịch NaHCO_3 bão hoà, dung dịch NaCl bão hoà, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 80% EtOAc trong hexan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này (250mg, 24%).

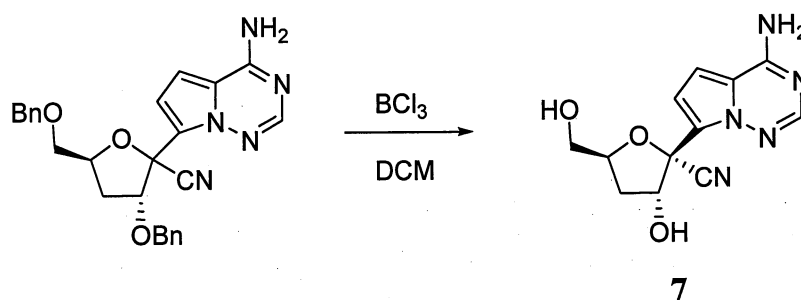
LCMS m/z 447,2 $[\text{M}+\text{H}]$, 445,1 $[\text{M}-\text{H}]$.



(3R,5S)-2-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3-(benzyloxy)-5-

(benzyloxymethyl)-tetrahydrofuran-2-carbonitril. Rượu (250mg, 0,56mmol) được hoà tan trong CH_2Cl_2 khan (10ml) và khuấy trong Ar (khí) ở nhiệt độ -15°C . TMSCN (448 μl , 3,36mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút. TMSOTf (466 μl , 2,58mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào trong thời gian 10 phút và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 90 phút ở nhiệt độ -15°C . Thêm một lượng TMSCN (224 μl , 3 đương lượng) và TMSOTf (202 μl , 2 đương lượng) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy trong thời gian 5 giờ. Dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà được bổ sung vào để dừng phản ứng và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút. Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà, dung dịch NaCl bão hoà, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 70% EtOAc trong hexan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này (150mg, 59%).

LCMS m/z 456,3 $[\text{M}+\text{H}]$, 454,1 $[\text{M}-\text{H}]$.



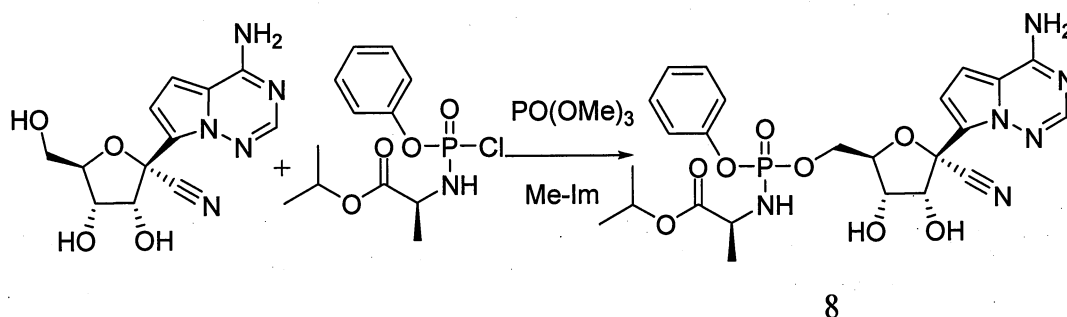
(2R,3R,5S)-2-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-tetrahydrofuran-2-carbonitril (7). Benzyl ete (150mg, 0,329mmol) được hoà tan trong CH_2Cl_2 khan (2ml) và hỗn hợp này được khuấy trong Ar (khí) ở nhiệt độ -20°C . Dung dịch BCl_3 1M trong CH_2Cl_2 (724 μl , 0,724mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào và hỗn

hợp thu được được khuấy trong thời gian 2 giờ. Thêm một lượng BCl_3 1M trong CH_2Cl_2 (724 μl , 0,724mmol) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C và xử lý từ từ bằng hỗn hợp gồm Et_3N và MeOH theo tỷ lệ 2:1 (3ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút, và sau đó xử lý bằng MeOH (10ml). Hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm dần đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được hoà tan trong MeOH và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn lại được hoà tan trong MeOH và xử lý bằng NaHCO_3 rắn. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5 phút, và sau đó chất rắn này được loại bỏ bằng cách lọc. Dung dịch này được cô dưới áp suất thấp và cho qua HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn có công thức 7 (10mg, 11%).

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,71 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,91 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,67-3,47 (m, 2H), 2,18 (m, 2H).

LCMS m/z 276,1 $[\text{M}+\text{H}]$, 274,0 $[\text{M}-\text{H}]$.

(2S)-isopropyl 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-xyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)-phosphorylamino)propanoat (Hợp chất có công thức 8)



Nucleosid có công thức 1 (45mg, 0,15mmol) được hoà tan trong trimetyl phosphat khan (0,5ml) và dung dịch này được khuấy trong N_2 (khí) ở 0°C . Metyl imidazol (36 μl , 0,45mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Clophosphoramidat có công thức C (69mg, 0,225mmol) được hoà tan trong THF khan (0,25ml) và bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp nucleosid này. Khi phản ứng được xác nhận là hoàn thành theo LCMS, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà, dung dịch NaCl bão hoà, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 5% MeOH trong CH_2Cl_2 , tiếp theo là HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm (20,9mg,

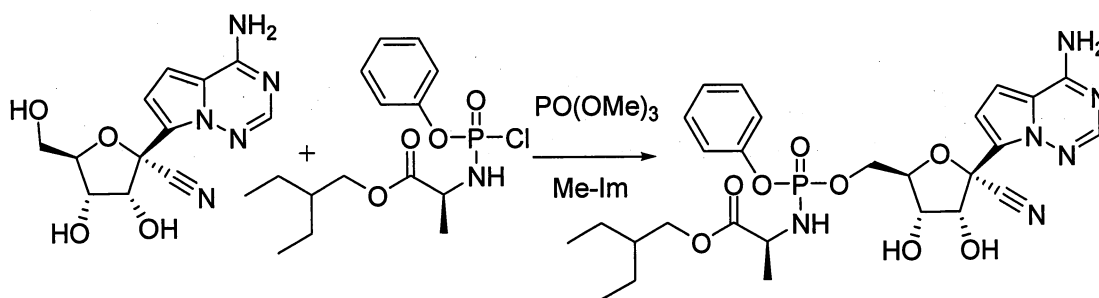
25%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (m, 1H), 7,31-6,97 (m, 7H), 4,94 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,43 (m, 3H), 4,20 (m, 1H), 3,80 (d, 1H), 1,30-1,18 (m, 9H);

^{31}P NMR (121,4 MHz, CD_3OD) δ 3,8.

LCMS m/z 561,0 $[\text{M}+\text{H}]$, 559,0 $[\text{M}-\text{H}]$.

(2S)-2-ethylbutyl 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-xyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(phenoxy)phosphorylamino)propanoat (Hợp chất 9)



9

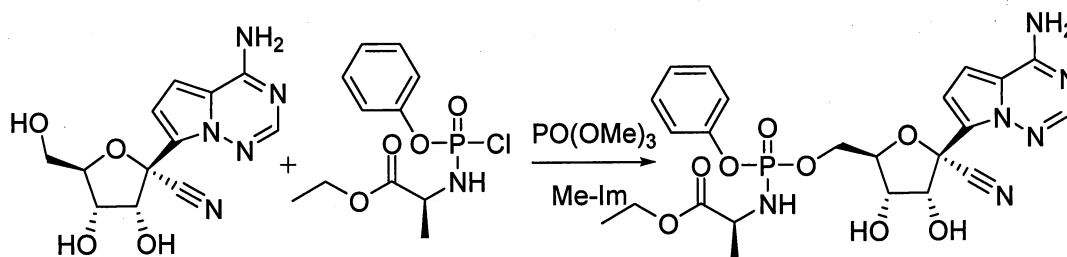
Được điều chế từ Hợp chất có công thức 1 và cloridat có công thức B theo phương pháp điều chế hợp chất có công thức 8.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (m, 1H), 7,31-7,16 (m, 5H), 6,92-6,89 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,50-3,80 (m, 7H), 1,45-1,24 (m, 8H), 0,95-0,84 (m, 6H).

^{31}P NMR (121,4 MHz, CD_3OD) δ 3,7.

LCMS m/z 603,1 $[\text{M}+\text{H}]$, 601,0 $[\text{M}-\text{H}]$.

(2S)-etyl 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-xyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(phenoxy)phosphorylamino)propanoat (Hợp chất có công thức 10)



10

Được điều chế từ Hợp chất có công thức 1 và cloridat có công thức A bằng cách

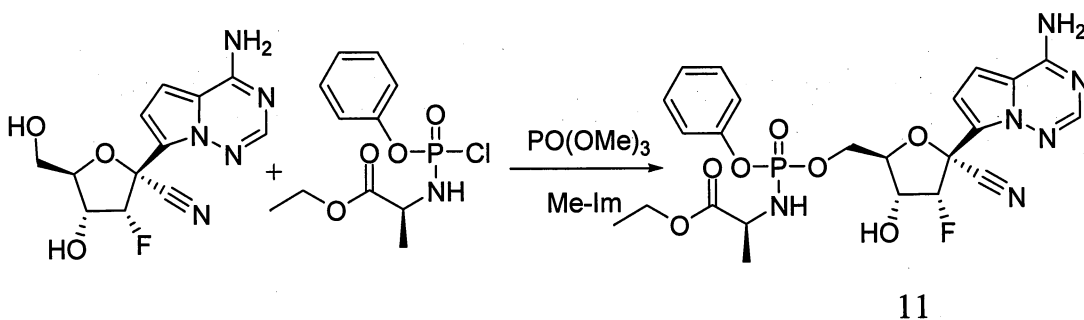
áp dụng phương pháp điều chế hợp chất có công thức 8.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (m, 1H), 7,32-6,97 (m, 7H), 4,78 (m, 1H), 4,43-4,08 (m, 6H), 3,83 (m, 1H), 1,31-1,18 (m, 6H).

^{31}P NMR (121,4 MHz, CD_3OD) δ 3,7.

LCMS m/z 547,0 $[\text{M}+\text{H}]$, 545,0 $[\text{M}-\text{H}]$.

(2S)-etyl 2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-xyano-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)(phenoxy)phosphorylamino)propanoat
(Hợp chất có công thức 11)



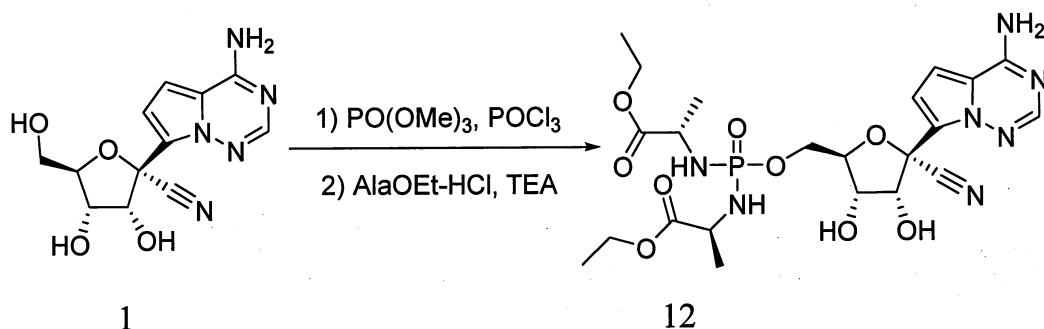
Hợp chất có công thức 11 được điều chế từ Hợp chất có công thức 2 và cloridat có công thức A bằng cách áp dụng phương pháp điều chế hợp chất có công thức 8.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (m, 1H), 7,33-7,16 (m, 5H), 6,98-6,90 (m, 2H), 5,59 (m, 1H), 4,50-4,15 (m, 4H), 4,12-3,90 (m, 3H), 1,33-1,18 (m, 6H).

^{31}P NMR (121,4 MHz, CD_3OD) δ 3,8.

LCMS m/z 549,0 $[\text{M}+\text{H}]$, 547,1 $[\text{M}-\text{H}]$.

(2S,2'S)-đietyl 2,2'-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-xyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)phosphoryl)bis(azanediyl)đipropanoat (Hợp chất có công thức 12)



Nucleosid có công thức 1 (14,6mg, 0,05mmol) được hoà tan trong trimetyl

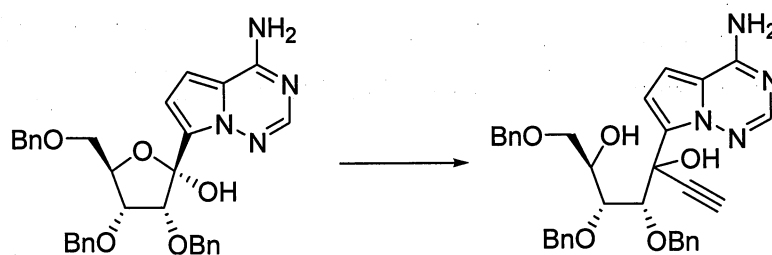
phosphat khan (0,5ml) và khuấy trong N₂ (khí) ở nhiệt độ trong phòng. POCl₃ (9,2μl, 0,1mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 60 phút. Clorua của alanin etyl este (61mg, 0,4mmol), và sau đó là Et₃N (70μl, 0,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 15 phút, và sau đó thêm một lượng Et₃N (70μl, 0,5mmol) được bổ sung vào để tạo ra dung dịch có độ pH trong khoảng 9 đến 10. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ, và sau đó pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà, tiếp theo là dung dịch nước NaCl bão hoà. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua HPLC điều chế (cột C₁₈) để tạo ra sản phẩm có công thức 12 (5,5mg, 16%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 7H), 3,83 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 12H).

³¹P NMR (121,4 MHz, CD₃OD) δ 13,8.

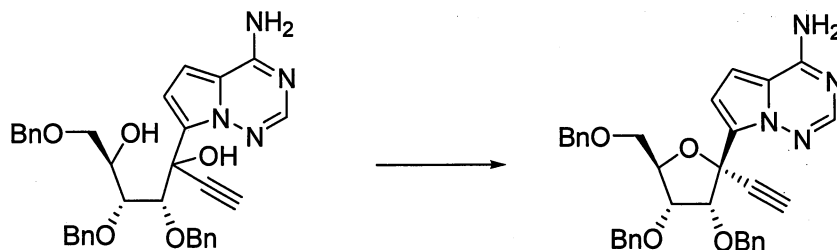
LCMS *m/z* 570,0 [M+H], 568,0 [M-H].

(2S,3R,4S,5R)-2-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-etylnyl-5-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3,4-diol (Hợp chất có công thức 13)



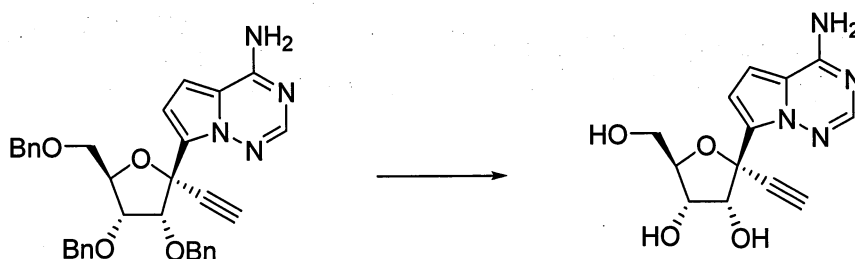
Rượu chứa nucleosid (0,6g, 1,08mmol) (điều chế được như được mô tả trong quy trình tổng hợp Hợp chất có công thức 1) được hoà tan trong THF khan (8mL) và đặt trong N₂ (khí). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy và làm lạnh đến 0°C, và sau đó xử lý bằng dung dịch etynyl magie bromua 0,5N trong THF (17,2ml, 17,2mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. AcOH (1,5ml) được bổ sung vào để dừng phản ứng. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất thấp và phần cặn được hòa tan lại trong CH₂Cl₂. Dung dịch này được cho qua nút silcagel, rửa giải bằng 0 đến 80% EtOAc trong Hexan để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp thô.

LCMS m/z 579 [M+H].



Rượu etynylic thô (0,624g, 1,08mmol) được hoà tan trong CH_2Cl_2 khan (10ml) và đặt trong N_2 (khí). Hỗn hợp này được khuấy và axit sulfonic (0,2ml, 2,74mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng được xác nhận là hoàn thành theo LCMS, Et_3N (0,56ml) được bổ sung vào để dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất thấp và phân cận được cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 75% EtOAc trong Hexan để tạo ra etynyl nucleosid dưới dạng hỗn hợp gồm các anome (0,200g, 33% qua 2 bước).

LCMS m/z 561 [M+H].



13

Tribenzyl nucleosid (0,650g, 1,16mmol) được hoà tan trong CH_2Cl_2 khan (30ml) và làm lạnh đến -78°C trong môi trường N_2 (khí). Dung dịch chứa bo tribromua (1N trong CH_2Cl_2 , 5,5ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở -78°C . Dung dịch chứa MeOH (10ml) và pyridin (2ml) được bổ sung vào để dừng phản ứng và hỗn hợp này được để cho tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất thấp và cho qua HPLC điều chế để tạo ra α -anome (20mg) và β -anome có công thức 13 (110mg)

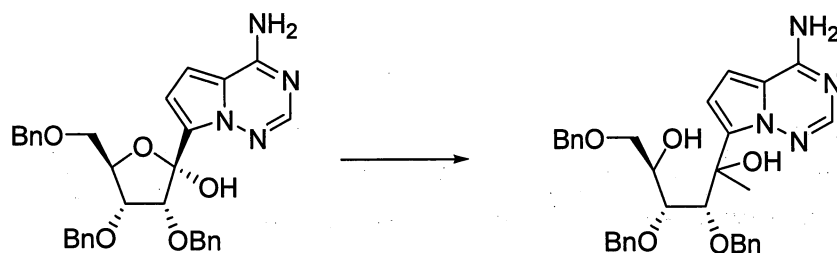
(β -anome) ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,81 (s, 1H), 7,76 (br s, 2H), 6,80-6,85 (m, 2H), 5,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 7,2, 4,8$ Hz, 1H), 4,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,95-3,99 (m, 1H), 3,85-3,91 (dd, $J = 11,4, 5,7$ Hz, 1H), 3,61-3,67 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,52 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H).

(α -anome) ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,80 (s, 1H), 7,59 (bs, 2H), 6,80 (d, $J = 4,5$

Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,74 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,58 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,48 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H)

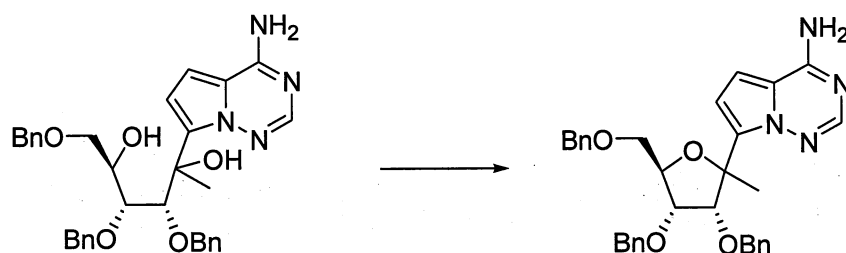
LCMS m/z 291 $[M+H]$.

(2R,3R,4R)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-1,3,4-tris(benzyloxy)hexan-2,5-diol (Hợp chất có công thức 14)



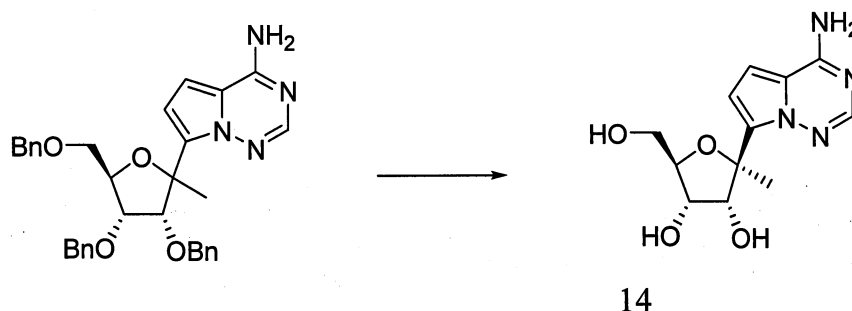
Rượu tribenzylic từ quy trình tổng hợp hợp chất có công thức 1 (0,250g, 0,453mmol) được hoà tan trong THF khan (25ml) và khuấy trong N_2 (khí). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến $0^\circ C$, và sau đó dung dịch chứa metyl magie clorua 3,0N trong THF (1,2ml, 3,62mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Axit axetic (1,5ml) được bổ sung vào để dừng phản ứng, và sau đó hỗn hợp này được cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được hòa tan lại trong CH_2Cl_2 và cho qua nút silcagel, rửa giải bằng 0% đến 80% EtOAc trong hexan. Sau đó, sản phẩm thô thu được (0,452g) được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LCMS m/z 569 $[M+H]$.



Metyl nucleosid thô (0,452g, 0,796mmol) được hoà tan trong CH_2Cl_2 khan (20ml) và khuấy trong N_2 (khí). Axit metansulfonic (0,2ml, 2,78mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Et_3N (0,56ml) được bổ sung vào để dừng phản ứng, và sau đó hỗn hợp này được cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng 0% đến 75% EtOAc trong Hexan để tạo ra sản phẩm dưới dạng hỗn hợp gồm các anome (0,20g, 46% sau 2 bước).

LCMS m/z 551 [M+H].



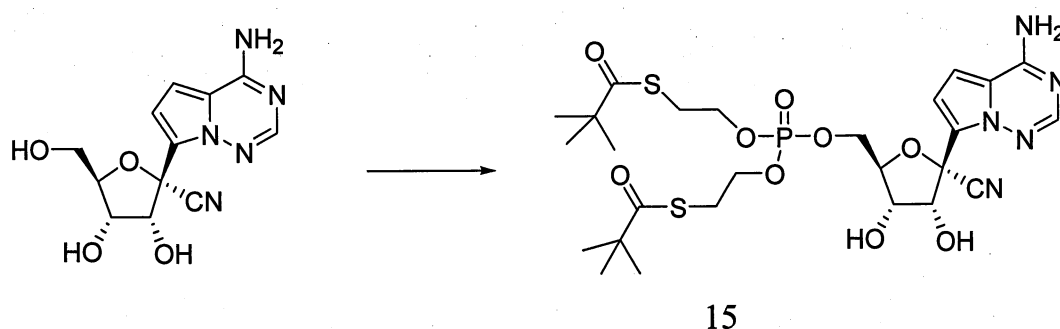
Tribenzyl nucleosid (0,20g, 0,364mmol) được hoà tan trong AcOH (30ml) và được nạp Pd/C (Degussa) (400mg). Hỗn hợp được sục N₂ (khí) ba lần trong khi khuấy, và sau đó H₂ (khí) được đưa vào, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong H₂ (khí) trong thời gian 2 giờ, và sau đó chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc. Dung dịch này được cô dưới áp suất thấp và phần cặn này được hòa tan lại trong H₂O. Dung dịch này được cho qua HPLC điều chế trong điều kiện trung tính để tạo ra α -anome và β -anome có công thức 14 với hiệu suất 81%.

(α -anome) ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7,81 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 3,88-4,95 (m, 1H), 3,58-3,86 (dd, 2H), 1,50 (s, 3H).

(β -anome) ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7,91 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,00-4,09 (m, 2H), 3,63-3,82 (dd, 2H), 1,67 (s, 3H).

LCMS m/z 281 [M+H].

S,S'-2,2'-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-xyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)metoxy)phosphoryl)bis(oxy)bis(etan-2,1-diyl) bis(2,2-dimethylpropanthioat) (Hợp chất có công thức 15)



Nucleosid có công thức 1 (0,028g, 0,096mmol) được hoà tan trong trimethylphosphat (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong N₂ (khí), và sau đó xử lý bằng 1H-tetrazol (0,021g, 0,29mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến

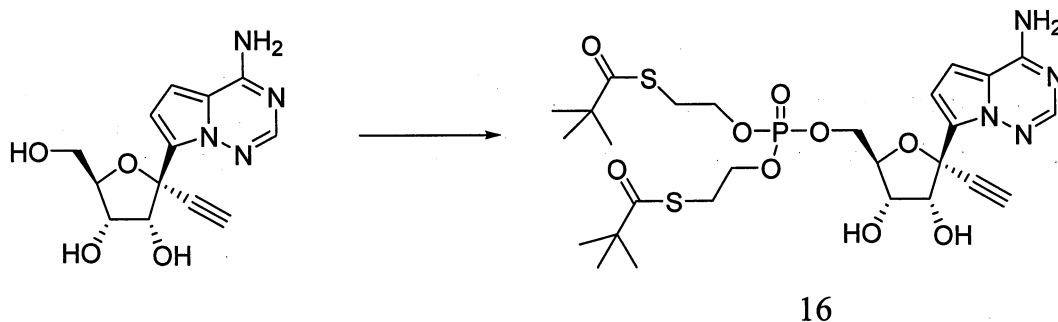
0°C và phosphan (Nucleoside Nucleotid, Nucleic acids; 14; 3-5; 1995; 763 – 766. Lefebvre, Isabelle; Pompon, Alain; Perigaud, Christian; Girardet, Jean-Luc; Gosselin, Gilles; et al.) (87mg, 0,192mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ, và sau đó tôi bằng dung dịch hydro peroxit 30% (0,120ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó xử lý bằng dung dịch nước natri thiosulfat bão hoà (1ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút, và sau đó cô dưới áp suất thấp. Phần cặn được cho qua HPLC điều chế để tách sản phẩm nêu ở đề mục này có công thức 15.

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 7,98 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,44 (bs, 2H), 4,82 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,80 (bs, 1H), 3,11 (m, 4H), 1,24 (s, 9H).

^{31}P NMR (121,4 MHz, CD_3CN) δ -1,85 (s).

LCMS m/z 661 $[\text{M}+\text{H}]$.

S,S'-2,2'-((((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-etynyl-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)phosphoryl)bis(oxy)bis(etan-2,1-diyl) bis(2,2-dimethylpropanthioat) (Hợp chất có công thức 16)



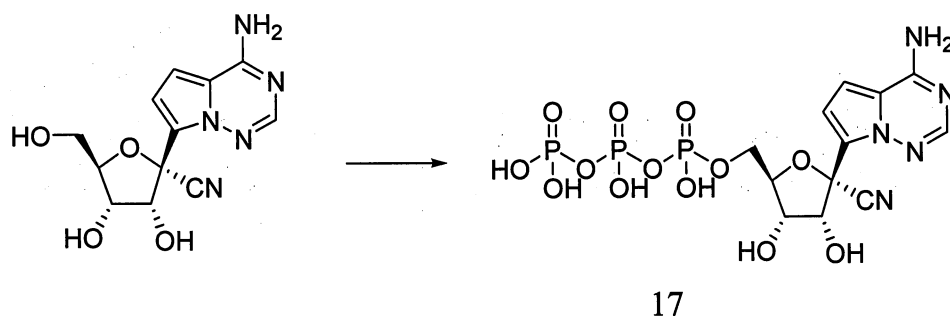
Hợp chất có công thức 16 được điều chế bằng cách áp dụng phương pháp điều chế Hợp chất có công thức 15, ngoại trừ việc thay thế Hợp chất có công thức 13 làm nucleosid ban đầu.

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 7,91 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,29 (bs, 2H), 4,69 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,14-4,33 (m, 5H), 3,99-4,07 (m, 4H), 3,53 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,11 (q, $J = 5,7$ Hz, 4H), 1,22 (s, 18H).

LCMS m/z 658,9 $[\text{M}^+]$. Tr=2,31

((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-xyano-3,4-

đihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl tetrahydro triphosphat (Hợp chất có công thức 17)



Hợp chất có công thức 17 được điều chế từ Hợp chất có công thức 1 bằng cách áp dụng quy trình điều chế hợp chất có công thức 6. Sản phẩm được tách dưới dạng muối natri.

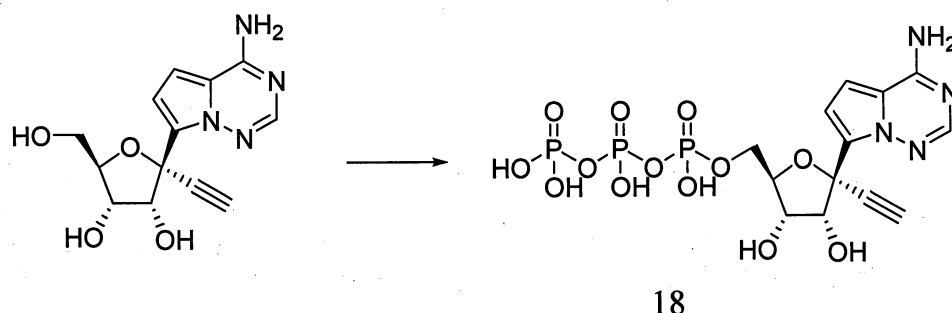
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,76 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,94 (m, 1H).

^{31}P NMR (121,4 MHz, D_2O) δ -5,4 (d, 1P), -10,8 (d, 1P), -21,1 (t, 1P).

LCMS m/z 530 [M-H], 531,9 [M+H] Tr = 0,22 phút.

HPLC trao đổi ion Tr=9,95 phút.

((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-etynyl-3,4-đihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl tetrahydro triphosphat (Hợp chất có công thức 18)



Hợp chất có công thức 18 được điều chế từ Hợp chất có công thức 13 bằng cách áp dụng quy trình điều chế hợp chất có công thức 6. Sản phẩm được tách dưới dạng muối TEA.

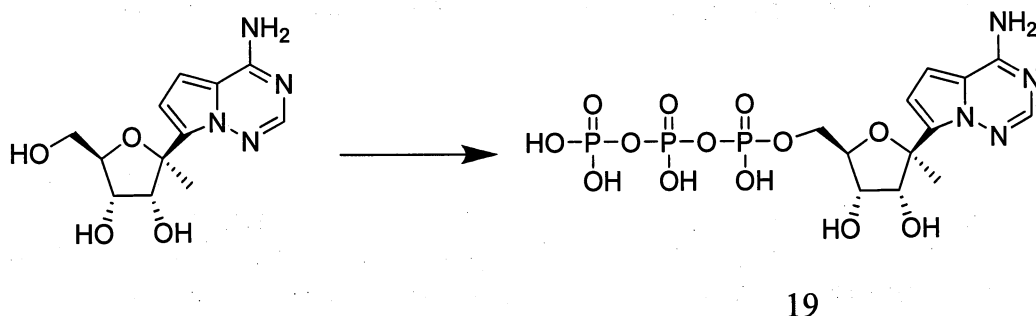
^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7,85 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,06 (q, $J = 7,4$ Hz, 20H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 30H).

^{31}P NMR (121,4 MHz, D_2O) δ -10,8 (d, 1P), -11,2 (d, 1P), -23,2 (t, 1P).

LCMS m/z 530,8 [M+H], Tr = 0,46.

HPLC trao đổi ion Tr = 9,40 phút.

((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3,4-dihydroxy-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)methyl tetrahydro triphosphat (Hợp chất có công thức 19)



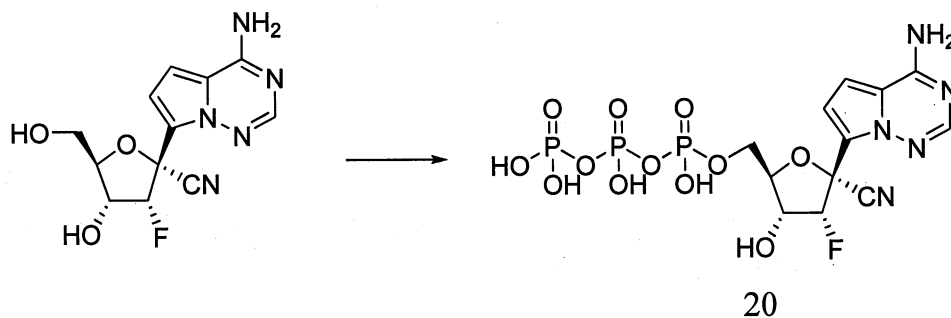
Hợp chất có công thức 19 được điều chế từ Hợp chất có công thức 14 bằng cách áp dụng quy trình điều chế hợp chất có công thức 6.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,78 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 1,54 (s, 3H).

^{31}P NMR (161 MHz, D_2O) δ -10,6 (m), -23,0 (m).

LCMS m/z 521,0 $[\text{M}+\text{H}]$.

((2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-xyano-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl tetrahydro triphosphat (Hợp chất có công thức 20)



Hợp chất có công thức 20 được điều chế từ Hợp chất có công thức 2 bằng cách áp dụng quy trình điều chế hợp chất có công thức 6.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,78 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,45 (dd, $J = 53, 4,4$ Hz, 1H), 4,38-4,50 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 2H).

^{31}P NMR (161 MHz, D_2O) δ -5,7 (d, 1P), -11,0 (d, 1P), -21,5 (t, 1P).

LCMS m/z 533,9,0 $[\text{M}+\text{H}]$, 532,0 $[\text{M}-\text{H}]$ Tr = 1,25 phút.

HPLC trao đổi ion Tr=11,0 phút.

Hoạt tính kháng virus

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm để ức chế bệnh nhiễm virus, bao gồm việc điều trị mẫu hoặc đối tượng nghi ngờ cần ức chế..

Trong phạm vi của sáng chế, các mẫu nghi ngờ chứa virus bao gồm các chất liệu tự nhiên hoặc do con người tạo ra như các cơ thể sống; mô hoặc dịch nuôi cấy tế bào; các mẫu sinh học như các mẫu chất liệu sinh học (máu, huyết thanh, nước tiểu, dịch não tủy, nước mắt, đờm, nước bọt, mẫu mô và các mẫu tương tự); các mẫu trong phòng thí nghiệm; thực phẩm, nước hoặc các mẫu không khí; các mẫu sinh phẩm như dịch chiết tế bào, đặc biệt tế bào tái tổ hợp tổng hợp glycoprotein mong muốn; và các mẫu tương tự. Thông thường, mẫu bị nghi ngờ chứa sinh vật gây ra bệnh nhiễm virus, thường là sinh vật gây bệnh như virus khối u. Các mẫu này có thể được chứa trong môi trường bất kỳ, bao gồm nước và hỗn hợp dung môi hữu cơ/nước. Các mẫu bao gồm các cơ thể sống như người và các vật liệu do con người tạo ra như dịch nuôi cấy tế bào.

Nếu muốn, hoạt tính kháng virus của hợp chất theo sáng chế sau khi sử dụng được phẩm này có thể quan sát được theo phương pháp bất kỳ bao gồm phương pháp phát hiện hoạt tính này một cách trực tiếp và gián tiếp. Các phương pháp định lượng, định tính và bán định lượng để xác định hoạt tính này đều được dự tính. Thông thường, có thể áp dụng một phương pháp trong số các phương pháp sàng lọc nêu trên, tuy nhiên, cũng có thể áp dụng phương pháp bất kỳ khác như quan sát đặc tính sinh lý của cơ thể sống.

Hoạt tính kháng virus của hợp chất theo sáng chế có thể đo được bằng cách áp dụng các quy trình sàng lọc chuẩn đã biết. Ví dụ, hoạt tính kháng virus của hợp chất có thể đo được bằng cách áp dụng quy trình chung sau.

Hoạt tính kháng virus hợp bào hô hấp (RSV) và thử nghiệm độ độc đối với tế bào

Hoạt tính kháng RSV

Hoạt tính kháng virus đối với RSV được xác định bằng cách áp dụng thử nghiệm bảo vệ tế bào *in vitro* ở các tế bào Hep2. Trong thử nghiệm này, các hợp chất ức chế hiện tượng sao chép virus thể hiện tác dụng bảo vệ tế bào chống lại hiện tượng làm chết tế bào do virus gây ra có thể định lượng được bằng cách sử dụng thuốc thử khả năng sống sót của tế bào. Phương pháp được áp dụng là tương tự phương pháp đã được bộc lộ trong các tài liệu đã công bố (Chapman et al., Antimicrob Agents

Chemother. 2007, 51(9):3346-53.)

Tế bào Hep2 nhận được từ ATCC (Manassas, VI) và giữ trong môi trường MEM được bổ trợ 10% huyết thanh bào thai bê và penixilin/streptomycin. Tế bào được cấy chuyển hai lần một tuần và được giữ ở tình trạng vừa phải. Dung dịch gốc chứa chủng RSV A2 loại thương mại (do Advanced Biotechnologies, Columbia, MD cung cấp) được chuẩn độ trước khi thử nghiệm hợp chất để xác định độ pha loãng thích hợp của dung dịch virus gốc mà tạo ra tác dụng gây bệnh tế bào mong muốn ở tế bào Hep2.

Đối với thử nghiệm kháng virus, tế bào Hep2 được cấy vào đĩa 96 lỗ 24 giờ trước thử nghiệm này ở mật độ 3000 tế bào/lỗ. Trong một đĩa 96 lỗ khác, các hợp chất được thử nghiệm được pha loãng theo bậc trong môi trường nuôi cấy tế bào. Tám nồng độ với nồng độ pha loãng theo bậc gia tăng 3 lần được điều chế cho mỗi hợp chất được thử nghiệm và 100ul/lỗ mỗi dịch pha loãng là cấy chuyển hai lần vào đĩa đã được cấy tế bào Hep2. Sau đó, dịch pha loãng thích hợp của dung dịch virus gốc đã được xác định bằng cách chuẩn độ trước được điều chế trong môi trường nuôi cấy tế bào và được bổ sung vào các đĩa thử nghiệm chứa tế bào và các hợp chất được pha loãng theo bậc ở nồng độ 100ul/lỗ. Mỗi đĩa bao gồm ba lỗ chứa tế bào không bị nhiễm bệnh được xử lý và ba lỗ chứa tế bào không bị nhiễm bệnh để được dùng lần lượt làm đối chứng ức chế virus 0% và 100%. Sau khi làm nhiễm bằng RSV, các đĩa thử nghiệm được ủ trong thời gian 4 ngày trong tủ nuôi cấy mô. Sau khi ủ, tác dụng gây bệnh tế bào của RSV được xác định bằng cách sử dụng thuốc thử Cell TiterGlo (do Promega, Madison, WI cung cấp), sau đó đọc mức độ phát quang. Mức độ ức chế theo tỷ lệ phần trăm được tính cho mỗi nồng độ được thử nghiệm so với các đối chứng ức chế 0% và 100% và trị số EC50 của mỗi hợp chất được xác định bằng phép hồi quy phi tuyến tính là nồng độ ức chế 50% tác dụng gây bệnh tế bào do RSV gây ra. Ribavirin (do Sigma, St. Louis, MO cung cấp) được sử dụng làm đối chứng dương tính đối với hoạt tính kháng virus.

Độc tính với tế bào

Độc tính đối với tế bào của các hợp chất được thử nghiệm được xác định trong tế bào không bị nhiễm bệnh Hep2 song song với hoạt tính kháng virus bằng cách sử dụng thuốc thử khả năng sống sót của tế bào theo kiểu tương tự như được mô tả trước đây

cho các loại tế bào khác (Cihlar et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2008,52(2):655-65.). Quy trình tương tự để xác định hoạt tính kháng virus được áp dụng để đo độ độc đối với tế bào của hợp chất trừ khi các tế bào này không bị nhiễm RSV. Thay vào đó, môi trường nuôi cấy tế bào mới (100ul/lỗ) không chứa virus được bổ sung vào được các đĩa thử nghiệm chứa tế bào và các hợp chất đã được pha loãng sơ bộ. Sau đó, tế bào được ủ trong thời gian 4 ngày, tiếp đó, thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào bằng cách sử dụng thuốc thử CellTiter Glo và đọc độ phát quang. Các tế bào không được xử lý và tế bào được xử lý bằng 50ug/ml puromycin (do Sigma, St. Louis, MO cung cấp) được sử dụng lần lượt làm đối chứng khả năng sống sót của tế bào 100% và 0%. Tỷ lệ phần trăm sống sót của tế bào được tính cho mỗi nồng độ hợp chất được thử nghiệm so với các đối chứng 0% và 100% và trị số CC50 được xác định theo phương pháp hồi quy phi tuyến tính khi nồng độ hợp chất làm giảm 50% khả năng sống sót của tế bào.

Hợp chất	EC50 / uM	CC50 / uM
1	0,48	>100
10	0,18	47
12	6,5	>100
13	34	>100
14	2,7	92
15	0,15	>100
16	3,3	>100

Điều chế RSV RNP

Phức RSV ribonucleoprotein (RNP) được điều chế theo phương pháp cải biến từ tài liệu của Mason và các đồng tác giả mô tả (1). Tế bào HEP-2 được dàn mỏng ra đĩa ở mật độ $7,1 \times 10^4$ tế bào/cm² trong môi trường MEM + 10% huyết thanh bào thai bê (FBS) và để gắn kết qua đêm ở nhiệt độ 37°C (5% CO₂). Sau khi gắn kết, các tế bào này được làm nhiễm RSV A2 (MOI=5) trong 35ml môi trường MEM + 2% FBS. Vào thời điểm 20 giờ sau khi chuyển nhiễm, môi trường này được thay thế bằng MEM + 2% FBS có bổ trợ 2μg/ml actinomycin D và được đưa trở lại nhiệt độ 37°C trong thời gian một giờ. Sau đó, các tế bào được rửa một lần bằng PBS và xử lý bằng 35ml dung dịch PBS + 250μg/ml lyso-lexithin trong thời gian một phút, sau đó tất cả chất lỏng được hút. Tế bào được gom bằng cách nạo chúng vào 1,2ml dung dịch đệm A [50mM TRIS axetat (độ pH 8,0), 100mM kali axetat, 1mM DTT và 2μg/ml actinomycin D] và dung dịch giải bằng cách chuyển tiếp nhiều lần qua kim cỡ 18 (10 lần). Dịch dung giải các

tế bào này được cho vào hỗn hợp nước đá trong thời gian 10 phút, và sau đó được li tâm với tốc độ 2400g ($2400 \times 9,8 \text{ m/s}^2$) trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 4°C. Phần dịch nổi (S1) được loại bỏ và phần hạt (P1) được phá vỡ trong 600ul dung dịch đệm B [10mM TRIS axetat (pH 8,0), 10mM kali axetat và 1,5mM MgCl_2] có bổ trợ 1% Triton X-100 bằng cách chuyển tiếp nhiều lần qua kim cỡ 18 (10 lần). Viên đã được tạo hỗn dịch lại được cho vào hỗn hợp đá nước trong thời gian 10 phút, và sau đó được li tâm với tốc độ 2400g ($2400 \times 9,8 \text{ m/s}^2$) trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 4°C. Phần dịch nổi (S2) được loại bỏ và phần hạt (P2) được phá vỡ trong 600uL Dung dịch đệm B có bổ trợ 0,5% deoxycholat và 0,1% Tween 40. Viên đã được tạo hỗn dịch lại được cho vào hỗn hợp đá nước trong thời gian 10 phút, và sau đó được li tâm với tốc độ 2400g ($2400 \times 9,8 \text{ m/s}^2$) trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 4°C. Phần dịch nổi (S3), chứa phức RSV RNP đã được làm giàu, được gom và nồng độ protein được xác định bằng cách đo độ hấp thụ UV ở bước sóng 280nm. Các phân phân ước RSV RNP S3 được bảo quản ở nhiệt độ -80°C.

Thử nghiệm RSV RNP

Hỗn hợp phản ứng phiên mã chứa 25µg phức RSV RNP thô trong 30µl dung dịch đệm phản ứng [50mM TRIS-axetat (pH 8,0), 120mM kali axetat, 5% glyxerol, 4,5mM MgCl_2 , 3mM DTT, 2mM axit etylenglycol-bis(2-aminoetylete)-tetraaxetic (EGTA), 50µg/ml BSA, 2,5U RNasin (do Promega cung cấp), ATP, GTP, UTP, CTP và 1,5uCi [$\alpha\text{-}^{32}\text{P}$] NTP (3000Ci/mmol)]. Nucleotit đã đánh dấu phóng xạ được sử dụng trong thử nghiệm phiên mã này được lựa chọn phù hợp với chất tương tự nucleotit được đánh giá về khả năng ức chế quá trình phiên mã RSV RNP. NTP lạnh cạnh tranh được bổ sung vào ở nồng độ cuối cùng bằng một nửa K_m của nó (ATP= 20µM, GTP= 12,5µM, UTP= 6µM và CTP= 2µM). Ba nucleotit còn lại được bổ sung vào ở nồng độ cuối cùng bằng 100µM.

Để xác định xem chất tương tự nucleotit có ức chế quá trình phiên mã RSV RNP hay không, các hợp chất được bổ sung vào bằng cách áp dụng cách pha loãng theo bậc 6 bước với số gia 5 lần. Sau 90 phút ủ ở nhiệt độ 30°C, các phản ứng RNP được dừng bằng 350µl dung dịch đệm dung giải Qiagen RLT và ARN được tinh chế bằng cách sử dụng kit Qiagen RNeasy 96. ARN đã tinh chế được làm biến tính trong dung dịch đệm nạp mẫu ARN (Sigma) ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 10 phút và chạy

trên gel 1,2% agarosa/MOPS chứa 2M formaldehyt. Gel agarosa này được sấy khô và được phơi sáng trên màn Storm phosphorimager và rửa bằng cách sử dụng thiết bị Storm phosphorimager (do GE Healthcare cung cấp). Nồng độ của hợp chất có khả năng làm giảm 50% tổng số sản phẩm phiên mã đã được đánh dấu phóng xạ (IC_{50}) được tính theo phân tích hồi quy phi tuyến tính lặp lại hai lần.

Tài liệu tham khảo

- 1) Mason, S., Lawetz, C., Gaudette, Y., Do, F., Scouten, E., Lagace, L., Simoneau, B. và Liuzzi, M. (2004) Polyadenylation-dependent screening assay for respiratory syncytial virus RNA transcriptase activity and identification of an inhibitor. *Nucleic Acids Research*, 32, 4758-4767.

Hợp chất	IC_{50} / μM
6	3,6
17	1,5
18	1,6
19	1,5
20	0,8

Mô tả thử nghiệm bảo vệ tế bào virus cúm

Thử nghiệm bảo vệ tế bào cúm sử dụng tế bào Vero và chủng cúm 3 C 243. Nói một cách ngắn gọn, virus và tế bào được trộn với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm và ủ trong thời gian 7 ngày. Virus này đã được chuẩn độ sơ bộ sao cho khả năng sống sót của tế bào ở các lỗ đối chứng giảm từ 85% đến 95% do sao chép virus. Do đó, tác dụng kháng virus hoặc bảo vệ tế bào quan sát được khi các hợp chất ngăn ngừa được hiện tượng sao chép virus. Mỗi đĩa thử nghiệm bao gồm các lỗ đối chứng tế bào (chỉ có tế bào), các lỗ đối chứng virus (tế bào và virus), các lỗ đối chứng độ độc của hợp chất (chỉ có tế bào và hợp chất), các lỗ đối chứng đo màu hợp chất (chỉ có hợp chất), cũng như các lỗ thử nghiệm (hợp chất và tế bào và virus). Mức độ bảo vệ tế bào và độ độc đối với tế bào của hợp chất được đánh giá theo độ khử thuốc nhuộm MTS (thuốc thử CellTiter@96, do Promega, Madison WI cung cấp). Mức giảm tác dụng gây bệnh tế bào (cytopathic effects - CPE) của virus tính theo % được xác định và thông báo; IC_{50} (nồng độ ức chế 50% sao chép virus), TC_{50} (nồng độ làm chết 50% tế bào) và TI tính được (chỉ số trị liệu TC_{50}/IC_{50}) được cung cấp cùng với hoạt tính kháng virus và độ độc đối với tế bào của hợp chất đã lập đồ thị khi các hợp chất được thử nghiệm

theo đáp ứng-liều. Mỗi thử nghiệm sử dụng ribavirin làm đối chứng dương tính.

Chuẩn bị tế bào

Tế bào Vero (thận, khỉ xanh Châu Phi, *Cercopithecus aethiops*) nhận được từ American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, Maryland) và được cho sinh trưởng trong môi trường Eagle đã được biến tính bằng Dulbecco (DMEM) có bổ trợ 10% huyết thanh bào thai bê (FBS), 2,0mM L-Glutamin, 100 đơn vị Penixilin/ml và 100ug Streptomycin/ml (“môi trường sinh trưởng”). Tế bào được cấy chuyển hai lần một tuần theo tỷ lệ tách bằng 1:10 bằng cách áp dụng kỹ thuật nuôi cấy tế bào chuẩn. Việc xác định tổng số tế bào và tỷ lệ phần trăm sống sót được thực hiện bằng cách áp dụng thiết bị đếm hồng cầu và thử nghiệm loại trừ thuốc nhuộm trypan blue. Khả năng sống sót của tế bào phải lớn hơn 95% để các tế bào này có thể được sử dụng trong thử nghiệm này. Các tế bào này được cấy trong đĩa nuôi cấy mô loại 96 lỗ vào ngày trước khi thử nghiệm này ở nồng độ 1×10^4 tế bào/lỗ.

Chuẩn bị virus

Virus được sử dụng cho thử nghiệm này là chủng á cúm (Parainfluenza) 3 C 243. Virus này nhận được từ American Type Culture Collection (ATCC) và được cho sinh trưởng trong tế bào Vero để sản xuất vốn virus gốc. Đối với mỗi thử nghiệm, phần phân ước chứa virus đã được chuẩn độ sơ bộ được lấy ra khỏi buồng lạnh (-80°C) và để cho tan băng từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong tủ cấy vi sinh. Virus được tạo hỗn dịch lại và pha loãng vào môi trường nuôi cấy mô sao cho lượng virus được bổ sung vào mỗi lỗ là lượng đã được xác định để tạo ra tỷ lệ tế bào chết trong khoảng từ 85% đến 95% vào thời điểm 6 đến 7 ngày sau khi chuyển nhiễm.

Nhuộm màu MTS để xác định khả năng sống sót của tế bào

Vào thời điểm kết thúc thử nghiệm (7 ngày sau khi chuyển nhiễm), các đĩa thử nghiệm được nhuộm màu bằng thuốc nhuộm MTS trên cơ sở tetrazoli hòa tan được (3-(4,5-đimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium; thuốc thử CellTiter®96, do Promega cung cấp) để xác định khả năng sống sót của tế bào và định lượng độ độc của hợp chất. MTS được chuyển hóa bằng enzym ty thể của các tế bào có hoạt tính chuyển hóa để tạo ra sản phẩm formazan hòa tan

được, cho phép phân tích định lượng một cách nhanh chóng mức độ sống sót của tế bào và độ độc đối với tế bào của hợp chất. Thuốc thử này là dung dịch đơn lẻ, ổn định không cần chuẩn bị trước khi sử dụng. Khi kết thúc thử nghiệm, thuốc thử MTS được bổ sung vào từng lỗ với lượng nằm trong khoảng từ 20ul đến 25ul, và sau đó các đĩa vi chuẩn độ này được ủ trong thời gian 4 đến 6 giờ ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ để đánh giá khả năng sống sót của tế bào. Bộ phận bịt kín đĩa tám dính được sử dụng thay cho nắp, các đĩa đã được bịt kín được úp ngược vài lần để trộn sản phẩm formazan tan được và các đĩa này được đọc bằng quang phổ kế ở bước sóng 490/650 nm bằng thiết bị đọc đĩa Molecular Các thiết bị Vmax hoặc SpectraMax Plus.

Phân tích dữ liệu

Bằng cách áp dụng chương trình máy tính nội bộ, các chỉ số về mức giảm tác dụng gây bệnh tế bào (Cytopathic Effect-CPE) tính theo %, mức sống sót của tế bào tính theo %, IC₂₅, IC₅₀, IC₉₅, TC₂₅, TC₅₀ và TC₉₅ và các chỉ số khác được tính và kết quả được tổng kết bằng đồ thị. Dữ liệu thô về cả hoạt tính kháng virus và độ độc với sự thể hiện dữ liệu này bằng đồ thị được cung cấp trong kết quả in ra tổng kết hoạt tính của từng hợp chất. Bảng dưới đây thể hiện hoạt tính của các hợp chất được lựa chọn đối với virus cúm (Parainfluenza) 3.

Hợp chất	IC ₅₀ / uM	TC ₅₀ / uM
1	1,71	>30
14	5,23	>30

Các đáp ứng được lý và sinh hoá đặc hiệu quan sát được trong thử nghiệm đã được mô tả có thể thay đổi theo, và tùy thuộc vào, hoạt chất cụ thể được lựa chọn hoặc sự có mặt hay vắng mặt của chất mang được, cũng như loại chế phẩm và đường dùng được áp dụng và mức biến đổi hoặc khác biệt được mong đợi ở các kết quả đã được dự tính theo kinh nghiệm của sáng chế.

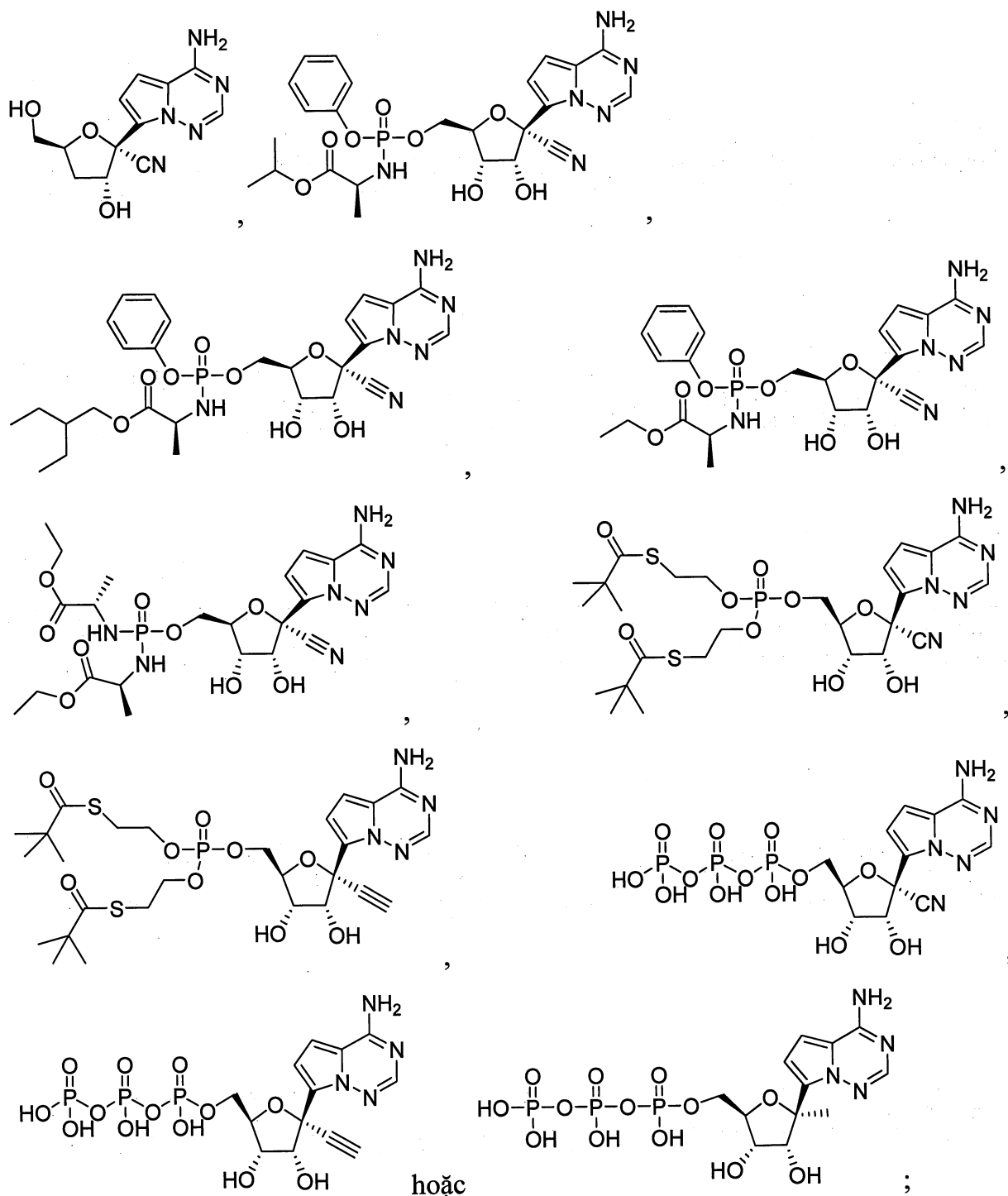
Toàn bộ các tài liệu công bố, sáng chế và tài liệu sáng chế được nêu trên đây trong bản mô tả này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, như được kết hợp bằng cách viện dẫn một cách riêng biệt.

Sáng chế đã được mô tả có dựa vào các phương án và kỹ thuật được ưu tiên cũng như các phương án và kỹ thuật cụ thể. Tuy nhiên, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu được rằng có thể thực hiện các cải biến và biến đổi mà không vượt ra

ngoài phạm vi của sáng chế.

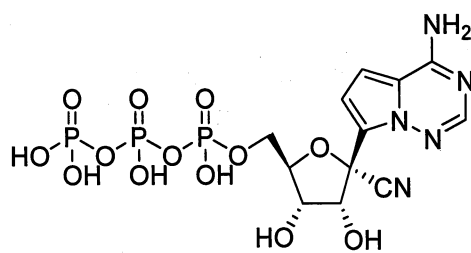
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I, cụ thể là:



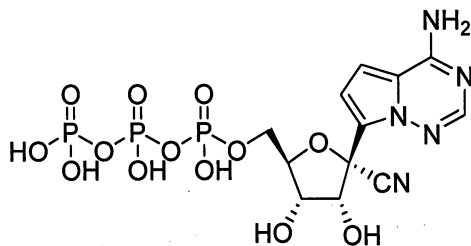
hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, cụ thể là:

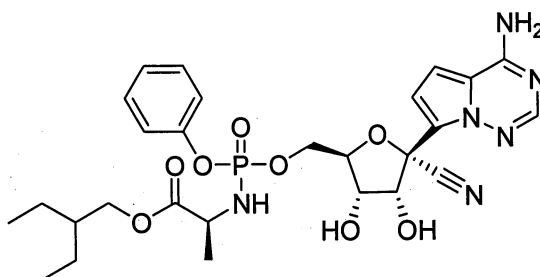


hoặc muối được dùng hoặc este của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, cụ thể là:

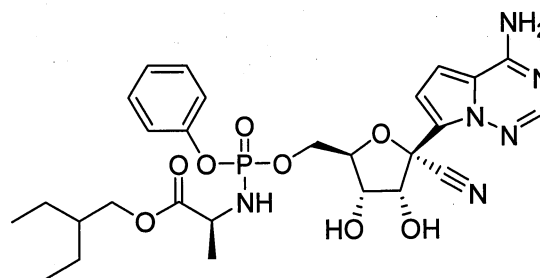


4. Hợp chất theo điểm 1, cụ thể là:

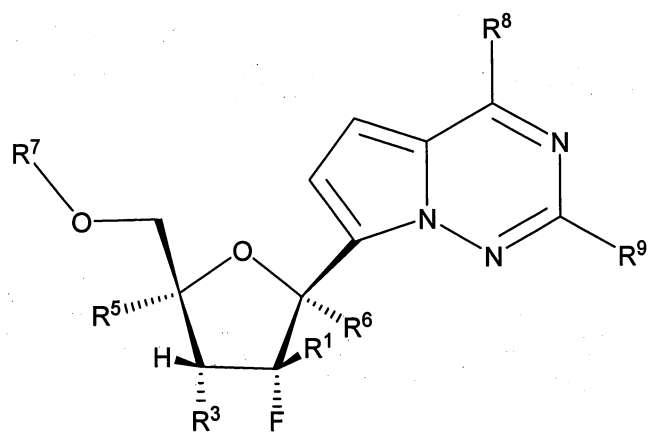


hoặc muối được dùng hoặc este của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, cụ thể là:



6. Hợp chất có công thức IV:



Công thức IV

hoặc muối được dụng hoặc este của nó;

trong đó:

R^1 là H;

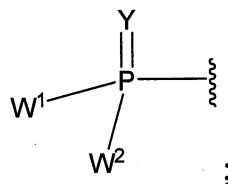
R^3 là H, hoặc OR^a ;

R^5 là H;

R^6 là CN, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, hoặc (C_2-C_8) alkynyl;

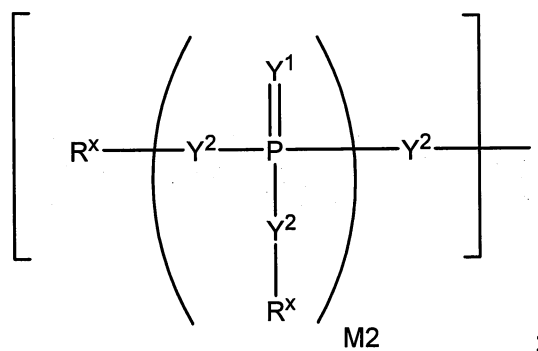
R^a là H;

R^7 là H, hoặc



mỗi gốc Y hoặc Y^1 là O;

W^1 và W^2 độc lập là nhóm có Công thức Ia:



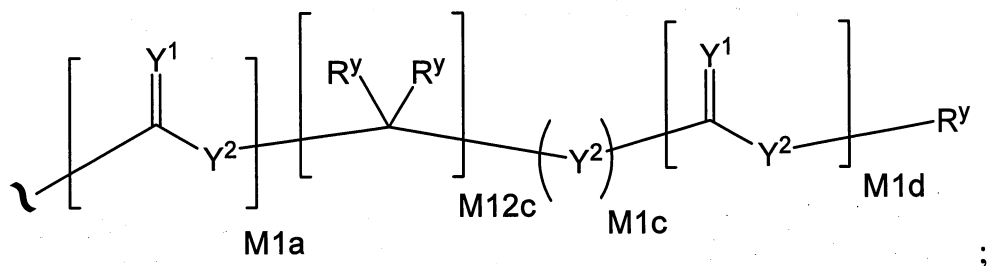
Công thức Ia

trong đó:

mỗi gốc Y^2 độc lập là liên kết, O, hoặc NR;

M2 bằng 0, 1 hoặc 2;

mỗi gốc R^x độc lập là R^y hoặc có công thức:



trong đó:

mỗi $M1a$, $M1c$ và $M1d$ độc lập bằng 0 hoặc 1;

$M12c$ bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12;

mỗi gốc R^y độc lập là H, R, $-C(=Y^1)OR$, hoặc $-SC(=Y^1)R$;

mỗi gốc R độc lập là H, (C_1-C_8) alkyl, hoặc C_6-C_{20} aryl;

R^8 là $NR^{11}R^{12}$;

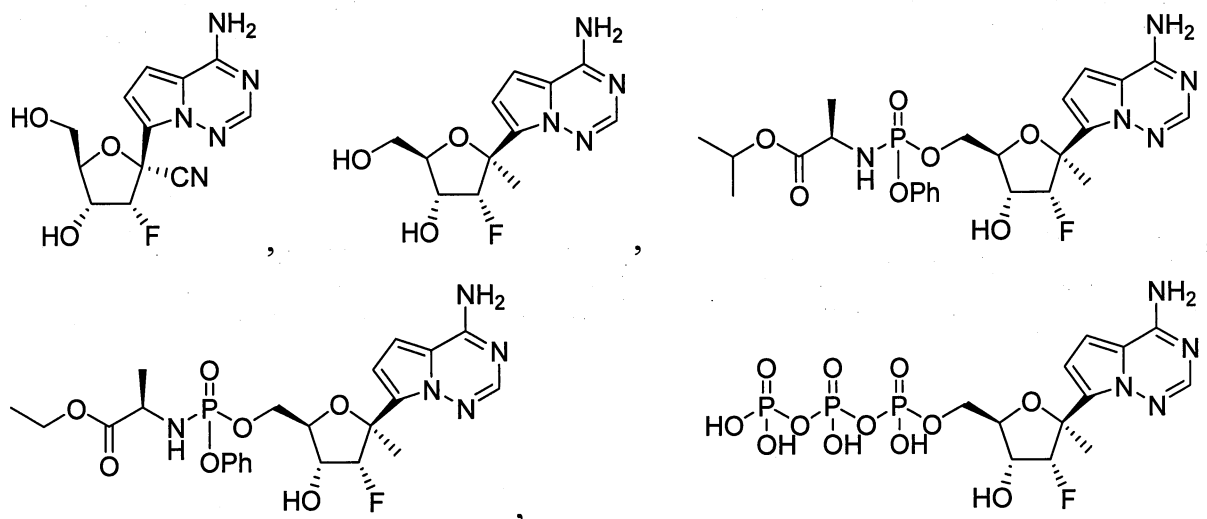
R^9 là H; và

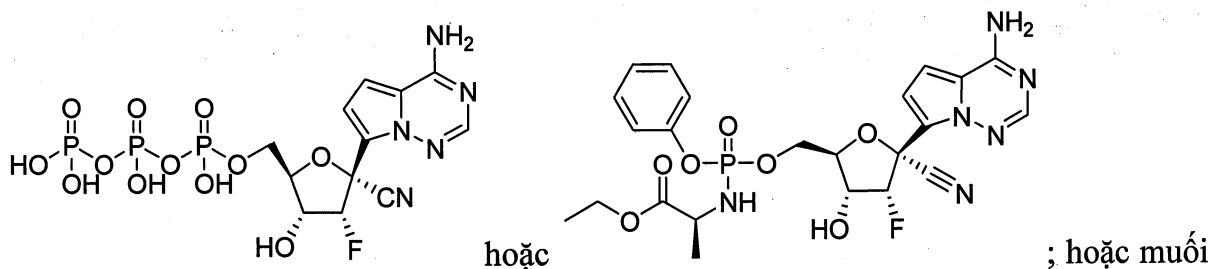
mỗi gốc R^{11} hoặc R^{12} là H.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R^7 là H và R^3 là OR^a .

8. Hợp chất theo điểm 6 hoặc 7, trong đó R^6 là CN, methyl, etenyl hoặc etynyl.

9. Hợp chất theo điểm 6, cụ thể là:





dược dụng hoặc este của nó.

10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 với lượng hữu hiệu trị liệu và chất mang dược dụng.

11. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 9 với lượng hữu hiệu trị liệu và chất mang dược dụng.

12. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này còn bao gồm ít nhất một chất trị liệu khác được chọn từ nhóm bao gồm corticosteroid, chất điều biến truyền tín hiệu kháng viêm, chất làm giãn phế quản chủ vận thụ thể adrenergic β_2 , thuốc chống tiết cholin, chất tiêu đờm, nước muối ưu trương và các thuốc khác để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae; hoặc hỗn hợp của chúng.

13. Dược phẩm theo điểm 12, trong đó ít nhất một chất trị liệu khác là ribavirin, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637 hoặc BMS-433771 hoặc hỗn hợp của chúng.

14. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dược phẩm này còn bao gồm ít nhất một chất trị liệu khác được chọn từ nhóm bao gồm corticosteroid, chất điều biến truyền tín hiệu kháng viêm, chất làm giãn phế quản chủ vận thụ thể adrenergic β_2 , thuốc chống tiết cholin, chất tiêu đờm, nước muối ưu trương và các thuốc khác để điều trị bệnh nhiễm virus Paramyxoviridae; hoặc hỗn hợp của chúng.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó ít nhất một chất trị liệu khác là ribavirin, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637 hoặc BMS-433771 hoặc hỗn hợp của chúng.