



(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)



1-0030921

(51)⁷ A61K 31/7072; C07H 19/04; A61K
31/7076

(13) B

(21) 1-2015-04802

(22) 15/05/2014

(86) PCT/US2014/038287 15/05/2014

(87) WO 2014/186637 20/11/2014

(30) 61/824,030 16/05/2013 US

(45) 25/01/2022 406

(43) 27/06/2016 339A

(73) RIBOSCIENCE LLC (US)

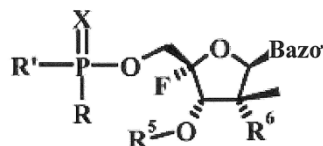
3901 Laguna Avenue, Palo Alto, California 94306, United States of America

(72) SMITH, Mark (US); KLUMPP, Klaus G. (US).

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

(54) HỢP CHẤT NUCLEOSIT ĐƯỢC THỂ 4'-FLO-2'-METYL VÀ CHẾ PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất nucleosit được thể 4'-flo-2'-metyl, dược phẩm chứa hợp chất này, và phương pháp sử dụng hợp chất và/hoặc dược phẩm này, để điều trị HCV.



I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất nucleosit làm chất ức chế sự sao chép của ARN đơn vị sao chép của virus viêm gan C (Hepatitis C Virus - HCV). Cụ thể, sáng chế đề cập đến dẫn xuất purin và pyrimidin nucleosit làm chất ức chế sự sao chép ARN của virus viêm gan C (Hepatitis C Virus - HCV) hệ gen phụ và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virus viêm gan C là nguyên nhân chính gây ra bệnh gan mạn tính trên toàn thế giới. Các bệnh nhân bị lây nhiễm HCV có nguy cơ phát triển xơ gan và sau đó là carcinom tế bào gan và do đó HCV là chỉ định chính cho việc cấy ghép gan. Chỉ có hai phương pháp trị liệu đã được phê chuẩn hiện nay sẵn có để điều trị sự lây nhiễm HCV (R. G. Gish, Sem. Liver. Dis., 1999, 19, 35). Các phương pháp trị liệu này bao gồm trị liệu đơn bằng interferon- α và, gần đây hơn, trị liệu kết hợp giữa chất tương tự nucleosit, ribavirin (Virazol), với interferon- α .

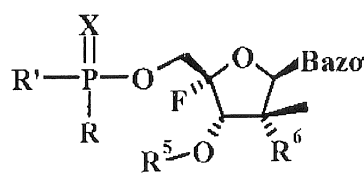
Nhiều thuốc được phê chuẩn để điều trị các bệnh lây nhiễm virus là nucleosit hoặc chất tương tự nucleosit và hầu hết các thuốc tương tự nucleosit này đều ức chế sự sao chép virus, sau khi chuyển hóa thành triphosphat tương ứng, thông qua việc ức chế enzym polymeraza của virus. Sự chuyển hóa thành triphosphat này thường được điều tiết bởi các kinaza tế bào và do đó, việc đánh giá trực tiếp nucleosit là chất ức chế sự sao chép HCV chỉ được tiến hành một cách thuận tiện bằng cách sử dụng thử nghiệm dựa trên tế bào. Đối với HCV, không có sẵn thử nghiệm sao chép virus dựa trên tế bào hoặc mô hình thử nghiệm sự lây nhiễm ở động vật thích hợp.

Virus viêm gan C thuộc họ Flaviridae. Nó là virus ARN, hệ gen ARN mã hóa cho polyprotein lớn mà sau khi xử lý sẽ tạo ra bộ máy sao chép cần thiết để đảm bảo sự tổng hợp ARN thế hệ con. Tin rằng hầu hết các protein phi cấu trúc được mã hóa bởi hệ gen ARN của HCV đều có liên quan đến sự sao chép ARN. Lohmann và các

đồng tác giả [V. Lohmann et al., Science, 1999, 285, 110-113] đã mô tả cấu trúc của dòng tế bào u gan ở người (Huh7) trong đó phân tử ARN của HCV hệ gen phụ đã được đưa vào và được thấy là sao chép với hiệu quả cao. Tin rằng cơ chế sao chép ARN trong các dòng tế bào này là giống với cơ chế sao chép của hệ gen ARN HCV chiều dài đầy đủ trong tế bào gan bị nhiễm. Các dòng vô tính cADN HCV hệ gen phụ được sử dụng để phân lập các dòng tế bào này đã tạo thành cơ sở để phát triển thử nghiệm dựa trên tế bào để nhận diện chất tương tự nucleosit có tác dụng ức chế sự sao chép HCV.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

R là $O-R^1$ hoặc $NHR^{1'}$;

hoặc R và R^5 cùng nhau tạo thành liên kết;

R' là $N(R^4)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ hoặc $-OR^3$;

R^1 là H, haloalkyl thấp, hoặc aryl, trong đó aryl là phenyl hoặc naphtyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều alkyl thấp, alkenyl thấp, alkynyl thấp, alkoxy thấp, halo, haloalkyl thấp, $-N(R^{1a})_2$, axylamino, $-SO_2N(R^{1a})_2$, $-COR^{1b}$, $-SO_2(R^{1c})$, $-NHSO_2(R^{1c})$, nitro hoặc xyano;

mỗi R^{1a} độc lập là H hoặc alkyl thấp;

mỗi R^{1b} độc lập là $-OR^{1a}$ hoặc $-N(R^{1a})_2$;

mỗi R^{1c} là alkyl thấp;

$R^{1'}$ là $-C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là H, alkyl thấp, $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$,

hydroxyalkyl thấp, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_p\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, (1*H*-indol-3-yl)methyl, (1*H*-indol-4-yl)methyl, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1b}$, aryl và aryl alkyl thấp, trong đó aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy, alkyl thấp, alkoxy thấp, halo, nitro hoặc xyano;

hoặc R^{2a} là H và R^{2b} và R^4 cùng nhau tạo thành $(\text{CH}_2)_n$;

mỗi R^3 là H, alkyl thấp, haloalkyl thấp, phenyl hoặc phenyl alkyl thấp;

mỗi R^4 là H, alkyl thấp, hoặc R^{2b} và R^4 cùng nhau tạo thành $(\text{CH}_2)_3$;

R^5 là H, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1c}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1b}$, $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)(\text{OR}^{1a})$, hoặc $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)(\text{NR}^4\text{R}^7)$;

R^6 là OH hoặc F;

R^7 là $\text{C}(\text{R}^{2a}\text{R}^{2b})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$

m nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

n bằng 3, 4 hoặc 5;

p nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

r nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

X là O hoặc S; và

Bazơ là uraxil, xytosin, guanin, adenin, thymin, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi bazơ trong số các bazơ này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy, alkyl thấp, alkoxy thấp, halo, nitro hoặc xyano;

hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất có công thức I là hữu ích để điều trị các bệnh được điều tiết bởi virus viêm gan C (HCV) và hữu ích đối với dược phẩm chứa hợp chất này.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị sự lây nhiễm virus viêm gan C (HCV) bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu để trị liệu của hợp chất có công thức I.

Sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hợp chất có công thức I và tá dược được dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất có công thức I được thấy là chất ức chế sự sao chép virus viêm gan C hệ gen phụ trong dòng tế bào u gan. Các hợp chất này có khả năng hiệu quả như thuốc kháng virus để điều trị các bệnh lây nhiễm HCV ở người.

Thuật ngữ “alkyl” như được sử dụng ở đây chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Tốt hơn là, thuật ngữ “alkyl” chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon. Được ưu tiên nhất là metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert. -butyl hoặc pentyl. Alkyl có thể không được thế hoặc được thế. Các phần tử thế được chọn từ một hoặc nhiều trong số xycloalkyl, nitro, amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl cacbonyl và xycloalkyl cacbonyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” như được sử dụng ở đây chỉ nhóm xycloalkyl tùy ý được thế có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, ví dụ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl.

Thuật ngữ “alkoxy” như được sử dụng ở đây chỉ nhóm alkyl-oxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế trong đó phần “alkyl” là như được định nghĩa trên đây như metoxy, etoxy, n-propyloxy, i-propyloxy, n-butyloxy, i-butyloxy, tert. -butyloxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy kể cả các chất đồng phân của nó.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl” như được sử dụng ở đây chỉ nhóm alkoxy như được định nghĩa trên đây được liên kết với nhóm alkyl như được định nghĩa trên đây. Ví dụ là metoxymetyl, metoxyetyl, metoxypropyl, etoxymetyl, etoxyetyl, etoxypropyl, propyloxypropyl, metoxybutyl, etoxybutyl, propyloxybutyl, butyloxybutyl, tert.-butyloxybutyl, metoxypentyl, etoxypentyl, propyloxyypentyl kể cả các chất đồng phân của nó.

Thuật ngữ “alkenyl” như được sử dụng ở đây chỉ gốc mạch hydrocarbon không được thế hoặc được thế có từ 2 đến 7 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon, và có một hoặc hai liên kết đôi olefin, tốt hơn là một liên kết đôi olefin. Ví dụ là vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl) hoặc 2-butenyl (crotyl).

Thuật ngữ “alkynyl” như được sử dụng ở đây chỉ gốc mạch hydrocarbon không được thế hoặc được thế có từ 2 đến 7 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon, và có một hoặc khi có thể, hai liên kết ba, tốt hơn là một liên kết ba. Ví dụ là etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl hoặc 3-butynyl.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl” như được sử dụng ở đây chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như được định nghĩa trên đây trong đó 1, 2, 3 hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nhóm hydroxy. Ví dụ là hydroxymetyl, 1-hydroxyetyl, 2-hydroxyetyl, 1-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, hydroxyisopropyl, hydroxybutyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “haloalkyl” như được sử dụng ở đây chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh như được định nghĩa trên đây trong đó 1, 2, 3 hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng halogen. Ví dụ là 1-fluometyl, 1-clometyl, 1-bromometyl, 1-iodometyl, trifluometyl, trichlorometyl, tribromometyl, triiodometyl, 1-fluetyl, 1-cloetyl, 1-bromoetyl, 1-iodoetyl, 2-fluetyl, 2-cloetyl, 2-bromoetyl, 2-iodoetyl, 2,2-dicloetyl, 3-bromopropyl hoặc 2,2,2-trifluoetyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkylthio” như được sử dụng ở đây chỉ nhóm (alkyl)S- mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó phần “alkyl” là như được định nghĩa trên đây. Ví dụ là metylthio, etylthio, n-propylthio, i-propylthio, n-butylthio, i-butylthio hoặc tert.-butylthio.

Thuật ngữ “aryl” như được sử dụng ở đây chỉ phenyl và naphtyl tùy ý được thế (ví dụ 1-naphtyl, 2-naphtyl hoặc 3-naphtyl). Phần tử thế thích hợp đối với aryl có thể được chọn từ các phần tử thế được nêu đối với alkyl, tuy nhiên, ngoài ra, halogen, hydroxy và alkyl, haloalkyl, alkenyl, alkynyl và aryloxy tùy ý được thế là các phần tử thế mà có thể được bổ sung vào nhóm được chọn.

Thuật ngữ “heterocyclyl” như được sử dụng ở đây chỉ hệ dị vòng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng no, chưa no một phần hoặc thơm tùy ý được thế chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh mà cũng có thể được ngưng tụ với vòng cacbon hoặc dị vòng một vòng no, chưa no một phần hoặc thơm tùy ý được thế.

Ví dụ về dị vòng thích hợp là oxazolyl, isoxazolyl, furyl, tetrahydrofuryl, 1,3-dioxolanyl, dihydropyranlyl, 2-thienyl, 3-thienyl, pyrazinyl, isothiazolyl, dihydrooxazolyl, pyrimidinyl, tetrazolyl, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl, pyrrolidinonyl, (N-oxit)-pyridinyl, 1-pyrollyl, 2-pyrollyl, triazolyl ví dụ 1,2,3-triazolyl hoặc 1,2,4-triazolyl, 1-pyrazolyl, 2-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, piperidinyl, morpholinyl (ví dụ 4-morpholinyl), thiomorpholinyl (ví dụ 4-thiomorpholinyl), thiazolyl, pyridinyl, dihydrothiazolyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, piperazinyl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, thiadiazolyl ví dụ 1,2,3-thiadiazolyl, 4-metylpiperazinyl, 4-hydroxypiperidin-1-yl.

Phần tử thể thích hợp đối với heteroxycyl có thể được chọn từ các phần tử thể được nêu đối với alkyl, tuy nhiên, ngoài ra, alkyl, alkenyl, alkynyl tùy ý được thể, nhóm oxo (=O) hoặc aminosulphonyl là các phần tử thể mà có thể được bổ sung vào nhóm được chọn.

Thuật ngữ "axyl" ("alkylcarbonyl") như được sử dụng ở đây chỉ nhóm có công thức $C(=O)R$ trong đó R là hydro, gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh không được thể hoặc được thể có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon hoặc nhóm phenyl. Nhóm axyl được ưu tiên nhất là các nhóm axyl trong đó R là hydro, gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thể hoặc không được thể có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc nhóm phenyl.

Thuật ngữ halogen đại diện cho flo, clo, brom hoặc iot, tốt hơn là flo, clo, brom.

Trong ảnh biểu thị của các hợp chất được đưa ra trong toàn bộ bản mô tả này, đường vát nhọn đậm () biểu thị phần tử thể nằm trên mặt phẳng của vòng mà cacbon không đối xứng thuộc về và đường chấm chấm () biểu thị phần tử thể nằm dưới mặt phẳng của vòng mà cacbon không đối xứng thuộc về.

Hợp chất có công thức I thể hiện hiện tượng đồng phân lập thể. Các hợp chất này có thể là chất đồng phân bất kỳ của hợp chất có công thức I hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân này. Các hợp chất và các chất trung gian theo sáng chế có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng có thể thu được dưới dạng hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân lập thể mà có thể được phân giải.

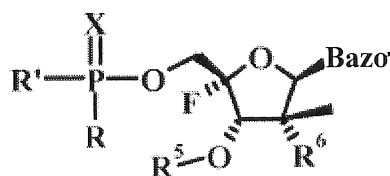
Hợp chất có công thức I thể hiện hiện tượng hổ biến, hiện tượng này có nghĩa là các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng hai hoặc nhiều hợp chất hóa học có khả năng dễ biến đổi lẫn nhau. Trong nhiều trường hợp nó chỉ có nghĩa là sự trao đổi nguyên tử hydro giữa hai nhóm khác, mà nó tạo thành liên kết cộng hóa trị với một trong hai nhóm này. Các hợp chất tautome tồn tại cân bằng động với nhau, vì vậy nỗ lực điều chế các chất riêng rẽ thường dẫn đến sự tạo thành hỗn hợp mà thể hiện tất cả các tính chất hóa học và vật lý được mong đợi trên cơ sở của cấu trúc của các thành phần.

Loại phổ biến nhất của hiện tượng hổ biến là loại liên quan đến hợp chất cacbonyl, hoặc keto, và hợp chất hydroxyl chưa no, hoặc enol. Sự thay đổi cấu trúc là sự chuyển dịch nguyên tử hydro giữa các nguyên tử cacbon và oxy, với sự tái sắp xếp các liên kết. Ví dụ, trong nhiều aldehyt và keton béo, như axetaldehyt, dạng keto là dạng chiếm ưu thế; trong phenol, dạng enol là thành phần chính.

Hợp chất có công thức I mà có tính bazơ có thể tạo thành muối được dụng với axit vô cơ như axit hydrohalic (ví dụ axit clohydric và axit bromhydric), axit sulphuric, axit nitric và axit phosphoric, và các axit tương tự, và với axit hữu cơ (ví dụ với axit axetic, axit tartric, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit malic, axit salixylic, axit xitric, axit metansulphonic và axit p-toluen sulphonic, và các axit tương tự). Việc tạo thành và tách các muối này có thể được tiến hành theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Chất ức chế HCV

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

R là $O-R^1$ hoặc $NHR^{1'}$;

hoặc R và R^5 cùng nhau tạo thành liên kết;

R' là $N(R^4)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ hoặc $-OR^3$;

R^1 là H, haloalkyl thấp, hoặc aryl, trong đó aryl là phenyl hoặc naphthyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều alkyl thấp, alkenyl thấp, alkynyl thấp, alkoxy thấp, halo, haloalkyl thấp, $-N(R^{1a})_2$, axylamino, $-SO_2N(R^{1a})_2$, $-COR^{1b}$, $-SO_2(R^{1c})$, $-NHSO_2(R^{1c})$, nitro hoặc xyano;

mỗi R^{1a} độc lập là H hoặc alkyl thấp;

mỗi R^{1b} độc lập là $-OR^{1a}$ hoặc $-N(R^{1a})_2$;

mỗi R^{1c} là alkyl thấp;

$R^{1'}$ là $-C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là H, alkyl thấp, $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$, hydroxyalkyl thấp, $-CH_2SH$, $-(CH_2)S(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1*H*-indol-3-yl)methyl, (1*H*-indol-4-yl)methyl, $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$, aryl và aryl alkyl thấp, trong đó aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy, alkyl thấp, alkoxy thấp, halo, nitro hoặc xyano;

hoặc R^{2a} là H và R^{2b} và R^4 cùng nhau tạo thành $(CH_2)_n$;

mỗi R^3 là H, alkyl thấp, haloalkyl thấp, phenyl hoặc phenyl alkyl thấp;

mỗi R^4 là H, alkyl thấp, hoặc R^{2b} và R^4 cùng nhau tạo thành $(CH_2)_3$;

R^5 là H, $C(=O)R^{1c}$, $C(=O)R^{1b}$, $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$, hoặc $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$;

R^6 là OH hoặc F;

R^7 là $C(R^{2a}R^{2b})C(=O)OR^3$

m nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

n bằng 3, 4 hoặc 5;

p nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

r nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

X là O hoặc S; và

Bazơ là uraxil, xytosin, guanin, adenin, thymin, hoặc heteroxycloalkyl, mỗi bazơ trong số các bazơ này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy, alkyl thấp, alkoxy thấp, halo, nitro hoặc xyano;

hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^4 là H.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I trên đây, trong đó R^6 là H hoặc halo.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I trên đây, trong đó R^1 là naphtyl hoặc phenyl.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I trên đây, trong đó R^{2a} là H.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I trên đây, trong đó R^{2b} là metyl.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I trên đây, trong đó R^3 là isopropyl.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I trên đây, trong đó R^5 là H.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R và R^5 cùng nhau tạo thành liên kết.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I trên đây, trong đó R^6 là OH.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I trên đây, trong đó R' là $-OR^3$ và R là isopropyl.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó X là S.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó Bazơ là uraxil hoặc xytosin.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I được chọn từ nhóm bao gồm:

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl thiophosphoramidat;

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-5'-(O-2-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)

etyl thiosphoramidat;

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)
etyl thiosphoramidat

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyxytidin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl
thiosphoramidat;

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)
etyl thiosphoramidat;

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-5'-(O-2-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)
etyl thiosphoramidat;

isopropyl este của axit 2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-3',5'-vòng phosphoric;

isopropyl este của axit 2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-3',5'-vòng phosphoric;

isopropyl este của axit 2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-3',5'-vòng
thiophosphoric;

isopropyl este của axit 2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-3',5'-vòng
thiophosphoric;

4'-flo-2'-metyluridin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl
phosphoramidat;

4'-flo-2'-metyluridin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl
phosphoramidat;

4'-flo-2'-metyluridin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-2-(isopropoxycacbonyl)etyl
phosphoramidat;

4'-flo-2'-metylxytidin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl
phosphoramidat;

4'-flo-2'-xytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl phosphoramidat;

4'-flo-2'-metylxytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-2-(isopropoxycacbonyl)etyl
phosphoramidat;

4'-flo-2'-metyluridin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl

thiophosphoramidat;

4'-flo-2'-metyluridin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl

thiophosphoramidat;

4'-flo-2'-metyluridin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-2-(isopropoxycacbonyl)etyl

thiophosphoramidat;

4'-flo-2'-metylxytidin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl

thiophosphoramidat;

4'-flo-2'-metylxytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl

thiophosphoramidat;

4'-flo-2'-metylxytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-2-(isopropoxycacbonyl)etyl

thiophosphoramidat;

isopropyl este của axit 4'-flo-2'-metyluridin-3',5'-vòng phosphoric;

isopropyl este của axit 4'-flo-2'-metylxytidin-3',5'-vòng phosphoric;

isopropyl este của axit 4'-flo-2'-metyluridin-3',5'-vòng thiophosphoric;

isopropyl este của axit 4'-flo-2'-metylxytidin-3',5'-vòng thiophosphoric;

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]

phosphorodiamidat;

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]

phosphorodiamidat;

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]

thiophosphorodiamidat;

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]

thiophosphorodiamidat;

4'-flo-2'-metyluridin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]

phosphorodiamidat;

4'-flo-2'-metylxytidin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]

phosphorodiamidat;

4'-flo-2'-metyluridin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]
thiophosphorodiamidat; và

4'-flo-2'-metylxytidin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]
thiophosphorodiamidat.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị sự lây nhiễm virus viêm gan C (HCV) bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu để trị liệu của hợp chất có công thức I.

Sáng chế mô tả phương pháp trên đây, còn bao gồm bước sử dụng chất điều biến hệ miễn dịch hoặc chất kháng virus mà ức chế sự sao chép của HCV, hoặc hỗn hợp của chúng.

Sáng chế mô tả phương pháp trên đây, trong đó chất điều biến hệ miễn dịch là interferon hoặc interferon được tạo dẫn xuất hóa học.

Theo cách khác, sáng chế mô tả phương pháp trên đây, trong đó chất kháng virus được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HCV proteaza, chất ức chế HCV polymeraza, chất ức chế HCV helicaza, chất ức chế HCV primaza, chất ức chế sự dung hợp của HCV, và hỗn hợp của chúng.

Sáng chế mô tả phương pháp trên đây để ức chế sự sao chép của HCV trong tế bào bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức I.

Sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hợp chất có công thức I.

Sáng chế đề xuất chế phẩm trên đây, được trộn với ít nhất một chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược.

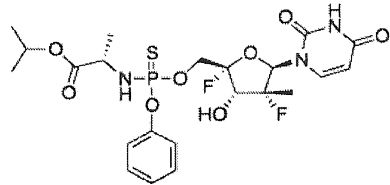
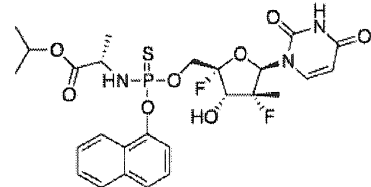
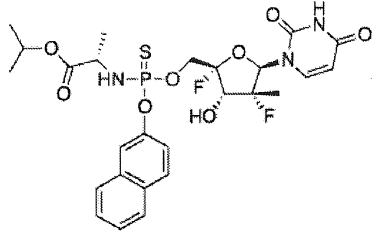
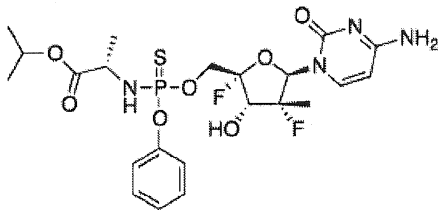
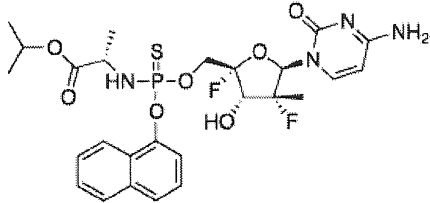
Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I trong sản xuất thuốc để điều trị HCV.

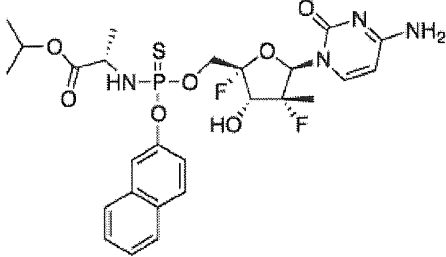
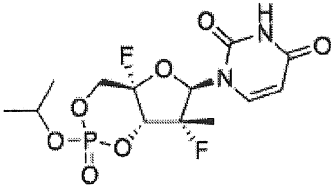
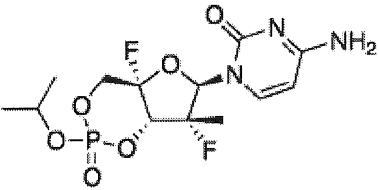
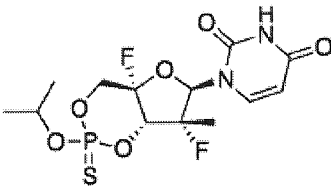
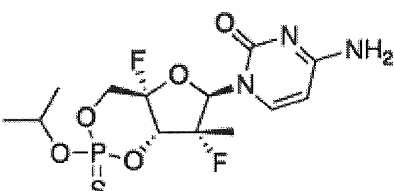
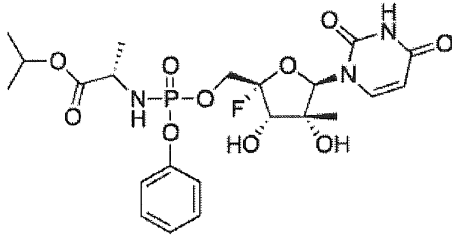
Sáng chế đề xuất hợp chất, chế phẩm, hoặc mô tả phương pháp như được mô tả trong bản mô tả này.

Ví dụ về các hợp chất đại diện được bao gồm bởi sáng chế và nằm trong phạm vi của sáng chế được đưa ra trong các bảng sau. Các ví dụ này và quy trình điều chế sau đó được đưa ra để giúp cho người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật

này có thể hiểu rõ hơn và thực hiện được sáng chế. Chúng không được xem là làm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ nhằm mục đích minh họa và mô tả sáng chế.

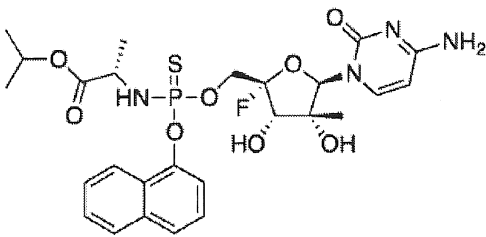
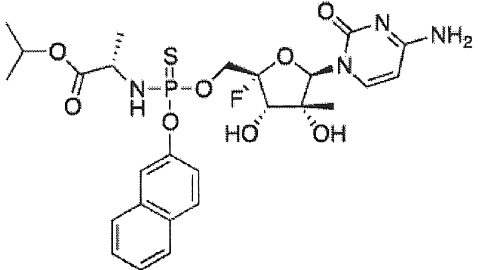
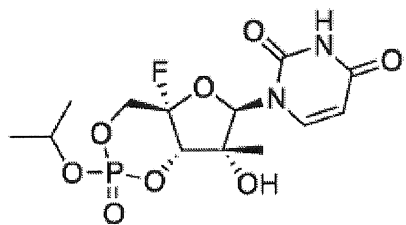
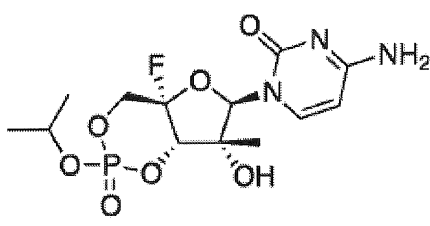
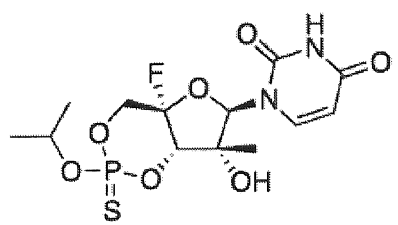
Nhìn chung, danh pháp được sử dụng trong bản mô tả này là dựa trên danh pháp axit nucleic chuẩn thông thường đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Nếu có sự không nhất quán giữa cấu trúc đã được mô tả và tên được đưa ra cho cấu trúc đó, thì cấu trúc đã được mô tả có tính quyết định. Ngoài ra, nếu hóa học lập thể của cấu trúc hoặc một phần của cấu trúc không được biểu thị bằng, ví dụ, đường nét đậm hoặc đường nét đứt, thì cấu trúc hoặc một phần của cấu trúc này được xem là bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể của nó.

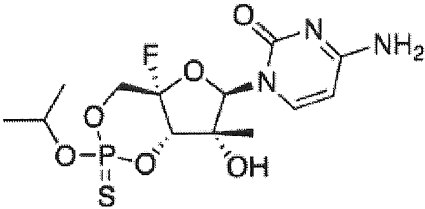
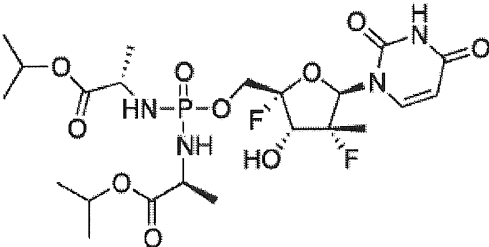
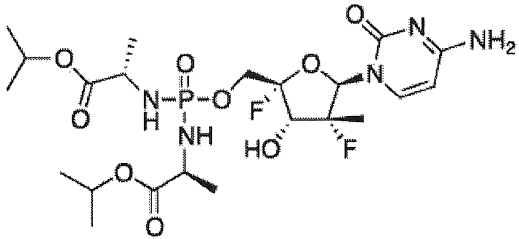
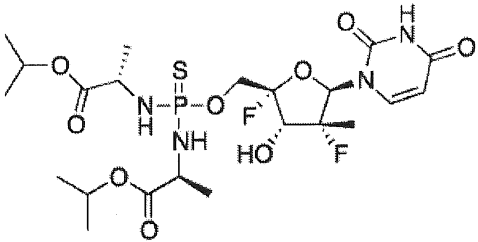
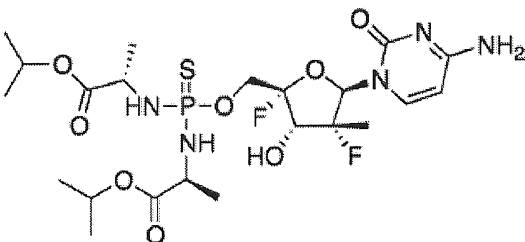
Bảng 1		
Hợp chất số	Cấu trúc	Tên
I-1		2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl) etyl thiosphoramidat
I-2		2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-5'-(O-2-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl thiosphoramidat
I-3		2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl) etyl thiosphoramidat
I-4		2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyxytidin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl) etyl thiosphoramidat
I-5		2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl) etyl thiosphoramidat

I-6		2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-5'-(O-2-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl thiosphoramidat
I-7		isopropyl este của axit 2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-3',5'-vòng phosphoric
I-8		isopropyl este của axit 2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-3',5'-vòng phosphoric
I-9		isopropyl este của axit 2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-3',5'-vòng thiophosphoric
I-10		isopropyl este của axit 2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-3',5'-vòng thiophosphoric
I-11		4'-flo-2'-methyluridin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl phosphoramidat

I-12		4'-flo-2'-methyluridin-5'-(O-1-naphthyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)ethyl phosphoramidat
I-13		4'-flo-2'-methyluridin-5'-(O-1-naphthyl-N-(S)-2-(isopropoxycacbonyl)ethyl phosphoramidat
I-14		4'-flo-2'-methylxytidin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)ethyl phosphoramidat
I-15		4'-flo-2'-xytidin-5'-(O-1-naphthyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)ethyl phosphoramidat
I-16		4'-flo-2'-methylxytidin-5'-(O-1-naphthyl-N-(S)-2-(isopropoxycacbonyl)ethyl phosphoramidat

I-17		4'-flo-2'-methyluridin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl thiophosphoramidat
I-18		4'-flo-2'-methyluridin-5'-(O-1-naphthyl-N-(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl thiophosphoramidat
I-19		4'-flo-2'-methyluridin-5'-(O-1-naphthyl-N-(S)-2-(isopropoxycarbonyl)ethyl thiophosphoramidat
I-20		4'-flo-2'-methylxytidin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl thiophosphoramidat

I-21		4'-flo-2'-metylxytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl thiophosphoramidat
I-22		4'-flo-2'-metylxytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-2-(isopropoxycacbonyl)etyl thiophosphoramidat
I-23		isopropyl este của axit 4'-flo-2'-metyluridin-3',5'-vòng phosphoric
I-24		isopropyl este của axit 4'-flo-2'-metylxytidin-3',5'-vòng phosphoric
I-25		isopropyl este của axit 4'-flo-2'-metyluridin-3',5'-vòng thiophosphoric

I-26		isopropyl este của axit 4'-flo-2'-metylxytidin-3',5'-vòng thiophosphoric
I-27		2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]phosphorodiamidat
I-28		2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]phosphorodiamidat
I-29		2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyluridin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]thiophosphorodiamidat
I-30		2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]thiophosphorodiamidat

I-31		4'-flo-2'-methyluridin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcarbonyl)ethyl]phosphorodiamidat
I-32		4'-flo-2'-methylxytidin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcarbonyl)ethyl]phosphorodiamidat
I-33		4'-flo-2'-methyluridin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcarbonyl)ethyl]thiophosphorodiamidat
I-34		4'-flo-2'-methylxytidin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcarbonyl)ethyl]thiophosphorodiamidat

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm: axetyl (Ac), axit axetic (HOAc), azo-*bis*-isobutyrylnitril (AIBN), 1-N-hydroxybenzotriazol (HOBt), khí quyển (Atm), sắc ký lỏng cao áp (HPLC), 9-borabixyclo[3.3.1]nonan (9-BBN hoặc BBN), methyl (Me), tert-butoxycarbonyl (Boc), axetonitril (MeCN), di-*tert*-butyl pyrocacbonat hoặc boc anhydrit (BOC₂O), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-

ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI), benzoyl (Bz), benzyl (Bn), axit m-cloroperbenzoic (MCPBA), butyl (Bu), metanol (MeOH), benzyloxycarbonyl (cbz hoặc Z), điểm chảy (mp), carbonyl diimidazole (CDI), MeSO₂- (mesyl hoặc Ms), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), phổ khối (ms) diethylamino lưu huỳnh triflorua (DAST), methyl *t*-butyl ether (MTBE), dibenzylideneacetone (Dba), N-carboxyanhydride (NCA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), N-bromosuccinimide (NBS), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), N-methylmorpholine (NMM), N-methylpyrrolidone (NMP), 1,2-dichloroethane (DCE), pyridine dichromate (PCC), N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), pyridine dichromate (PDC), diclometan (DCM), propyl (Pr), diethyl azodicarboxylate (DEAD), phenyl (Ph), di-*iso*-propylazodicarboxylate, DIAD, pound trên mỗi inch vuông (psi), di-*iso*-propylethylamine (DIPEA), pyridine (pyr), di-*iso*-butyl nhôm hydrua, DIBAL-H, nhiệt độ trong phòng, rt hoặc RT, N,N-dimethyl acetamide (DMA), *tert*-butyldimethylsilyl hoặc *t*-BuMe₂Si, (TBDMS), 4-N,N-dimethylaminopyridine (DMAP), triethylamine (Et₃N hoặc TEA), N,N-dimethylformamide (DMF), triflate hoặc CF₃SO₂-(Tf), dimethyl sulfoxide (DMSO), axit trifluoroacetic (TFA), 1,1'-*bis*-(diphenylphosphino)ethane (dppe), 2,2,6,6-tetramethylheptan-2,6-dione (TMHD), 1,1'-*bis*-(diphenylphosphino)feroxene (dppf), sắc ký lớp mỏng (TLC), ethyl acetate (EtOAc), tetrahydrofuran (THF), diethyl ether (Et₂O), trimethylsilyl hoặc Me₃Si (TMS), ethyl (Et), monohydrate của axit *p*-toluenesulfonic (TsOH hoặc pTsOH), lithi hexamethyl disilazane (LiHMDS), 4-Me-C₆H₄SO₂- hoặc tosyl (Ts), *iso*-propyl (*i*-Pr), N-urethane-N-carboxyanhydride (UNCA), ethanol (EtOH). Danh pháp thông thường bao gồm các tiền tố bình thường (*n*), *iso* (*i*-), bậc hai (*sec*-), bậc ba (*tert*-) và *neo* có nghĩa thông thường của nó khi được sử dụng với gốc alkyl. (J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature In Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

Các điều kiện chung

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều phương pháp khác nhau được mô tả trong các phản ứng tổng hợp minh họa được mô tả dưới đây trong phần các Ví dụ.

Các nguyên liệu và chất phản ứng khởi đầu được sử dụng trong điều chế các

hợp chất này nhìn chung có sẵn từ các nguồn cung cấp trên thị trường, như Aldrich Chemical Co., hoặc được điều chế bởi các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này theo các quy trình được nêu trong các tài liệu tham khảo như Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals; và Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40. Cần phải hiểu rằng các sơ đồ phản ứng tổng hợp được thể hiện trong phần các Ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa một số phương pháp nhờ đó có thể tổng hợp được hợp chất theo sáng chế, và các cải biến khác nhau đối với các sơ đồ phản ứng tổng hợp này có thể được thực hiện và sẽ được đề xuất bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này khi tham khảo phần bổc lộ trong bản mô tả này.

Các nguyên liệu khởi đầu và các hợp chất trung gian của các sơ đồ phản ứng tổng hợp có thể được tách riêng và tinh chế nếu muốn bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lọc, chưng cất, kết tinh, sắc ký, và các kỹ thuật tương tự. Các nguyên liệu này có thể được xác định đặc điểm bằng cách sử dụng các biện pháp thông thường, bao gồm các hằng số vật lý và dữ liệu phổ.

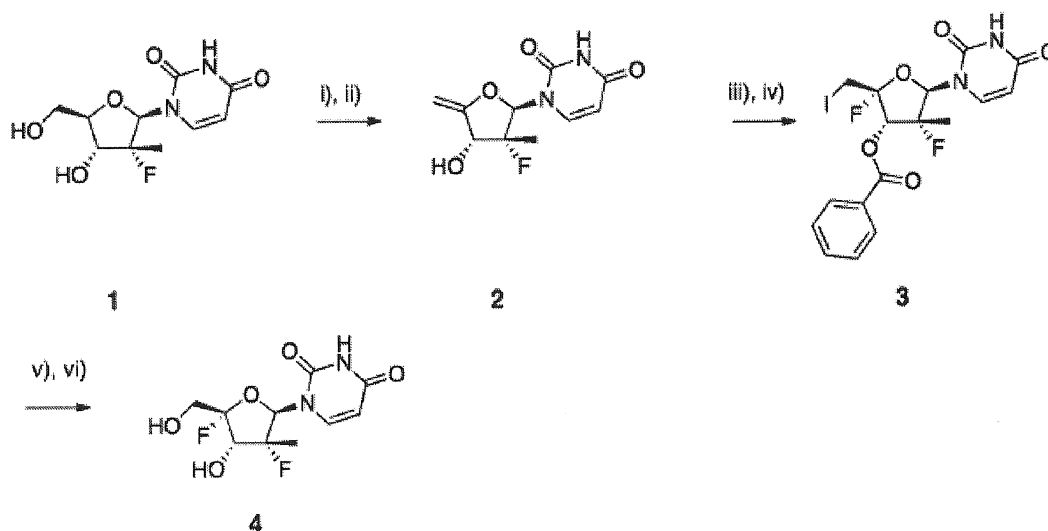
Trừ khi có quy định khác, các phản ứng được mô tả ở đây thường được tiến hành trong môi trường khí trơ ở áp suất khí quyển ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ khoảng -78°C đến khoảng 150°C, thường nằm trong khoảng từ khoảng 0°C đến khoảng 125°C, và thông thường và thuận tiện hơn nữa ở khoảng nhiệt độ trong phòng (hoặc môi trường xung quanh), ví dụ, khoảng 20°C.

Các phần tử thể khác nhau trên các hợp chất theo sáng chế có thể có mặt trong các hợp chất khởi đầu, được bổ sung vào hợp chất trung gian bất kỳ hoặc được bổ sung sau khi tạo thành các sản phẩm cuối nhờ các phương pháp thể hoặc phản ứng chuyển đổi đã biết. Nếu các phần tử thể bản thân chúng dễ phản ứng, thì các phần tử thể này có thể được bảo vệ theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nhiều nhóm bảo vệ khác nhau đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và có thể được sử dụng. Ví dụ về nhiều nhóm có thể sử dụng có thể được tìm thấy trong "Protective Groups in Organic Synthesis" của Green et al., John Wiley and Sons,

1999. Ví dụ, nhóm nitro có thể được bổ sung bằng cách nitro hóa và nhóm nitro này có thể được biến đổi thành các nhóm khác, như amino bằng cách khử, và halogen bằng cách diazo hóa nhóm amino và thay thế nhóm diazo bằng halogen. Nhóm axyl có thể được bổ sung bằng phản ứng axyl hóa Friedel-Crafts. Sau đó, nhóm axyl có thể được biến đổi thành nhóm alkyl tương ứng bằng các phương pháp khác nhau, kể cả phản ứng khử Wolff-Kishner và phản ứng khử Clemmenson. Nhóm amino có thể được alkyl hóa để tạo thành nhóm mono- và di-alkylamino; và nhóm mercapto và hydroxy có thể được alkyl hóa để tạo thành este tương ứng. Các rượu bậc một có thể được oxy hóa bởi các chất oxy hóa đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo thành axit hoặc aldehyt carboxylic, và các rượu bậc hai có thể được oxy hóa để tạo thành keton. Do đó, các phản ứng thế hoặc biến đổi có thể được sử dụng để tạo ra nhiều phân tử thế khác nhau trên phân tử của nguyên liệu khởi đầu, hợp chất trung gian, hoặc sản phẩm cuối, kể cả các sản phẩm đã được tách riêng.

Nguyên liệu khởi đầu 1 có thể được điều chế theo các quy trình được mô tả bởi Sofia, M. J. et al, J. Med. Chem. (2010), 53(19),7202-7218 và Clark, J. L. et al, J. Med. Chem. (2005), 48(17),5504-5508. Iot hóa sau đó là loại bỏ iodua trong điều kiện bazơ có thể tạo ra hợp chất trung gian 2, trong đó bảo vệ 3'-hydroxy bằng nhóm benzoyl, sau đó là phản ứng flo hóa lập thể đặc thù then chốt để tạo ra hợp chất trung gian 4. Biến đổi tương tự để đưa vào florua ở vị trí 4' α trước đây đã được mô tả bởi Ajmera, S. et al, J. Med. Chem. (1988), 31(6),1094-1098 và Moffatt, J.G. et al, J. Am. Chem. Soc. (1971), 93(17), 4323-4324. Việc thay thế 5' iodua bằng natri benzoat sau đó là khử bảo vệ nhóm 3', 5' benzoyl tạo ra hợp chất trung gian nucleosit 4 (Sơ đồ 1).

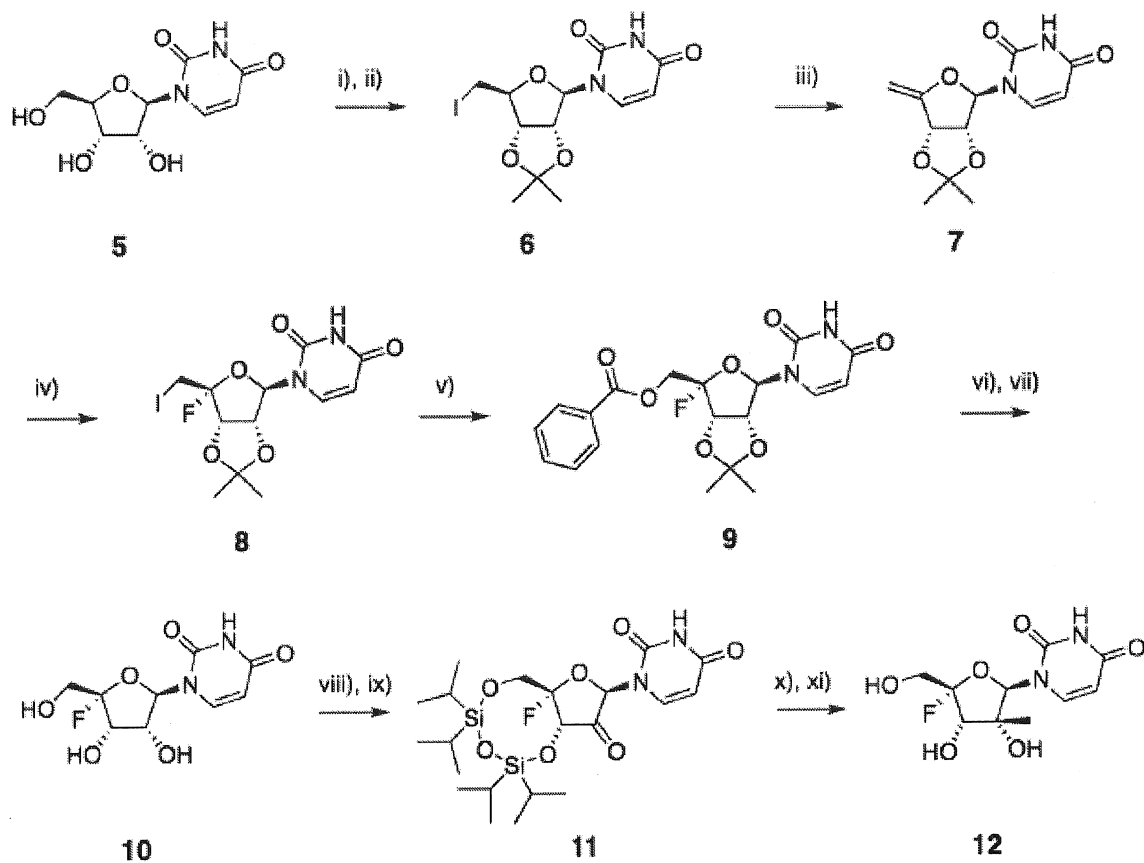
Sơ đồ 1



i) I_2 , PPh_3 , THF; ii) $NaOMe$, $MeOH$; iii) $BzCl$, $DMAP$, THF; iv) I_2 , AgF , CH_2Cl_2 ; v) $PhCO_2Na$, $DMSO$; vi) NH_3 , $MeOH$

Hợp chất 12 có thể được điều chế bởi chuyên gia trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ theo trình tự tổng hợp được đưa ra dưới đây. Do đó, bảo vệ, iot hóa và sau đó là loại bỏ trong điều kiện bazơ tạo ra hợp chất trung gian 7. Flo hóa ở vị trí 4' trước đây đã được báo cáo bởi Ajmera, S. et al, J. Med. Chem. (1988), 31(6),1094-1098 và Moffatt, J.G. et al, J. Am. Chem. Soc. (1971), 93(17), 4323-4324. Việc thay thế 5' iodia 8 bằng natri benzoat thu được hợp chất trung gian 9. Khử bảo vệ sau đó là bảo vệ chọn lọc nhóm 3' và 5'-hydroxy bằng 1,3-diclo-1,1,3,3-tetraisopropyldisiloxan (DIPSC1) và sau đó oxy hóa trong điều kiện Dess-Martin tạo ra keton 11, theo phương pháp tương tự được mô tả bởi Hayakawa, H et al., Chem. Pharm. Bull., (1987), 35(6), 2605-2608. Khử bảo vệ trong điều kiện chuẩn để loại bỏ nhóm bảo vệ silyl tạo ra sản phẩm mong muốn 12 (Sơ đồ 2).

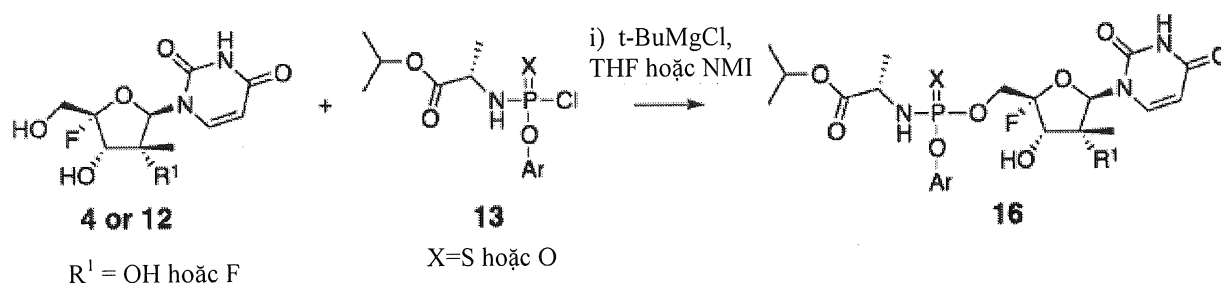
Sơ đồ 2



i) Axeton, PTSA; ii) I₂, PPh₃, THF; iii) NaOMe, MeOH; iv) I₂, AgF CH₂Cl₂; v) PhCO₂Na DMSO; vi) NH₃, MeOH; vii) Axit formic; viii) DIPSCI, Pyridin; ix) Dess-Martin, CH₂Cl₂; x) AlCl₃, CH₂Cl₂; xi) TBAF, THF.

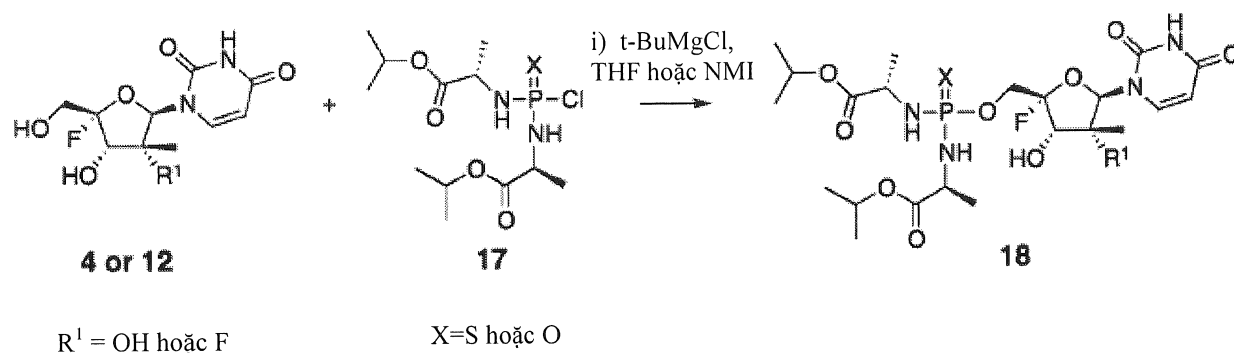
Hợp chất phosphoramidat theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách ngưng tụ nucleosit 4 hoặc 12 với phosphochloridat được thể thích hợp, hoặc chất tương tự lưu huỳnh của nó, thuộc loại 13 trong sự có mặt của bazơ mạnh (Sơ đồ 3). Sản phẩm liên hợp 16 có công thức I thu được dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang ban đầu trong phản ứng liên hợp và có thể được tách riêng thành các chất đồng phân đối ảnh không đối xứng tương ứng của nó bằng cột không đối xứng, HPLC không đối xứng, hoặc sắc ký SFC không đối xứng.

Sơ đồ 3



Hợp chất phosphorodiamidat có công thức I theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách ngưng tụ nucleosit 4 hoặc 12 với phosphorodiamidic clorua được thể thích hợp, hoặc phosphorodiamidothioic clorua, thuộc loại 17 trong sự có mặt của bazơ mạnh (Sơ đồ 4).

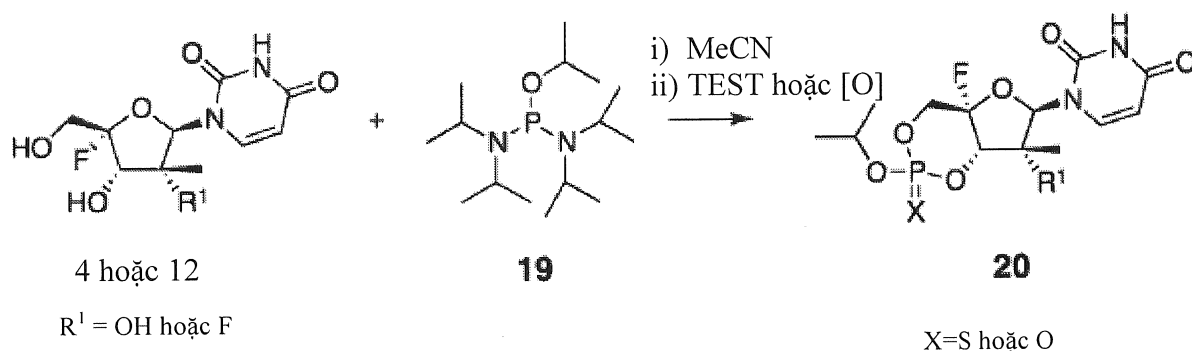
Sơ đồ 4



Phosphat theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách ngưng tụ nucleosit 4 hoặc 12 với isopropyl N,N,N,N-tetraisopropylphosphorodiamidit 19 (Sơ đồ 5). Sự biến đổi

thành dẫn xuất thio có thể được thực hiện bằng cách đun nóng hỗn hợp phản ứng thô với bis(3-trietoxysilyl)propyl-tetrasulfua (TEST).

Sơ đồ 5



Ví dụ sinh học

Thử nghiệm đơn vị sao chép HCV

Thử nghiệm này xác định khả năng ức chế sự sao chép ARN HCV của hợp chất có công thức I, và tức là tính hữu ích tiềm năng của nó để điều trị các bệnh lây nhiễm HCV. Thử nghiệm này sử dụng gen chỉ thị làm số đọc đơn giản cho mức ARN đơn vị sao chép HCV nội bào. Gen Renilla luxiferaza được đưa vào khung đọc mở thứ nhất của cấu trúc đơn vị sao chép kiểu gen 1b NK5.1 (N. Krieger et al., J. Virol. 2001 75(10):4614), ngay sau trình tự vị trí đi vào ribosom nội tại (IRES), và được dung hợp với gen neomycin phosphotransferaza (NPTII) thông qua peptit tự phân cắt 2A từ virus gây bệnh lở mồm long móng (M.D. Ryan & J. Drew, EMBO 1994 13(4):928-933). Sau khi phiên mã in vitro, ARN được chuyển bằng xung điện vào tế bào u gan Huh7 ở người, và các khuẩn lạc kháng G418 được phân lập và phát triển. Dòng tế bào được chọn lọc một cách ổn định 2209-23 chứa ARN hệ gen phụ HCV sao chép, và hoạt tính của Renilla luxiferaza biểu thị bằng đơn vị sao chép phản ánh mức ARN của nó trong các tế bào. Thử nghiệm này được tiến hành trong các đĩa kép, một đĩa màu trắng đục và một đĩa trong suốt, để xác định hoạt tính kháng virus và tính gây độc tế bào của hợp chất hóa học song song, đảm bảo rằng hoạt tính quan sát được không phải là do sự tăng sinh tế bào bị giảm hoặc do sự chết tế bào.

Tế bào đơn vị sao chép HCV (2209-23), mà biểu hiện gen chỉ thị Renilla luxiferaza, được nuôi cấy trong môi trường Dulbecco's MEM (Invitrogen cat no. 10569-010) với 5% huyết thanh bào thai bò (FBS, Invitrogen cat. no. 10082-147) và được dàn mỏng lên trên đĩa có 96 lỗ ở mật độ 5000 tế bào cho mỗi lỗ, và được ủ qua đêm. 24 giờ sau, bổ sung các dung dịch pha loãng khác nhau của hợp chất hóa học trong môi trường sinh trưởng vào các tế bào, sau đó ủ thêm ở nhiệt độ 37°C trong ba ngày. Vào cuối thời gian ủ, các tế bào trong đĩa màu trắng được thu hoạch và hoạt tính luxiferaza được xác định bằng cách sử dụng hệ thử nghiệm R. luxiferaza (Promega cat no. E2820). Tất cả các chất phản ứng được mô tả trong đoạn sau đều được bao gồm trong bộ kit của nhà sản xuất, và tuân theo hướng dẫn của nhà sản xuất để điều chế các chất phản ứng. Các tế bào được rửa một lần bằng 100 µL nước muối được đệm phosphat (pH 7,0) (PBS) cho mỗi lỗ và được làm tan bằng 20 µL 1x đệm tan thử nghiệm R. luxiferaza trước khi ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, đĩa được đưa vào máy đo ánh sáng vi đĩa Centro LB 960 (Berthold Technologies), và 100 µL đệm thử nghiệm R. luxiferaza được đưa vào mỗi lỗ và tín hiệu được xác định bằng cách sử dụng chương trình xác định 2 giây, độ trễ 2 giây. IC₅₀, nồng độ của thuốc cần để làm giảm mức độ đơn vị sao chép xuống 50% so với giá trị đối chứng tế bào chưa được xử lý, có thể được tính toán từ đồ thị phần trăm sự giảm hoạt tính luxiferaza so với nồng độ thuốc như được mô tả trên đây.

Chất phản ứng WST-1 từ Roche Diagnostic (cat no. 1644807) được sử dụng cho thử nghiệm tính gây độc tế bào. 10 microlit chất phản ứng WST-1 được bổ sung vào mỗi lỗ của các đĩa trong suốt bao gồm các lỗ chỉ chứa môi trường làm mẫu trống. Sau đó, các tế bào được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ 37°C, và giá trị OD được xác định bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa vi chuẩn độ MRX Relevation (Lab System) ở 450 nm (bộ lọc tham chiếu ở 650 nm). Tương tự như trước đây, CC50, nồng độ của thuốc cần để làm giảm sự tăng sinh tế bào xuống 50% so với giá trị đối chứng tế bào chưa được xử lý, có thể được tính toán từ đồ thị phần trăm sự giảm của giá trị WST-1 so với nồng độ thuốc như được mô tả trên đây.

Liều lượng và sử dụng:

Như được thể hiện trong Bảng nêu trên, hợp chất có công thức I có khả năng hiệu quả như thuốc kháng virus để điều trị các bệnh lây nhiễm HCV ở người, hoặc được chuyển hóa thành hợp chất mà thể hiện hoạt tính như vậy.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có hoạt tính hoặc dẫn xuất tiền dược chất hoặc muối của nó có thể được sử dụng kết hợp với chất kháng virus khác, như chất chống viêm gan, kể cả các hợp chất có công thức I. Khi hợp chất có hoạt tính hoặc dẫn xuất hoặc muối của nó được sử dụng kết hợp với chất kháng virus khác, thì hoạt tính có thể được làm tăng so với hợp chất gốc. Điều này có thể được đánh giá một cách dễ dàng bằng cách điều chế dẫn xuất này và thử nghiệm hoạt tính kháng HCV của nó theo phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Việc sử dụng hợp chất có hoạt tính có thể là liên tục (nhỏ giọt trong tĩnh mạch) đến một vài lần sử dụng qua đường miệng cho mỗi ngày (ví dụ, Q.I.D) và có thể bao gồm qua đường miệng, khu trú ngoài đường tiêu hóa, trong cơ, trong tĩnh mạch, dưới da, qua da (có thể bao gồm chất tăng cường tính thấm), má và thuốc đạn, trong số các đường dùng khác.

Hợp chất nucleosit được thế 4'-F cũng như muối hữu ích về mặt dược học, có thể được sử dụng làm thuốc ở dạng dược phẩm bất kỳ. Dược phẩm này có thể được sử dụng trong ruột, hoặc là qua đường miệng, ví dụ ở dạng viên nén, viên nén được bao, viên bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương, xi rô, hoặc hỗn dịch, hoặc qua trực tràng, ví dụ ở dạng thuốc đạn. Chúng cũng có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa (trong cơ, trong tĩnh mạch, dưới da hoặc các kỹ thuật tiêm hoặc truyền trong xương ức), ví dụ ở dạng dung dịch tiêm, qua mũi, ví dụ ở dạng dung dịch xịt mũi, hoặc dung dịch phun xông, khu trú và vân vân.

Để sản xuất dược phẩm, hợp chất nucleosit được thế ở vị trí 4', cũng như muối hữu ích về mặt dược học, có thể được phối trộn với tá dược vô cơ hoặc hữu cơ, trở về mặt trị liệu để sản xuất viên nén, viên nén được bao, viên bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc hỗn dịch.

Hợp chất có công thức I có thể được phối trộn kết hợp với chất mang dược dụng. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng dưới dạng muối chấp nhận được về mặt dược lý. Vì hợp chất theo sáng chế hầu hết hòa tan trong nước, chúng có thể được sử dụng trong tĩnh mạch trong dung dịch nước muối sinh lý (ví dụ, được đệm đến độ pH khoảng 7,2 đến 7,5). Các chất đệm thông thường như phosphat, bicacbonat hoặc xitrat có thể được sử dụng cho mục đích này. Tất nhiên, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể cải biến các chế phẩm trong phần bộc lộ của bản mô tả để tạo ra nhiều chế phẩm cho đường dùng cụ thể mà không làm mất đi tính ổn định hoặc ảnh hưởng bất lợi đến hoạt tính trị liệu của chế phẩm theo sáng chế. Cụ thể, việc cải biến hợp chất theo sáng chế để làm cho chúng hòa tan hơn trong nước hoặc chất dẫn thuốc khác, ví dụ, có thể được thực hiện một cách dễ dàng bằng các cải biến thứ yếu (tạo chế phẩm muối, este hóa, v.v.) đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này cũng đã biết rõ cách cải biến đường dùng và chế độ liều lượng của hợp chất cụ thể để điều khiển dược động học của hợp chất theo sáng chế nhằm tối đa hiệu quả có lợi ở bệnh nhân.

Đối với các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường sẽ chứa nước vô trùng hoặc dung dịch natri clorua trong nước, mặc dù các thành phần khác kể cả các thành phần trợ phân tán có thể được bao gồm. Tất nhiên, khi nước vô trùng được sử dụng và được duy trì dưới dạng vô trùng, chế phẩm và chất mang cũng phải được vô trùng. Hỗn dịch tiêm được cũng có thể được điều chế, trong trường hợp này chất mang lỏng, chất tạo hỗn dịch thích hợp và các chất tương tự có thể được sử dụng.

Tá dược thích hợp cho viên nén, viên nén được bao, viên bao đường, và viên nang gelatin cứng là, ví dụ, lactoza, tinh bột ngô và dẫn xuất của nó, bột talc, và axit stearic hoặc muối của nó.

Nếu muốn, viên nén hoặc viên nang có thể được bao tan trong ruột hoặc giải phóng kéo dài nhờ các kỹ thuật chuẩn.

Tá dược thích hợp cho viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, chất bán rắn và polyol lỏng.

Tá dược thích hợp cho dung dịch tiêm là, ví dụ, nước, nước muối, rượu, polyol, glyxerin hoặc dầu thực vật.

Tá dược thích hợp cho thuốc đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên và dầu được hóa cứng, sáp, chất béo, chất bán lỏng hoặc polyol lỏng.

Tá dược thích hợp cho dung dịch và xi rô để sử dụng trong ruột là, ví dụ, nước, polyol, saccaroza, đường nghịch chuyển và glucoza.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được cung cấp dưới dạng chế phẩm giải phóng kéo dài hoặc các chế phẩm khác.

Dược phẩm cũng có thể chứa chất bảo quản, chất làm hòa tan, chất làm ổn định, chất thấm ướt, chất nhũ hóa, chất làm ngọt, chất tạo màu, chất tạo hương vị, muối để điều chỉnh áp suất thẩm thấu, chất đệm, chất che giấu hoặc chất chống oxy hóa.

Dược phẩm cũng có thể chứa các chất có hoạt tính trị liệu khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Liều lượng có thể thay đổi trong giới hạn rộng và tất nhiên, sẽ được điều chỉnh theo các yêu cầu riêng rẽ trong mỗi trường hợp cụ thể. Để sử dụng qua đường miệng, liều lượng hàng ngày nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 100 mg/kg thể trọng cho mỗi ngày là thích hợp trong trị liệu đơn và/hoặc trong trị liệu kết hợp. Liều lượng hàng ngày được ưu tiên nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 500 mg/kg thể trọng, được ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 100 mg/kg thể trọng và được ưu tiên nhất là nằm trong khoảng từ 1,0 đến khoảng 100 mg/kg thể trọng cho mỗi ngày. Chế phẩm tiêu biểu sẽ chứa từ khoảng 5% đến khoảng 95% hợp chất hoạt tính (theo khối lượng). Liều lượng hàng ngày có thể được sử dụng dưới dạng liều đơn hoặc trong các liều chia nhỏ, thường từ 1 đến 5 liều cho mỗi ngày.

Trong một số dạng liều lượng dược nhất định, dạng tiền dược chất của hợp chất, đặc biệt là bao gồm dẫn xuất được axyl hóa (được axetyl hóa hoặc các dạng axyl hóa khác), pyridin este và các dạng muối khác nhau của hợp chất theo sáng chế là được ưu tiên. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra cách cải biến để

dạng hợp chất theo sáng chế thành dạng tiền dược chất để xúc tiến sự phân phối của hợp chất hoạt tính đến vị trí đích trong sinh vật chủ hoặc bệnh nhân. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này cũng sẽ lợi dụng các thông số dược động học có lợi của các dạng tiền dược chất, khi thích hợp, trong việc phân phối hợp chất theo sáng chế đến vị trí đích trong sinh vật chủ hoặc bệnh nhân để tối đa hóa tác dụng dự định của hợp chất.

Chỉ định bệnh và phương pháp điều trị

Hợp chất theo sáng chế và các dạng đồng phân của nó và muối dược dụng của nó là hữu ích trong điều trị và ngăn ngừa sự lây nhiễm HCV.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị sự lây nhiễm virus viêm gan C (HCV) bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu để trị liệu của hợp chất bất kỳ có công thức I.

Sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự sao chép của HCV trong tế bào bao gồm bước sử dụng hợp chất bất kỳ có công thức I.

Trị liệu kết hợp

Hợp chất theo sáng chế và các dạng đồng phân của nó và muối dược dụng của nó là hữu ích trong điều trị và ngăn ngừa sự lây nhiễm HCV một mình hoặc khi được sử dụng kết hợp với các hợp chất khác nhằm đích yếu tố hoặc chức năng virus hoặc tế bào có liên quan đến chu kỳ sống của HCV. Các lớp hợp chất hữu ích theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tất cả các lớp của chất kháng virus HCV.

Đối với trị liệu kết hợp, các lớp chất có tính cơ chế có thể hữu ích khi được kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, chất ức chế HCV polymeraza dạng nucleosit và không phải nucleosit, chất ức chế proteaza, chất ức chế helicaza, chất ức chế NS4B và chất thuốc mà ức chế về mặt chức năng vị trí đi vào ribosom nội tại (Internal Ribosomal Entry Site - IRES) và các thuốc khác mà ức chế đường vào của virus hoặc sự gắn với tế bào của HCV, sự dịch mã ARN HCV, sự phiên mã ARN HCV, sự sao chép hoặc sự thuần thực của HCV, sự lắp ráp hoặc sự giải phóng virus. Các hợp chất cụ thể trong các lớp này và hữu ích theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất ức

chế HCV proteaza vòng lớn, dị vòng và thẳng như telaprevir (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-900518), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (a.k.a. TMC-435), MK-7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095 (chất ức chế đồng nhân tố HCV NS4A proteaza), VX-500, VX-813, PHX-1766, PHX2054, IDX-136, IDX-316, ABT-450 EP-013420 (và nhóm cùng giống) và VBY-376; chất ức chế HCV polymeraza (replicaza) dạng nucleosit hữu ích theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, R7128, PSI-7851, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08189, PSI-6130, PSI-938 và PSI-879 và các chất tương tự nucleotit và nucleosit khác và chất ức chế HCV bao gồm (nhưng không giới hạn ở) các chất thu được dưới dạng nucleos(t)it được cải biến 2'-C-metyl, nucleos(t)it được cải biến 4'-aza, và nucleos(t)it được cải biến 7'-deaza. Chất ức chế HCV polymeraza (replicaza) không phải dạng nucleosit hữu ích theo sáng chế, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, HCV-796, HCV-371, VCH-759, VCH-916, VCH-222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A-837093, JKT-109, GL-59728 và GL-60667.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất đối kháng xyclophyllin và immunophyllin (ví dụ, nhưng không giới hạn ở, hợp chất DEBIO, NM-811 cũng như xyclosporin và dẫn xuất của nó), chất ức chế kinaza, chất ức chế protein gây sốc tim (ví dụ, HSP90 và HSP70), các chất điều biến miễn dịch khác có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, interferon (-alpha, -beta, -omega, -gamma, -lambda hoặc tổng hợp) như Intron A, Roferon-A, Canferon-A300, Advaferon, Infergen, Humoferon, Sumiferon MP, Alfaferon, IFN- β , Feron và các chất tương tự; hợp chất interferon được tạo dẫn xuất polyetylen glycol (được gắn gốc glycol bằng cách hóa học), như PEG interferon- α -2a (Pegasys), PEG interferon- α -2b (PEGIntron), IFN- α -con1 được gắn gốc glycol bằng cách hóa học và các chất tương tự; các chế phẩm và dẫn xuất tác dụng kéo dài của hợp chất interferon như interferon được dung hợp albumin, Albuferon, Locteron, và các chất tương tự; interferon với các loại hệ phân phối có kiểm soát khác nhau (ví dụ, ITCA-638, omega-interferon được phân phối bởi hệ phân phối dưới da DUROS); hợp chất kích thích sự tổng hợp interferon ở tế bào, như resiquimod và các chất tương tự;

interleukin; hợp chất tăng cường sự phát triển của đáp ứng tế bào T hỗ trợ typ 1, như SCV-07 và các chất tương tự; chất chủ vận thụ thể giống TOLL như CpG-10101 (actilon), isotorabin, ANA773 và các chất tương tự; thymosin α -1; ANA-245 và ANA-246; histamin dihydroclorua; propagermanium; tetraclodecaoxit; ampligen; IMP-321; KRN-7000; kháng thể, như civacir, XTL-6865 và các chất tương tự và vacxin phòng bệnh và trị liệu như InnoVac C, HCV E1E2/MF59 và các chất tương tự. Ngoài ra, phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã được mô tả trên đây đề cập đến việc sử dụng chất ức chế NS5A, chất chủ vận thụ thể interferon Typ 1 (ví dụ, IFN- α) và chất chủ vận thụ thể interferon Typ II (ví dụ, IFN- γ) có thể được tăng thêm bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của chất đối kháng TNF- α . Ví dụ không giới hạn về chất đối kháng TNF- α thích hợp để sử dụng trong các trị liệu kết hợp như vậy bao gồm ENBREL, REMICADE, và HUMIRA.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất kháng động vật nguyên sinh và các chất kháng virus khác được cho là hiệu quả trong điều trị sự lây nhiễm HCV như, nhưng không giới hạn ở, tiền dược chất nitazoxanit. Nitazoxanit có thể được sử dụng dưới dạng chất kết hợp với hợp chất được bộc lộ theo sáng chế cũng như kết hợp với các chất khác hữu ích trong điều trị sự lây nhiễm HCV như peginterferon α -2a và ribavirin.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng với các dạng interferon khác và interferon được gắn gốc glycol bằng cách hóa học, ribavirin hoặc chất tương tự của nó (ví dụ, tarabavarin, levoviron), microARN, hợp chất ARN can thiệp nhỏ (ví dụ, SIRPLEX-140-N và các chất tương tự), chất tương tự nucleotit hoặc nucleosit, immunoglobulin, chất bảo vệ gan, chất chống viêm và các chất ức chế NS5A khác. Chất ức chế các đích khác trong chu kỳ sống của HCV bao gồm chất ức chế NS3 helicaza; chất ức chế đồng nhân tố NS4A; chất ức chế oligonucleotit đối nghĩa, như ISIS-14803, AVI-4065 và các chất tương tự; ARN hình cặp tóc ngắn được mã hóa bởi vector (shARN); ribozym đặc hiệu HCV như heptazym, RPI, 13919 và các chất tương tự; chất ức chế đường vào như HepeX-C, HuMax-HepC và các chất tương tự; chất ức chế alpha glucosidaza như

celgosivir, UT-231B và các chất tương tự; chất ức chế KPE-02003002 và BIVN 401 và IMPDH. Các hợp chất ức chế HCV minh họa khác bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong các tài liệu công bố sau: Patent Mỹ số 5,807,876; 6,498,178; 6,344,465; và 6,054,472; Công bố đơn PCT số WO97/40028; WO98/40381; WO00/56331, WO02/04425; WO03/007945; WO03/010141; WO03/000254; WO01/32153; WO00/06529; WO00/18231; WO00/10573; WO00/13708; WO01/85172; WO03/037893; WO03/037894; WO03/037895; WO02/100851; WO02/100846; WO99/01582; WO00/09543; WO02/18369; WO98/17679, WO00/056331; WO98/22496; WO99/07734; WO05/073216, WO05/073195 và WO08/021927.

Ngoài ra, hỗn hợp của, ví dụ, ribavirin và interferon, có thể được sử dụng dưới dạng nhiều trị liệu kết hợp với ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế. Sáng chế không bị giới hạn ở các lớp hoặc hợp chất nêu trên và dự tính bao gồm các hợp chất mới và đã biết và hỗn hợp của các chất có hoạt tính sinh học. Dự định rằng trị liệu kết hợp theo sáng chế bao gồm hỗn hợp tương thích về mặt hóa học bất kỳ của hợp chất của nhóm sáng chế này với các hợp chất khác của nhóm sáng chế này hoặc các hợp chất khác bên ngoài nhóm sáng chế này, với điều kiện là hỗn hợp này không loại bỏ hoạt tính kháng virus của hợp chất của nhóm sáng chế này hoặc hoạt tính kháng virus của chính được phẩm.

Trị liệu kết hợp có thể là theo tuần tự, tức là điều trị bằng một chất trước và sau đó là chất thứ hai (ví dụ, trong đó mỗi điều trị bao gồm hợp chất khác nhau theo sáng chế hoặc trong đó một điều trị bao gồm hợp chất theo sáng chế và điều trị kia bao gồm một hoặc nhiều chất có hoạt tính sinh học) hoặc có thể là điều trị bằng cả hai chất ở cùng thời điểm (đồng thời). Trị liệu tuần tự có thể bao gồm khoảng thời gian hợp lý sau khi hoàn thành trị liệu đầu tiên trước khi bắt đầu trị liệu thứ hai. Điều trị bằng cả hai chất ở cùng thời điểm có thể trong cùng liều hàng ngày hoặc trong các liều riêng rẽ. Trị liệu kết hợp không nhất thiết giới hạn ở hai chất và có thể bao gồm ba hoặc nhiều chất. Liều lượng đối với cả trị liệu kết hợp đồng thời và theo tuần tự sẽ phụ thuộc vào tốc độ hấp thu, phân phối, chuyển hóa và bài tiết của các thành phần của trị liệu kết hợp cũng như các yếu tố

khác đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Giá trị liều lượng cũng sẽ thay đổi theo mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần được làm thuyên giảm. Cần phải hiểu thêm rằng đối với đối tượng cụ thể bất kỳ, chế độ và kế hoạch liều lượng cụ thể có thể được điều chỉnh theo thời gian theo nhu cầu của cá thể và đánh giá của người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sử dụng hoặc kiểm tra việc sử dụng trị liệu kết hợp.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị sự lây nhiễm virus viêm gan C (HCV) bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu để trị liệu của hợp chất bất kỳ có công thức I.

Sáng chế mô tả phương pháp trên đây, còn bao gồm bước sử dụng chất điều biến hệ miễn dịch hoặc chất kháng virus mà ức chế sự sao chép của HCV, hoặc hỗn hợp của chúng.

Sáng chế mô tả phương pháp trên đây, trong đó chất điều biến hệ miễn dịch là interferon hoặc interferon được tạo dẫn xuất hóa học.

Sáng chế mô tả phương pháp trên đây, trong đó chất kháng virus được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HCV proteaza, chất ức chế HCV polymeraza, chất ức chế HCV helicaza, chất ức chế HCV primaza, chất ức chế sự dung hợp của HCV, và hỗn hợp của chúng.

Cần phải hiểu rằng viện dẫn ở đây đến điều trị mở rộng đến phòng ngừa cũng như điều trị các tình trạng bệnh đang tồn tại, và điều trị cho động vật bao gồm điều trị cho người cũng như các động vật có vú khác. Hơn nữa, điều trị sự lây nhiễm virus viêm gan C (HCV), như được sử dụng ở đây, cũng bao gồm điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến hoặc được điều tiết bởi sự lây nhiễm virus viêm gan C (HCV), hoặc các triệu chứng lâm sàng của nó.

Các dấu hiệu được bộc lộ trong phần mô tả trên đây, hoặc các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây, hoặc các hình vẽ đính kèm, được thể hiện ở dạng cụ thể của nó hoặc dưới dạng biện pháp thực hiện chức năng đã được bộc lộ, hoặc phương pháp hoặc quy trình để thu

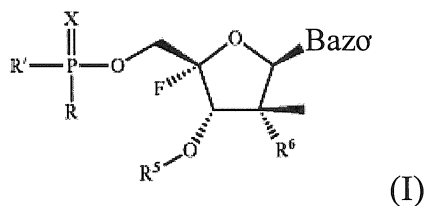
được kết quả đã được bộc lộ, khi thích hợp, có thể được sử dụng theo cách riêng biệt, hoặc trong tổ hợp bất kỳ của các dấu hiệu như vậy, để thực hiện sáng chế ở các dạng khác nhau của nó.

Sáng chế trên đây đã được mô tả chi tiết bằng cách minh họa và lấy ví dụ, để rõ ràng và dễ hiểu. Đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này thì hiển nhiên là các thay đổi và cải biến có thể được thực hiện trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm. Do đó, cần phải hiểu rằng phần mô tả ở trên nhằm minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Do đó, phạm vi của sáng chế được xác định không phải dựa vào phần mô tả ở trên, mà được xác định dựa vào các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm theo đây, cùng với phạm vi đầy đủ của các dấu hiệu tương đương với các điểm yêu cầu bảo hộ này.

Tất cả các sáng chế, đơn yêu cầu cấp sáng chế và công bố trích dẫn trong bản mô tả này đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R là O-R¹;

R' là N(R⁴)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR³;

R¹ là phenyl hoặc naphtyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy, halo, C₁₋₇haloalkyl, hoặc xyano;

R^{2a} và R^{2b} độc lập là H, C₁₋₇alkyl;

R³ là H, C₁₋₇alkyl, C₁₋₇haloalkyl, phenyl hoặc phenyl C₁₋₇alkyl;

R⁴ là H;

R⁵ là H;

R⁶ là F;

X là O; và

bazo là xytosin;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R¹ là naphtyl hoặc phenyl.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^{2a} là H.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^{2b} là metyl.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R' là -OR³ và R³ là isopropyl.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R^5 là H.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R và R^5 cùng nhau tạo thành liên kết.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là S.

9. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metyxytidin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl thiosphoramidat;

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl thiosphoramidat;

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-5'-(O-2-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl thiosphoramidat;

Isopropyl este của axit 2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-3',5'-vòng phosphoric;

Isopropyl este của axit 2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-3',5'-vòng thiophosphoric;

4'-Flo-2'-metylxytidin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl phosphoramidat;

4'-Flo-2'-xytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl phosphoramidat;

4'-Flo-2'-metylxytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-2-(isopropoxycacbonyl)etyl phosphoramidat;

4'-Flo-2'-metylxytidin-5'-(O-phenyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl thiophosphoramidat;

4'-Flo-2'-metylxytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-1-(isopropoxycacbonyl)etyl thiophosphoramidat;

4'-Flo-2'-metylxytidin-5'-(O-1-naphtyl-N-(S)-2-(isopropoxycacbonyl)etyl thiophosphoramidat;

Isopropyl este của axit 4'-flo-2'-metylxytidin-3',5'-vòng phosphoric;

Isopropyl este của axit 4'-flo-2'-metylxytidin-3',5'-vòng thiophosphoric;

2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]phosphorodiamidat;

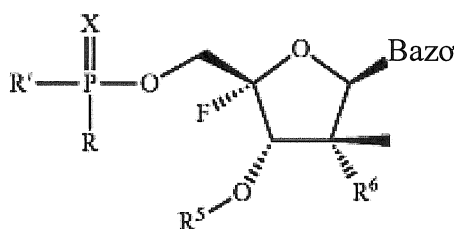
2'-Deoxy-2',4'-diflo-2'-metylxytidin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]
thiophosphorodiamidat;

4'-Flo-2'-metylxytidin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]phosphorodiamidat;

4'-flo-2'-metylxytidin-5'-{N,N'-bis[(S)-1-(isopropoxylcacbonyl)etyl]thiophosphoro
diamidat.

10. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, được trộn với ít nhất một chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược.

11. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R là NHR^1 ;

R' là $\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$;

mỗi R^{1a} độc lập là H hoặc $\text{C}_{1-7}\text{alkyl}$;

mỗi R^{1b} độc lập là $-\text{OR}^{1a}$ hoặc $-\text{N}(\text{R}^{1a})_2$;

mỗi R^{1c} là $\text{C}_{1-7}\text{alkyl}$;

$\text{R}^{1'}$ là $-\text{C}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là H, $\text{C}_{1-7}\text{alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^{1a})_2$, $\text{C}_{1-7}\text{hydroxyalkyl}$, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_p\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, (1H-indol-3-yl)metyl, (1H-indol-4-yl)metyl, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1b}$, aryl và aryl $\text{C}_{1-7}\text{alkyl}$, trong đó aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy, $\text{C}_{1-7}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-7}\text{alkoxy}$, halo, nitro hoặc xyano;

hoặc R^{2a} là H và R^{2b} và R^4 cùng nhau tạo thành $(\text{CH}_2)_n$;

R^3 là $\text{C}_{1-7}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-7}\text{haloalkyl}$, phenyl hoặc phenyl $\text{C}_{1-7}\text{alkyl}$;

R^4 là H, C_{1-7} alkyl, hoặc R^{2b} và R^4 cùng với nhau tạo thành $(CH_2)_3$;

R^5 là H, $C(=O)R^{1c}$, $C(=O)R^{1b}$, $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$, hoặc $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$;

R^6 là F;

R^7 là $C(R^{2a}R^{2b})C(=O)OR^3$

m nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

n bằng 3, 4 hoặc 5;

p nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

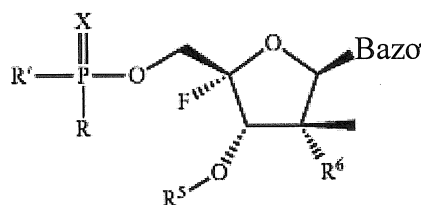
r nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

X là O hoặc S; và

Bazơ là xytosin;

hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R là $O-R^1$;

hoặc R và R^5 cùng nhau tạo thành liên kết;

R' là $-OR^3$;

R^1 là C_{1-7} alkyl, C_{1-7} haloalkyl, hoặc aryl, trong đó aryl là phenyl hoặc naphtyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{2-7} alkynyl, C_{1-7} alkoxy, halo, C_{1-7} haloalkyl, $-N(R^{1a})_2$, axylamino,

$-SO_2N(R^{1a})_2$, $-COR^{1b}$, $-SO_2(R^{1c})$, $-NHSO_2(R^{1c})$, nitro hoặc xyano;

mỗi R^{1a} độc lập là H hoặc C_{1-7} alkyl;

mỗi R^{1b} độc lập là $-OR^{1a}$ hoặc $-N(R^{1a})_2$;

mỗi R^{1c} là C_{1-7} alkyl;

$R^{1'}$ là $-C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là H, C_{1-7} alkyl, $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$, C_{1-7} hydroxyalkyl, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_pS(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1H-indol-3-yl)methyl,

(1H-indol-4-yl)methyl, $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$, aryl và aryl C_{1-7} alkyl, trong đó aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, halo, nitro hoặc xyano;

hoặc R^{2a} là H và R^{2b} và R^4 cùng với nhau tạo thành $(CH_2)_n$;

R^3 là C_{1-7} alkyl, C_{1-7} haloalkyl, phenyl hoặc phenyl C_{1-7} alkyl;

R^4 là H, C_{1-7} alkyl, hoặc R^{2b} và R^4 cùng với nhau tạo thành $(CH_2)_3$;

R^5 là H, $C(=O)R^{1c}$, $C(=O)R^{1b}$, $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$, hoặc $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$;

R^6 là F;

R^7 là $C(R^{2a}R^{2b})C(=O)OR^3$

m nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

n bằng 3, 4 hoặc 5;

p nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

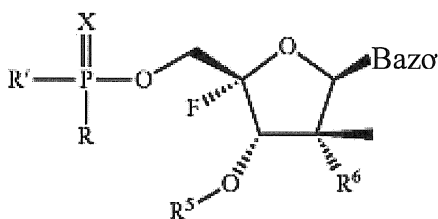
r nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

X là O hoặc S; và

bazơ là xytosin;

hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R là $O-R^1$ hoặc NHR^1 ;

hoặc R và R^5 cùng nhau tạo thành liên kết;

R' là $N(R^4)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ hoặc $-OR^3$;

R^1 là C_{1-7} alkyl, C_{1-7} haloalkyl, hoặc aryl, trong đó aryl là phenyl hoặc naphtyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-7} alkyl, C_{2-7} alkenyl, C_{2-7} alkynyl, C_{1-7} alkoxy, halo, C_{1-7} haloalkyl, $-N(R^{1a})_2$, axylamino, $-SO_2N(R^{1a})_2$, $-COR^{1b}$, $-SO_2(R^{1c})$, $-NHSO_2(R^{1c})$, nitro hoặc xyano;

mỗi R^{1a} độc lập là H hoặc C_{1-7} alkyl;

mỗi R^{1b} độc lập là $-OR^{1a}$ hoặc $-N(R^{1a})_2$;

mỗi R^{1c} là C_{1-7} alkyl;

$R^{1'}$ là $-C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là H, C_{1-7} alkyl, $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$, C_{1-7} hydroxyalkyl, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_pS(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1H-indol-3-yl)metyl, (1H-indol-4-yl)metyl, $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$, aryl và aryl C_{1-7} alkyl, trong đó aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy, halo, nitro hoặc xyano;

hoặc R^{2a} là H và R^{2b} và R^4 cùng nhau tạo thành $(CH_2)_n$;

R^3 là H, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} haloalkyl, phenyl hoặc phenyl C_{1-7} alkyl;

R^4 là H, C_{1-7} alkyl, hoặc R^{2b} và R^4 cùng nhau tạo thành $(CH_2)_3$;

R^5 là H, $C(=O)R^{1c}$, $C(=O)R^{1b}$, $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$, hoặc $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$;

R^6 là OH hoặc F;

R^7 là $C(R^{2a}R^{2b})C(=O)OR^3$

m nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

n bằng 3, 4 hoặc 5;

p nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

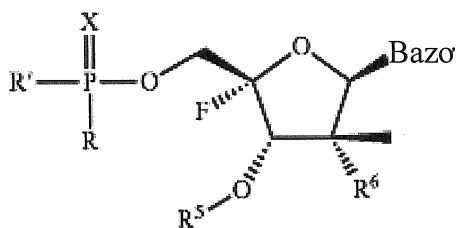
r nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

X là S; và

Bazơ là xytosin;

hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R và R^5 cùng nhau tạo thành liên kết;

R' là $N(R^4)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$ hoặc $-OR^3$;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là H , $C_{1-7}alkyl$, $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$, $C_{1-7}hydroxyalkyl$, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_pS(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $(1H-indol-3-yl)methyl$, $(1H-indol-4-yl)methyl$, $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$, aryl và aryl $C_{1-7}alkyl$, trong đó aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy, $C_{1-7}alkyl$, $C_{1-7}alkoxy$, halo, nitro hoặc xyno;

hoặc R^{2a} là H và R^{2b} và R^4 cùng nhau tạo thành $(CH_2)_n$;

mỗi R_3 là H , $C_{1-7}alkyl$, $C_{1-7}haloalkyl$, phenyl hoặc phenyl $C_{1-7}alkyl$;

mỗi R^4 là H , $C_{1-7}alkyl$, hoặc R^{2b} và R^4 cùng nhau tạo thành $(CH_2)_3$;

R^6 là F hoặc OH ;

R^7 là $C(R^{2a}R^{2b})C(=O)OR^3$

m nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

n bằng 3, 4 hoặc 5;

p nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

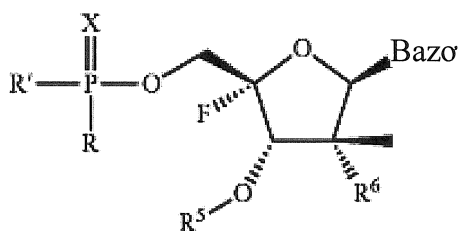
r nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

X là O hoặc S ; và

Bazo là xytosin;

hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R là $O-R^1$;

R' là $N(R^4)C(R^{2a})(R^{2b})C(=O)OR^3$;

R^1 là naphtyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-7} alkyl;

R^{2a} và R^{2b} đều là H;

mỗi R^3 là H;

mỗi R^4 là H;

R^5 là H;

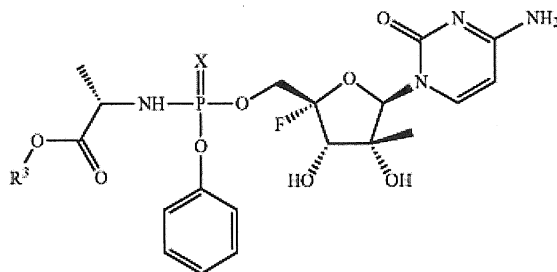
R^6 là OH;

X là O hoặc S; và

bazơ là xytosin;

hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất có công thức I:



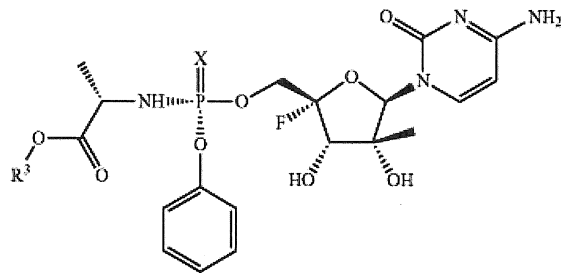
trong đó:

R^3 là H, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} haloalkyl, phenyl hoặc phenyl C_{1-7} alkyl; và

X là O hoặc S; hoặc

muối được dụng của nó.

17. Hợp chất có công thức I:



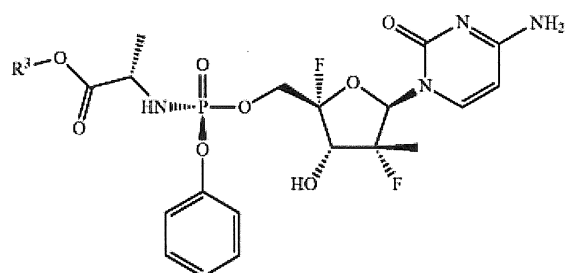
trong đó:

R^3 là H, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} haloalkyl, phenyl hoặc phenyl C_{1-7} alkyl; và

X là O hoặc S;

hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất có công thức I có cấu trúc:



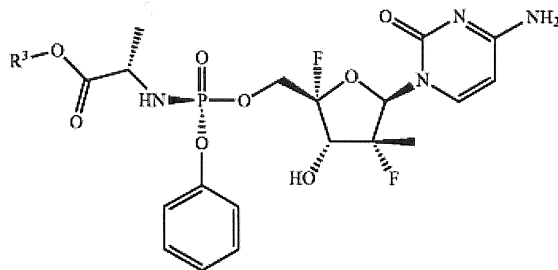
trong đó:

R^3 là H, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} haloalkyl, phenyl hoặc phenyl C_{1-7} alkyl; và

X là O hoặc S;

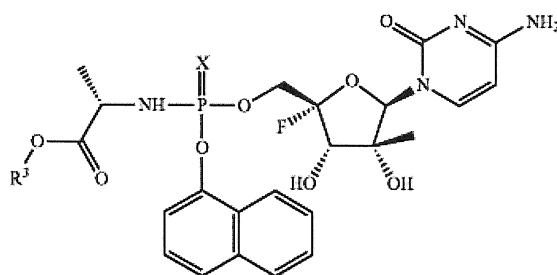
hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất có công thức I có cấu trúc:



R^3 là H, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} haloalkyl, phenyl hoặc phenyl C_{1-7} alkyl; và
 X là O hoặc S;
 hoặc muối được dụng của nó.

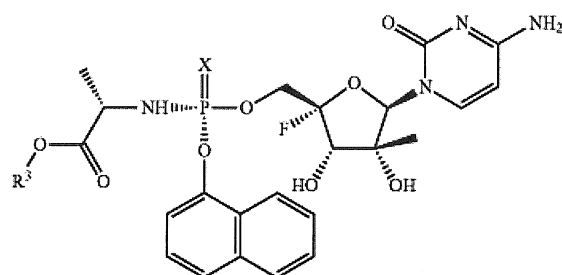
20. Hợp chất có công thức I:



trong đó:

R^3 là H, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} haloalkyl, phenyl hoặc phenyl C_{1-7} alkyl; và
 X là O hoặc S;
 hoặc muối được dụng của nó.

21. Hợp chất có công thức I:



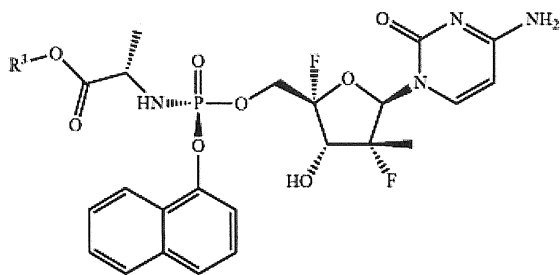
trong đó:

R^3 là H, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} haloalkyl, phenyl hoặc phenyl C_{1-7} alkyl; và

X là O hoặc S;

hoặc muối được dụng của nó.

22. Hợp chất có công thức I có cấu trúc:

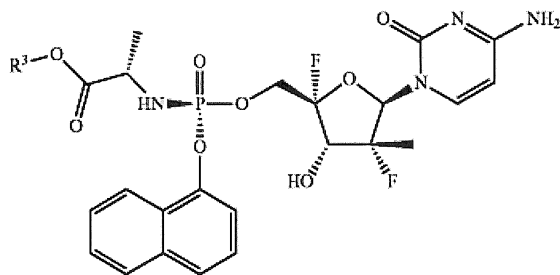


R^3 là H, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} haloalkyl, phenyl hoặc phenyl C_{1-7} alkyl; và

X là O hoặc S;

hoặc muối được dụng của nó.

23. Hợp chất có công thức I có cấu trúc:



R^3 là H, C_{1-7} alkyl, C_{1-7} haloalkyl, phenyl hoặc phenyl C_{1-7} alkyl; và

X là O hoặc S;

hoặc muối được dụng của nó.