



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0035753

(51)⁷ C07H 19/06; A61K 31/7052

(13) B

(21) 1-2017-02651

(22) 07/12/2015

(86) PCT/US2015/064338 07/12/2015

(87) WO/2016/099982 23/06/2016

(30) 62/091,686 15/12/2014 US; 62/094,117 19/12/2014 US; 62/201,974 06/08/2015 US

(45) 25/05/2023 422

(43) 26/02/2018 359A

(73) EMORY UNIVERSITY (US)

1599 Clifton Road NE, 4th Floor Atlanta, Georgia 30322 (US)

(72) DE LA ROSA, Abel (US); PAINTER, George (US); BLUEMLING, Gregory R. (US).

(74) Công ty cổ phần Tư vấn S&B (S&B CONSULTANT., CORP.)

(54) HỢP CHẤT PHOSPHORAMIDAT VÀ DƯỢC PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ HOẶC
NGĂN NGỪA LÂY NHIỄM VIRUT BAO GỒM HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất được sử dụng trong điều trị virus viêm gan B bao gồm hợp chất phosphoramidat hoặc muối dược dụng của hợp chất này, dược phẩm, chế phẩm liposom. Các hợp chất này là chất dẫn xuất của clevudin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Virut viêm gan B (HBV) là bệnh truyền nhiễm nhằm vào gan dẫn đến nhiễm trùng cấp tính, với các triệu chứng phát sinh trong 45 đến 160 ngày hoặc nhiễm trùng mãn tính mà 350 triệu người trên toàn thế giới bị ảnh hưởng. Ước tính cho thấy mỗi năm có tới 600.000 trường hợp tử vong do hậu quả liên quan đến nhiễm HBV. HBV sở hữu hệ gen ADN mạch vòng dạng lỏng lẻo (rcADN) 3.2-kb được sử dụng để hình thành liên kết cộng hóa trị cho ADN mạch vòng khép kín (cccADN) trong tế bào chủ. Các cccADN sau đó được phiên mã bởi ARN polymeraza II, một ADN chủ- phụ thuộc vào ARN, tạo ra ARN pregenomic (pgARN). PgARN sau đó được sử dụng bởi enzym phiên mã ngược đã mã hóa virut để tạo thành rcADN. Mục tiêu của việc điều trị nhiễm HBV mãn tính hiện tại là giảm bớt nhân bản HBV và giảm tổn thương gan.

Các phương pháp điều trị nhiễm HBV mãn tính hiện tại bao gồm việc hình thành interferon alpha biến đổi và chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleosit/nucleotit (các NRTI). NRTI được chuyển đổi thành 5'- triphosphat, hoặc diphosphat tương ứng trong trường hợp phosphonat có chứa NRTI và giảm bớt sự nhân bản của virut bằng cách ức chế polymeraza mã hóa HBV. Clevudin là một NRTI không còn được phát triển để điều trị HBV mãn tính do thuốc - có liên quan đến bệnh đau cơ xương là kết quả của rối loạn chức năng ty lạp thể ở bệnh nhân. Thật thú vị khi triphosphat clevudin đã được chứng minh là không phải là thuốc ức chế cơ chất cạnh tranh của polymeraza mã hóa HBV, và do chu kỳ bán rã kéo dài trong nội bào, có thể ức chế sự nhân bản HBV trong một khoảng thời gian dài sau khi rút thuốc.

Vì vậy, cần những hợp chất mới để điều trị HBV. Các chế phẩm và phương pháp được công bố ở đây đề cập đến những điều này và các nhu cầu khác.

Bản chất kỹ thuật theo sáng chế

Theo mục đích của các tài liệu và phương pháp theo sáng chế, như được thể hiện và mô tả rộng rãi ở đây, đối tượng theo sáng chế, theo một khía cạnh, liên quan đến các hợp chất, chế phẩm cùng phương pháp điều chế và sử dụng các hợp chất và chế phẩm đó. Theo các khía cạnh cụ thể, đối tượng theo sáng chế liên quan đến chất dẫn xuất của clevudin cùng các phương pháp điều chế và sử dụng dẫn xuất đó. Đối tượng theo sáng chế cũng là phương pháp điều trị nhiễm HBV với các hợp chất theo sáng chế. Lợi ích bổ sung sẽ được nêu ra trong phần mô tả sau đây, và một phần sẽ rõ ràng như trong mô tả, hoặc có thể được biết qua thực hành các khía cạnh được mô tả dưới đây. Những lợi ích như mô tả dưới đây sẽ được thực hiện và đạt được bằng thành phần và tổ hợp đặc biệt được chỉ ra trong các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Nên hiểu rằng cả hai mô tả tổng quát nói trên và mô tả chi tiết sau đây đều chỉ là những ví dụ, giải thích và không hạn chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các hình đi kèm, được kết hợp và tạo thành một phần của bản mô tả này, minh họa một số khía cạnh được mô tả dưới đây.

Hình 1 là biểu đồ cho thấy mức độ mô trung bình clevidin 5'-triphosphat từ chuột đã cho uống EIDD-2173.

Hình 2 là đồ thị thể hiện sự trao đổi chất và sự hấp thu tế bào Huh-7 của EIDD-02173 (20 μ M).

Hình 3 là biểu đồ cho thấy mức độ mô nucleosit từ chuột nhắt đã cho uống EIDD-2173 (5'-Phosphoramidat).

Mô tả chi tiết sáng chế

Nguyên liệu, hợp chất, chế phẩm và phương pháp được mô tả ở đây có thể được hiểu dễ dàng hơn bằng cách tham khảo mô tả chi tiết sau đây về các khía cạnh cụ thể, hình, và ví dụ của đối tượng theo sáng chế bao gồm trong đó.

Trước khi các nguyên liệu, hợp chất, chế phẩm và phương pháp hiện tại theo sáng chế và mô tả, phải hiểu rằng các khía cạnh được mô tả dưới đây không giới hạn ở các phương pháp tổng hợp cụ thể hoặc thuốc thử cụ thể, vì vậy tất nhiên có thể thay đổi. Cũng nên hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các khía cạnh cụ thể và không nhằm mục đích hạn chế.

Ngoài ra, trong suốt bản mô tả này, các công bố khác nhau được đưa ra để tham khảo. Sáng chế trong các công bố này trong tổng thể của chúng được kết hợp ở đây bằng các tham khảo trong đơn này để mô tả đầy đủ hơn về trạng thái lĩnh vực mà các vấn đề theo sáng chế liên quan tới. Các tài liệu tham khảo theo sáng chế cũng được kết hợp riêng lẻ và đặc biệt bằng các tham khảo ở đây cho các nguyên liệu có trong đó được thảo luận trong câu chữ mà tài liệu tham khảo đó dựa vào.

Định nghĩa chung

Trong bản mô tả này và trong các yêu cầu bảo hộ tiếp theo đó, sẽ đề cập đến một số thuật ngữ, được xác định có ý nghĩa như sau:

Trong suốt bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ, từ "bao gồm" và các dạng khác của từ này, như "việc bao gồm" và "có bao gồm", có nghĩa là bao gồm nhưng không giới hạn và không nhằm loại bỏ, ví dụ như, các chất phụ gia, thành phần, số nguyên, hoặc các bước khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ trong đó, dạng số ít "một" bao gồm cả các dạng số nhiều của đối tượng được nói đến, trừ khi ngữ cảnh rõ ràng có quy định khác. Do đó, ví dụ, đề cập đến "một chế phẩm" tức là bao gồm các hỗn hợp của hai hoặc nhiều các chế phẩm đó, đề cập đến "một loại thuốc kháng sinh" tức là bao gồm các hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại kháng sinh như vậy, đề cập đến

"hợp chất" tức là bao gồm các hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất như vậy, và các yếu tố tương tự.

"Tùy chọn" có nghĩa là sự việc hoặc tình huống được mô tả sau đó có thể hoặc không thể xảy ra, và bản mô tả bao gồm các trường hợp xảy ra và không xảy ra sự việc hoặc tình huống.

Mặc dù các dãy số và các thông số đề cập đến phạm vi rộng của sáng chế chỉ là xấp xỉ, các giá trị số được đề cập trong các ví dụ cụ thể được đưa ra càng chính xác càng tốt. Tuy nhiên, bất kỳ giá trị số nào đều có những sai sót nhất định nhất thiết phải đạt được từ độ lệch chuẩn có trong phép đo thử nghiệm tương ứng. Hơn nữa, khi dãy số trong phạm vi khác nhau được đề cập ở đây, dự tính rằng bất kỳ tổ hợp nào của các giá trị này bao gồm các giá trị đã đề cập đều có thể được sử dụng. Hơn nữa, phạm vi có thể được thể hiện ở đây là "khoảng" một giá trị cụ thể nào đó, và/hoặc "về" một giá trị cụ thể khác. Khi phạm vi đó được thể hiện, một khía cạnh khác bao gồm từ một giá trị cụ thể và/hoặc với giá trị cụ thể khác. Tương tự, khi các giá trị được thể hiện xấp xỉ, bằng cách sử dụng từ "khoảng" trước đó, sẽ được hiểu rằng giá trị cụ thể này tạo thành một khía cạnh khác. Sẽ được hiểu thêm rằng các điểm cuối của mỗi dãy có ý nghĩa quan trọng cả trong mối quan hệ với điểm cuối khác, và độc lập với điểm cuối khác. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "khoảng" có nghĩa là trong vòng 5% (ví dụ, trong vòng 2% hoặc 1%) của giá trị cụ thể được sửa đổi bởi thuật ngữ "khoảng".

Thuật ngữ "giảm bớt" hoặc các dạng khác của từ này, như "giảm" hoặc "việc giảm bớt", nghĩa là giảm một sự việc hoặc một đặc điểm (ví dụ như nhiễm virus). Hiểu rằng điều này thường liên quan đến một số giá trị tiêu chuẩn hoặc dự kiến, hay tương đối, nhưng không phải lúc nào cũng cần thiết phải đề cập đến giá trị tiêu chuẩn hoặc tương đối. Ví dụ: "giảm việc nhiễm virus" có nghĩa là giảm lượng vi khuẩn so với mức tiêu chuẩn hoặc có thể kiểm soát được.

Thuật ngữ "ngăn chặn" hoặc các hình thức khác của từ này, như "ngăn ngừa" hoặc "sự ngăn ngừa", có nghĩa là để ngăn ngừa một sự việc hoặc đặc điểm cụ thể, để ổn định hoặc trì hoãn sự phát triển hoặc tiến triển của một sự việc hoặc tính chất cụ thể hoặc để giảm thiểu cơ hội xảy ra sự việc hoặc đặc điểm cụ thể đó. Ngăn ngừa không cần phải so sánh với kiểm soát vì nó thường tuyệt đối hơn giảm bớt. Như được sử dụng ở đây, một vài thứ có thể bị được giảm nhưng không bị ngăn ngừa, nhưng vài thứ bị giảm cũng có thể bị ngăn ngừa. Tương tự như vậy, vài thứ có thể bị ngăn ngừa nhưng không bị giảm, nhưng một vài thứ bị ngăn ngừa cũng có thể bị giảm. Có thể hiểu rằng khi từ giảm bớt hoặc ngăn ngừa được sử dụng, trừ khi được chỉ ra cụ thể khác, việc sử dụng từ khác cũng theo sáng chế rõ ràng.

Như được sử dụng ở đây, "điều trị" dùng để chỉ việc đạt được kết quả lâm sàng có lợi hoặc như mong muốn. Các kết quả lâm sàng có lợi hoặc như mong muốn bao gồm, nhưng không giới hạn, bất kỳ một hoặc nhiều điều sau: giảm nhẹ triệu chứng (như sự lây nhiễm), giảm mức độ lây nhiễm, ổn định (ví dụ như, không xấu đi) tình

trạng lây nhiễm, ngăn ngừa hoặc trì hoãn lây nhiễm lan rộng, ngăn ngừa, trì hoãn xuất hiện hoặc tái phát lây nhiễm, và trì hoãn hoặc làm chậm sự tiến triển của sự lây nhiễm.

Thuật ngữ "bệnh nhân" thường đề cập đến một người cần được điều trị bằng kháng sinh hoặc điều trị vì bất kỳ mục đích nào, và phổ biến hơn nữa là một người cần được điều trị như vậy để điều trị nhiễm virus. Tuy nhiên, thuật ngữ "bệnh nhân" cũng có thể đề cập đến loài động vật không phải con người, thường là các động vật có vú như chó, mèo, ngựa, bò, lợn, cừu và động vật linh trưởng không phải là con người, và những loài cần được điều trị bằng kháng sinh.

Có thể hiểu rằng trong toàn bộ bản mô tả này, các từ xác định "thứ nhất" và "thứ hai" chỉ được sử dụng để giúp phân biệt các thành phần khác nhau và các bước của đối tượng theo sáng chế. Các từ xác định "thứ nhất" và "thứ hai" không nhằm để chỉ ra thứ tự, số lượng, tính ưu tiên hoặc tầm quan trọng nào của thành phần hoặc các bước được điều chỉnh bởi những thuật ngữ này.

Định nghĩa hóa học

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chế phẩm" nhằm chỉ bao gồm một sản phẩm gồm các thành phần được chỉ định theo một lượng cụ thể, cũng như bất kỳ sản phẩm nào có kết quả, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ tổ hợp các thành phần được chỉ định với số lượng cụ thể.

Tài liệu tham khảo trong bản mô tả và kết luận yêu cầu bảo hộ đối với các phần theo trọng lượng của một yếu tố hoặc thành phần cụ thể trong một chế phẩm biểu thị mối quan hệ trọng lượng giữa một yếu tố hoặc thành phần với bất kỳ yếu tố hoặc thành phần khác trong chế phẩm hoặc sản phẩm mà một phần trọng lượng được thể hiện. Do đó, trong một hỗn hợp chứa 2 phần theo trọng lượng của thành phần X và 5 phần của thành phần Y, X và Y có tỷ lệ trọng lượng là 2:5 và có tỷ lệ như vậy dù bất kể có các thành phần bổ sung nào trong hỗn hợp.

Phần trăm trọng lượng (wt.%) của một thành phần, trừ khi được quy định cụ thể ngược lại, được dựa trên tổng trọng lượng của công thức hoặc chế phẩm mà trong đó bao gồm thành phần đó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "được thể" được xem là bao gồm tất cả các chất thể được cho phép của các hợp chất hữu cơ. Trong một khía cạnh rộng, các chất thể được cho phép bao gồm các hợp chất hữu cơ dạng vòng và không vòng, phân nhánh và không phân nhánh, vòng cacbon và dị vòng, và chất thơm và không thơm. Ví dụ minh họa chất thể bao gồm, ví dụ như được mô tả dưới đây. Chất thể được cho phép có thể là một hoặc nhiều hợp chất hữu cơ thích hợp và giống nhau hoặc khác nhau. Đối với mục đích của sáng chế này, các dị nguyên tử, như nitơ, có thể có các chất thể hydro và/hoặc bất kỳ các chất thể nào được cho phép của các hợp chất hữu cơ được mô tả ở đây thỏa mãn hóa trị của các dị nguyên tử. Sáng chế này không nhằm giới hạn dưới bất kỳ hình thức nào bằng chất thể được cho phép của các hợp chất hữu

cơ. Ngoài ra, các thuật ngữ "sự thế" hoặc "được thế bằng" bao gồm các điều kiện ngầm định rằng sự thế như vậy là phù hợp với hóa trị được cho phép của nguyên tử được thế và chất thế, và rằng kết quả thế trong một hợp chất ổn định, ví dụ như một hợp chất không tự nhiên trải qua chuyển đổi như sắp xếp lại, tạo vòng, loại trừ,...

Thuật ngữ "béo" như được sử dụng ở đây đề cập đến một nhóm hydrocacbon không thơm và bao gồm các nhóm alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl phân nhánh và không phân nhánh.

Thuật ngữ "alkyl" được sử dụng ở đây là một nhóm hydrocacbon bão hòa phân nhánh hoặc không phân nhánh có từ 1 đến 24 nguyên tử cacbon, như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, dextryl, dodexyl, tetradexyl, hexadexyl, eicosyl, tetracosyl, và các chất tương tự. Nhóm alkyl cũng có thể được thế hoặc không thế. Nhóm alkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, alkyl halogen hóa, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, aryl dị vòng, aldehyt, amino, axit cacboxylic, este, ete, halogenua, hydroxy, keton, nitro, silyl, sulfo-oxo, sulfonyl, sulfon, sulfoxit hoặc thiol, như được mô tả dưới đây.

Các ký hiệu A^n được sử dụng ở đây chỉ đơn thuần là chất thế chung trong các định nghĩa dưới đây.

Thuật ngữ "alkoxy" như được sử dụng ở đây là một nhóm alkyl liên kết qua một liên kết ete đơn đầu cuối; nghĩa là, một nhóm "alkoxy" có thể được định nghĩa là $-OA^1$ trong đó A^1 là alkyl như đã định nghĩa ở trên.

Thuật ngữ "alkenyl" được sử dụng ở đây là nhóm hydrocacbon có từ 2 đến 24 nguyên tử cacbon với công thức cấu tạo có chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Các cấu trúc không đối xứng như $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$ được dự định bao gồm cả đồng phân *E* và *Z*. Điều này có thể được giả định trong các công thức cấu trúc ở đây trong đó có alken không đối xứng, hoặc có thể được biểu thị rõ ràng bằng ký hiệu liên kết $C=C$. Nhóm alkenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, alkyl halogen hóa, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, aryl dị vòng, aldehyt, amino, axit cacboxylic, este, ete, halogenua, hydroxy, keton, nitro, silyl, sulfo-oxo, sulfonyl, sulfon, sulfoxit hoặc thiol, như được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ "alkynyl" được sử dụng ở đây là nhóm hydrocacbon có từ 2 đến 24 nguyên tử cacbon với công thức cấu tạo có chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, alkyl halogen hóa, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, aryl dị vòng, aldehyt, amino, axit cacboxylic, este, ete, halogenua, hydroxy, keton, nitro, silyl, sulfo-oxo, sulfonyl, sulfon, sulfoxit hoặc thiol, như được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng ở đây là nhóm chứa bất kỳ nhóm thơm có gốc cacbon nào bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzen, naftalen, phenyl, biphenyl,

phenoxybenzen, và các chất tương tự. Thuật ngữ "aryl dị vòng" được định nghĩa là nhóm có chứa một nhóm thơm có ít nhất một dị nguyên tử được kết hợp trong vòng của nhóm thơm. Các ví dụ về dị nguyên tử bao gồm, nhưng không giới hạn, nitơ, oxy, lưu huỳnh và phospho. Thuật ngữ "không aryl dị vòng" được định nghĩa trong thuật ngữ "aryl", là nhóm có chứa một nhóm thơm không chứa dị nguyên tử. Nhóm aryl và aryl dị vòng có thể được thế hoặc không thế. Nhóm aryl hoặc aryl dị vòng có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, alkyl halogen hóa, alkenyl, alkynyl, aryl, aryl dị vòng, aldehyt, amino, axit cacboxylic, este, ete, halogenua, hydroxy, keton, nitro, silyl, sulfo-oxo, sulfonyl, sulfon, sulfoxit hoặc thiol, như được mô tả dưới đây. Thuật ngữ "biaryl" là một loại nhóm aryl cụ thể và được bao gồm trong định nghĩa của aryl. Biaryl đề cập đến hai nhóm aryl bị ràng buộc với nhau qua cấu trúc vòng hợp nhất, như trong naphthalen, hoặc được gắn qua một hoặc nhiều liên kết cacbon-cacbon, như trong biphenyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được sử dụng ở đây là một vòng không chứa gốc cacbon không thơm có ít nhất ba nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl,... Thuật ngữ "xycloalkyl dị vòng" là một nhóm xycloalkyl như đã định nghĩa ở trên, có ít nhất một trong các nguyên tử cacbon của vòng được thế bằng một dị nguyên tử như, nhưng không giới hạn, nitơ, oxy, lưu huỳnh, hoặc phospho. Nhóm xycloalkyl và xycloalkyl dị vòng có thể được thế hoặc không thế. Nhóm xycloalkyl hoặc xycloalkyl dị vòng có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, alkyl halogen hóa, alkenyl, alkynyl, aryl, aryl dị vòng, aldehyt, amino, axit cacboxylic, este, ete, halogenua, hydroxy, keton, nitro, silyl, sulfo-oxo, sulfonyl, sulfon, sulfoxit hoặc thiol, như được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" được sử dụng ở đây là một vòng không chứa gốc cacbon không thơm có ít nhất ba nguyên tử cacbon và có chứa ít nhất một liên kết đôi, ví dụ, $C=C$. Ví dụ về các nhóm xycloalkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclopentadienyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, và các chất tương tự. Thuật ngữ "xycloalkenyl dị vòng" là một nhóm xycloalkenyl như đã định nghĩa ở trên, có ít nhất một trong các nguyên tử cacbon của vòng được thế bằng một dị nguyên tử như, nhưng không giới hạn, nitơ, oxy, lưu huỳnh, hoặc phospho. Nhóm xycloalkenyl và xycloalkenyl dị vòng có thể được thế hoặc không thế. Nhóm xycloalkenyl hoặc xycloalkenyl dị vòng có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, alkyl, aryl, aryl dị vòng, aldehyt, amino, axit cacboxylic, este, ete, halogenua, hydroxy, keton, nitro, silyl, sulfo-oxo, sulfonyl, sulfon, sulfoxit hoặc thiol, như được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ "nhóm dạng vòng" được sử dụng ở đây để chỉ các nhóm aryl, nhóm phi aryl (ví dụ như các nhóm, xycloalkyl, xycloalkyl dị vòng, xycloalkenyl, và

xycloalkenyl dị vòng), hoặc cả hai. Các nhóm dạng vòng có một hoặc nhiều hệ thống vòng có thể được thế hoặc không thế. Một nhóm dạng vòng có thể chứa một hoặc nhiều nhóm aryl, một hoặc nhiều nhóm phi aryl.

Thuật ngữ "aldehyt" được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $-C(O)H$. Trong suốt bản mô tả này "C(O)" là ký hiệu tắt cho $C=O$.

Thuật ngữ "amin" hoặc "amino" được sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $NA^1A^2A^3$, A^1 , A^2 , và A^3 có thể là một trong những nhóm hydro, alkyl, halogen hóa alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aryl dị vòng, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkyl dị vòng, hoặc xycloalkenyl dị vòng như được mô tả ở trên.

Thuật ngữ "axit cacboxylic" sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $-C(O)OH$. Thuật ngữ "cacboxylat" sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $-C(O)OH$.

Thuật ngữ "este" sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $-OC(O)A^1$ hoặc $-C(O)OA^1$, trong đó A^1 có thể là một trong những nhóm halogen hóa alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aryl dị vòng, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkyl dị vòng, hoặc xycloalkenyl dị vòng như được mô tả ở trên.

Thuật ngữ "ete" sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức A^1OA^2 , trong đó A^1 and A^2 có thể là một alkyl, halogen hóa alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aryl dị vòng, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkyl dị vòng, hoặc xycloalkenyl dị vòng như được mô tả ở trên.

Thuật ngữ "keton" sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $A^1C(O)A^2$, trong đó A^1 và A^2 có thể là một alkyl, halogen hóa alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aryl dị vòng, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkyl dị vòng, hoặc xycloalkenyl dị vòng như được mô tả ở trên.

Thuật ngữ "halogenua" được sử dụng ở đây đề cập đến halogen flo, clo, brom và iốt.

Thuật ngữ "hydroxyl" sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $-OH$.

Thuật ngữ "nitro" sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $-NO_2$.

Thuật ngữ "xyano" sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $-CN$.

Thuật ngữ "azido" sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $-N_3$.

Thuật ngữ "sulfonyl" sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $-S(O)_2A^1$, trong đó A^1 có thể là một nhóm hydro, alkyl, halogen hóa alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, aryl dị vòng, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkyl dị vòng, hoặc xycloalkenyl dị vòng như được mô tả ở trên.

Thuật ngữ "sulfonylamino" hoặc "sulfonamit" sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức $-S(O)_2NH_2$.

Thuật ngữ "thiol" sử dụng ở đây được thể hiện bằng công thức --SH.

Có thể hiểu rằng các hợp chất được cung cấp ở đây có thể chứa tâm bất đối xứng. Các tâm bất đối xứng như vậy có thể là cấu hình (*R*-) hoặc (*S*-). Các hợp chất được cung cấp ở đây có thể là hợp chất tinh khiết đối hình, hoặc là hỗn hợp bất đối hình hoặc đối hình. Có thể hiểu rằng tâm bất đối xứng của các hợp chất được cung cấp ở đây có thể trải qua epime hoá trong cơ thể. Như vậy, một kỹ năng trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng việc quản lý một hợp chất trong mẫu (*R*-) của nó là tương đương với quản lý hợp chất trong mẫu (*S*-) của nó, đối với các hợp chất trải qua epime hoá trong cơ thể.

Như đã biết ở trên, sự tinh khiết đáng kể đồng nhất đủ để xuất hiện tạp chất dễ phát hiện bằng các phương pháp phân tích chuẩn, như sắc ký lớp mỏng (TLC), cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), điện di trên gel, phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và phương pháp khối phổ (MS), sắc ký khí ghép khối phổ (GC-MS), và các phương pháp tương tự, được sử dụng bởi những người có kỹ năng trong lĩnh vực này nhằm đánh giá độ tinh khiết, hoặc độ tinh khiết đủ để việc tinh sạch thêm không làm thay đổi đặc tính vật lý và hóa học, như các hoạt tính enzym và hoạt tính sinh học, của chất đó. Cả hai phương pháp truyền thống và hiện đại nhằm tinh sạch các hợp chất để sản xuất các hợp chất hóa học tinh khiết đáng kể đều được biết đến bởi những người có kỹ năng trong lĩnh vực này. Tuy nhiên, một hợp chất hóa học tinh khiết đáng kể có thể là một hỗn hợp của các đồng phân lập thể.

Trừ khi ngược lại, công thức có liên kết hóa học chỉ thể hiện dưới dạng nét liền và không phải là nét nhọn hoặc nét đứt sẽ cho thấy từng đồng phân, ví dụ như mỗi đồng phân đối hình, đồng phân phi đối hình và hợp chất trung gian và hỗn hợp các đồng phân, như hỗn hợp triet quang hoặc hỗn hợp scalemic.

Thành phần "dược dụng" sử dụng phù hợp với người và/hoặc động vật mà không có phản ứng phụ bất lợi nào (như biểu hiện độc tính, kích ứng và dị ứng) tương xứng với tỷ lệ lợi/hại hợp lý.

"Muối dược dụng" dùng để chỉ loại muối dược dụng và có các đặc tính dược lý như mong muốn. Loại muối như vậy bao gồm những muối có thể được hình thành khi proton axit có trong hợp chất có khả năng phản ứng với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ. Muối vô cơ thích hợp bao gồm các muối vô cơ được tạo thành với các kim loại kiềm, ví dụ như natri, kali, magiê, canxi và nhôm. Muối hữu cơ thích hợp bao gồm các muối hữu cơ được tạo thành với các bazơ hữu cơ như các amin bazơ, ví dụ như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, N-metylglucamin, và các chất tương tự. Các muối này cũng bao gồm các muối phụ gia axit được tạo thành với axit vô cơ (ví dụ như axit hydrocloric và hydrobromic) và các axit hữu cơ (ví dụ như axit axetic, axit xitric, axit maleic, và các axit alken- và aren-sulfonic như axit metansulfonic và axit benzen-sulfonic). Khi có hai nhóm axit, muối dược dụng có thể là một axit một muối hoặc hai muối; tương tự, nếu có nhiều hơn hai nhóm axit, một số hoặc tất cả các nhóm

như vậy có thể được chuyển thành muối.

"Tá dược được dụng" là tá dược thông thường sử dụng trong điều chế dược phẩm nói chung an toàn, không độc hại, như mong muốn và bao gồm tá dược khả dụng cho mục đích thú y cũng như mục đích sử dụng dược phẩm ở người. Các tá dược này có thể là dạng rắn, lỏng, nửa rắn, hoặc, trong một số trường hợp là chế phẩm dạng phun sương, khí.

"Chất mang được dụng" là chất mang, như dung môi, chất treo hoặc chất vận chuyển, để phân phối các hợp chất theo sáng chế cho bệnh nhân. Chất mang có thể ở dạng lỏng hoặc rắn và được lựa chọn với cách quản lý theo kế hoạch. Liposom cũng là một chất mang được dụng. Như được sử dụng ở đây, "chất mang" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường tán sắc, chất vận chuyển, chất phủ, chất làm loãng, chất kháng khuẩn và chống nấm, chất trì hoãn đẳng trương và hấp thụ, chất đệm, dung dịch mang, huyền phù, keo và các chất tương tự. Việc sử dụng các môi trường và các chất như vậy đối với các dược chất hoạt tính được biết đến nhiều trong lĩnh vực này. Trừ trường hợp bất kỳ môi trường hoặc chất thông thường nào không tương thích với thành phần hoạt tính, việc sử dụng chúng trong các chế phẩm trị liệu cũng được dự tính.

Thuật ngữ "lượng điều trị hữu hiệu" được sử dụng ở đây có nghĩa là lượng hợp chất hoạt tính hoặc chất dược phẩm gây ra phản ứng sinh học hoặc y học trong mô, hệ thống, động vật hoặc con người đang được các nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc bác sĩ lâm sàng khác tìm kiếm.

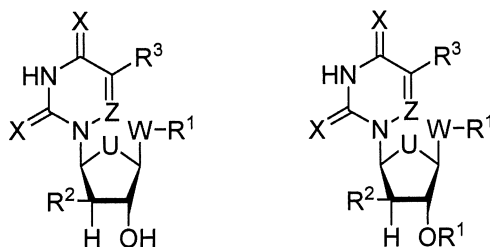
Lượng hợp chất hoặc chế phẩm hữu hiệu được mô tả ở đây để điều trị ở đối tượng động vật có vú có thể bao gồm khoảng 0,1 đến khoảng 1000 mg/Kg trọng lượng cơ thể đối tượng đó/ngày, chẳng hạn từ khoảng 1 đến khoảng 100 mg/kg/ngày, đặc biệt là từ khoảng 10 đến khoảng 100 mg/Kg/ngày. Liều lượng có thể là cấp tính hoặc mãn tính. Một loạt các liều lượng chế phẩm theo sáng chế được cho là vừa an toàn vừa hữu hiệu.

Sau đây là tham khảo chi tiết về các khía cạnh cụ thể của nguyên liệu, hợp chất, chế phẩm, vật, phương pháp được minh họa trong các Ví dụ và Hình kèm theo.

Chế phẩm

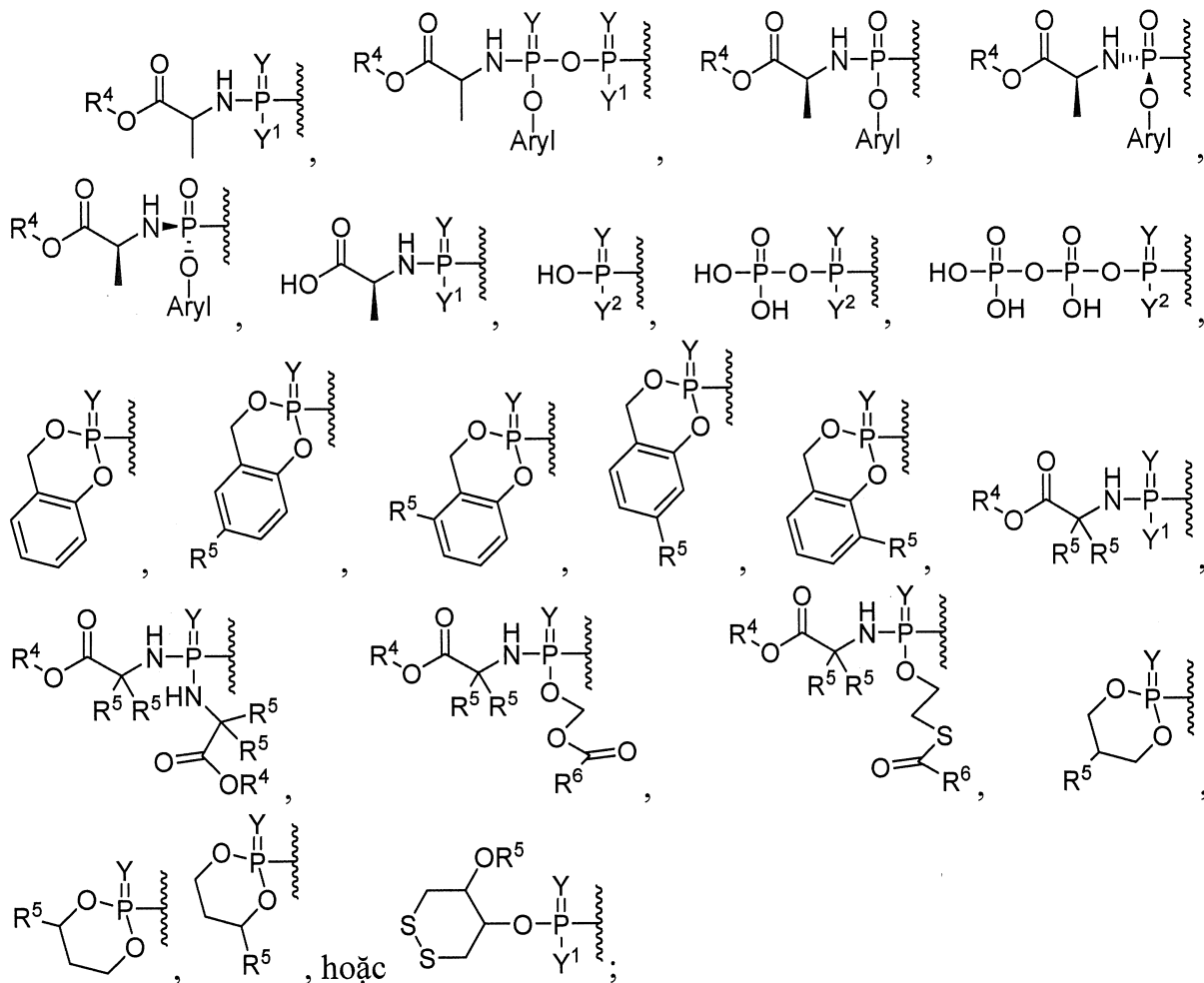
Để giải quyết các mối quan tâm về bệnh cơ liên quan đến clevudin, việc tổng hợp các đồng phân phi đối hình (S,S) và (S,R) của phosphoramidat clevudin được thực hiện. Một nửa phosphoramidat được sử dụng để vận chuyển clevudin, như 5'-monophosphat, đến gan 1) giảm bớt tiếp xúc trong cơ thể với clevudin và 2) khả năng đau cơ xương. Cả hai phosphoramidat đều cho thấy hoạt tính kháng HBV tương tự như clevudin với đồng phân phi đối hình (S,S) mạnh hơn một chút.

Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó

mỗi R¹ riêng biệt là hydro hoặc được chọn từ một trong các công thức:



mỗi X riêng biệt là O hoặc S ;

Z là N hoặc CR^7 ;

U là O hoặc S;

W là CH_2O , CD_2O , CF_2O , CH_2CH_2 ;

Y là O hoặc S;

Y¹ là OH, OAryl, OAlkyl, hoặc BH₃-M⁺;

Y^2 là OH hoặc $BH_3 \cdot M^+$;

Aryl là phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, chất thơm, aromatic dị vòng, 4-phenyl được thế, 4-clophenyl, hoặc 4-bromphenyl;

R^2 là Cl, Br, I, metyl, triflometyl, xyano, alkyl, alkenyl, propargyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, alkoxy, ethnyl thế, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, formyl, axyl, amino, amino thế, azido, thiol, hydroxyamino, hoặc thiol thế; và

R^3 là hydro, đơteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl;

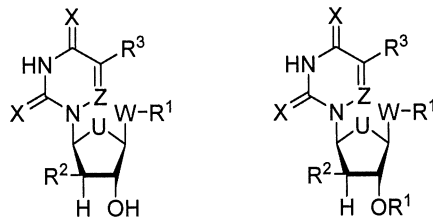
R^4 là hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, neopentyl, benzyl, alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, hoặc lipit;

R^5 là hydro, đơteri, hydroxyl, xyano, azido, amino, amino thế, aryl, aryl dị vòng, aryl thế, lipit, C_{1-22} alkoxy, C_{1-22} alkyl, C_{2-22} alkenyl, C_{2-22} alkynyl, hoặc aryl dị vòng thế;

R^6 là metyl, etyl, tert-butyl, C_{1-22} alkoxy, C_{1-22} alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, aryl, aryl thế, hoặc alkyoxy.

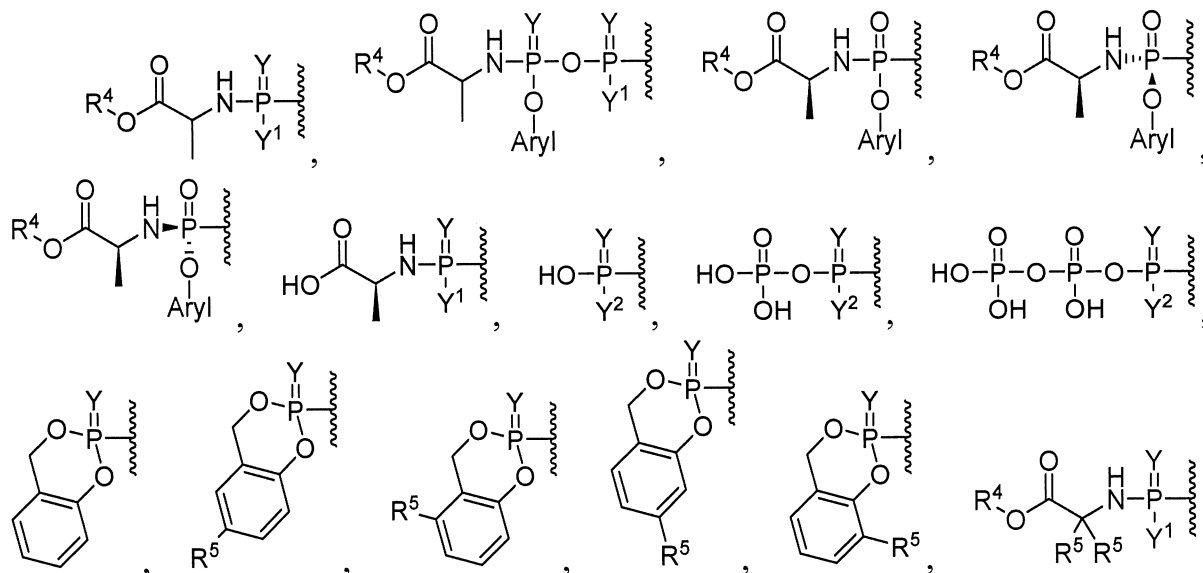
R^7 là H, D, hydroxyl, thiol, amino, alkyl, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, alkenyl, alkynyl, etynyl, azido, halo, flo, clo, brom, iot, axyl, esteryl, formyl, alkoxy, amino thế, hoặc xyano.

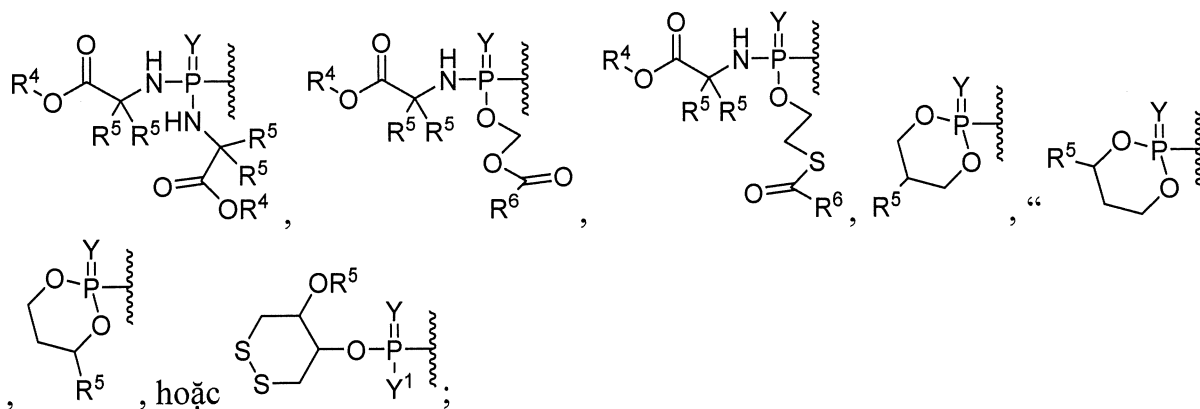
Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

mỗi R^1 riêng biệt là hydro hoặc được chọn từ một trong các công thức:





mỗi X riêng biệt là O hoặc S;

Z là N hoặc CR^7 ;

U là O hoặc S;

W là CD_2O , CF_2O , CH_2CH_2 ;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OAryl, OAlkyl, hoặc $BH_3 \cdot M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3 \cdot M^+$;

Aryl là phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, chất thơm, aromatic dị vòng, 4-phenyl được thế, 4-clophenyl, hoặc 4-bromphenyl;

R^2 là F, OH, alkynyl, etynyl;

R^3 là hydro, đoteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl;

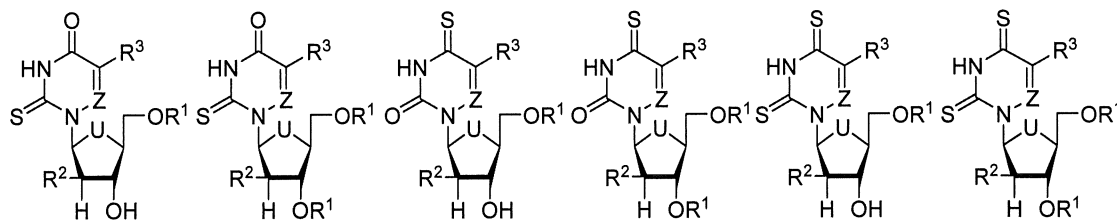
R^4 là hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, neopentyl, benzyl, alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, hoặc lipit;

R^5 là hydro, đoteri, hydroxyl, xyano, azido, amino, amino thế, aryl, aryl dị vòng, aryl thế, lipit, C_{1-22} alkoxy, C_{1-22} alkyl, C_{2-22} alkenyl, C_{2-22} alkynyl, hoặc aryl dị vòng thế;

R^6 là metyl, etyl, tert-butyl, C_{1-22} alkoxy, C_{1-22} alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, aryl, aryl thế, hoặc alkyoxy.

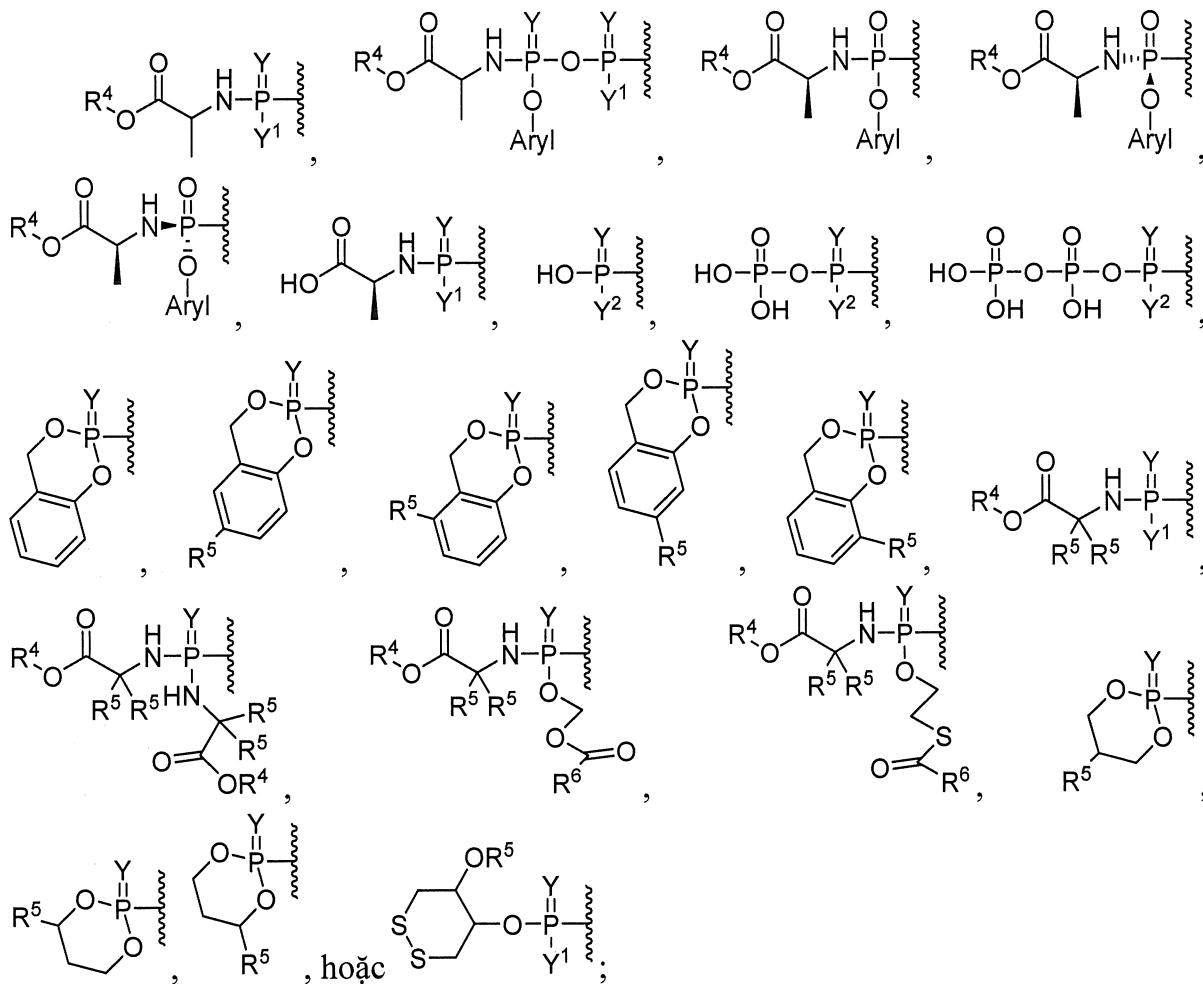
R^7 là H, D, hydroxyl, thiol, amino, alkyl, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, alkenyl, alkynyl, etynyl, azido, halo, flo, clo, brom, iot, axyl, esteryl, formyl, alkoxy, amino thế, hoặc xyano.

Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

mỗi R^1 riêng biệt là hydro hoặc được chọn từ một trong các công thức:



Z là N hoặc CR^7 ;

U là O hoặc S;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OAryl, OAlkyl, hoặc $BH_3 \cdot M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3 \cdot M^+$;

Aryl là phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, chất thơm, aromatic dị vòng, 4-phenyl được thế, 4-clophenyl, hoặc 4-bromphenyl;

R^2 là F, OH, alkynyl, etynyl;

R^3 là hydro, đoteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl

thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl;

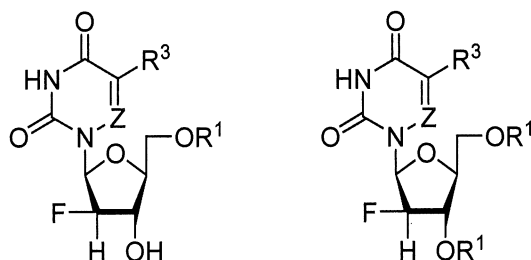
R^4 là hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, neopentyl, benzyl, alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, hoặc lipid;

R^5 là hydro, đơteri, hydroxyl, xyano, azido, amino, amino thế, aryl, aryl dị vòng, aryl thế, lipid, C_{1-22} alkoxy, C_{1-22} alkyl, C_{2-22} alkenyl, C_{2-22} alkynyl, hoặc aryl dị vòng thế;

R^6 là metyl, etyl, tert-butyl, C_{1-22} alkoxy, C_{1-22} alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, aryl, aryl thế, hoặc alkoxy.

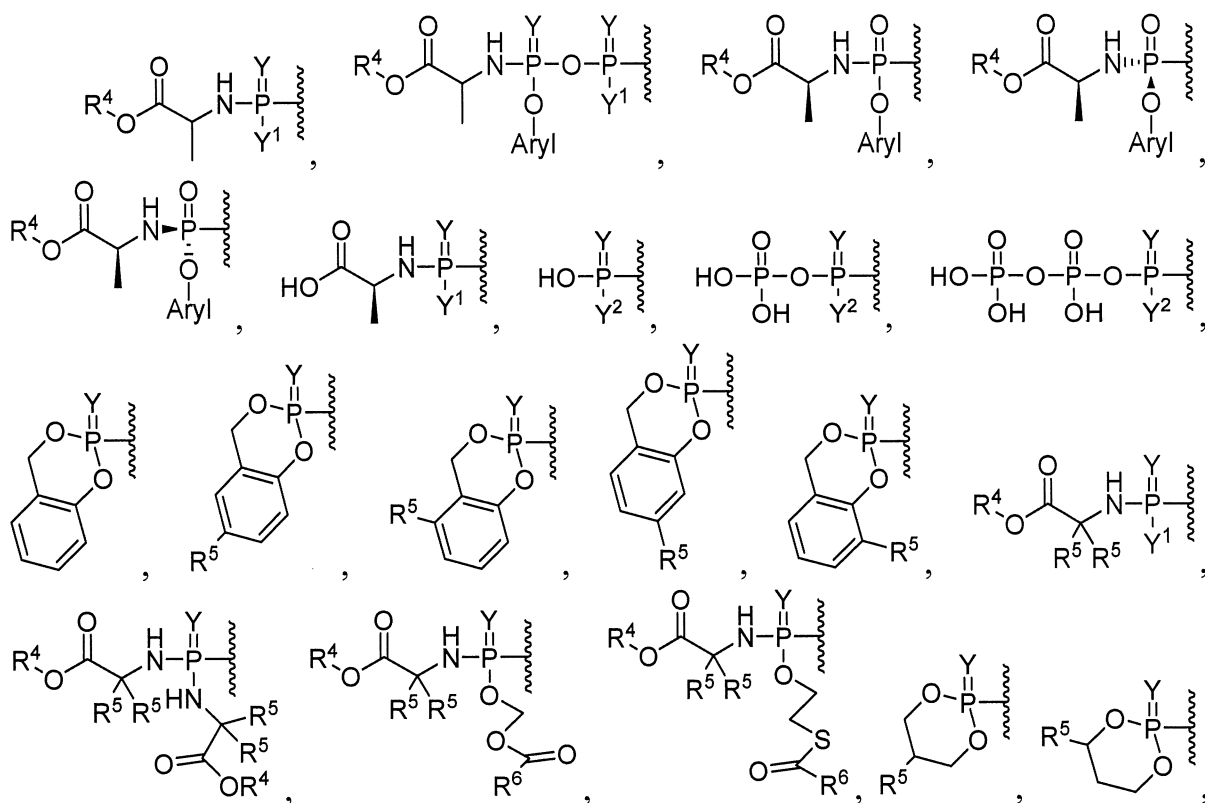
R^7 là H, D, hydroxyl, thiol, amino, alkyl, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, alkenyl, alkynyl, etynyl, azido, halo, flo, clo, brom, iot, axyl, esteryl, formyl, alkoxy, amino thế, hoặc xyano.

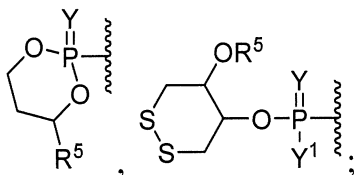
Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

mỗi R^1 riêng biệt là hydro hoặc được chọn từ một trong các công thức:





Z là N hoặc CR⁷; Y là O hoặc S;

Y¹ là OH, OAryl, OAlkyl, hoặc BH₃·M⁺;

Y² là OH hoặc BH₃·M⁺;

Aryl là phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, chất thơm, aromatic dị vòng, 4-phenyl được thế, 4-clophenyl, hoặc 4-bromphenyl;

R³ là hydro, đoteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl;

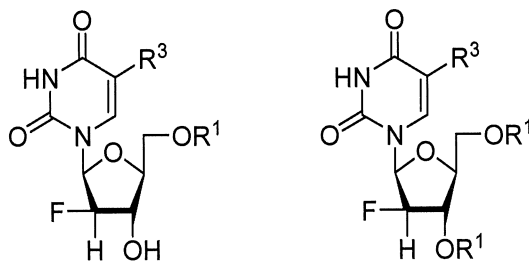
R⁴ là hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, neopentyl, benzyl, alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, hoặc lipit;

R⁵ là hydro, đoteri, hydroxyl, xyano, azido, amino, amino thế, aryl, aryl dị vòng, aryl thế, lipit, C₁₋₂₂ alkoxy, C₁₋₂₂ alkyl, C₂₋₂₂ alkenyl, C₂₋₂₂ alkynyl, hoặc aryl dị vòng thế;

R⁶ là metyl, etyl, tert-butyl, C₁₋₂₂ alkoxy, C₁₋₂₂ alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, aryl, aryl thế, hoặc alkyoxy.

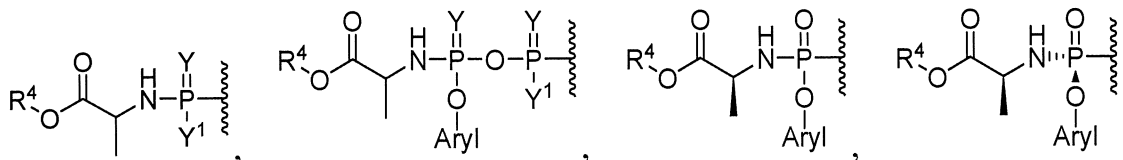
R⁷ là D, hydroxyl, thiol, amino, alkyl, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, alkenyl, alkynyl, etynyl, azido, halo, flo, clo, brom, iot, axyl, esteryl, formyl, alkoxy, amino thế, hoặc xyano.

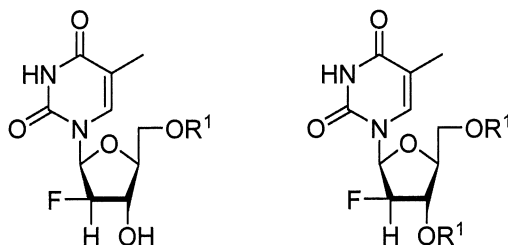
Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

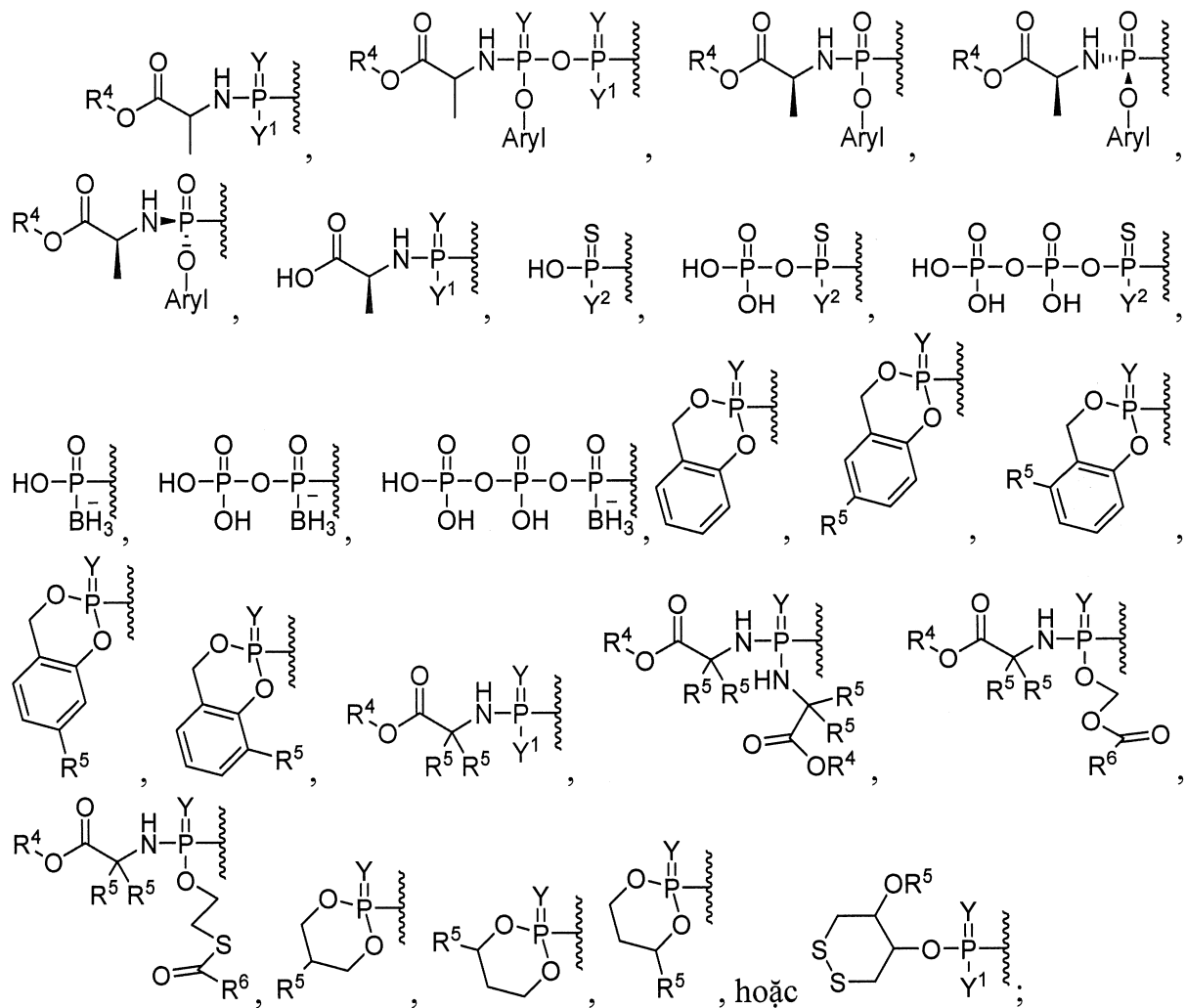
mỗi R¹ riêng biệt được chọn từ một trong các công thức:





hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

mỗi R¹ riêng biệt được chọn từ một trong các công thức:



Y là O hoặc S;

Y¹ là OH, OAryl, OAlkyl, hoặc BH₃·M⁺;

Y² là OH hoặc BH₃·M⁺;

Aryl là phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, chất thơm, aromatic dị vòng, 4-phenyl được thế, 4-clophenyl, hoặc 4-bromphenyl;

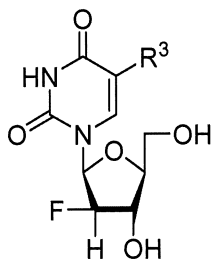
R⁴ là hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, neopentyl, benzyl, alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, hoặc lipid;

R⁵ là hydro, đoteri, hydroxyl, xyano, azido, amino, amino thế, aryl, aryl dị vòng, aryl thế, lipid, C₁₋₂₂ alkoxy, C₁₋₂₂ alkyl, C₂₋₂₂ alkenyl, C₂₋₂₂ alkynyl, hoặc aryl dị vòng

thế; và

R⁶ là metyl, etyl, tert-butyl, C₁₋₂₂ alkoxy, C₁₋₂₂ alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, aryl, aryl thế, hoặc alkyoxy.

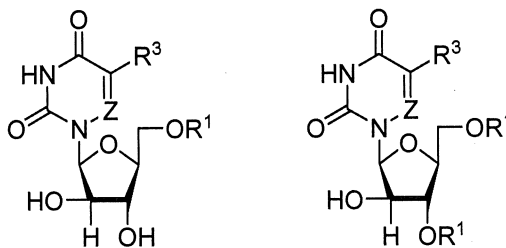
Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dùng của hợp chất này, trong đó

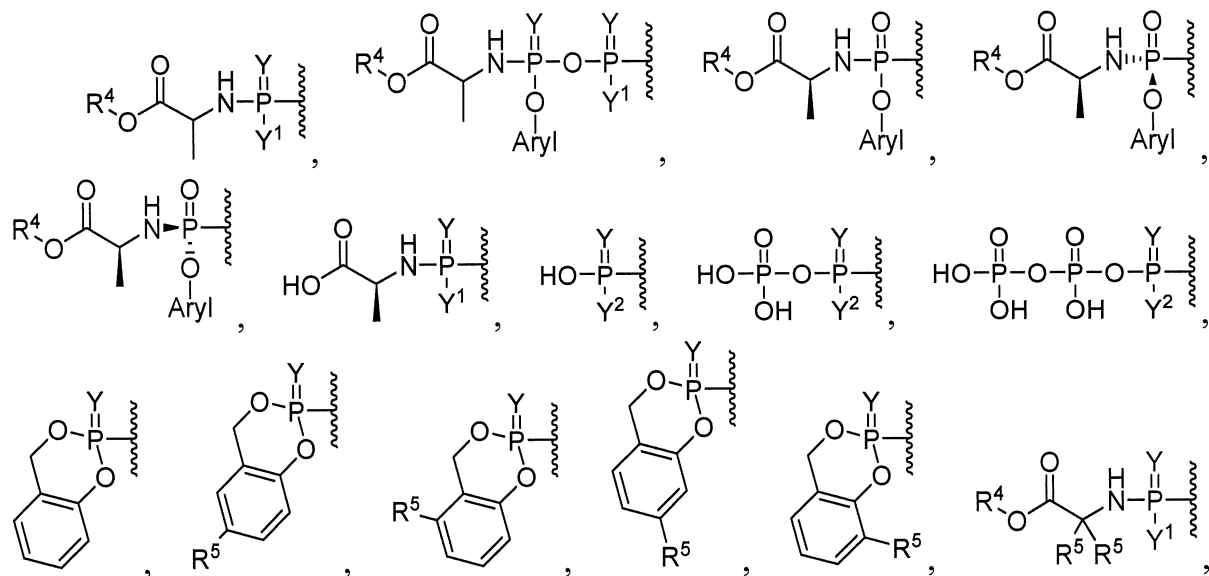
R³ là đơteri, flometyl, diflometyl, C₃-C₆ alkyl, propargyl, amino, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkynyl thế, amino thế, etynyl được thế or hydroxymetyl;

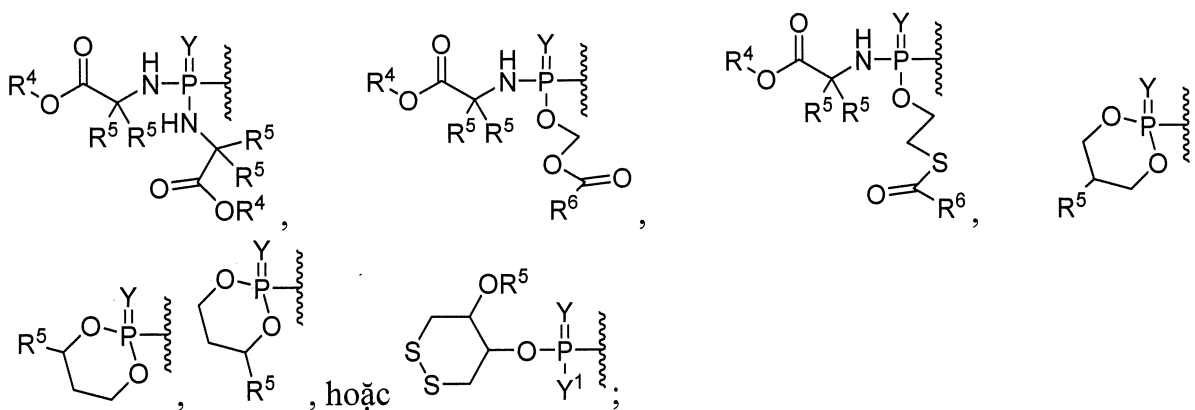
Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó

mỗi R^1 riêng biệt được chọn từ một trong các công thức:





Z là N hoặc CR⁷;

Y là O hoặc S;

Y¹ là OH, OAryl, OAlkyl, hoặc BH₃·M⁺;

Y² là OH hoặc BH₃·M⁺;

Aryl là phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, chất thơm, aromatic dị vòng, 4-phenyl được thế, 4-clophenyl, hoặc 4-bromphenyl;

R³ là hydro, đoteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metyl được thế, C₂-C₆ alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl;

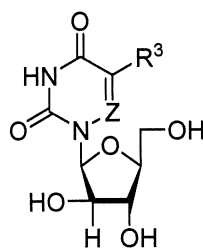
R⁴ là hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, neopentyl, benzyl, alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, hoặc lipit;

R⁵ là hydro, đoteri, hydroxyl, xyano, azido, amino, amino thế, aryl, aryl dị vòng, aryl thế, lipit, C₁₋₂₂ alkoxy, C₁₋₂₂ alkyl, C₂₋₂₂ alkenyl, C₂₋₂₂ alkynyl, hoặc aryl dị vòng thế;

R⁶ là metyl, etyl, tert-butyl, C₁₋₂₂ alkoxy, C₁₋₂₂ alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, aryl, aryl thế, hoặc alkyoxy.

R⁷ là H, D, hydroxyl, thiol, amino, alkyl, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, alkenyl, alkynyl, etynyl, azido, halo, flo, clo, brom, iot, axyl, esteryl, formyl, alkoxy, amino thế, hoặc xyano.

Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

Z là N hoặc CR⁷;

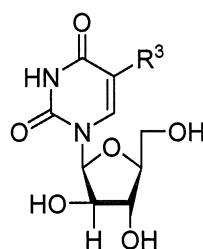
R^3 là hydro, đoteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metyl được thế, C_2 - C_6 alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl; và

R^7 là D, hydroxyl, thiol, amino, alkyl, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, alkenyl, alkynyl, etynyl, azido, halo, flo, clo, brom, iot, axyl, esteryl, formyl, alkoxy, amino thế, hoặc xyano;

trong đó R^3 là metyl R^7 không thể là metyl; và

trong đó R^3 là H R^7 không thể là metyl.

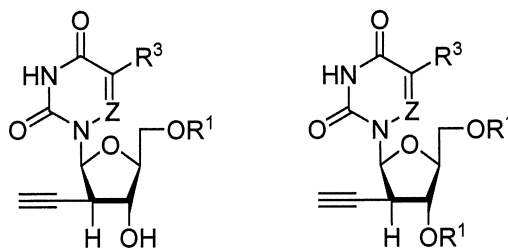
Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

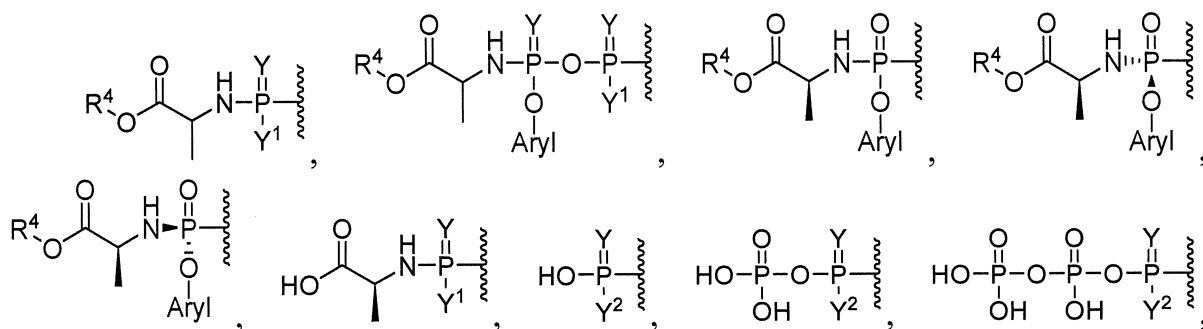
R^3 là đoteri, flometyl, diflometyl, triflometyl, metyl được thế, C_2 - C_6 alkyl, anlyl, anlyl được thế, propargyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkynyl thế, etynyl được thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl;

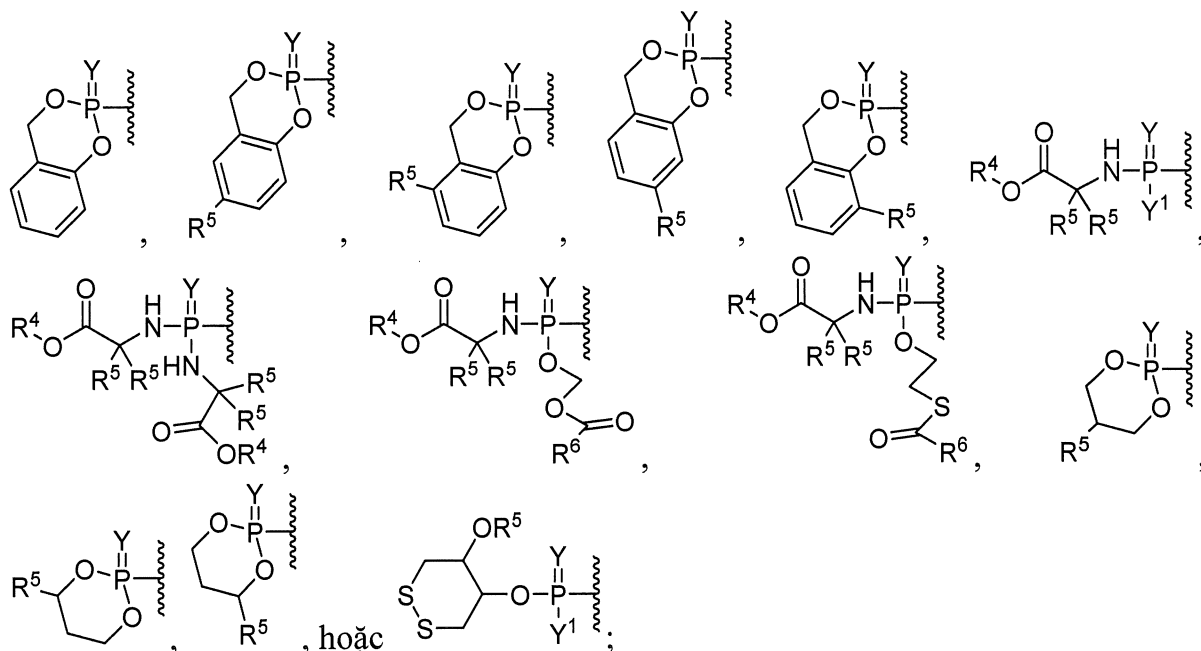
Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

mỗi R^1 riêng biệt được chọn từ một trong các công thức:





Z là N hoặc CR^7 ;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OAryl, OAlkyl, hoặc $BH_3 \cdot M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3 \cdot M^+$;

Aryl là phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, chất thơm, aromatic dị vòng, 4-phenyl được thế, 4-clophenyl, hoặc 4-bromphenyl;

R^3 là hydro, đơteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metyl được thế, C_2 - C_6 alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl;

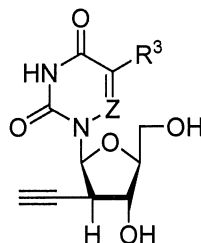
R^4 là hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, neopentyl, benzyl, alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, hoặc lipid;

R^5 là hydro, đơteri, hydroxyl, xyano, azido, amino, amino thế, aryl, aryl dị vòng, aryl thế, lipid, C_{1-22} alkoxy, C_{1-22} alkyl, C_{2-22} alkenyl, C_{2-22} alkynyl, hoặc aryl dị vòng thế;

R^6 là metyl, etyl, tert-butyl, C_{1-22} alkoxy, C_{1-22} alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, aryl, aryl thế, hoặc alkoxy;

R^7 là H, D, hydroxyl, thiol, amino, alkyl, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, alkenyl, alkynyl, etynyl, azido, halo, flo, clo, brom, iot, axyl, esteryl, formyl, alkoxy, amino thế, hoặc xyano.

Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

Z là N hoặc CR^7 ;

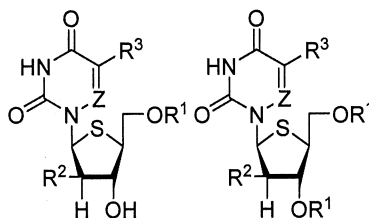
R³ là hydro, đoteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metyl được thế, C₂-C₆ alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl; và

R⁷ là H, D, hydroxyl, thiol, amino, alkyl, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, alkenyl, alkynyl, etynyl, azido, halo, flo, clo, brom, iot, axyl, esteryl, formyl, alkoxy, amino thể, hoặc xyano;

trong đó R^7 là H tiếp đó R^3 không thể là H; và

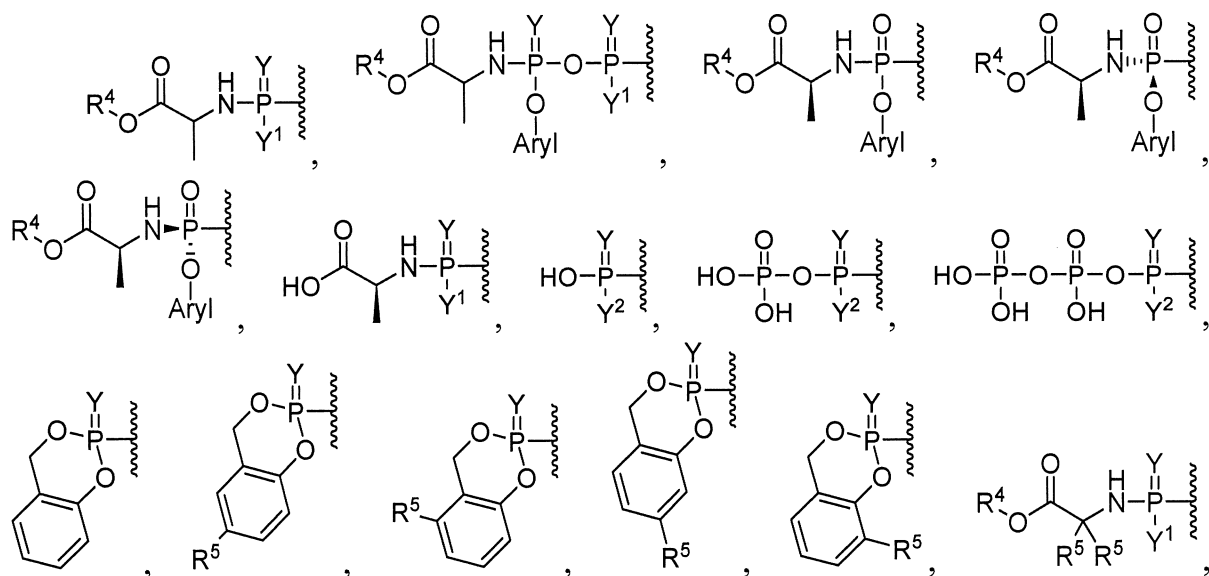
trong đó R⁷ là H tiếp đó R³ hydroxymetyl.

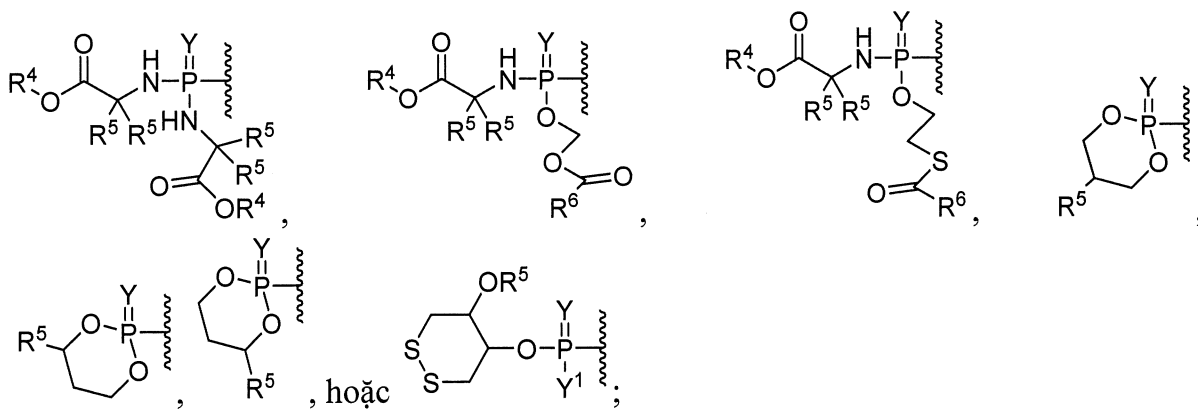
Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dùng của hợp chất này, trong đó

mỗi R^1 riêng biệt được chọn từ một trong các công thức:





Z là N hoặc CR⁷;

Y là O hoặc S;

Y¹ là OH, OAryl, OAlkyl, hoặc BH₃·M⁺;

Y² là OH hoặc BH₃·M⁺

Aryl là phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, chất thơm, aromatic dị vòng, 4-phenyl được thế, 4-clophenyl, hoặc 4-bromphenyl;

R² là F, OH, alkynyl, etynyl;

R³ là hydro, đoteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl;

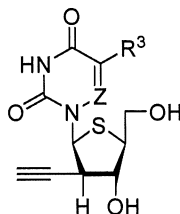
R⁴ là hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, neopentyl, benzyl, alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, hoặc lipit;

R⁵ là hydro, đoteri, hydroxyl, xyano, azido, amino, amino thế, aryl, aryl dị vòng, aryl thế, lipit, C₁₋₂₂ alkoxy, C₁₋₂₂ alkyl, C₂₋₂₂ alkenyl, C₂₋₂₂ alkynyl, hoặc aryl dị vòng thế;

R⁶ là metyl, etyl, tert-butyl, C₁₋₂₂ alkoxy, C₁₋₂₂ alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, aryl, aryl thế, hoặc alkyoxy.

R⁷ là H, D, hydroxyl, thiol, amino, alkyl, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, alkenyl, alkynyl, etynyl, azido, halo, flo, clo, brom, iot, axyl, esteryl, formyl, alkoxy, amino thế, hoặc xyano.

Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

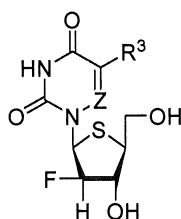
Z là N hoặc CR⁷;

R³ là hydro, đoteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl; và

R⁷ là H, D, hydroxyl, thiol, amino, alkyl, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, alkenyl, alkynyl, etynyl, azido, halo, flo, clo, brom, iot, axyl, esteryl, formyl, alkoxy, amino thế, hoặc xyano,

trong đó R³ là H R⁷ không thể là H.

Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

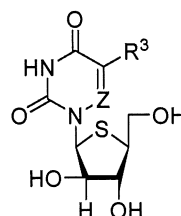
Z là N hoặc CR⁷;

R³ là hydro, đoteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl; và

R⁷ là H, D, hydroxyl, thiol, amino, alkyl, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, alkenyl, alkynyl, etynyl, azido, halo, flo, clo, brom, iot, axyl, esteryl, formyl, alkoxy, amino thế, hoặc xyano,

trong đó R³ là metyl tiếp đó R⁷ không thể là H.

Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

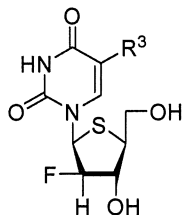
Z là N hoặc CR⁷;

R³ là hydro, đoteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl; và

R⁷ là D, hydroxyl, thiol, amino, alkyl, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, alkenyl, alkynyl, etynyl, azido, halo, flo, clo, brom, iot, axyl, esteryl,

formyl, alkoxy, amino thế, hoặc xyano.

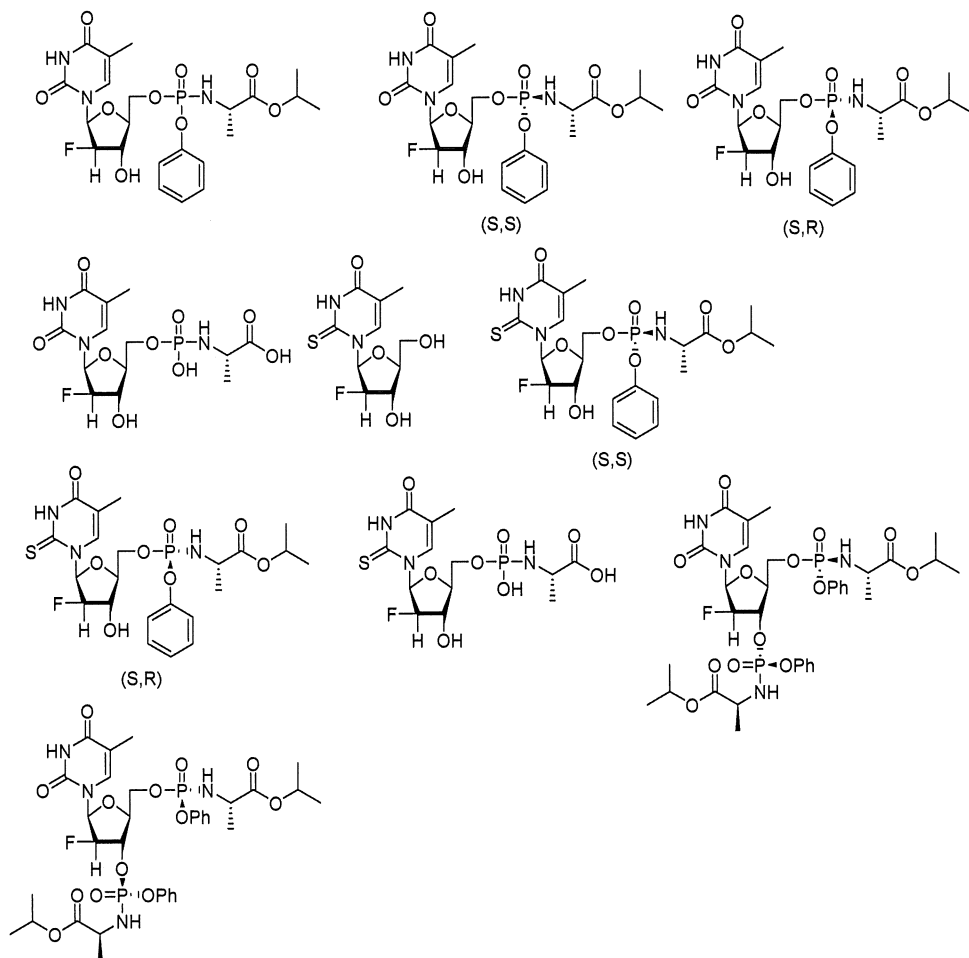
Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

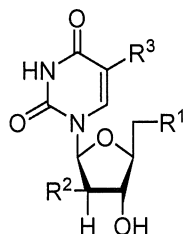
R³ là đoteri, flometyl, diflometyl, triflometyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl.

Các hợp chất theo sáng chế:



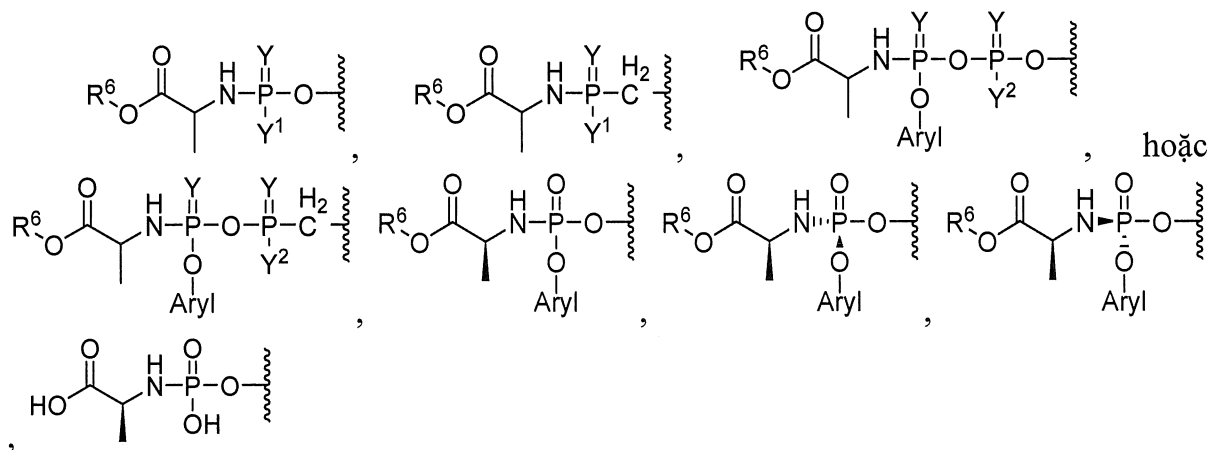
hoặc muối được dụng của hợp chất này.

Trong ví dụ cụ thể, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dựng của hợp chất này, trong đó

R^1 là một trong các công thức:



Y là O hoặc S;

Y^1 là OAr, OAlkyl, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH, OAr, OAlkyl, hoặc $BH_3^-M^+$;

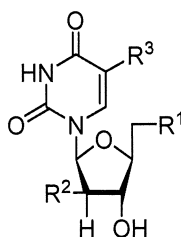
Ar là phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, chất thơm, aromatic dị vòng, 4-phenyl được thế, 4-clophenyl, hoặc 4-bromphenyl;

R^6 là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyl phân nhánh, phenyl, benzyl, cacboxycyl, aryl, hoặc xycyl dị vòng;

R^2 là F hoặc OH; và

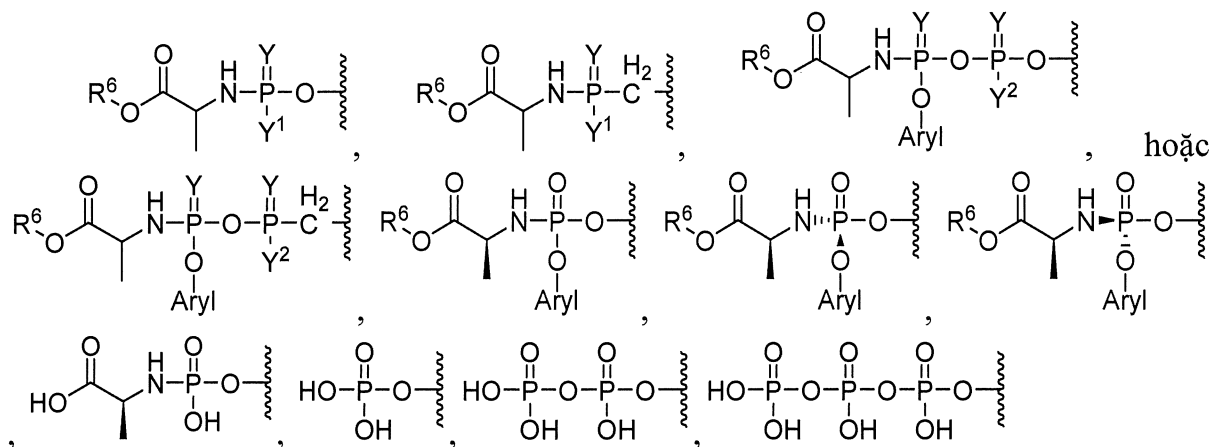
R^3 là hydro, đoteri, metyl, triflometyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, hoặc hydroxymetyl.

Trong ví dụ cụ thể khác, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dựng của hợp chất này, trong đó

R^1 là hydroxyl hoặc được chọn từ một trong các công thức:



Y là O hoặc S;

Y¹ là OAr_{yl}, OAlkyl hoặc BH₃^{-M⁺};

Y¹ là OH, OAr_{yl}, OAlkyl hoặc BH₃^{-M⁺};

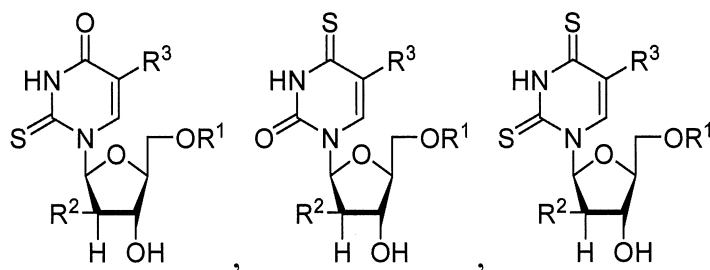
Ar_{yl} là phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, chất thơm, aromatic dị vòng, 4-phenyl được thế, 4-clophenyl, hoặc 4-bromphenyl;

R⁶ là alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyl phân nhánh, phenyl, benzyl, cacboxycyl, aryl, hoặc xycyl dị vòng;

R² là D, Cl, Br, I, metyl, triflometyl, xyano, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, alkoxy, ethnyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, formyl, axyl, amino, azido, thiol, hydroxyamino, hoặc thiol thế; và

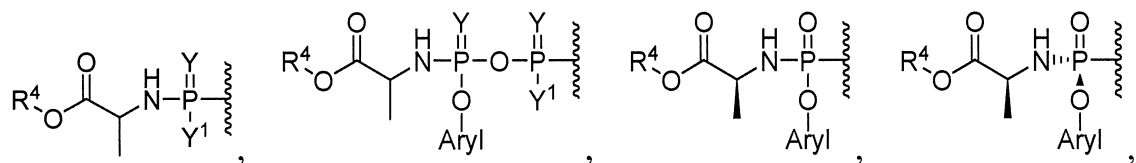
R³ là hydro, đoteri, metyl, triflometyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, hoặc hydroxymetyl.

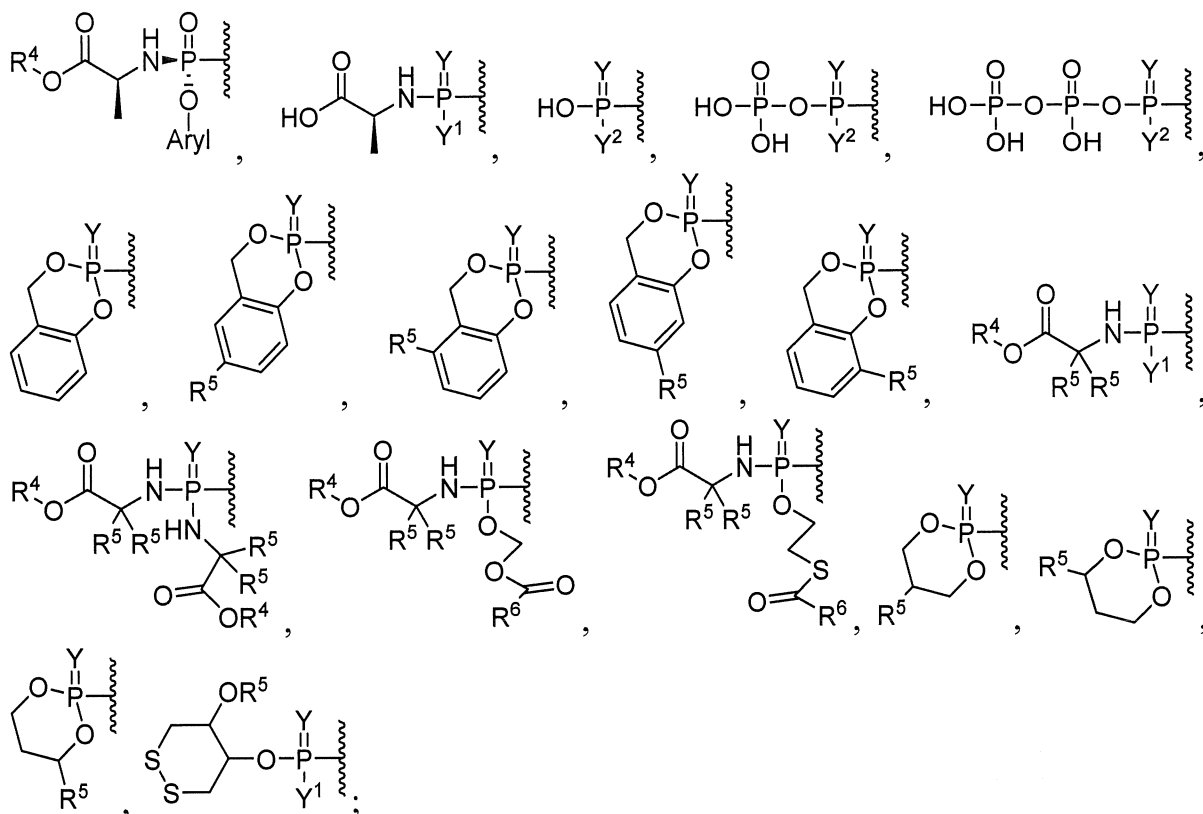
Trong ví dụ cụ thể khác, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

R¹ hydro hoặc được chọn từ một trong các công thức:





Y là O hoặc S;

Y¹ là OH, OAryl, OAlkyl, hoặc BH₃⁻M⁺;

Y² là OH hoặc BH₃⁻M⁺

Aryl là phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, chất thơm, aromatic dị vòng, 4-phenyl được thế, 4-clophenyl, hoặc 4-bromphenyl;

R² là D, F, Cl, Br, I, hydroxyl, metyl, triflometyl, xyano, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, alkoxy, ethnyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, formyl, axyl, amino, amino thế, azido, thiol, hydroxyamino, hoặc thiol thế; và

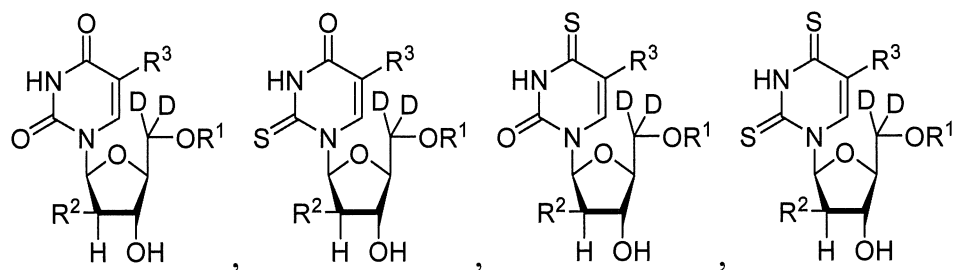
R³ là hydro, đoteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl;

R⁴ là hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, neopentyl, benzyl, alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, hoặc lipid;

R⁵ là hydro, đoteri, hydroxyl, xyano, azido, amino, amino thế, aryl, aryl dị vòng, aryl thế, lipid, C₁₋₂₂ alkoxy, C₁₋₂₂ alkyl, C₂₋₂₂ alkenyl, C₂₋₂₂ alkynyl, hoặc aryl dị vòng thế;

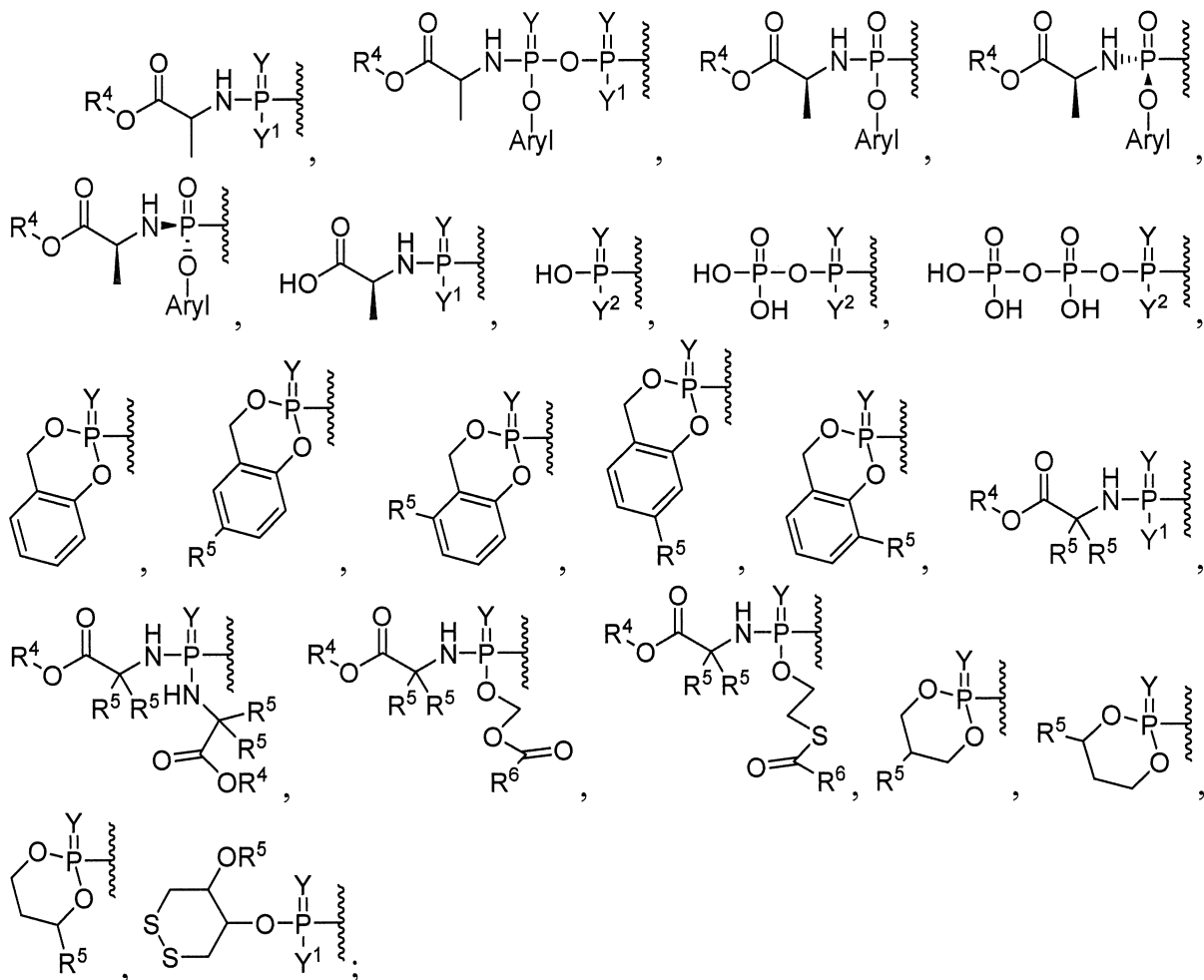
R⁶ là metyl, etyl, tert-butyl, C₁₋₂₂ alkoxy, C₁₋₂₂ alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, aryl, aryl thế, hoặc alkyoxy.

Trong ví dụ cụ thể khác, hợp chất theo sáng chế có công thức:



hoặc muối được dụng của hợp chất này, trong đó

R^1 hydro hoặc được chọn từ một trong các công thức:



Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OAryl, OAlkyl, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$

Aryl là phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, chất thơm, aromatic dị vòng, 4-phenyl được thế, 4-clophenyl, hoặc 4-bromphenyl;

R^2 là D, F, Cl, Br, I, hydroxyl, metyl, triflometyl, xyano, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, alkoxy, ethnyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, formyl, axyl, amino, amino thế, azido, thiol, hydroxyamino, hoặc thiol thế; và

R^3 là hydro, đoteri, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, alkyl, alkenyl,

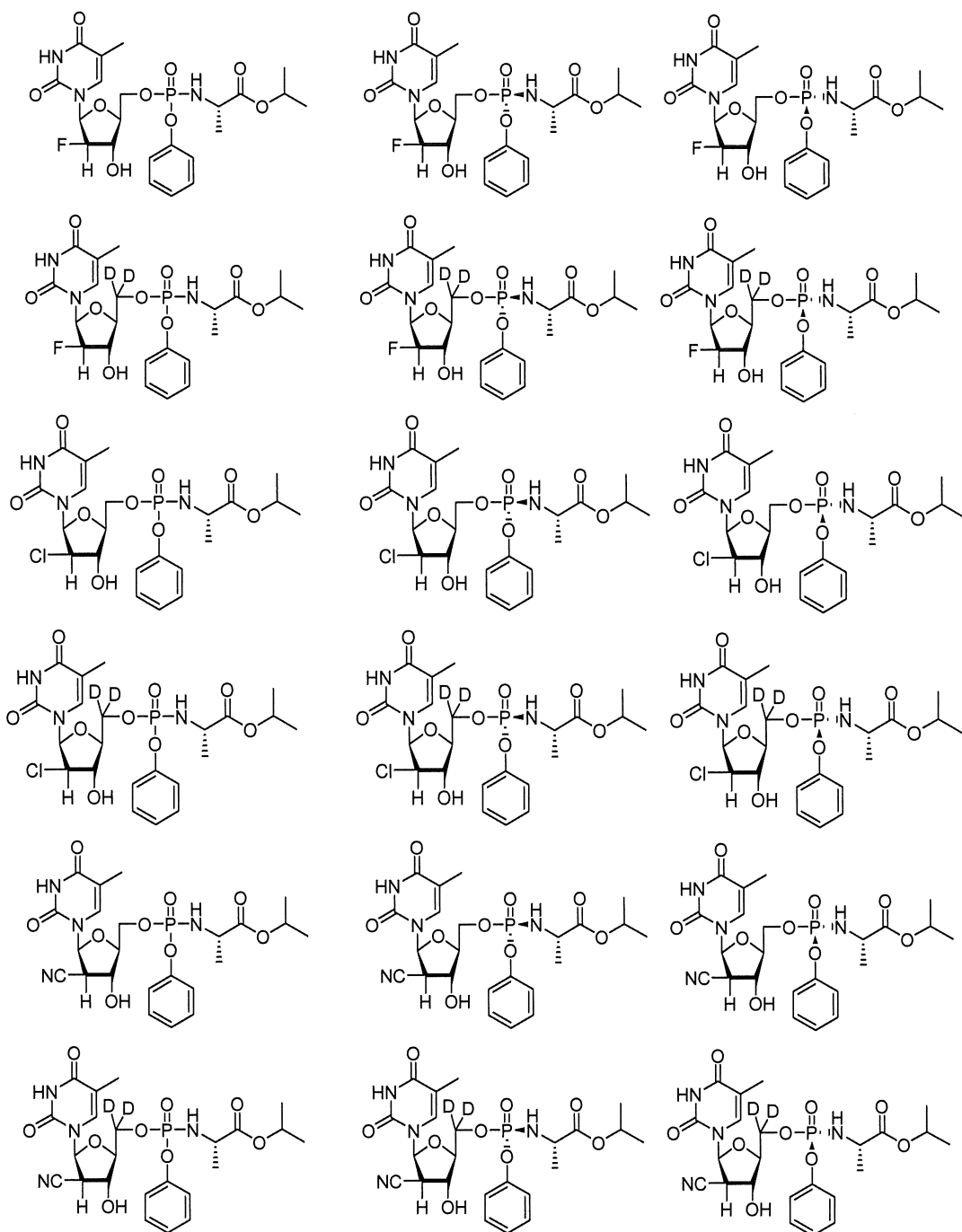
alkynyl, amino, flo, clo, brom, iot, hydroxyl, xyano, formyl, axyl, alkyl thế, alkenyl thế, alkynyl thế, amino thế, hoặc hydroxymetyl;

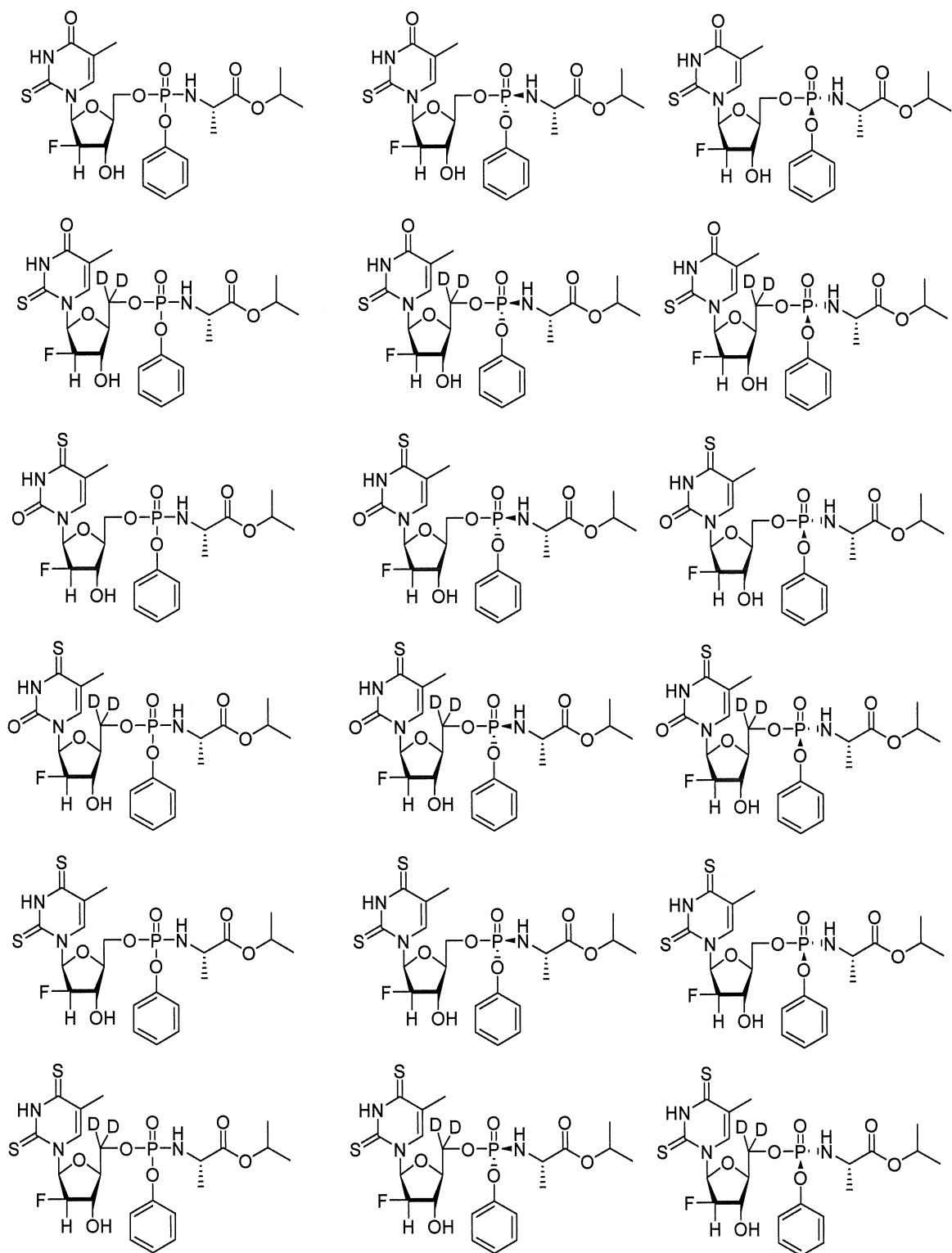
R⁴ là hydro, metyl, etyl, isopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, neopentyl, benzyl, alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, hoặc lipit;

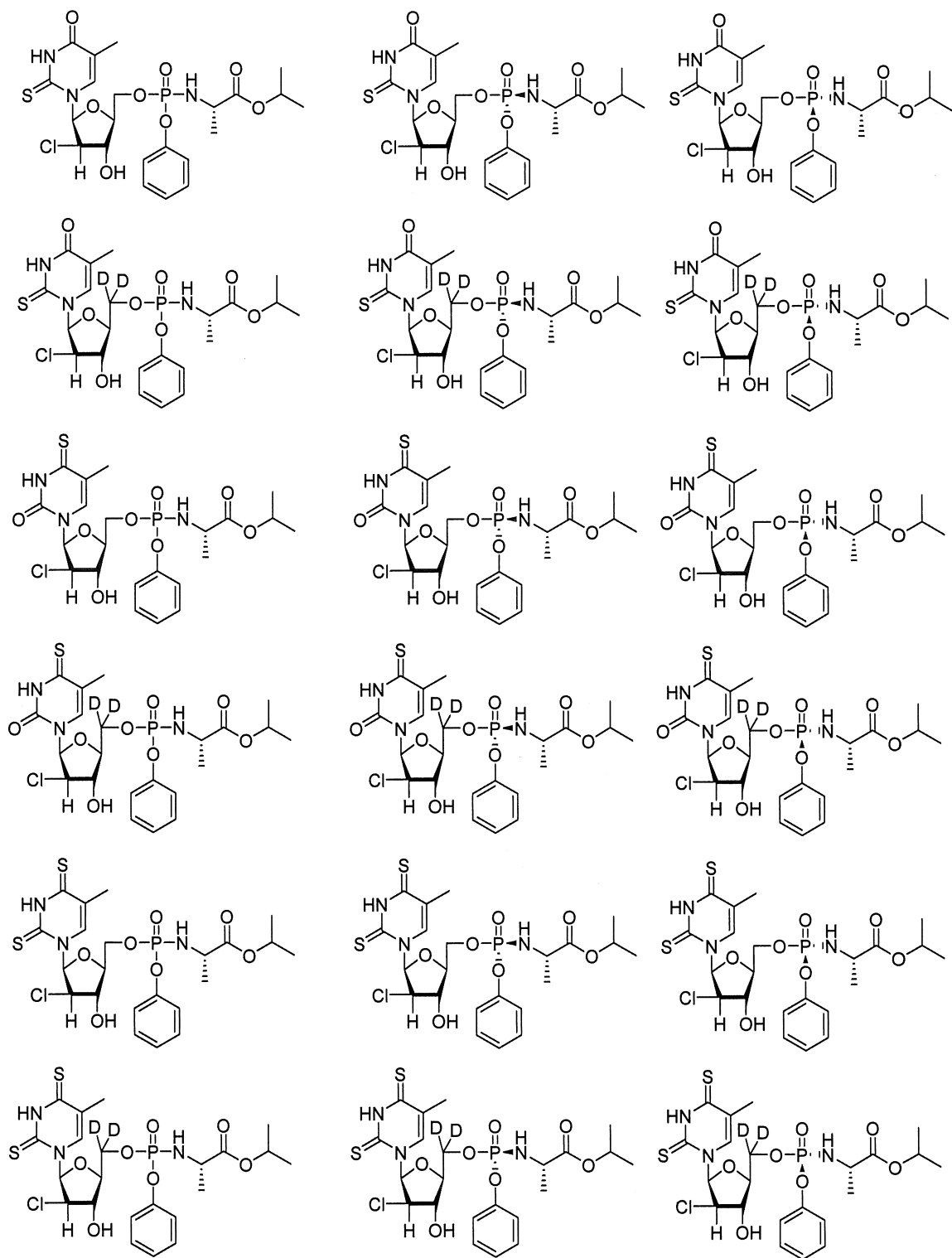
R⁵ là hydro, đơteri, hydroxyl, xyano, azido, amino, amino thế, aryl, aryl dị vòng, aryl thế, lipit, C₁₋₂₂ alkoxy, C₁₋₂₂ alkyl, C₂₋₂₂ alkenyl, C₂₋₂₂ alkynyl, hoặc aryl dị vòng thế;

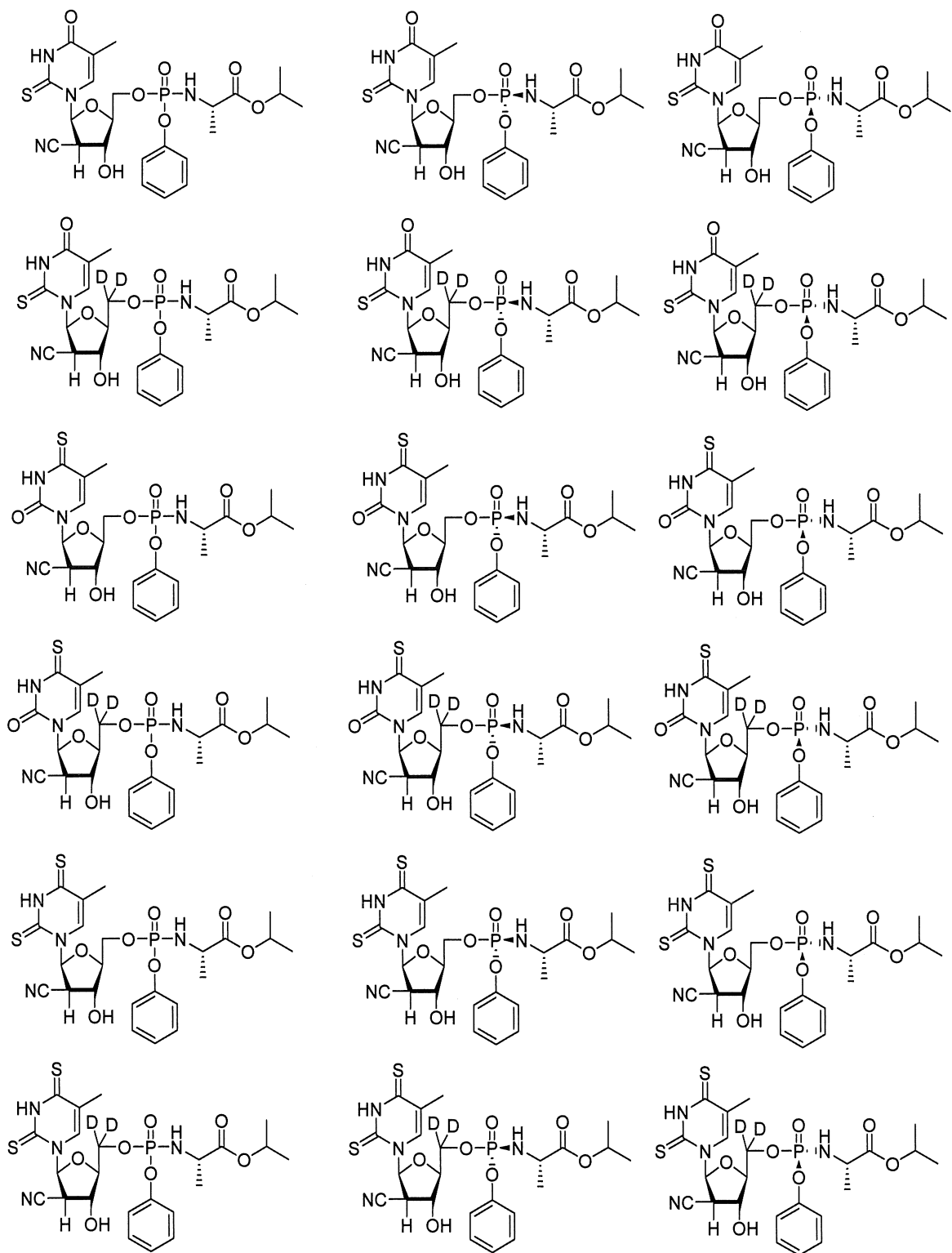
R⁶ là metyl, etyl, tert-butyl, C₁₋₂₂ alkoxy, C₁₋₂₂ alkyl, alkyl phân nhánh, xycloalkyl, aryl, aryl thế, hoặc alkyoxy.

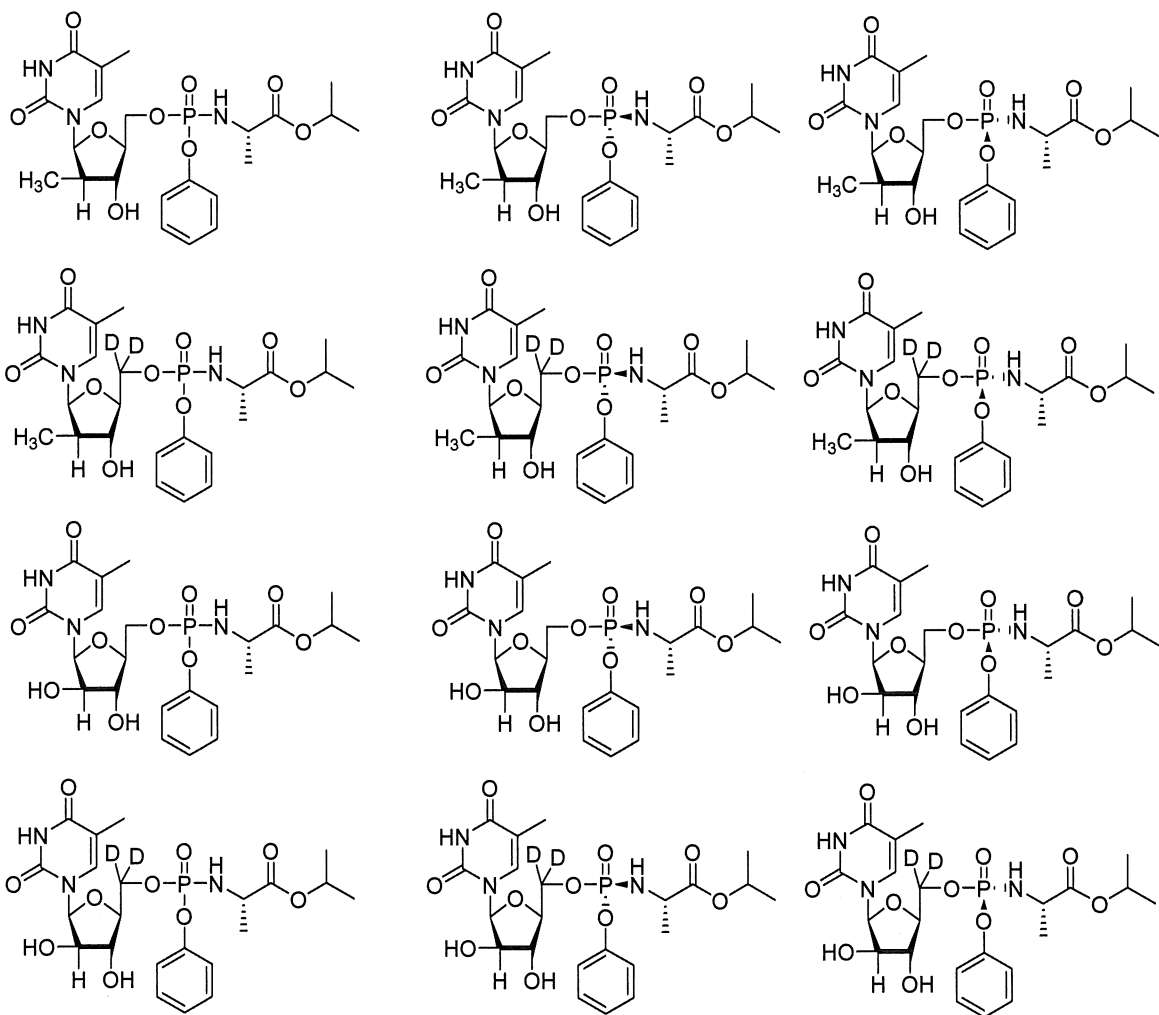
Theo các phương án điển hình, hợp chất được chọn từ:

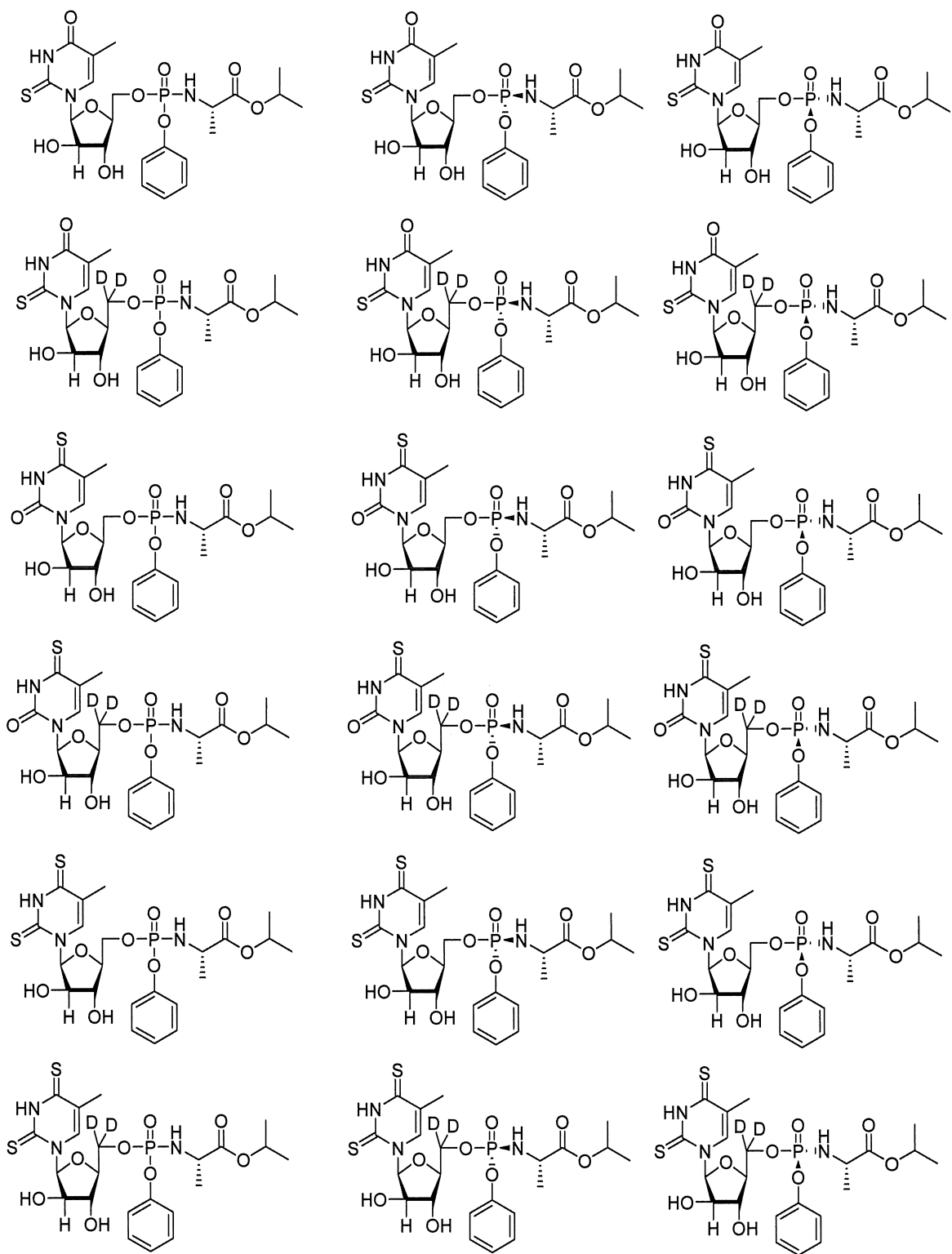


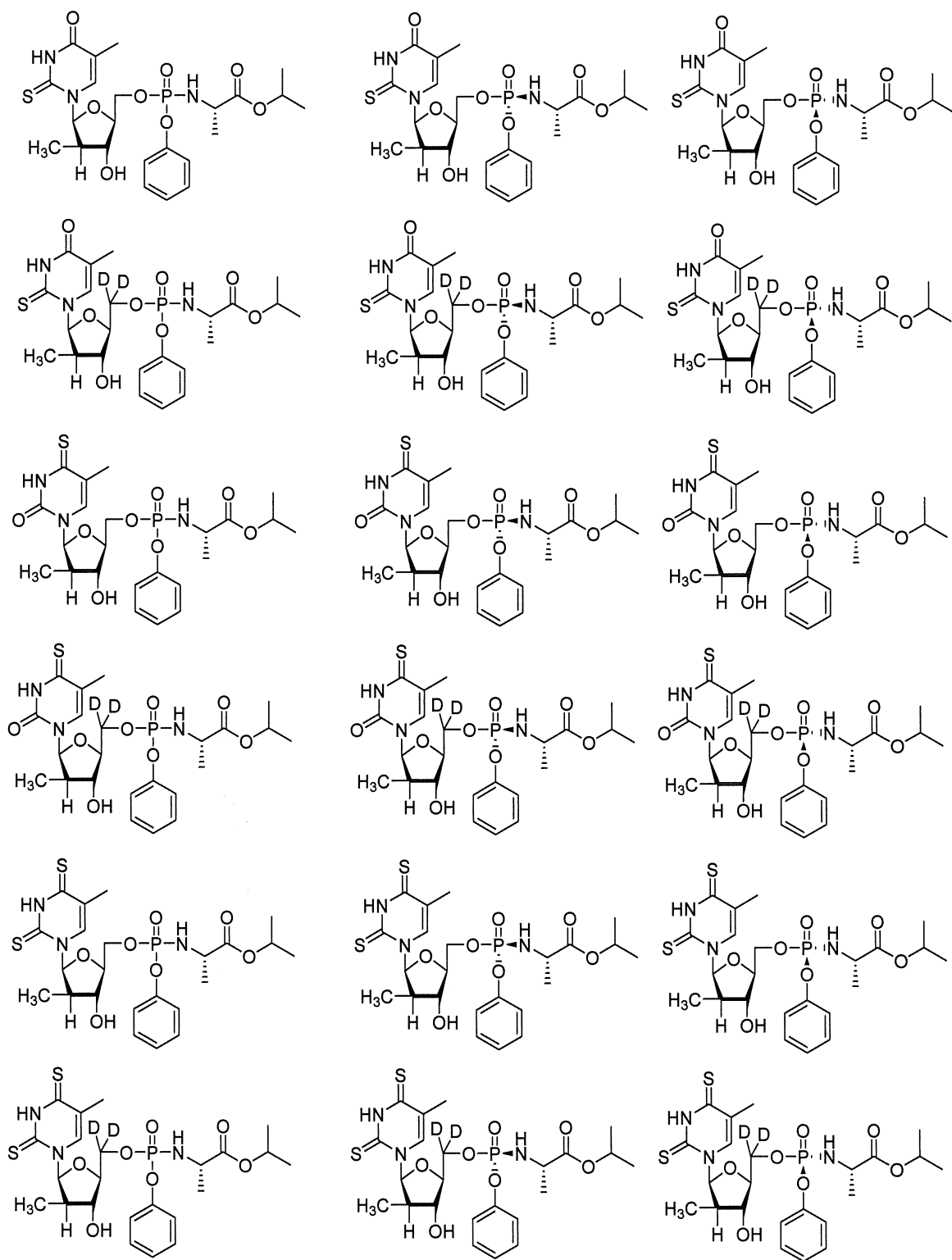




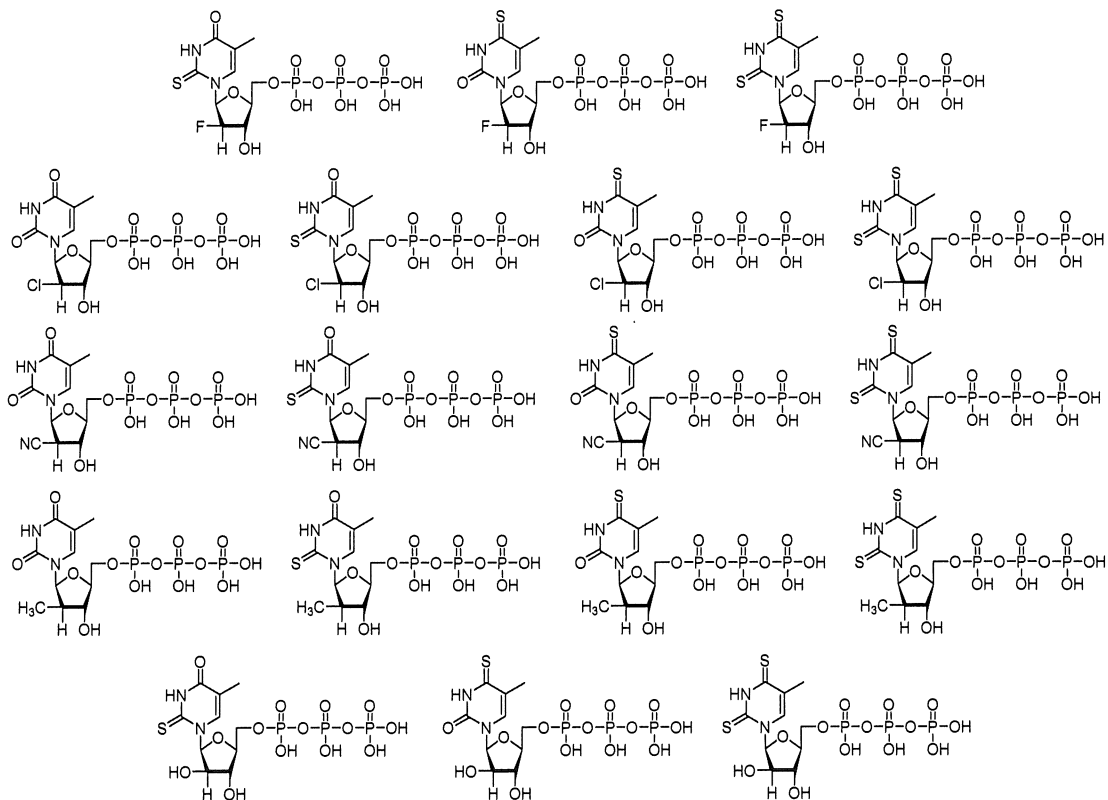




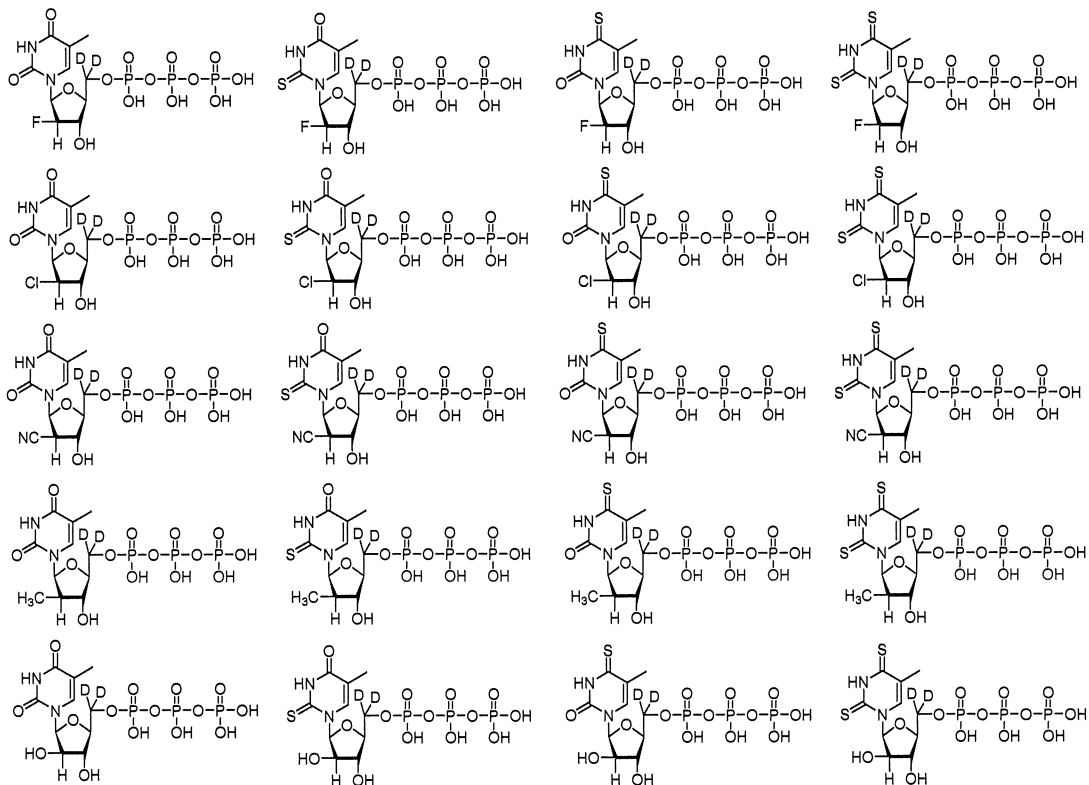




Theo các phương án điển hình, hợp chất được chọn từ:



Theo các phương án điện hình, hợp chất được chọn từ:



Phương pháp sử dụng

Các hợp chất được cung cấp ở đây có thể sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm virus. Các ví dụ về nhiễm virus bao gồm nhưng không giới hạn ở sự lây nhiễm do virus ARN gây ra (bao gồm virus ARN sợi âm, virus ARN sợi dương, virus ARN sợi kép và virus retro) hoặc virus ADN. Tất cả các chủng, loại, và phân loại của virus ARN và virus ADN được đề cập ở đây.

Virus là các chất gây nhiễm thường có thể nhân bản trong tế bào sống của sinh vật. Các hạt virus (virion) thường bao gồm các axit nucleic, lớp protein, và trong một số trường hợp là màng lipid bao quanh vỏ protein. Hình dạng của virus bao gồm dạng xoắn đơn giản và dạng hai mươi mặt cho các cấu trúc phức tạp hơn. Cấu trúc siêu phân tử protein mã hóa virus sẽ tự tập hợp thành một capsit, thường đòi hỏi có hệ gen virus. Các virus phức tạp có thể mã hóa cho protein hỗ trợ cho việc xây dựng capsit của chúng. Protein liên kết với axit nucleic được biết đến như các nucleoprotein, và sự kết hợp của protein capsit của virus với axit nucleic của virus được gọi là nucleocapsit.

Virus lây truyền qua nhiều phương pháp khác nhau bao gồm tiếp xúc trực tiếp hoặc chất lỏng cơ thể, ví dụ như máu, nước mắt, tinh dịch, dịch ở miệng, nước bọt, sữa, tiết chất âm đạo, vết thương; tiếp xúc với chất lỏng, tiếp xúc theo đường từ phân-miệng, hoặc do vết cắn động vật hoặc qua việc sinh sản của động vật. Virus có gen ADN hoặc ARN và được gọi là virus ADN hoặc virus ARN tương ứng. Hệ gen virus là sợi đơn hoặc sợi kép. Một số virus có chứa hệ gen một phần là sợi kép và một phần một là sợi đơn. Đối với virus có ARN hoặc ADN sợi đơn, các sợi được cho là có chiều dương (được gọi là chuỗi dương) hoặc chiều âm (được gọi là chuỗi âm), tùy thuộc vào việc liệu virus đó có bổ sung cho ARN thông tin của virus (mARN) hay không. ARN chiều dương của virus giống hệt với mARN của virus và do đó có thể được dịch mã ngay lập tức bởi tế bào chủ. ARN chiều âm của virus bổ sung cho mARN và do đó phải được chuyển đổi thành ARN chiều dương bởi một ARN polymeraza trước khi dịch mã. Thuật ngữ ADN tương tự như thuật ngữ ARN, trong đó đoạn mã cho mARN của virus là đoạn bổ sung (âm), và đoạn mã không mã hóa là bản sao (dương).

Thay đổi kháng nguyên, hoặc tái sắp xếp, có thể dẫn đến các chủng mới. Virus trải qua thay đổi di truyền theo một số cơ chế. Chúng bao gồm quá trình được gọi là lạc dòng di truyền, trong đó cơ sở đơn chất trong ADN hoặc ARN biến đổi thành các bazơ khác. Chuyển đổi kháng nguyên xảy ra khi có sự thay đổi lớn trong hệ gen của virus. Đây có thể là kết quả của việc tái kết hợp hoặc tái sắp xếp. Virus ARN thường xuất hiện dưới dạng biến thể hoặc đám virus của cùng một loài nhưng với các trình tự nucleosit của hệ gen hơi khác nhau.

Nguyên liệu di truyền trong virus, và phương pháp mà nguyên liệu được nhân bản, biến đổi giữa các loài virus khác nhau. Việc nhân bản hệ gen của hầu hết các virus ADN diễn ra trong nhân tế bào. Nếu tế bào có thụ thể thích hợp trên bề mặt của nó, những virus này sẽ xâm nhập vào tế bào bằng cách kết hợp với màng tế bào hoặc nhập

nội bào. Hầu hết các virus ADN hoàn toàn phụ thuộc vào ADN chủ và bộ máy tổng hợp của ARN và bộ máy xử lý của ARN. Sự nhân bản thường xảy ra trong tế bào chất. ARN thường sử dụng các enzym nhân bản ARN riêng của chúng để tạo ra các bản sao hệ gen của chúng.

Hệ thống phân loại virus Baltimore dựa trên cơ chế sản xuất ARN thông tin. Virus phải tạo ARN thông tin từ hệ gen của chúng để tạo nên các protein và nhân bản, nhưng để đạt được điều này cần sử dụng các cơ chế khác nhau. Hệ gen virus có thể là sợi đơn (ss) hoặc sợi kép (ds), ARN hoặc ADN và có thể hoặc không thể sử dụng enzym phiên mã ngược (RT). Ngoài ra, virus ssARN có thể là cùng nghĩa (cộng) hoặc đối nghĩa (trừ). Hệ thống phân loại này chia virus thành 7 nhóm: I, virus dsADN (ví dụ virus adeno, virus herpes, virus pox); II, virus ssADN (cộng) ADN mang nghĩa (ví dụ như virus pavo); III, virus dsARN (ví dụ, virus reo); IV, (cộng) virus ssARN (cộng) ARN mang nghĩa (ví dụ như virus picorna, virus toga); V, (trừ) virus ssARN (trừ) ARN mang nghĩa (ví dụ: virus orthomyxo, virus rhabdo); VI, virus ssARN-RT (cộng với) ARN mang nghĩa với ADN trung gian trong chu trình sống (ví dụ: virus retro); và VII, virus dsADN-RT (ví dụ: virus herpes).

Virus viêm gan B là một hepadnavirus. Hạt virus, (virion) bao gồm lớp vỏ lipid bên ngoài và lõi nucleosit hai mươi mặt chứa trong protein. Hệ gen của HBV được tạo thành từ ADN mạch vòng, nhưng ADN không phải hoàn toàn là sợi kép. Một đầu của sợi liên kết với đến ADN polymeraza của virus. Virus nhân bản thông qua một dạng ARN trung gian bằng cách sao chép ngược. Sự nhân bản thường xảy ra ở gan mà nó gây viêm (viêm gan). Virus lây sang máu, nơi protein đặc hiệu virus và kháng thể tương ứng của chúng được tìm thấy ở những người bị nhiễm bệnh. Xét nghiệm máu cho những protein và kháng thể này được sử dụng để chuẩn đoán lây nhiễm.

Virus viêm gan B xâm nhập vào tế bào bằng cách nhập nội bào. Bởi vì virus nhân lên qua ARN được tạo ra bởi enzym ở vật chủ, nên ADN di truyền của virus phải được chuyển tới nhân tế bào bằng chaperon của vật chủ. ADN có một phần là sợi kép của virus sau đó được hoàn toàn tạo thành sợi kép và biến đổi thành ADN mạch vòng khép kín cộng hóa trị(cccADN) đóng vai trò như một khuôn mẫu cho việc nhân bản ARN thông tin của virus. Virus này được chia thành bốn loại huyết thanh chính (adr, adw, ayr, ayw) dựa trên các nhân tố quyết định kháng nguyên trình bày trên vỏ protein và tám kiểu gen (từ A đến H) theo biến đổi trình tự nucleotit tổng thể của hệ gen.

Kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg) thường được sử dụng để rà soát sự có mặt của việc lây nhiễm này. Đây là kháng nguyên virus phát hiện được xuất hiện thứ nhất trong suốt quá trình lây nhiễm. Tuy nhiên, trong đầu quá trình lây nhiễm, kháng nguyên này có thể không có mặt và có thể không phát hiện được sau đó lúc lây nhiễm nếu kháng nguyên này bị xóa bỏ bởi vật chủ. Virion truyền nhiễm chứa một "hạt nhân" bên trong hệ gen virus. Hạt nhân hai mươi mặt được tạo nên bằng protein lõi, hoặc được gọi là kháng nguyên lõi viêm gan B, hoặc HBcAg. Kháng thể IgM đối

với kháng nguyên lõi viêm gan B (anti-HBc IgM) có thể được sử dụng như một dấu ấn huyết thanh học. Kháng nguyên viêm gan B (HBeAg) có thể xuất hiện. Sự có mặt của HBeAg trong huyết thanh vật chủ có liên quan đến tỷ lệ nhân bản cao của virus. Một số biến thể của virus viêm gan B không tạo ra kháng nguyên 'e',

Nếu vật chủ có thể loại bỏ được sự lây nhiễm, thông thường HBsAg sẽ không thể phát hiện được và sẽ được theo dõi bởi các kháng thể IgG đối với kháng nguyên bề mặt viêm gan B và kháng nguyên lõi, (kháng HBs và kháng HBc IgG). Thời gian giữa việc loại bỏ HBsAg và sự xuất hiện của kháng HBs được gọi là giai đoạn cửa sổ. Một người âm tính đối với HBsAg nhưng dương tính với kháng HBs đã nhiễm bệnh hoặc được tiêm chủng trước đó. Những người vẫn có HBsAg dương tính trong ít nhất sáu tháng được coi là người mang viêm gan B. Những người mang virus này có thể bị viêm gan loại B mãn tính, điều này sẽ phản ánh mức độ tăng alanin aminotransferaza huyết thanh và viêm gan có thể được xác định bằng sinh thiết. Các xét nghiệm về axit nucleic (PCR) được phát triển để phát hiện và đo lường HBV ADN trong mẫu lâm sàng.

Nhiễm virus viêm gan B cấp tính có liên quan đến viêm gan virus cấp tính. Viêm gan virus cấp tính thường bắt đầu với các triệu chứng tổng quát như sức khỏe yếu, mất ăn, buồn nôn, nôn mửa, đau cơ thể, sốt nhẹ, nước tiểu sẫm màu, và sau đó phát triển thành vàng da. Nhiễm virus viêm gan B mãn tính có thể không có triệu chứng hoặc có thể liên quan đến viêm mãn tính ở gan (viêm gan mãn tính), có thể dẫn tới xơ gan. Nhiễm viêm gan B mãn tính làm tăng tỷ lệ mắc ung thư tế bào gan (ung thư gan).

Trong quá trình nhiễm HBV, phản ứng miễn dịch của vật chủ gây ra cả sự hủy hoại tế bào gan và tiêu diệt virus. Phản ứng miễn dịch thích ứng, đặc biệt là tế bào lympho T gây độc tế bào virus đặc hiệu (CTLs), góp phần gây ra hầu hết các tổn thương gan liên quan đến nhiễm HBV. Bằng cách tiêu diệt các tế bào bị nhiễm và tạo ra các cytokin kháng virus có khả năng thanh lọc HBV từ các tế bào gan có thể sống được, CTLs sẽ loại trừ được virus. Mặc dù tổn thương gan bắt đầu và trung gian bởi CTL, các tế bào viêm nhiễm kháng nguyên không đặc hiệu có thể giảm miễn dịch do CTL gây ra và các tiêu cầu được kích hoạt ở vị trí nhiễm trùng có thể tạo điều kiện tích tụ CTL trong gan.

Thuốc trị liệu có thể ngăn không cho vi rút nhân bản, do đó giảm thiểu tổn thương gan. Theo một số phương án nhất định, sáng chế liên quan đến các phương pháp điều trị bệnh nhân được chuẩn đoán nhiễm HBV bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế được trình bày ở đây. Theo một số phương án nhất định, bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Theo một số phương án nhất định, hợp chất được kết hợp với các thuốc kháng virus khác như lamivudin, adefovir, tenofovir, telbivudin, và entecavir, và/hoặc điều hòa hệ thống miễn dịch interferon anpha-2a và interferon anpha-2a biến đổi (Pegasys). Theo các phương án nhất định, sáng chế liên quan đến ngăn ngừa nhiễm HBV ở đối tượng suy giảm miễn dịch có nguy cơ nhiễm bệnh bằng cách sử dụng được

phẩm theo sáng chế ở đây và tùy chọn một hoặc nhiều thuốc chống virus. Theo một số phương án nhất định, đối tượng có nguy cơ bị lây nhiễm từ người cùng quan hệ tình dục của họ được chẩn đoán là bị HBV.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với thuốc kháng vi rút thứ hai như abacavir, axyclovir, adefovir, amantadin, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atipla, boxeprevir, xidofovir, combivir, darunavir, delavirdin, didanosin, docosanol, edoxudin, efavirenz, emtricitabin, enfuvirtit, entecavir, famciclovir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganxiclovir, ibacitabin, imunovir, idoxuridin, imiquimot, indinavir, inosin, interferon loại III, interferon loại II, interferon loại I, lamivudin, lopinavir, lovirit, maraviroc, moroxydin, methisazon, nelfinavir, nevirapin, nexavir, oseltamivir, peginterferon alpha-2a, peniclovir, peramivir, pleconaril, podophyllotoxin, raltegravir, ribavirin, rimantadin, ritonavir, pyrimidin, saquinavir, sofosbuvir, stavudin, telaprevir, telbivudin, tenofovir, tenofovir disoproxil, tipranavir, trifluridin, trizivir, tromantadin, truvada, valaciclovir, vanganciclovir, vicriviroc, vidarabin, viraadin, zalcitabine, zanamivir, zidovudin, và sự kết hợp của các chất này.

Công thức

Các dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng muối dược dụng, như được mô tả chung dưới đây. Một số ví dụ được đề cập đến, nhưng không giới hạn các axit hữu cơ và/hoặc axit vô cơ dược dụng là axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit axetic và axit citric, cũng như các axit dược dụng khác được biết đến (làm tham khảo như được đề cập dưới đây).

Khi các hợp chất của sáng chế này có chứa nhóm axit cũng như nhóm bazơ, các hợp chất của sáng chế này cũng có thể hình thành các muối bên trong, và các hợp chất này nằm trong phạm vi sáng chế. Khi một hợp chất của sáng chế này chứa một dị nguyên tử chất cho hydro (ví dụ như NH), sáng chế cũng bao gồm muối và/hoặc đồng phân được hình thành bằng cách chuyển nguyên tử hydro thành nhóm hoặc nguyên tử bazơ trong phân tử.

Muối dược dụng của các hợp chất bao gồm phụ gia axit và muối bazơ của nó. Các muối phụ gia axit thích hợp được tạo thành từ các axit tạo nên muối không độc. Các ví dụ bao gồm axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicarbonat/carbonat, bisulphat/sulfat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, focmat, fumarat, gluxepat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromit/bromit, hydroiodit/iodit, isetionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulfat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, pyroglutamat, saccharat, stearat, succinat, tannat, tartrat, tosylat, trifluoroaxetat và muối xinofoat. Các muối bazơ thích hợp được tạo thành từ bazơ tạo nên muối không độc. Ví dụ như nhôm, arginin, benzathin, canxi, cholin, diethylamin, diolamin, glyxin, lysin, magiê, meglumin, olamin, kali, natri,

trometamin và muối kẽm. Hemisalt của axit và bazơ cũng có thể được hình thành, ví dụ, hemisunphat và muối hemicanxi. Để xem các loại muối thích hợp, xem Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002), kết hợp ở đây để tham khảo.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng ở dạng tiền chất. Một tiền chất có thể bao gồm chất mang có liên kết cộng hóa trị giải phóng thuốc gốc hoạt tính khi dùng cho động vật có vú. Tiền chất có thể được điều chế bằng cách thay đổi các nhóm chức có trong hợp chất sao cho những thay đổi này được tách biệt, hoặc trong kỹ thuật thông thường hoặc trong cơ thể, với các hợp chất gốc. Tiền chất bao gồm, ví dụ, các hợp chất trong đó nhóm hydroxyl được liên kết với bất kỳ nhóm nào, khi dùng cho động vật có vú, tách biệt để tạo thành nhóm hydroxyl tự do. Ví dụ về chất tiền chất bao gồm, nhưng không giới hạn, axetat, chất dẫn xuất focmat và benzoat của các nhóm chức rượu trong các hợp chất này. Phương pháp cấu tạo lên một hợp chất là một tiền chất được biết đến, ví dụ như trong Testa and Mayer, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley (2006). Tiền chất điển hình tạo thành chất chuyển hóa hoạt tính bằng cách biến đổi tiền chất bằng các enzym thủy phân, quá trình thủy phân của amit, lactam, peptit, este axit cacboxylic, epoxit hoặc sự phân cắt este của axit vô cơ. Este tiền chất nhanh chóng suy biến trong cơ thể để giải phóng rượu tương ứng. Xem ví dụ Imai, Drug Metab Pharmacokinet. (2006) 21(3):173-85, tiêu đề "Human carboxylesterase isozymes: catalytic properties and rational drug design."

Các dược phẩm sử dụng trong sáng chế này thường bao gồm một lượng hợp chất hữu hiệu và chất mang dược dụng thích hợp. Các chế phẩm có thể được điều chế theo cách thức được đã biết đến, thường bao gồm việc pha trộn ít nhất một hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều chất mang dược dụng và, nếu muốn, kết hợp với các hợp chất dược hoạt tính khác, khi cần thiết trong điều kiện vô trùng. Tham khảo này được tạo ra bởi Sáng chế Hoa Kỳ số 6,372,778, Sáng chế Hoa Kỳ số 6,369,086, Sáng chế Hoa Kỳ số 6,369,087 và Sáng chế Hoa Kỳ số 6,372,733 và tài liệu tham khảo khác được đề cập ở trên, cũng như các cuốn sổ tay tiêu chuẩn, như phiên bản mới nhất của Remington's Pharmaceutical Sciences.

Nói chung, đối với việc sử dụng dược phẩm, các hợp chất này có thể được tạo thành như là một dược phẩm bao gồm ít nhất một hợp chất và ít nhất một chất mang dược dụng, chất làm loãng hoặc tá dược, và một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính dược.

Các dược phẩm của sáng chế này thường ở dạng điều chế đơn và có thể được đóng gói phù hợp, ví dụ như trong hộp, vỉ, lọ, chai, túi bột, ống tiêm hoặc trong bất kỳ ngăn chứa hoặc bình chứa liều đơn hoặc đa liều phù hợp (có thể dán nhãn đúng cách); tùy chọn với một hoặc nhiều tờ thông tin sản phẩm và/hoặc hướng dẫn sử dụng. Nói chung, liều lượng đơn vị như vậy sẽ chứa từ 1 đến 1000 mg, và thường là từ 5 mg đến 500 mg, trong ít nhất một hợp chất theo sáng chế, ví dụ, khoảng 10, 25, 50, 100, 200,

300 hoặc 400 mg trên mỗi đơn vị điều chế.

Các hợp chất có thể được dùng theo nhiều cách bao gồm qua đường miệng, mắt, trực tràng, qua da, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc đường mũi, phụ thuộc chủ yếu vào chế phẩm dùng cụ thể. Hợp chất nói chung sẽ được sử dụng theo "lượng hữu hiệu", nghĩa là bất kỳ lượng hợp chất nào, nếu được sử dụng phù hợp, là đủ để đạt được hiệu quả trị liệu hoặc phòng bệnh như mong muốn cho đối tượng sử dụng hợp chất đó. Thông thường, tùy thuộc vào điều kiện cần được ngăn ngừa hoặc điều trị và đường dùng, lượng hữu hiệu như vậy thường từ 0,01 đến 1000 mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày, thường từ 0,1 đến 500 mg, như giữa 1 và 250 mg, ví dụ khoảng 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 hoặc 250 mg, trên một kilogam trọng lượng cơ thể của bệnh nhân mỗi ngày, có thể được sử dụng như liều duy nhất hàng ngày, chia thành một hoặc nhiều liều lượng hàng ngày. Liều lượng dùng, đường dùng và phác đồ điều trị tiếp theo có thể do bác sĩ điều trị quyết định, tùy thuộc vào các yếu tố như tuổi tác, giới tính và tình trạng chung của bệnh nhân và tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh/triệu chứng cần điều trị. Tham khảo này được tạo ra bởi Sáng chế Hoa Kỳ số 6,372,778, Sáng chế Hoa Kỳ số 6,369,086, Sáng chế Hoa Kỳ số 6,369,087 và Sáng chế Hoa Kỳ số 6,372,733 và tài liệu tham khảo khác được đề cập ở trên, cũng như các cuốn sổ tay tiêu chuẩn, như phiên bản mới nhất của Remington's Pharmaceutical Sciences.

Đối với đường uống, hợp chất này có thể được trộn với phụ gia thích hợp, như tá dược, chất ổn định hoặc chất làm loãng trơn, và áp dụng bằng các phương pháp thông thường vào dạng liều dùng thích hợp như viên nén, viên bao phim, viên nang cứng, rượu, hoặc dung dịch dầu. Ví dụ về các chất mang thích hợp trơn là gôm arabic, magiê oxit, magiê cacbonat, kali phosphat, lactoza, glucoza, hoặc tinh bột, đặc biệt là bột bắp. Trong trường hợp này, việc điều chế có thể được thực hiện cả khi khô và ẩm ướt. Chất tẩy dầu hoặc dung môi thích hợp là dầu thực vật hoặc động vật, như dầu hướng dương hoặc dầu gan cá tuyết. Dung môi thích hợp cho dung dịch nước hoặc cồn là nước, etanol, dung dịch đường hoặc hỗn hợp của chúng. Polyetylen glycol và polypropylen glycol cũng có ích như chất phụ trợ cho các dạng liều dùng khác. Là viên giải phóng tức thì, các chế phẩm này có thể chứa xenluloza vi tinh thể, dicanxi phosphat, tinh bột, stearat magiê và lactoza và/hoặc các tá dược khác, chất kết dính, chất làm trơn, chất phân hủy, chất làm loãng và chất bôi trơn được biết đến trong lĩnh vực này.

Khi dùng bằng xịt mũi hoặc xông, chế phẩm có thể được điều chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này về công thức dược phẩm và có thể được điều chế như dung dịch nước muối, sử dụng rượu benzyl hoặc các chất bảo quản thích hợp khác, các chất kích thích hấp thụ để tăng khả năng sinh khả dụng, flocacbon, và/hoặc các chất hòa tan hoặc phân giải khác được biết trong lĩnh vực này. Các công thức được phù hợp để sử dụng dưới dạng bình xịt khí nén hoặc thuốc xịt là, ví dụ như, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương của các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối sinh lý của chúng trong

dung môi được dụng, như etanol hoặc nước, hoặc hỗn hợp các dung môi đó. Nếu cần, công thức có thể bổ sung thêm chất phụ trợ được như chất hoạt động bề mặt, chất nhũ tương hóa và chất ổn định cũng như chất đẩy.

Đối với việc tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch, các hợp chất, nếu cần với các chất thông thường như chất hòa tan, chất nhũ tương hóa hoặc chất phụ trợ khác được đưa vào dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương. Các hợp chất này cũng có thể được đông khô và chất đông khô này được sử dụng, ví dụ, để sản xuất các chế phẩm tiêm hoặc tiêm truyền. Dung môi thích hợp là, ví dụ như, nước, dung dịch nước muối sinh lý hoặc rượu, ví dụ như etanol, propanol, glyxerol, dung dịch đường như dung dịch glucoza hoặc manitol, hoặc các hỗn hợp của các dung môi khác nhau như đã đề cập. Các dung dịch hoặc huyền phù để tiêm được có thể được pha chế theo kỹ thuật đã có, sử dụng chất làm loãng hoặc dung môi phù hợp không độc, như manitol, 1,3-butanediol, nước, dung dịch Ringer hoặc dung dịch muối natri clorua đẳng trương, hoặc chất phân giải, làm ướt và chất treo, như dầu tiết trùng, thơm dịu, không bay hơi, bao gồm các glyxerit đơn hoặc kép tổng hợp, và các axit béo, bao gồm axit oleic.

Khi dùng qua trực tràng dưới dạng thuốc đạn, các công thức có thể được điều chế bằng cách trộn các hợp chất có công thức I với một tá dược không gây kích ứng phù hợp, như bơ cacao, este glyxerit tổng hợp hoặc polyetylen glycol rắn ở nhiệt độ bình thường, nhưng lỏng và/hoặc hòa tan trong khoang trực tràng để giải phóng thuốc.

Công thức

Các dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng muối được dụng, như được mô tả chung dưới đây. Một số ví dụ được đề cập đến, nhưng không giới hạn các axit hữu cơ và/hoặc axit vô cơ được dụng là axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit axetic và axit xitric, cũng như các axit được dụng khác được biết đến (làm tham khảo như được đề cập dưới đây).

Khi các hợp chất của sáng chế này có chứa nhóm axit cũng như nhóm bazơ, các hợp chất của sáng chế này cũng có thể hình thành các muối bên trong, và các hợp chất này nằm trong phạm vi sáng chế. Khi một hợp chất của sáng chế này chứa một dị nguyên tử chất cho hydro (ví dụ như NH), sáng chế cũng bao gồm muối và/hoặc đồng phân được hình thành bằng cách chuyển nguyên tử hydro thành nhóm hoặc nguyên tử bazơ trong phân tử.

Muối được dụng của các hợp chất bao gồm phụ gia axit và muối bazơ của nó. Các muối phụ gia axit thích hợp được tạo thành từ các axit tạo nên muối không độc. Các ví dụ bao gồm axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicacbonat/cacbonat, bisulphat/sulfat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, focmat, fumarat, gluxeptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromit/bromit, hydroiodit/iodit, isetionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulfat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat,

phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, pyroglutamat, saccharat, stearat, succinat, tannat, tartrat, tosylat, trifluoroaxetat và muối xinofoat. Các muối bazơ thích hợp được tạo thành từ bazơ tạo nên muối không độc. Ví dụ như nhôm, arginin, benzathin, canxi, cholin, diethylamin, diolamin, glyxin, lysin, magiê, meglumin, olamin, kali, natri, trometamin và muối kẽm. Hemisalt của axit và bazơ cũng có thể được hình thành, ví dụ, hemisunphat và muối hemicanxi. Để xem các loại muối thích hợp, xem Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002), kết hợp ở đây để tham khảo.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng ở dạng tiền chất. Một tiền chất có thể bao gồm chất mang có liên kết cộng hóa trị giải phóng thuốc gốc hoạt tính khi dùng cho động vật có vú. Tiền chất có thể được điều chế bằng cách thay đổi các nhóm chức có trong hợp chất sao cho những thay đổi này được tách biệt, hoặc trong kỹ thuật thông thường hoặc trong cơ thể, với các hợp chất gốc. Tiền chất bao gồm, ví dụ, các hợp chất trong đó nhóm hydroxyl được liên kết với bất kỳ nhóm nào, khi dùng cho động vật có vú, tách biệt để tạo thành nhóm hydroxyl tự do. Ví dụ về chất tiền chất bao gồm, nhưng không giới hạn, axetat, chất dẫn xuất focmat và benzoat của các nhóm chức rượu trong các hợp chất này. Phương pháp cấu tạo lên một hợp chất là một tiền chất được biết đến, ví dụ như trong Testa and Mayer, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley (2006). Tiền chất điển hình tạo thành chất chuyển hóa hoạt tính bằng cách biến đổi tiền chất bằng các enzym thủy phân, quá trình thủy phân của amit, lactam, peptit, este axit cacboxylic, epoxit hoặc sự phân cắt este của axit vô cơ. Este tiền chất nhanh chóng suy biến trong cơ thể để giải phóng rượu tương ứng. Xem ví dụ Imai, Drug Metab Pharmacokinet. (2006) 21(3):173-85, tiêu đề "Human carboxylesterase isozymes: catalytic properties and rational drug design."

Các dược phẩm sử dụng trong sáng chế này thường bao gồm một lượng hợp chất hữu hiệu và chất mang dược dụng thích hợp. Các chế phẩm có thể được điều chế theo cách thức được đã biết đến, thường bao gồm việc pha trộn ít nhất một hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều chất mang dược dụng và, nếu muốn, kết hợp với các hợp chất dược hoạt tính khác, khi cần thiết trong điều kiện vô trùng. Tham khảo này được tạo ra bởi Sáng chế Hoa Kỳ số 6,372,778, Sáng chế Hoa Kỳ số 6,369,086, Sáng chế Hoa Kỳ số 6,369,087 và Sáng chế Hoa Kỳ số 6,372,733 và tài liệu tham khảo khác được đề cập ở trên, cũng như các cuốn sổ tay tiêu chuẩn, như phiên bản mới nhất của Remington's Pharmaceutical Sciences.

Nói chung, đối với việc sử dụng dược phẩm, các hợp chất này có thể được tạo thành như là một dược phẩm bao gồm ít nhất một hợp chất và ít nhất một chất mang dược dụng, chất làm loãng hoặc tá dược, và một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính dược.

Các dược phẩm của sáng chế này thường ở dạng điều chế đơn và có thể được đóng gói phù hợp, ví dụ như trong hộp, vỉ, lọ, chai, túi bột, ống tiêm hoặc trong bất kỳ

ngăn chứa hoặc bình chứa liều đơn hoặc đa liều phù hợp (có thể dán nhãn đúng cách); tùy chọn với một hoặc nhiều tờ thông tin sản phẩm và/hoặc hướng dẫn sử dụng. Nói chung, liều lượng đơn vị như vậy sẽ chứa từ 1 mg đến 1000 mg, và thường là từ 5 mg đến 500 mg, trong ít nhất một hợp chất theo sáng chế, ví dụ, khoảng 10, 25, 50, 100, 200, 300 hoặc 400 mg trên mỗi đơn vị điều chế.

Các hợp chất có thể được dùng theo nhiều cách bao gồm qua đường miệng, mắt, trực tràng, qua da, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc đường mũi, phụ thuộc chủ yếu vào chế phẩm dùng cụ thể. Hợp chất nói chung sẽ được sử dụng theo "lượng hữu hiệu", nghĩa là bất kỳ lượng hợp chất nào, nếu được sử dụng phù hợp, là đủ để đạt được hiệu quả trị liệu hoặc phòng bệnh như mong muốn cho đối tượng sử dụng hợp chất đó. Thông thường, tùy thuộc vào điều kiện cần được ngăn ngừa hoặc điều trị và đường dùng, lượng hữu hiệu như vậy thường từ 0,01 mg/kg đến 1000 mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày, thường từ 0,1 mg đến 500 mg, như giữa 1 mg và 250 mg, ví dụ khoảng 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 hoặc 250 mg, trên một kilogam trọng lượng cơ thể của bệnh nhân mỗi ngày, có thể được sử dụng như liều duy nhất hàng ngày, chia thành một hoặc nhiều liều lượng hàng ngày. Liều lượng dùng, đường dùng và phác đồ điều trị tiếp theo có thể do bác sĩ điều trị quyết định, tùy thuộc vào các yếu tố như tuổi tác, giới tính và tình trạng chung của bệnh nhân và tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh/triệu chứng cần điều trị. Tham khảo này được tạo ra bởi Sáng chế Hoa Kỳ số 6,372,778, Sáng chế Hoa Kỳ số 6,369,086, Sáng chế Hoa Kỳ số 6,369,087 và Sáng chế Hoa Kỳ số 6,372,733 và tài liệu tham khảo khác được đề cập ở trên, cũng như các cuốn sổ tay tiêu chuẩn, như phiên bản mới nhất của Remington's Pharmaceutical Sciences.

Đối với đường uống, hợp chất này có thể được trộn với phụ gia thích hợp, như tá dược, chất ổn định hoặc chất làm loãng trợ, và áp dụng bằng các phương pháp thông thường vào dạng liều dùng thích hợp như viên nén, viên bao phim, viên nang cứng, rượu, hoặc dung dịch dầu. Ví dụ về các chất mang thích hợp trợ là gồm arabic, magiê oxit, magiê cacbonat, kali phosphat, lactoza, glucoza, hoặc tinh bột, đặc biệt là bột bắp. Trong trường hợp này, việc điều chế có thể được thực hiện cả khi khô và ẩm ướt. Chất tẩy dầu hoặc dung môi thích hợp là dầu thực vật hoặc động vật, như dầu hướng dương hoặc dầu gan cá tuyết. Dung môi thích hợp cho dung dịch nước hoặc cồn là nước, etanol, dung dịch đường hoặc hỗn hợp của chúng. Polyetylen glycol và polypropylen glycol cũng có ích như chất phụ trợ cho các dạng liều dùng khác. Là viên giải phóng tức thì, các chế phẩm này có thể chứa xenluloza vi tinh thể, dicanxi phosphat, tinh bột, stearat magiê và lactoza và/hoặc các tá dược khác, chất kết dính, chất làm trơn, chất phân hủy, chất làm loãng và chất bôi trơn được biết đến trong lĩnh vực này.

Khi dùng bằng xịt mũi hoặc xông, chế phẩm có thể được điều chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này về công thức dược phẩm và có thể được điều chế như dung

dịch nước muối, sử dụng rượu benzyl hoặc các chất bảo quản thích hợp khác, các chất kích thích hấp thụ để tăng khả năng sinh khả dụng, flocacbon, và/hoặc các chất hòa tan hoặc phân giải khác được biết trong lĩnh vực này. Các công thức được phù hợp để sử dụng dưới dạng bình xịt khí nén hoặc thuốc xịt là, ví dụ như, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương của các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối sinh lý của chúng trong dung môi được dụng, như etanol hoặc nước, hoặc hỗn hợp các dung môi đó. Nếu cần, công thức có thể bổ sung thêm chất phụ trợ được như chất hoạt động bề mặt, chất nhũ tương hóa và chất ổn định cũng như chất đẩy.

Đối với việc tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch, các hợp chất, nếu cần với các chất thông thường như chất hòa tan, chất nhũ tương hóa hoặc chất phụ trợ khác được đưa vào dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương. Các hợp chất này cũng có thể được đông khô và chất đông khô này được sử dụng, ví dụ, để sản xuất các chế phẩm tiêm hoặc tiêm truyền. Dung môi thích hợp là, ví dụ như, nước, dung dịch nước muối sinh lý hoặc rượu, ví dụ như etanol, propanol, glyxerol, dung dịch đường như dung dịch glucoza hoặc manitol, hoặc các hỗn hợp của các dung môi khác nhau như đã đề cập. Các dung dịch hoặc huyền phù để tiêm được có thể được pha chế theo kỹ thuật đã có, sử dụng chất làm loãng hoặc dung môi phù hợp không độc, như manitol, 1,3-butanediol, nước, dung dịch Ringer hoặc dung dịch muối natri clorua đẳng trương, hoặc chất phân giải, làm ướt và chất treo, như dầu tiệt trùng, thơm dịu, không bay hơi, bao gồm các glyxerit đơn hoặc kép tổng hợp, và các axit béo, bao gồm axit oleic.

Khi dùng qua trực tràng dưới dạng thuốc đạn, các công thức có thể được điều chế bằng cách trộn các hợp chất có công thức I với một tá dược không gây kích ứng phù hợp, như bơ cacao, este glyxerit tổng hợp hoặc polyetylen glycol rắn ở nhiệt độ bình thường, nhưng lỏng và/hoặc hòa tan trong khoang trực tràng để giải phóng thuốc.

Trong các phương án nhất định, dự tính rằng các chế phẩm này có thể được mở rộng công thức giải phóng. Các hình thức giải phóng mở rộng điển hình sử dụng lớp vỏ tan trong ruột. Thông thường, màng ngăn được áp dụng cho thuốc uống giúp kiểm soát vị trí trong hệ thống tiêu hóa nơi hấp thụ thuốc. Lớp vỏ tan trong ruột ngăn ngừa thuốc giải phóng trước khi đến ruột non. Lớp vỏ tan trong ruột có thể chứa các polyme của polysaccharit, như maltodextrin, xantan, scleroglucan dextran, tinh bột, anginat, pullulan, axit hyaloronic, chitin, chitosan và các chất tương tự; các polyme tự nhiên khác, như protein (anbumin, gelatin,...), poly-L-lysin; natri poly (axit acrylic); poly (hydroxyalkylmetacrylat) (ví dụ như poly (hydroxyethylmetacrylat)); cacboxypolymetylen (ví dụ như CacbopolTM); cacbomer; polyvinylpyrrolidon; gồm, ví dụ như gồm guar, gồm arabic, gồm karaya, gồm ghatti, gồm locust bean, gồm tamarind, gồm gellan, gồm tragacanth, aga, pectin, gluten và các chất tương tự; poly (vinyl alcohol); rượu etylen vinyl; polyetylen glycol (PEG); Và ete xenluloza, như hydroxymetylxenluloza (HMC), hydroxyetylxenluloza (HEC), hydroxypropylxenluloza (HPC), metylxenluloza (MC), etylxenluloza (EC),

cacboxyetylxenluloza (CEC), etylhydroxyetylxenluloza (EHEC), cacboxymetylhydroxyetylxenluloza (CMHEC), hydroxypropylmetyl-xenluloza HPMC), hydroxypropyletylxenluloza (HPEC) và natri cacboxymetylxenluloza (Na-CMC); cũng như copolyme và/hoặc hỗn hợp (đơn giản) của bất kỳ polyme nào kể trên. Một số polyme nhất định nói trên có thể được liên kết chéo bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn.

Việc lựa chọn polyme sẽ được xác định bởi bản chất của thành phần/thuốc hoạt tính được sử dụng trong chế phẩm của sáng chế cũng như tỷ lệ giải phóng mong muốn. Đặc biệt, người có kỹ năng sẽ đánh giá cao điều này, ví dụ như trong trường hợp của HPMC, khối lượng phân tử cao hơn nói chung sẽ cung cấp tốc độ giải phóng thuốc chậm hơn trong chế phẩm. Hơn nữa, trong trường hợp của HPMC, mức độ thế khác nhau của các nhóm metoxyl và các nhóm hydroxypropoxyl sẽ làm tăng thay đổi tỷ lệ giải phóng thuốc từ chế phẩm. Về khía cạnh này, và như đã nêu ở trên, có thể mong muốn cung cấp chế phẩm của sáng chế dưới hình thức chất phủ, trong đó chất mang polyme được cung cấp bằng cách pha trộn hai hoặc nhiều polyme, ví dụ như, trọng lượng phân tử khác nhau để sản xuất dạng giải phóng theo yêu cầu cụ thể hoặc như mong muốn.

Trung thể của polylactit, polyglycolit và copolyme poly của chúng (lactit-co-glycolit) có thể được sử dụng để hình thành hệ thống phân phối protein có tác dụng kéo dài. Protein có thể được đóng lại trong khoang chứa trung thể poly (lactit-co-glycolit) bằng một số phương pháp, bao gồm việc tạo ra nhũ tương nước trong dầu với protein gốc nước và polyme gốc dung môi hữu cơ (phương pháp nhũ tương), tạo ra huyền phù rắn trong dầu với protein rắn phân tán trong dung dịch polyme gốc dung môi (phương pháp huyền phù) hoặc bằng cách hoà tan protein trong dung dịch polyme dung môi (phương pháp phân giải). Có thể gắn poly (etylen glycol) vào protein (PEGylation) để tăng chu kỳ bán rã trong cơ thể của các protein trị liệu tuần hoàn và giảm cơ hội phản ứng miễn dịch.

Huyền phù liposom (bao gồm liposom nhằm vào các kháng nguyên virus) cũng có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường để tạo ra các chất mang được dụng. Điều này có thể thích hợp cho việc vận chuyển nucleosit tự do, axyl nucleosit hoặc các dạng tiền chất este phosphat của hợp chất nucleosit theo sáng chế.

Điều này cũng được đánh giá cao rằng các nucleosit theo sáng chế có một số tâm bất đối xứng, có thể tồn tại và phân lập ở dạng hoạt tính quang học và triệt quang. Một số hợp chất có thể biểu hiện đa hình. Có thể hiểu rằng sáng chế bao gồm bất kỳ dạng triệt quang, hoạt tính quang học, bất đối hình, đa hình, hoặc dạng đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của chúng, của hợp chất theo sáng chế, có các tính chất hữu ích như được mô tả ở đây. Các cách điều chế dạng hoạt tính quang học đã được biết đến trong lĩnh vực này, (ví dụ, hòa tan các dạng triệt quang bằng kỹ thuật tái kết tinh, tổng hợp từ vật liệu khởi đầu hoạt tính quang học, tổng hợp bất đối xứng tâm, hoặc tách sắc ký

các chất sử dụng pha tính điện bất đối xứng tâm).

Các nguyên tử cacbon của nucleosit bất đối xứng tâm, chất thể không chứa hydro của chúng (nhóm bazơ và nhóm CHOR tương ứng) có thể là cis (ở cùng phía) hoặc trans (ở khác phía) với hệ thống vòng đường. Do đó bốn đồng phân quang học được biểu diễn bởi các cấu hình sau (khi định hướng sự phân bố của đường trong mặt phẳng nằm ngang sao cho nguyên tử oxy ở phía sau): cis (với cả hai nhóm "lên", tương ứng với cấu hình của β -D nucleosit tự nhiên sinh ra), cis (với cả hai nhóm "xuống", là cấu hình β -L không có nguồn gốc tự nhiên), trans (với chất thể của C2 "lên" và chất thể của C4 "xuống"), và trans (với chất thể của C2 "xuống" và chất thể của C4 "lên"). "D-nucleosit" là nucleosit cis trong cấu hình tự nhiên và "L-nucleosit" là các nucleosit cis trong cấu hình không tự nhiên sinh ra.

Tương tự như vậy, hầu hết các axit amin đều bất đối xứng tâm (được gọi là L hoặc D, trong đó đồng phân đối hình L là cấu hình tự nhiên sinh ra) và có thể tồn tại như các đồng phân đối hình riêng biệt.

Ví dụ về các phương pháp để thu được nguyên liệu hoạt tính quang học được biết đến trong lĩnh vực này, và bao gồm ít nhất những phương pháp sau đây: i) phân tách vật lý tinh thể - kỹ thuật mà nhờ đó các tinh thể vĩ mô của từng đồng phân đối hình được tách bằng tay. Kỹ thuật này có thể được sử dụng nếu các tinh thể của từng đồng phân đối hình tồn tại, ví dụ, nguyên liệu là một khối kết, và các tinh thể khác biệt trực quan; ii) kết tinh đồng thời - kỹ thuật mà theo đó từng đồng phân đối hình được kết tinh riêng biệt từ dung dịch của hỗn hợp đẳng phân, có thể chỉ khi sau đó là khối kết trong trạng thái rắn; iii) dung dịch hòa tan enzym - kỹ thuật mà theo đó phân chia một phân hoặc toàn bộ hỗn hợp đẳng phân bằng các tỷ lệ phản ứng khác nhau giữa đồng phân đối hình với enzym; iv) tổng hợp bất đối xứng enzym - kỹ thuật tổng hợp mà theo đó ít nhất một bước của quá trình tổng hợp sử dụng phản ứng enzym để thu được tiền chất tổng hợp tinh khiết đối hình hoặc được làm giàu của đồng phân đối hình mong muốn; v) tổng hợp bất đối xứng hóa học - kỹ thuật tổng hợp theo đó đồng phân đối hình mong muốn được tổng hợp từ tiền chất đối xứng trong điều kiện tạo ra tính bất đối xứng (ví dụ, bất đối xứng tâm) trong sản phẩm, có thể đạt được bằng cách sử dụng các chất xúc tác bất đối xứng tâm hoặc chất phụ trợ bất đối xứng tâm; vi) tách đồng phân phi đối hình - kỹ thuật mà theo đó hợp chất triệt quang được phản ứng với thuốc thử tinh khiết đối hình (chất phụ trợ bất đối xứng tâm) chuyển đổi từng đồng phân đối hình thành đồng phân phi đối hình. Đồng phân phi đối hình thu được sau đó được tách ra bằng sắc ký hoặc kết tinh bởi lúc này chúng đã khác biệt đặc trưng hơn về cấu trúc và chất phụ trợ bất đối xứng tâm sau đó được loại bỏ để thu được đồng phân đối hình như mong muốn; vii) phép biến đổi bất đối xứng theo thứ tự thứ nhất và thứ hai - kỹ thuật mà theo đó đồng phân phi đối hình từ hỗn hợp đẳng phân cân bằng để tạo ra ưu thế trong dung dịch của đồng phân phi đối hình từ đồng phân đối hình mong muốn hoặc khi tinh thể có chọn lọc của đồng phân phi đối hình từ đồng phân đối hình

mong muốn làm đảo lộn sự cân bằng để cuối cùng theo nguyên tắc tất cả các nguyên liệu được chuyển đổi thành đồng phân phi đối hình tinh thể từ đồng phân đối hình mong muốn. Đồng phân đối hình như mong muốn sau đó được giải phóng từ đồng phân phi đối hình; viii) phân giải động học - kỹ thuật này đề cập đến việc hòa tan được một phần hoặc toàn bộ hỗn hợp đẳng phân (hoặc hoà tan hợp chất đã được phân giải một phần) bằng các tỷ lệ phản ứng không đồng đều giữa đồng phân đối hình và bất đối xứng tâm, thuốc thử không chứa hỗn hợp đẳng phân hoặc chất xúc tác dưới điều kiện động học; ix) tổng hợp đồng phân đối ảnh đặc trưng từ tiền chất không chứa hỗn hợp đẳng phân - kỹ thuật tổng hợp mà theo đó đồng phân đối hình như mong muốn thu được từ nguyên liệu ban đầu không bất đối xứng tâm và nơi mà toàn bộ hóa học lập thể không bị hoặc chỉ bị can thiệp tối thiểu trong quá trình tổng hợp; x) sắc ký lỏng bất đối xứng tâm - kỹ thuật mà theo đó đồng phân đối hình của hỗn hợp đẳng phân được tách ra trong một pha động dạng lỏng do sự tương tác khác nhau của chúng với pha tĩnh. Pha tĩnh có thể được làm bằng nguyên liệu bất đối xứng tâm hoặc pha động có thể chứa nguyên liệu bất đối xứng tâm bổ sung để kích thích các tương tác khác nhau; xi) sắc ký khí bất đối xứng tâm - kỹ thuật mà theo đó hỗn hợp đẳng phân được cho bay hơi và đồng phân đối hình được tách ra theo các tương tác khác nhau của chúng trong pha động dạng khí với một cột chứa pha chất hấp phụ không đẳng phân cố định không bay hơi; xii) chiết tách với dung môi bất đối xứng tâm - kỹ thuật mà theo đó đồng phân đối hình được tách ra theo độ phân giải có chọn lọc của đồng phân đối hình thành Dung môi bất đối xứng tâm cụ thể; xiii) vận chuyển qua màng bất đối xứng tâm - kỹ thuật mà theo đó hỗn hợp đẳng phân được tiếp xúc với màng ngăn mỏng. Màng ngăn này thường tách biệt hai loại chất lỏng có thể trộn lẫn, một loại có chứa hỗn hợp đẳng phân và lực truyền như sự khác biệt về nồng độ hoặc sự áp suất gây ra vận chuyển có chọn lọc qua màng ngăn. Việc chia tách xảy ra do bản chất bất đối xứng tâm không đẳng phân của màng ngăn cho phép chỉ một đồng phân đối hình của hỗn hợp đẳng phân đi qua đó. Sắc ký bất đối xứng tâm, bao gồm cả phép sắc ký mô phỏng tầng di chuyển, được sử dụng trong một phương án. Một loạt các pha tĩnh bất đối xứng tâm đang được thương mại hóa.

Một số hợp chất được mô tả ở đây chứa các liên kết đôi olefin và trừ khi được quy định khác, có nghĩa là bao gồm cả đồng phân E và Z.

Ngoài ra, một số nucleosit được mô tả ở đây, có thể tồn tại dưới dạng chất hỗ biến, như, chất hỗ biến keto-enol. Mỗi chất hỗ biến cũng như các hỗn hợp của chúng dự định bao gồm trong các hợp chất theo sáng chế này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được trình bày dưới đây để minh họa cho các phương pháp, chế phẩm và kết quả thu được theo đối tượng theo sáng chế. Những ví dụ này không nhằm bao gồm tất cả các khía cạnh của đối tượng theo sáng chế ở đây, mà là để minh họa cho các phương pháp, chế phẩm và kết quả mẫu. Các ví dụ này không nhằm loại trừ

tính tương đương và biến đổi theo sáng chế, rõ ràng đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này.

Các nỗ lực đã được thực hiện để đảm bảo độ chính xác về số lượng (ví dụ như lượng, nhiệt độ,...) nhưng cũng nên tính đến một số sai sót và sai lệch. Trừ khi có chỉ dẫn khác, các bộ phận là các phần của trọng lượng, nhiệt độ ở °C hoặc ở nhiệt độ môi trường xung quanh, và áp suất là hoặc gần áp suất khí quyển. Có nhiều biến đổi và kết hợp các điều kiện phản ứng, ví dụ như nồng độ hợp chất, nhiệt độ, áp suất, và các phạm vi phản ứng khác và các điều kiện có thể được sử dụng để tối ưu hóa độ tinh khiết và năng suất sản phẩm thu được từ quy trình đã được mô tả. Chỉ cần thử nghiệm hợp lý và thường xuyên để tối ưu hóa các điều kiện xử lý như vậy.

Ví dụ 1: Xét nghiệm HBV

Tế bào HepG2.2.15 (100 μ L) trong môi trường RPMI1640 với 10% huyết thanh thai bò được thêm vào tất cả các giếng của đĩa 96 giếng ở mật độ 1×10^4 tế bào/giếng và được ủ ở 37°C trong môi trường 5% CO₂ trong 24 giờ. Sau khi ủ, việc pha loãng liên tiếp mười sáu lần hợp chất thí nghiệm được điều chế trong môi trường RPMI1640 với 10% huyết thanh thai bò được bổ sung vào từng giếng của đĩa trong ba lần. Sáu giếng trong đĩa có môi trường riêng biệt chỉ có virus kiểm soát. Đĩa được ủ trong 6 ngày ở 37°C trong môi trường 5% CO₂. Môi trường nuôi cấy được thay đổi vào ngày thứ 3 với môi trường chứa nồng độ chỉ định của mỗi hợp chất. Một trăm microlit chất lỏng trên bề mặt được thu thập từ mỗi giếng để phân tích ADN của virus bằng qPCR và phép gây độc tế bào được đánh giá bằng cách nhuộm XTT lớp đơn nuôi cấy tế bào vào ngày thứ sáu.

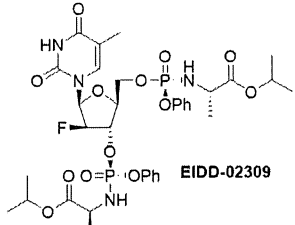
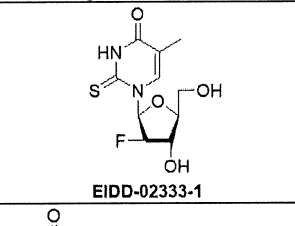
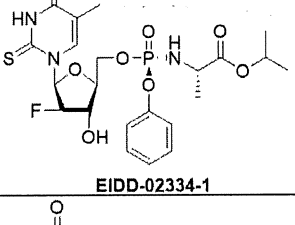
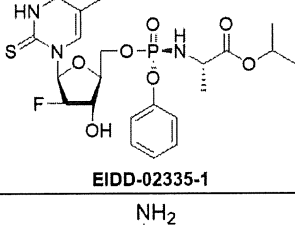
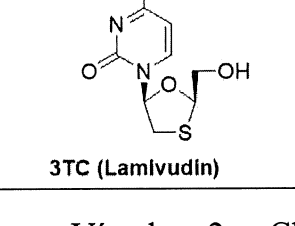
Mười microlit chất lỏng trên bề mặt của môi trường nuôi cấy tế bào thu được vào ngày thứ sáu được pha loãng với dung dịch đệm pha loãng qPCR (40 μ g/mL ADN tinh trùng cá hồi đã được cắt nhỏ) và đun sôi trong 15 phút. Thời gian thực định lượng PCR được thực hiện trên đĩa 386 giếng bằng cách sử dụng Hệ thống Phát hiện Trình tự 7900HT Ứng dụng Hệ sinh học và phần mềm hỗ trợ SDS 2.4. Năm microlit (5 μ L) ADN đã đun sôi cho mỗi mẫu và 10 lần pha loãng liên tiếp tiêu chuẩn định lượng ADN được thực hiện theo thời gian thực Q-PCR sử dụng Platinum Định lượng PCR SuperMix-UDG (Invitrogen) và đoạn môi ADN oligonucleotit cụ thể (IDT, Coralville, ID) HBV-AD38-qF1 (5'-CCG TCT GTG CCT TCT CAT CTG-3') (SEQ ID NO:1), HBV-AD38-qR1 (5'-AGT CCA AGA GTY CTC TTA TRY AAG ACC TT-3') (SEQ ID NO:2), và HBV-AD38-qP1 (5'-FAM CCG TGT GCA/ZEN/CTT CGC TTC ACC TCT GC-3'BHQ1) (SEQ ID NO:3) ở nồng độ cuối cùng là 0,2 μ M cho mỗi đoạn môi trong tổng thể tích phản ứng là 15 μ L. Số bản sao ADN HBV trong mỗi mẫu được nội suy từ đường cong tiêu chuẩn bằng phần mềm SDS.24 và dữ liệu được nhập vào một bảng tính Excel để phân tích.

Nồng độ gây độc tế bào 50% của nguyên liệu thí nghiệm được rút ra bằng cách đo mức giảm của tetrazolium nhuộm XTT trong các đĩa nuôi cấy mô đã qua xử lý.

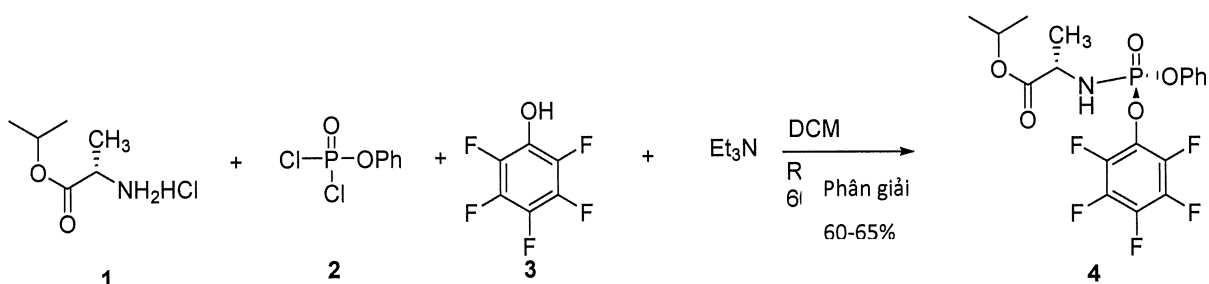
XTT được chuyển hóa bởi enzym ty thể NADPH oxidaza thành sản phẩm formazan hoà tan trong tế bào hoạt tính chuyển hóa. Dung dịch XTT được điều chế hàng ngày như một nguyên liệu gốc 1 mg/mL trong PBS. Dung dịch gốc Phenazin Metosulfat (PMS) được điều chế ở 0,15 mg/mL trong PBS và được bảo quản trong bóng tối ở -20°C. Dung dịch XTT/PMS được điều chế ngay trước khi sử dụng bằng cách thêm 40µL PMS trên 1 mL dung dịch XTT. Năm mươi microlit XTT/PMS được thêm vào mỗi giếng trong đĩa và đĩa được ủ trong 2 đến 4 giờ ở 37°C. Việc ủ 2 đến 4 giờ được xác định theo kinh nghiệm nhằm nằm trong phạm vi đáp ứng tuyến tính để giảm chất nhuộm XTT với số lượng tế bào chỉ định trước cho mỗi xét nghiệm. Dấu niêm phong dính trên đĩa được đặt ở nắp đáy, đĩa được niêm phong đã được đảo ngược vài lần để trộn sản phẩm formazan hòa tan và đĩa được đọc ở 450 nm (bước sóng tham khảo 650 nm) bằng quang phổ kế Molecular Devices SpectraMax Plus 384. Dữ liệu được thu thập bằng phần mềm Softmax 4.6 và nhập vào bảng tính Excel để phân tích. Dữ liệu được tóm tắt trong Bảng 1.

Bảng 1:

Cấu tạo và I.D.	Thử nghiệm hiệu quả HBV		Phép gây độc tế bào								
	EC50 (uM)	HepG2 CC ₅₀ (µM)	Huh-7	HepG2	BxPC3	CEM	A204	IEC-6	H9c	A549	Vero
 EIDD-02020 Clevudin	0,46	>100	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400
 EIDD-02173	1,71	>100	>400	>400	>400	140	330	307	344	>400	>400
 EIDD-02174	4,29	>100	290	>400	>400	>400	374	338	311	>400	>400
 EIDD-02308	2,9	>100									

 EIDD-02309	2,39	85,1								
 EIDD-02333-1	>100	>100								
 EIDD-02334-1	>100	>100								
 EIDD-02335-1	>100	>100								
 3TC (Lamivudin)	0,14	>10	>400	>400	>400					

Ví dụ 2: Chế phẩm (S)-2-[-(S)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphorylamino] propionic axit isopropyl este



Bình chứa (S)-isopropyl 2-aminopropanoat hydroclorua (72,0 g, 430 mmol) được tích điện với phenyl phosphorodichloridat (64,2 mL, 430 mmol) và diclometan (DCM, 1200 mL). Hỗn hợp được làm nguội đến -70°C đến -78°C với dung dịch axeton đông khô và sau đó được xử lý bằng cách nhỏ giọt triethylamin (120 mL, 859 mmol) trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp được khuấy ở -70°C đến -78°C trong 30 phút nữa và sau đó được để ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh từ 0 đến 5°C trong nước đá và thêm vào

dung dịch 2,3,4,5,6-pentaflorophenol (79 g, 430 mmol) và triethylamin (59,9 mL, 430 mmol) trong 100 mL DCM trong thời gian 30 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở -70°C đến -78°C trong 30 phút nữa và sau đó để ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 2 giờ.

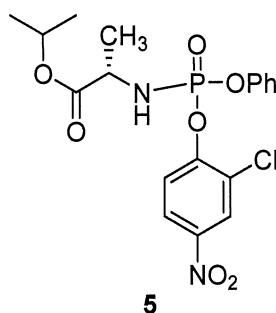
Các chất rắn được lọc ra và khối chất rắn được rửa với 200 mL etyl axetat. Cô lại phân lọc và rửa bằng cách chưng cất áp suất thấp cho đến khi còn lại dư lượng bán rắn. Dư lượng bán rắn được hòa tan trong 500 mL etyl axetat và rửa sạch bằng nước và nước muối. Chất rửa được chiết lại với 50 mL etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên MgSO_4 khan và cô lại để cho ra sản phẩm triệt quang thô 210 g (100% năng suất). Dựa trên đặc tính NMR, sản phẩm triệt quang dường như là một hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 của hai đồng phân phi đối hình.

Phân giải động học của sản phẩm triệt quang để tạo ra đồng phân phi đối hình SS như mong muốn được thực hiện bằng các giao thức sau đây.

Hòa hỗn hợp triệt quang thô trong 500 mL 20% etyl axetat/hexan và thêm vào dung dịch 5 g pentaflorophenol, 10 mL triethylamin và 100 mg dimethylaminopyridin trong 20 mL 20% etyl axetat/hexan. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng từ 45 đến 50°C trong 30 phút, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Chất rắn màu trắng thu được bằng cách lọc và được rửa với 200 mL 20% etyl axetat/hexan và 100 mL hexan. Làm khô sản phẩm ở 40°C dưới áp suất thấp để tạo ra chất rắn màu trắng (trọng lượng: 98 g). Dựa trên đặc tính NMR, sản phẩm có vẻ như phần lớn là đồng phân phi đối hình SS.

2) Chất lọc và rửa từ phản ứng trên được kết hợp và cô lại để tạo ra chất rắn bán dẫn mà chủ yếu là đồng phân phi đối hình SS như được chỉ ra bởi NMR cùng với các tạp chất khác. Hòa tan dư lượng này trong 150 mL etyl axetat và rửa sạch bằng 50 mL 1N HCl, nước và dung dịch 5% K_2CO_3 . Các lớp hữu cơ được làm khô và cô lại. Dư lượng màu trắng được hòa trong 100 mL etyl axetat/hexan 20%, và chất rắn được thu được bằng cách lọc. Sau đó rửa khối rắn với etyl axetat/hexan 20%, hexan và được làm khô. Trọng lượng của chất rắn trắng thu được là 22g. Dựa trên đặc tính ^1H - and ^{31}P -NMR, sản phẩm có vẻ như phần lớn là đồng phân phi đối hình SS. Tổng trọng lượng của sản phẩm sau khi hòa tan: 120g (61,6% năng suất).

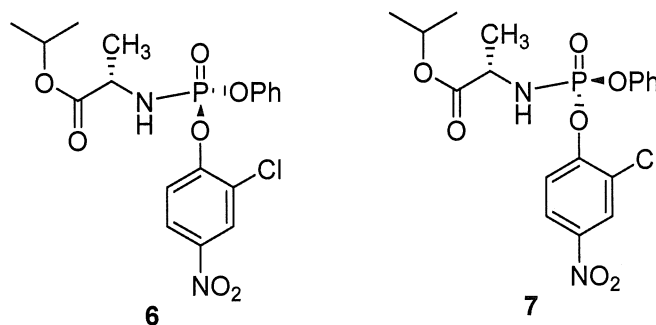
Ví dụ 3: Tổng hợp 2-clo-4-nitrophenyl phosphoramidat (5)



Dung dịch phenyl diclophosphat (60 g, 42,5 ml, 284 mmol) trong diclometan

(300 mL) được làm lạnh đến 0°C và sau đó được xử lý với (S)-isopropyl 2-aminopropanoat hydroclorua (47,7 g, 284 mmol). Hỗn hợp được làm lạnh thêm tới -78°C và được xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch triethylamin (57,6 g, 79 ml, 569 mmol) trong metylen clorua (300 mL) trong khoảng thời gian 1 giờ. Làm nóng hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 phút và sau đó xử lý bằng hỗn hợp 2-clo-4-nitrophenol (46,9 g, 270 mmol) và triethylamin (28,8 g, 39,6 ml, 284 Mmol) hình thành từ trước trong diclometan (120 mL) trong khoảng thời gian 20 phút. Sau 2 giờ ở 0°C, hỗn hợp được lọc qua phễu thủy tinh, và phần nước lọc ra được cô lại đến khi khô. Gôm thô được hòa tan trong MTBE (500 mL) và rửa sạch với 0,2 M K₂CO₃ (2 x 100 mL) tiếp theo là 10% nước muối (3 x 75 mL). Làm khô pha hữu cơ trên sulfat natri, được lọc và được cô lại đến khi khô bằng thiết bị bay hơi quay để tạo ra hỗn hợp bất đối hình (100 g, 93%) là một loại dầu màu vàng nhạt.

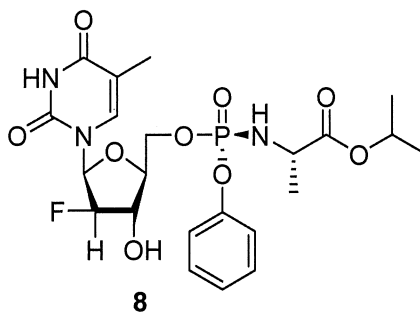
Ví dụ 4: Tách chiết hợp chất đồng phân phi đối hình số 5



Hợp chất bất đối hình 5 (28 g, 63,2 mmol) được hòa tan trong 2:3 etyl axetat:hexan (100 mL) và làm lạnh đến -20°C. Sau 16 giờ, thu được chất rắn trắng bằng cách lọc và làm khô dưới áp suất cực thấp để tạo thành hỗn hợp 16:1 S_p:R_p-hỗn hợp bất đối hình (5,5 g, 19,6%). Nước cái được cô đặc và chất dư lượng thu được được hòa tan trong etyl axetat:hexan 2:3 (50 mL). Sau 16 giờ ở -10°C, thu lại và làm khô chất rắn trắng thu được dưới áp suất cực thấp để tạo thành hỗn hợp 1:6 S_p:R_p-hỗn hợp bất đối hình (4g, 14%). Các hỗn hợp 16:1 S_p:R_p-hỗn hợp bất đối hình (5,5 g, 12,4 mmol) được treo trong hexan nóng (50 mL) và được xử lý dần dần với etyl axetat (khoảng 10 mL) cho đến khi phân giải hết. Sau khi làm lạnh đến 0°C, thu lại chất rắn trắng thu được bằng cách lọc, rửa với hexan và làm khô dưới áp suất cực thấp để cho ra S_p-đồng phân phi đối hình của 6 (4,2 g, 76%) là đồng phân đơn.

Các hỗn hợp 1:6 S_p:R_p-hỗn hợp bất đối hình (4 g, 12,4 mmol) được treo trong hexan nóng (50 mL) và được xử lý dần dần với etyl axetat (khoảng 5 mL) cho đến khi phân giải hết. Sau khi làm lạnh đến 0°C, thu lại chất rắn trắng thu được bằng cách lọc, rửa với hexan và làm khô dưới áp suất cực thấp để cho ra R_p-đồng phân phi đối hình của 7 (3,2g, 80%) là đồng phân đơn.

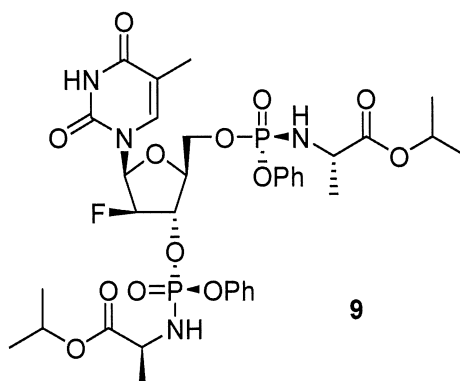
Ví dụ 5: Tổng hợp Hợp chất số 8



Một bình 100 ml khô được thêm vào 1-((2S,3S,4S,5S)-3-fluoro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (300 mg, 1,153 mmol) và THF (15 mL). Huyền phù được làm lạnh trong nước đá dưới nitơ. *tert*-butylmagnesium clorua (2,260 mL, 2,260 mmol) được thêm vào thông qua ống tiêm tạo thành một dung dịch rõ ràng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút và làm lạnh lại ở 0°C. Dung dịch của hợp chất 4 trong THF (20 mL) được thêm vào qua ống tiêm trong khoảng thời gian 10 phút ở 0°C. Dung dịch thu được có màu vàng nhạt được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng.

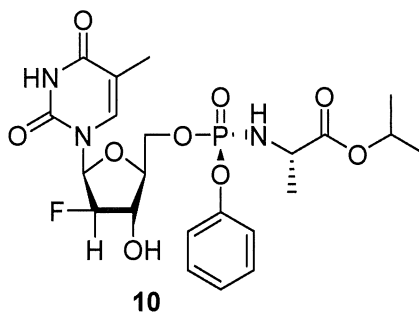
Phản ứng được làm lạnh đến 0°C và ngưng lại bằng 5 mL 2N HCl. Sau đó để ấm phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 30 phút. Tiếp theo, thêm 30 mL toluen, và các lớp thu được được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng 1N HCl (1 X 20 mL), nước (20 mL), 5% aq. K₂CO₃ soln. (2 X 30 mL) và nước muối (30 mL). Tất cả các lớp dung dịch nước được chiết lại với toluen (30 mL) và rửa với K₂CO₃ (1 X 30 mL) 5% và nước muối (30 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên MgSO₄ khan và cô lại để cho ra dư lượng dầu. Sản phẩm được tinh sạch trên 15 gram gel silica tách rửa với 1% và sau đó với 2,5% MeOH/DCM. Sản phẩm thu được trong 2,5% MeOH/DCM là sản phẩm duy nhất.

Ví dụ 6: Điều chế Hợp chất số 9



Hợp chất được phân lập từ hỗn hợp phản ứng của hợp chất tổng hợp 8.

Ví dụ 7: Tổng hợp Hợp chất số 10

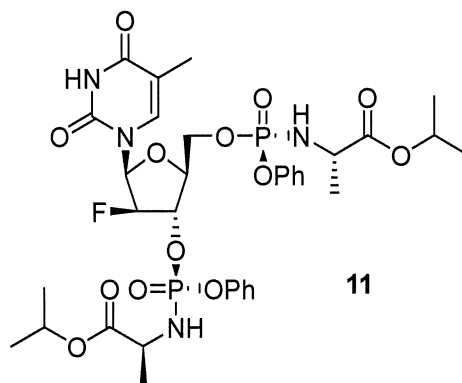


Thêm 1-((2S,3S,4S,5S)-3-fluoro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (400 mg, 1,537 mmol) và THF (20 mL) vào một bình 100 ml khô. Huyền phù được làm lạnh trong nước đá dưới nitơ. *tert*-butylmagnesium clorua (1,691 mL, 1,691 mmol) được thêm nhỏ giọt trong khoảng thời gian 10 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 30 phút và sau đó để ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 30 phút. Dung dịch (2S) -izopropyl 2 - (((2-chloro-4-nitrophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)amino) propanoat (817 mg, 1,845 mmol) trong THF (150 mL) được thêm vào nhỏ giọt ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian 10 đến 50 phút. Khuấy qua đêm dung dịch thu được ở nhiệt độ môi trường xung quanh.

Phản ứng được làm lạnh đến 0°C và làm nguội bằng 5 mL 2N HCl. Sau đó để ấm phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 30 phút. Tiếp theo, thêm 30 mL toluen, và các lớp thu được được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng 1N HCl (1 X 20 mL), nước (20 mL), 5% aq. K₂CO₃ soln. (2 X 30 mL) và nước muối (30 mL). Tất cả các lớp dung dịch nước được chiết lại với toluen (30 mL) và rửa với K₂CO₃ (1 X 30 mL) 5% và nước muối (30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄ khan và cô lại để cho ra dư lượng dầu.

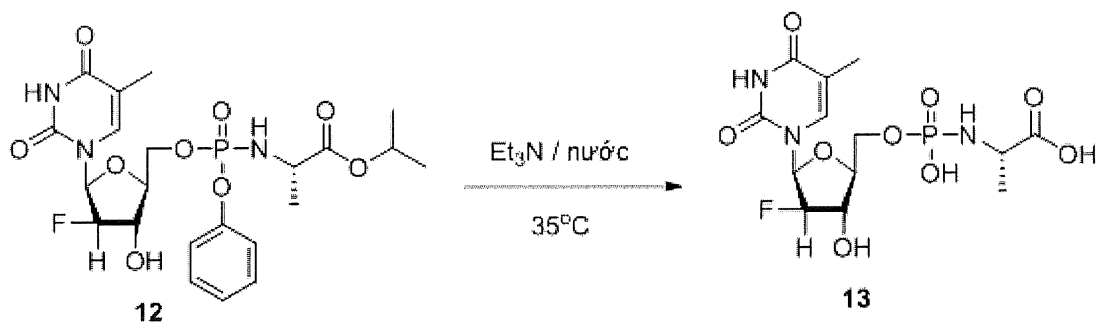
Tinh sạch sản phẩm trên 15 gram gel silica tách rửa với 1% và sau đó với 2,5% MeOH/DCM. Sản phẩm thu được trong 2,5% MeOH/DCM.

Ví dụ 8: Điều chế Hợp chất số 11



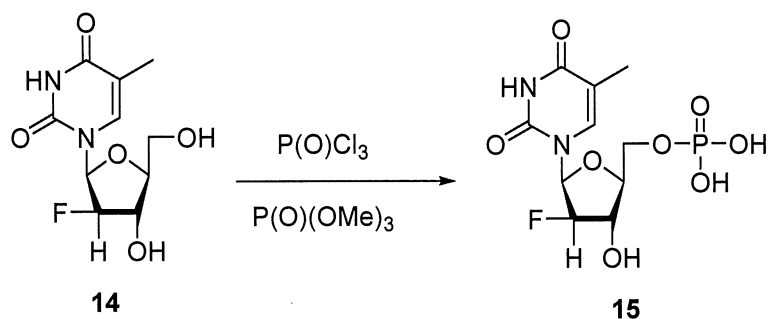
Hợp chất được phân lập từ hỗn hợp phản ứng của hợp chất tổng hợp 10.

Ví dụ 9: Tổng hợp Hợp chất số 13



Ống áp suất có thể bịt kín được nạp vào thanh khuấy, **12** (0,132 g, 0,25 mmol), triethylamin (12,5 mL), và nước (12,5 mL). Ống được bịt kín và được nung nóng qua đêm ở 35°C khi khuấy. Sau 16 giờ, bình phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và mở ra, các chất được chuyển vào một bình đáy tròn. Hỗn hợp được cô lại bằng cách quay bay hơi để tạo ra khoảng 200 mg chất thô, sau đó được phân chia ra thành nước và diclometan (mỗi thứ 30 ml). Loại bỏ lớp hữu cơ, và cô đặc lớp dung dịch nước bằng cách quay bay hơi để tạo ra ~ 150 mg chất thô, sau đó đưa vào trong MeOH và cố định trên Celite. Chụp sắc ký tự động trên Combiflash (cột 12 g, iPrOH đến 7:2:1 iPrOH:conc. NH₄OH:gradient thủy lực) cho ra sản phẩm là muối amoni ướt. Chất rắn được hòa tan trong nước, đông lạnh trong nước đá khô, và được đông khô để cho ra **13** (0,089 g, 81%) chất rắn trắng kết tụ, được xác định là tinh khiết 94% bởi Phân tích ¹H NMR: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,66 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 15,4 Hz, 4,3 Hz, 1H), 5,00 (ddd, *J* = 52,6 Hz, 4,2 Hz, 3,3 Hz, 1H), 4,42 (ddd, *J* = 19,8 Hz, 4,7 Hz, 3,4 Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,76 (dq, *J* = 8,9 Hz, 7,0 Hz, 1H), 1,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,35 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7,65 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 15,2 Hz, 4,4 Hz, 1H), 5,16 (ddd, *J* = 51,9 Hz, 4,3 Hz, 3,5 Hz, 1H), 4,48 (ddd, *J* = 19,9 Hz, 5,4 Hz, 3,5 Hz, 1H), 4,10-3,93 (m, 3H), 3,62 (dq, *J* = 8,7 Hz, 7,0 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,13 (dd, *J* = 13,2 Hz, 4,9 Hz, 1H), 5,07 (dt, *J* = 53,3 Hz, 4,6 Hz, 1H), 4,26 (dt, *J* = 20,4 Hz, 4,7 Hz, 1H), 3,92-3,75 (m, 3H), 3,45-3,35 (m, 1H, chồng lẫn với mực nước rộng), 1,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,1, 163,8, 150,3, 136,5, 109,0, 95,4 (d, *J* = 190,4 Hz), 82,1 (d, *J* = 16,6 Hz), 81,9 (t, *J* = 7,1 Hz), 72,9 (d, *J* = 23,3 Hz), 62,6, 50,8, 19,8 (d, *J* = 6,5 Hz), 12,1; ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,04 (s); ESI-MS: *m/z* 412,0 ([*M* + *H*]⁺).

Ví dụ 10: Tổng hợp Hợp chất số 15



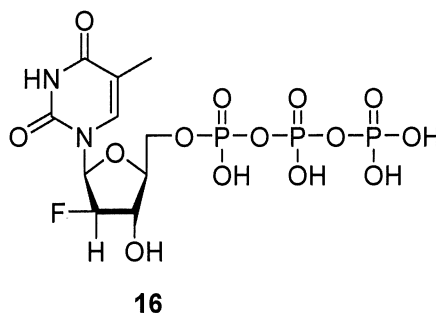
Thêm vào một bình đáy tròn Clevudin (14) (0,143 g, 0,55 mmol), và cả hai được làm khô qua đêm ở 50°C trong một lò áp suất thấp. Bình được lấy ra và làm lạnh đến nhiệt độ phòng dưới nitơ, và chất rắn được khuấy hòa tan trong trimetyl phosphat (1,375 mL). Dung dịch được làm lạnh đến 0°C, và phosphoryl trichlorua (0,126 g, 0,825 mmol) được thêm nhỏ giọt qua ống tiêm. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 3 giờ, tại điểm đó phân tích bằng TLC cho thấy rất ít phản ứng. Một lượng thứ hai của phosphoryl trichlorua (0,422 g, 2,75 mmol) được thêm vào nhỏ giọt qua ống tiêm, và hỗn hợp được bảo quản qua đêm ở -5°C trong tủ lạnh. Sau 20 giờ ở nhiệt độ này, hỗn hợp được đổ vào nước (20 mL), và lớp dung dịch nước được rửa bằng cloform (2 x 20 mL). Sau đó trung hòa lớp dung dịch nước bằng cách thêm amoniac cô đặc pH = 7, rửa lại bằng cloform (1 x 20 mL), và cô đặc bằng cách quay bay hơi (nhiệt độ bể 25°C). Chất bán rắn thô được treo trong MeOH và cố định trên Celite. Chụp sắc ký tự động trên Combiflash (cột 12 g, iPrOH đến 7:2:1 iPrOH:conc. NH₄OH:gradient thủy lực) cho ra 200 mg chất rắn trắng ướt. Chất rắn được hòa tan trong nước, đông lạnh trong nước đá khô, và được đông khô để cho ra 15 (0,055 g, 29%) chất rắn trắng kết tụ, được xác định là tinh khiết 95% bởi ¹Phân tích H NMR: ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7,69 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 15,6 Hz, 4,4 Hz, 1H), 5,18 (ddd, *J* = 51,8 Hz, 4,4 Hz, 3,3 Hz, 1H), 4,51 (ddd, *J* = 19,6 Hz, 5,2 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,16-4,01 (m, 3H), 1,89 (d, 1,2 Hz, 3H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,60 (s, 1H), 6,11 (dd, *J* = 13,8 Hz, 4,6 Hz, 1H), 5,03 (dt, *J* = 53,2 Hz, 4,4 Hz, 1H), 4,29 (dt, *J* = 20,2 Hz, 3,6 Hz, 1H), 3,90 (br m, 3H), 1,79 (d, 1,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,8, 150,3, 136,6, 109,0, 95,3 (d, *J* = 190,0 Hz), 82,1 (d, *J* = 16,5 Hz), 81,9 (t, *J* = 6,4 Hz), 72,6 (d, *J* = 23,5 Hz), 62,6, 12,2; ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,01 (s); ESI-MS: *m/z* 339,0 ([M + H]⁺).

Ví dụ 11: Phương thức chung cho việc điều chế 5'-Triphosphat

Làm khô chất đồng đẳng nucleosit trong áp suất cực thấp ở 50°C trong 18 giờ và sau đó hòa tan trong trimetylphosphat khan (0,3 M). Sau khi thêm PROTON-SPONGE PROTON-SPONGETM (1,5 hàm số mol), hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và được xử lý nhỏ giọt với phosphoryl clorua (1,3 hàm số mol) qua bơm tiêm vi lượng trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp tiếp tục được khuấy ở 0°C trong 4 đến 6 giờ trong khi được theo dõi bởi TLC (7:2:1 isopropanol: conc. NH₄OH: nước). Sau khi chuyển đổi hơn 85% thành monophosphat, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng hỗn hợp bis (tri-*n*-butylamoni pyrophosphat) (3 hàm số mol) và tributylamin (6 hàm số mol) trong DMF khan (1 mL). Sau 20 phút ở 0°C với sự giám sát của TLC (11:7:2 NH₄OH: isopropanol: nước), hỗn hợp được xử lý với 20 mL dung dịch 100 mM triethylamoni bicarbonat (TEAB), khuấy trong 1 giờ tại nhiệt độ phòng và sau đó chiết bằng ete (3 x 15 mL). Sau đó tinh sạch pha dung dịch nước bằng sắc ký trao đổi anion với nhựa DEAE SEPHADEXTM A-25 resin (11 x 200 mm) sử dụng gradien đậm từ 50 mM (400 mL) đến 600 mM (400 mL) TEAB. Các phần nhỏ 10 mL được phân tích bằng tlc (11:7:2 NH₄OH: isopropanol: nước). Triphosphat (được tách rửa @ 500 mM TEAB) chứa các phần nhỏ

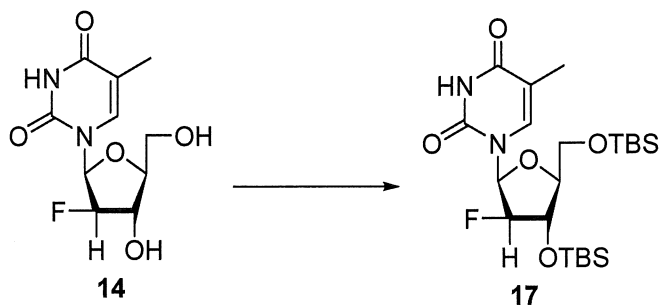
được kết hợp và cô đặc bằng thiết bị quay bay hơi ($b\bar{e} < 25^{\circ}\text{C}$). Tái tạo chất rắn thu được trong nước DI (10 ml) và cô đặc bằng cách đông khô.

Ví dụ 12: Tổng hợp Clevudin-5'-Triphosphat (16)



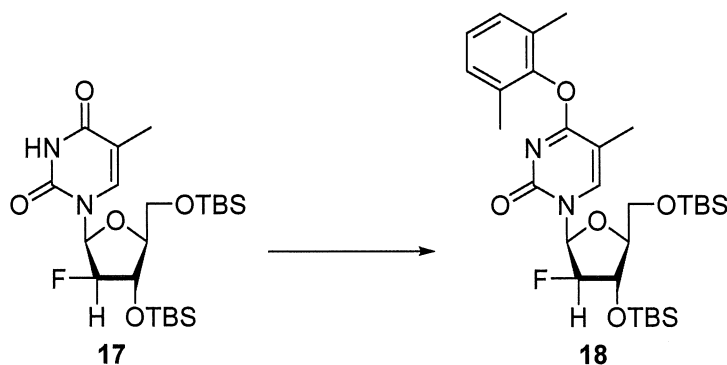
Hợp chất 16 được tổng hợp bằng cách sử dụng phương thức chung cho tổng hợp 5'-triphosphat.

Ví dụ 13: Tổng hợp Hợp chất số 17



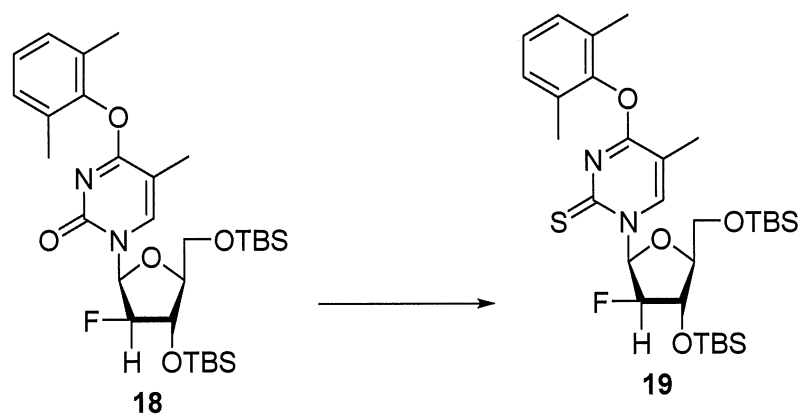
Huyền phù 14 (0,980 g, 3,77 mmol) trong CH_2Cl_2 (37,7 mL) khan được liên tiếp thêm imidazol (0,769 g, 11,30 mmol), DMAP (0,046 g, 0,377 mmol) và TBS Triflat (2,162 mL, 9,42 mmol) ở 0°C dưới argon. Khuấy phản ứng thu được ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được nung nóng lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 24 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được rửa với H_2O , nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 . Sau khi loại bỏ dung môi, nạp dư lượng không màu thu được vào một cột ISCO (40g gel silica). Các phân tử chứa sản phẩm được thu thập và cô lại trên máy cô quay chân không để tạo ra dư lượng không màu, biến thành một chất bột trắng dưới áp suất cực thấp để cung cấp 17 (1,8303 g, 99% năng suất).

Ví dụ 14: Tổng hợp Hợp chất số 18



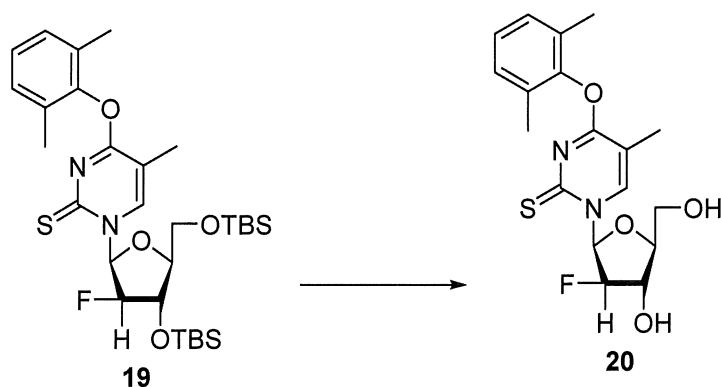
Liên tiếp thêm DMAP (0,915 g, 7,49 mmol) và triethylamin (1,096 mL, 7,86 mmol) vào dung dịch không màu 17 (1,830 g, 3,74 mmol) trong CH_2Cl_2 (30,0 mL) tại nhiệt độ phòng dưới argon. Sau khi làm lạnh tới 0°C , một phần được thêm 2,4,6-triisopropylbenzen-1-sulfonyl clorua (2,268 g, 7,49 mmol). Chất phản ứng thu được màu vàng được nung nóng lên đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 22 giờ. TLC cho thấy nguyên liệu ban đầu không phản ứng, vì vậy phản ứng đã được làm nóng lên đến 40°C và khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C , với dung dịch 2,6-dimetylphenol (1,372 g, 11,23 mmol), DABCO (0,082 mL, 0,749 mmol) và triethylamin (1,566 mL, 11,23 mmol) trong CH_2Cl_2 (7,49 mL) được thêm vào. Khi quá trình bổ sung hoàn tất, làm nóng hỗn hợp phản ứng thu được màu cam đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 ngày. TLC cho thấy việc tiêu thụ hoàn toàn nucleosit bắt đầu, do đó phản ứng được pha loãng với CH_2Cl_2 và rửa sạch bằng NaHCO_3 , nước muối và làm khô với Na_2SO_4 . Nạp lớp hữu cơ được cô đặc trên máy cô quay chân không, và dư lượng màu da cam thu được vào một cột ISCO (120g gel silica, 16 x 150 mm). Tất cả các phần với các sản phẩm mong muốn được thu lại và cô đặc trên máy cô quay chân không để cho ra dư lượng màu vàng (2,07 g, 93% sản lượng), trở thành bột màu vàng dưới áp suất cực thấp.

Ví dụ 15: Tổng hợp Hợp chất số 19



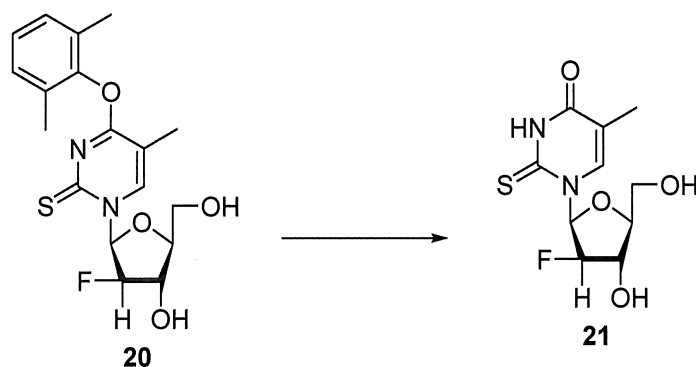
Ống bịt kín được tích điện với 18 (0,290 g, 0,489 mmol), thuốc thử Lawesson (0,247 g, 0,611 mmol) và toluen (9,78 mL). Hỗn hợp phản ứng được nung nóng lên đến 110°C và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp màu vàng trở nên đồng nhất khi làm nóng. Dung môi được loại bỏ trên máy cô quay chân không và $^1\text{H-NMR}$ xác nhận sự hình thành của sản phẩm (1'-H thay đổi), và hỗn hợp màu vàng thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch.

Ví dụ 16: Tổng hợp Hợp chất số 20



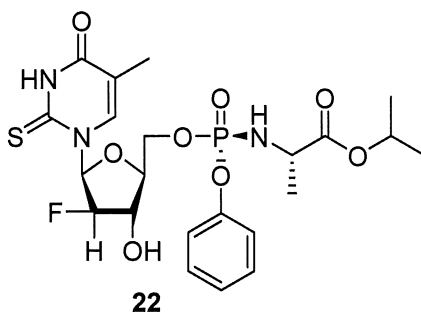
Dung dịch 19 (0,229 g, 0,489 mmol) trong THF (2,447 mL) được thêm TBAF (1M trong THF) (0,297 g, 1,223 mmol) tại 0°C dưới argon và phản ứng màu vàng thu được được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi trên máy cô quay chân không, dư lượng màu vàng thu được được nạp vào một cột ISCO (40g gel silica).

Ví dụ 17: Tổng hợp Hợp chất số 21



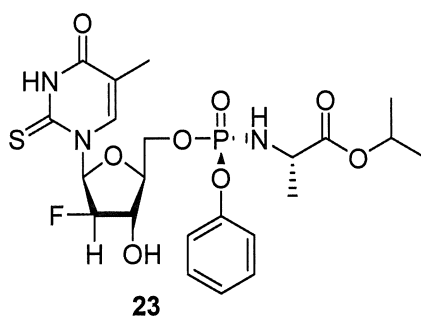
Thêm nhỏ giọt dung dịch cam có trước 2-nitrobenzaldehyt (0,596 g, 3,59 Mmol) và 1,1,3,3-tetrametylguanidin (0,450 mL, 3,59 mmol) trong MeCN khan (2,394 mL) vào huyền phù 20 (0,455 g, 1,197 mmol) khuấy trong MeCN khan (2,394 mL) dưới argon tại nhiệt độ phòng. Dung dịch thu được màu da cam trở nên đồng nhất khi bổ sung, được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. TLC cho thấy không có nguyên liệu ban đầu và do đó phản ứng được ngưng tụ trên máy cô quay chân không. Dư lượng màu đỏ cam thu được được nạp vào một cột ISCO (80g gel silica, 16 x 150 mm). Các phần chứa sản phẩm như mong muốn được thu thập và cô đặc để tạo thành chất rắn màu vàng, được rửa bằng metanol để cho ra sản phẩm cuối cùng 21 (0,27 g, 82% năng suất) dưới dạng chất rắn trắng đục dạng mảnh.

Ví dụ 18: Tổng hợp Hợp chất số 22



Dung dịch 21 (0,089 g, 0,322 mmol) trong THF (3,22 mL), thêm vào nhỏ giọt *t*-butylmagnesium clorua (1M trong THF) (0,354 mL, 0,354 mmol) *qua* ống tiêm ở 0°C dưới argon, và hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Sau khi thêm dung dịch 4 (0,161 g, 0,354 mmol) vào THF (3,22 mL) ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng trở nên đục khi thêm bazơ và đồng nhất trở lại khi làm nóng lên tới nhiệt độ phòng sau khi bổ sung 4. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội với MeOH ở 0°C. Sau khi cô đặc trên máy cô quay chân không, dư lượng màu vàng thu được được nạp vào một cột ISCO (40g gel silica). Sản phẩm, 22 (0,0537 g, 30,6% năng suất), được tạo thành như một chất bột trắng đục.

Ví dụ 19: Tổng hợp Hợp chất số 23



Dung dịch 21 (0,081 g, 0,293 mmol) trong THF (2,93 mL), thêm vào nhỏ giọt *t*-butylmagnesium clorua (1M trong THF) (0,322 mL, 0,322 mmol) *qua* ống tiêm ở 0°C dưới argon, và hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Sau khi thêm dung dịch (2S)-isopropyl 2-(((2-chloro-4-nitrophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)amino)propanoat (0,143 g, 0,322 mmol) vào THF (2,93 mL) ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 24 giờ. Phản ứng trở nên đục khi thêm bazơ và đồng nhất trở lại khi làm nóng lên tới nhiệt độ phòng sau khi bổ sung (2S)-isopropyl 2-(((2-chloro-4-nitrophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)amino)propanoat. Phản ứng được làm nguội với MeOH ở 0°C. Sau khi cô đặc trên máy cô quay chân không, dư lượng màu vàng thu được được nạp vào một cột ISCO (40g gel silica). Sản phẩm 23 (0,0583 g, năng suất 36,5%) thu được dưới dạng chất bột màu nâu.

Ví dụ 20. Các điều kiện kết hợp Nucleobazơ chung

Nucleobazơ mong muốn (tương đương 5) được chuyển tới bình khô trong môi trường argon và treo trong HMDS (2 mL/mmol nucleobazơ). Amoni sulfat xúc tác (1-3 mg) được thêm vào bình phản ứng, và huyền phù được đun nóng và ngưng đọng hơi trong 1-8 giờ. Trong quy trình phản ứng, huyền phù trắng chuyển sang trong. Các bình phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và vượt quá HMDS được gỡ bỏ dưới áp suất giảm. Hòa tan dư lượng thu được trong DCE khô (5 mL/mmol cacbohydrat) tiếp theo là việc bổ sung các cacbohydrat mong muốn ở nhiệt độ phòng. Cuối cùng, TMSOTf nguyên chất (tương đương 5,5) được thêm vào dung dịch khuấy. Phản ứng

được làm nguội bằng natri bicacbonat bão hòa. Các lớp hữu cơ được thu thập, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô lại dưới áp lực giảm. Tinh sạch các nucleosit được bảo vệ như mong muốn trên gel silica tách rửa 9:1 DCM/MeOH.

Ví dụ 21: Các điều kiện khử silyl hóa chung

Dung dịch nucleosit được bảo vệ hòa tan THF khô (10 ml/mmol của nucleosit được bảo vệ) được xử lý bằng dung dịch tetrabutylamoni florit (TBAF, dung dịch 1 M trong THF, tương đương 1.1) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp thô được cô lại ở áp suất thấp, và dư lượng thu được được tinh sạch trên gel silica (0 đến 10% metanol trong diclometan) để tạo ra nucleosit mong muốn.

Ví dụ 22: Các điều kiện khử benzoyl hóa chung

Thêm NH_3 trong MeOH (7 M, 1,573 ml, 11,01 mmol) vào dung dịch nucleosit được bảo vệ thu được từ phản ứng kết hợp bazơ (0,126 g, 0,315 mmol) được Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng hoặc bằng cách sưởi ấm nhẹ trong ống kín trong 4,5 giờ. Dung dịch màu vàng được cô lại trên máy cô quay chân không và nạp vào cột ISCO (cột 4g, 8% $\rightarrow$ 15% MeOH/ CH_2Cl_2) để tạo ra nucleosit mong muốn.

Ví dụ 23: Tổng hợp Nucleosit thêm đoteri 5'

Nucleosit được bảo vệ thích hợp được treo trong metylen clorua (40 mL, hòa tan một phần). Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút, xử lý hỗn hợp tuần tự với PDC, anhydrit axetic và sau đó là tert-butanol. Tiếp tục khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường xung quanh. TLC (5% metanol trong DCM) và LCMS cho thấy chỉ một lượng nhỏ nguyên liệu ban đầu còn lại sau 4 giờ. Lọc hỗn hợp qua một miếng gel silica và đổ vào phễu 150 mL có mép nhọn. Gel silica được tách rửa bằng etyl axetat. Cô phần lọc dưới áp suất đã giảm. Tinh sạch chất dầu tối màu thô bằng phép sắc ký trên gel silica (25 mm x 175 mm) với gradien etyl axetat là 2:1 hexan: etyl axetat. Các phần tinh khiết được thu lại và cô lại để tạo ra gôm trắng. Đặt nguyên liệu dưới áp suất thấp trong hai ngày và sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Hòa tan nucleosit được bảo vệ trong etanol 200 sạch và xử lý với natri borodeuterit rắn. Hỗn hợp trở nên đồng nhất và sau đó được làm nóng đến 80°C . Sau 12h, chất kết tủa trắng/vàng nhạt hình thành. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. TLC (5% metanol trong metylen clorua) cho thấy nguyên liệu ban đầu chuyển đổi hoàn toàn. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C với nước đá và sau đó làm nguội từ từ với axit axetic (khoảng 1 mL). Nung nóng dung dịch trong và sau đó phân chia giữa etyl axetat (30 ml) và nước muối (3 mL). Cô lại pha hữu cơ và sau đó tinh sạch bằng phép sắc ký trên gel silica (19 mm x 180 mm) bằng pha động 5% metanol trong metylen clorua.

Ví dụ 24: Tổng hợp tiền chất bis-POM-5'-monophosphat

Thêm THF khô (4 mL) vào bình 50 ml chứa ((hydroxyphosphoryl)bis(oxy))bis(metylen) bis(2,2-dimetylpropanoat) (0,229 g, 0,703 mmol) để tạo ra dung dịch không màu. Rút khí và nạp argon vào trong bình. Tiếp theo, thêm nhỏ giọt triethylamin (0,108 ml, 0,773 mmol) Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, chất tương tự nucleosit như mong muốn được thêm vào. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C và sau đó thêm vào N-etyl-N-izopropylpropan-2-amin (0,245 ml, 1,406 mmol), clorua bis (2-oxooxazolidin-3-yl) phosphinic (0,224 g, 0,879 mmol) 3-nitro-1H-1,2,4-triazol (0,100 g, 0,879 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm dần dần ấm lên đến nhiệt độ phòng. Phản ứng sau đó được pha loãng với EtOAc và làm nguội bằng muối NaHCO₃. Tách, làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô lại lớp hữu cơ ở áp suất thấp. Tinh sạch nguyên liệu thô bằng phép sắc ký cột ISCO (cột 12 g) tách rửa từ 100% DCM đến 5% MeOH trong DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 25: Tổng hợp các chất tương tự 2-thế-L-Ara-Nucleosit

Thêm 1,3,5-tri-O-benzoyl-L-alpha-ribose vào bình khô dưới môi trường argon. Hòa tan cacbohydrat trong DCM khô, và bình phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Kích hoạt vị trí 2 bằng cách thêm anhydrit triflic, mesyl clorua, hoặc SO₂Cl₂ theo sau bởi imidazol. Tiếp theo, thêm nucleophil thích hợp vào bình phản ứng khi ở 0°C. Khi phản ứng hoàn tất, được xác định bằng TLC, phản ứng được làm nguội bằng nước. Hỗn hợp phản ứng với nước được đặt trong một phễu chiết tách. Làm khô và rửa lớp hữu cơ với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên magiê sulfat, lọc, và cô lại dưới áp suất đã giảm. Sản phẩm được đặt trên cột ISCO và tinh sạch. Sau đó, sản phẩm sau đó được áp dụng các phương thức kết hợp bazơ chung và điều kiện khử benzoyl hóa chung để có được chất tương tự nucleosit như mong muốn.

Ví dụ 26: Tổng hợp các chất tương tự 2-flo-L-Ara-Nucleosit

Thêm 1,3,5-tri-O-benzoyl-L-alpha-ribose vào bình khô dưới môi trường argon. Hòa tan cacbohydrat trong DCM khô, và bình phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Kích hoạt vị trí 2 bằng cách thêm anhydrit triflic. Tiếp theo, thêm nucleophil tetrabutylamonit trong MeCN vào bình phản ứng khi ở 0°C. Khi phản ứng hoàn tất, được xác định bằng TLC, phản ứng được làm nguội bằng nước. Hỗn hợp phản ứng với nước được đặt trong một phễu chiết tách. Làm khô và rửa lớp hữu cơ với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên magiê sulfat, lọc, và cô lại dưới áp suất đã giảm. Sản phẩm được đặt trên cột ISCO và tinh sạch. Sau đó, sản phẩm sau đó được áp dụng các phương thức kết hợp bazơ chung và điều kiện khử benzoyl hóa chung để có được chất tương tự nucleosit như mong muốn.

Ví dụ 27: Tổng hợp các chất tương tự 2-clo or brom-L-Ara-Nucleosit

Thêm 1,3,5-tri-O-benzoyl-L-alpha-ribose vào bình khô dưới môi trường argon. Hòa tan cacbohydrat trong DCM khô, và bình phản ứng được làm lạnh đến 0°C. Tiếp theo, thêm triphenylphosphin và cacbon tetraclorea hoặc cacbon tetrabromit vào bình

phản ứng khi ở 0°C. Khi phản ứng hoàn tất, được xác định bằng TLC, phản ứng được làm nguội bằng nước. Hỗn hợp phản ứng với nước được đặt trong một phễu chiết tách. Làm khô và rửa lớp hữu cơ với nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên magiê sulfat, lọc, và cô lại dưới áp suất đã giảm. Sản phẩm được đặt trên cột ISCO và tinh sạch. Sau đó, sản phẩm sau đó được áp dụng các phương thức kết hợp bazơ chung và điều kiện khử benzoyl hóa chung để có được chất tương tự nucleosit như mong muốn.

Ví dụ 28: Tổng hợp các chất tương tự L-Ara-Nucleosit được thể bằng chất thể 2-Cacbon

Thêm 1,3,5-tri-O-benzoyl-L-alpha-ribose vào bình khô dưới môi trường argon. Hòa tan cacbohydrat trong DCM khô, và bình phản ứng được làm lạnh đến -78°C. Tiếp theo, thêm DMSO và oxalyl clorua vào bình phản ứng. Sau khi khuấy trong 1 giờ, thêm dung dịch trimetylamin trong DCM vào bình phản ứng. Sau khi hấp thụ nguyên liệu ban đầu, phản ứng được làm nguội bằng nước. Tách, rửa lớp hữu cơ với nước muối, làm khô trên magiê sulfat, lọc, và cô lại dưới áp suất đã giảm. Sản phẩm được đặt trên cột ISCO và tinh sạch.

Sản phẩm trung gian 2-keto được đặt trong bình khô ở môi trường argon và hòa tan trong THF khô. Bình phản ứng sau đó được làm mát đến -78 ° C. Tiếp theo, thuốc thử hữu cơ kim loại thích hợp được thêm vào. Sau khi hấp thụ nguyên liệu ban đầu, phản ứng được làm nguội bằng nước. Tách, rửa lớp hữu cơ với nước muối, làm khô trên magiê sulfat, lọc, và cô lại dưới áp suất đã giảm. Sản phẩm được đặt trên cột ISCO và tinh sạch.

Dung dịch đã khuấy cacbohydrat được bảo vệ và 4-DMAP trong axetonitril tại nhiệt độ phòng dưới nitrogen, đã được thêm nhỏ giọt metyl-2-clo-2-oxoaxetat qua ống tiêm. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó pha loãng với EtOAc. Dung dịch hữu cơ này được rửa tuần tự với muối aq. NaHCO₃, nước và nước muối (1 x 120 mL mỗi lần), được làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô lại bằng cách quay bốc hơi. Sấy khô qua đêm dầu thô thu được dưới áp suất cực thấp đến sản phẩm như mong muốn. Toàn bộ hỗn hợp sản phẩm thô được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Thêm AIBN rắn cùng một lúc vào dung dịch đã được khuấy của sản phẩm trên và tributyltin hydrua trong toluen ở dòng chảy ngược dưới nito. Nung nóng hỗn hợp ở dòng chảy ngược trong 2 giờ và sau đó làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Chất bay hơi được loại bỏ bằng cách quay bay hơi, và dư lượng thô được đưa vào một lượng nhỏ PhMe. Chụp ảnh sắc ký trên Combiflash cho ra sản phẩm mong muốn, sau đó được áp dụng cho các phương thức kết hợp bazơ chung và điều kiện khử benzoyl hóa chung.

Ví dụ 29: Phương thức ủ và phân tích tế bào

Cấy các tế bào Huh-7 ở $0,5 \times 10^6$ tế bào/giếng trong 1 mL môi trường hoàn chỉnh trong 12 đĩa nuôi cấy mô 12 giếng đã được xử lý. Các tế bào được để qua đêm

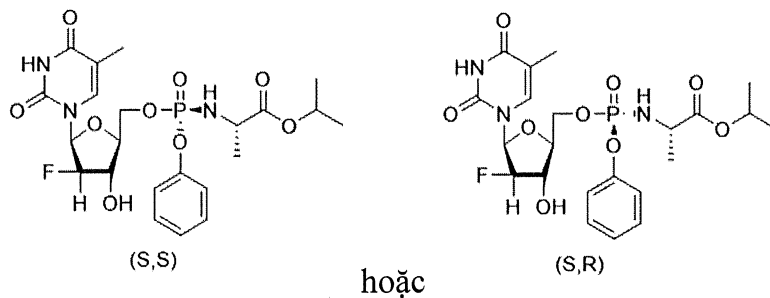
tại 37°/5% CO₂. Dung dịch nguyên liệu gốc 40 µM của thí nghiệm được chuẩn bị trong DMSO 100%. Từ dung dịch gốc 40 µM, điều chế dung dịch thí nghiệm 20 µM trong 25 ml môi trường DMEM hoàn chỉnh. Đối với việc xử lý hợp chất, hút môi trường từ các giếng và thêm 1 ml dung dịch 20 µM vào môi trường DMEM hoàn chỉnh tới các giếng thích hợp. Một đĩa riêng biệt các tế bào "không" bổ sung của hợp chất cũng đã được điều chế. Các đĩa được ủ ở 37°/5% CO₂ cho các thời gian sau: 1, 3, 6 và 24 tiếng. Sau khi ủ ở điểm thời gian mong muốn, các tế bào được rửa 2 lần với 1 mL DPBS. Các tế bào được chiết xuất bằng cách thêm 500 µl 70% metanol/30% nước làm trơ với chất chuẩn nội cho mỗi giếng thí nghiệm. Đĩa trống không được xử lý được chiết với 500 µl 70% metanol/30% nước trên mỗi giếng. Ly tâm các mẫu ở tốc độ 16.000 vòng/phút trong 10 phút ở 4°C. Phân tích mẫu bằng LC-MS/MS sử dụng hệ thống ABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MS với cột Hypercarb (PGC).

Ví dụ 30: Phương thức Thử nghiệm Dược động học ở chuột

Chuột được thích nghi khí hậu ≥ 2 ngày sau khi nhận. Cân nặng chuột một ngày trước khi dùng liều để tính thể tích liều lượng. Chuột được cho uống liều 50 mg/kg, 10 mg/kg & 5 ml/kg. Chuột được lấy mẫu tại 6 điểm thời gian: 1, 2, 3, 4, 6 và 24 giờ (3 con chuột/điểm thời gian cho thuốc thử nghiệm). Chuột bị giết chết và các bộ phận của chúng được thu thập lại (xem bên dưới). Để lấy máu, chuột bị giết chết bằng CO₂ tại thời điểm thích hợp được liệt kê ở trên. Máu được lấy bằng cách chích ở tim (0,3 ml) tại mỗi điểm thời gian. Sau khi lấy máu, nội tạng được lấy ra (xem dưới đây). Xử lý máu bằng cách đảo ngược invertng ống Li-Heparin với máu 2 hoặc 3 lần để trộn đều. Các ống sau đó được đặt trên giá trong nước đá cho đến khi có thể tách ly tâm (≤ 1 giờ). Ngay sau đó, ly tâm máu ở xấp xỉ 2000 x g trong 10 phút trong máy tách ly tâm lạnh để có được huyết tương. Sau đó, sử dụng ống hút 200 µL, huyết tương được chuyển tới một ống Eppendorf có dán nhãn 1,5 ml trong nước đá. Sau đó đông lạnh huyết tương trong tủ đá hoặc trên đá khô. Các mẫu được lưu trữ ở -80°C trước khi phân tích. Nội tạng được thu thập lại từ chuột đã bị giết chết. Các nội tạng (phổi, gan, thận, lá lách và tim) được lấy ra, đặt trong ống, và đóng băng ngay lập tức trong nitơ lỏng. Sau đó chuyển các ống này sang đá khô. Các mẫu được lưu trong lọ mô đông lạnh. Phân tích mẫu bằng LC-MS/MS sử dụng hệ thống ABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MS với cột Hypercarb (PGC).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu tạo như sau:



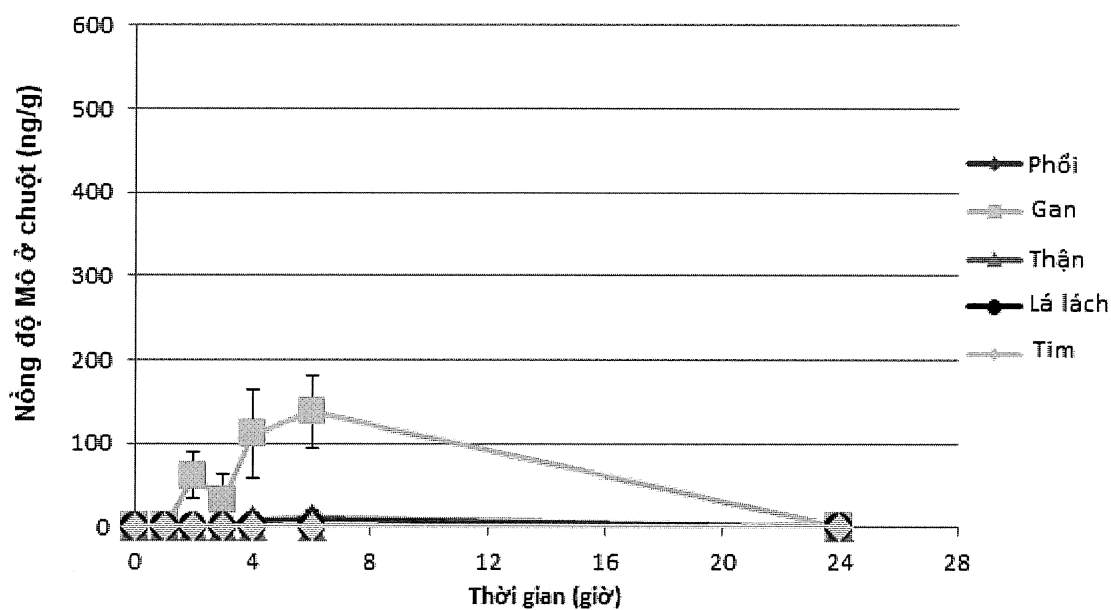
2. Dược phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virus bao gồm hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, và chất mang dược dụng.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó sự lây nhiễm virus gây ra bởi tác nhân lây nhiễm bao gồm virus ADN.

4. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó virus ADN bao gồm các hepadnavirus.

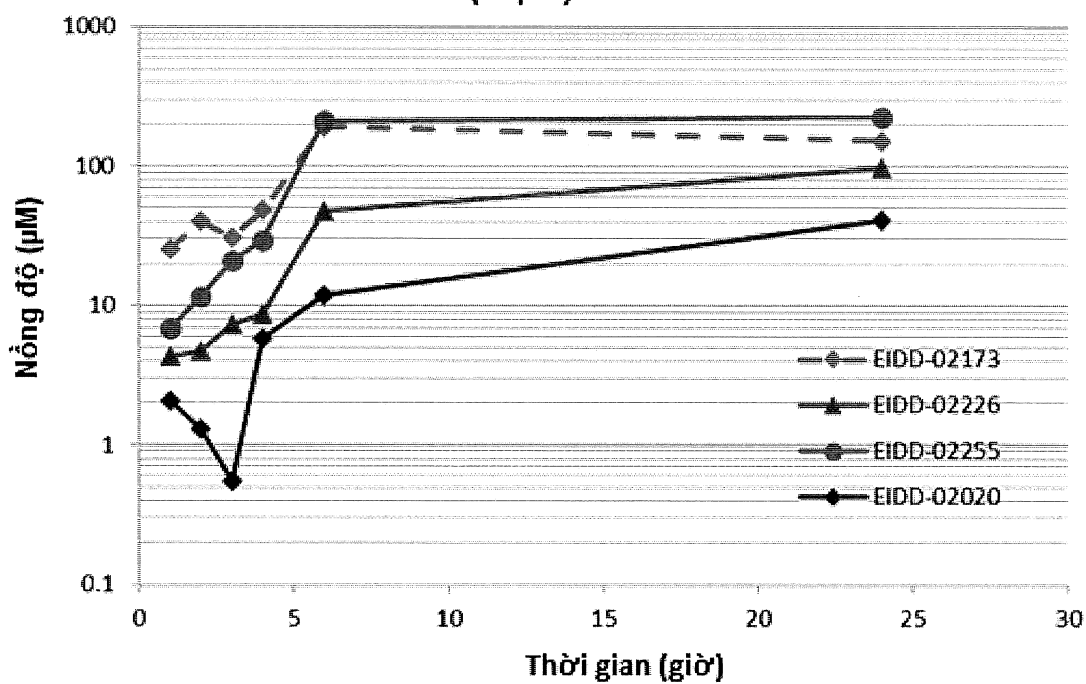
5. Chế phẩm liposom bao gồm liposom và hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, và chất mang dược dụng.

EIDD-2225(TP) Mức độ mô gốc ở chuột sử dụng liều P.O. với
EIDD-2173 (50 mg/kg)

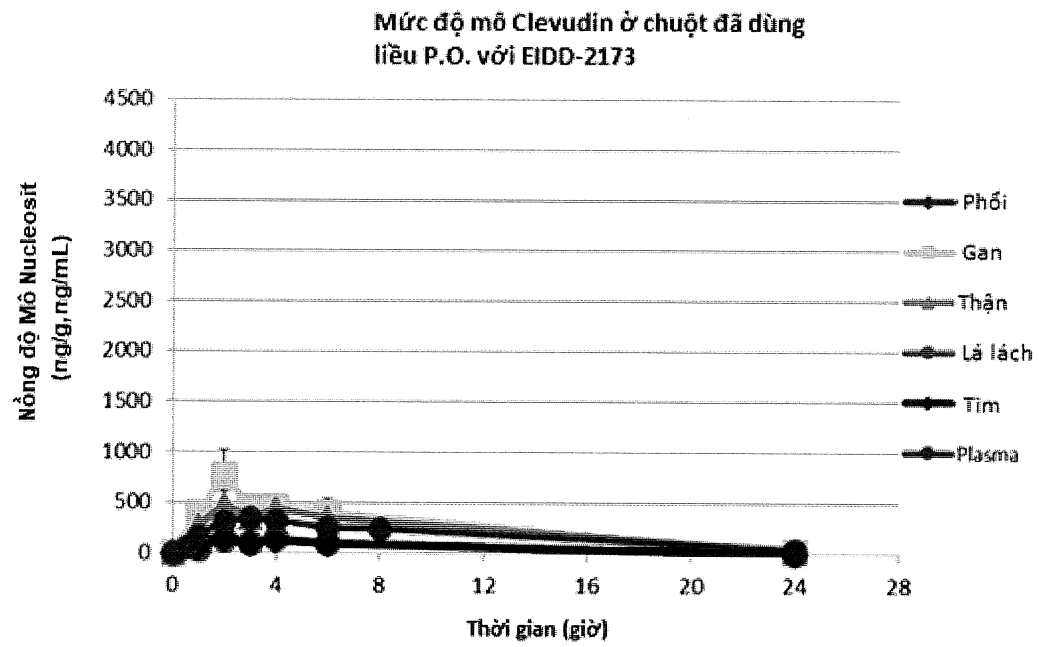


HÌNH 1

EIDD-02173 ủ (20 μ M) với tế bào Huh7



HÌNH 2



HÌNH 3