



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

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

(11)



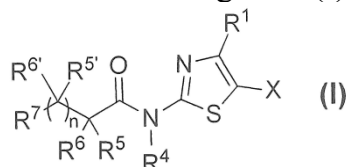
1-0036190

(51)⁷ C07D 277/54; A61K 31/662; A61P 31/22; C07F 9/44; C07F 9/38; C07F 9/40; A61K 31/426 (13) B

(21) 1-2018-04147 (22) 05/04/2017
(86) PCT/EP2017/058077 05/04/2017 (87) WO 2017/174640 12/10/2017
(30) 16000787.8 06/04/2016 EP
(45) 25/07/2023 424 (43) 25/04/2019 373A
(73) INNOVATIVE MOLECULES GMBH (DE)
Leopoldshöherstrasse 7, 32107 Bad Salzuflen, Germany
(72) KLEYMANN, Gerald (DE); GEGER, Christian (DE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT AMINOTHIAZOL HỮU ÍCH LÀM CHẤT KHÁNG VIRUT VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất mới có công thức (I)



Sáng chế cũng đề cập đến quy trình để điều chế và thuốc chứa các hợp chất này, đặc biệt là thuốc kháng virus. Các hợp chất mới này thích hợp làm các hợp chất kháng virus để ngăn ngừa và điều trị các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến sự lây nhiễm virus, cụ thể là nhiễm virus do virus herpes như cụ thể là do virus Herpes simplex.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới, đề cập đến quy trình để tạo ra chúng và đề cập đến thuốc chứa các hợp chất này, đặc biệt là làm thuốc kháng virus.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đại dịch nhiễm virus gây bệnh dịch cho loài người từ thời xưa, gây nhiễm khuẩn niêm mạc da như Herpes môi và Herpes sinh dục. Các triệu chứng bệnh thường ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày và đôi khi nhiễm HSV là nguyên nhân đe dọa tính mạng (viêm não) hoặc bệnh suy giảm thị lực (viêm giác mạc), đặc biệt là ở trẻ sơ sinh, người già và tập hợp bệnh nhân thiếu sức đề kháng như bệnh nhân được cấy ghép hoặc bệnh nhân ung thư hoặc bệnh nhân có hội chứng hoặc bệnh suy giảm miễn dịch di truyền. Sau khi nhiễm, alpha Herpesviridae tồn tại trong tế bào thần kinh của vật chủ ở dạng tiềm ẩn, kích hoạt lại theo chu kỳ và thường dẫn đến tình trạng nguy cấp tâm lý xã hội đáng kể ở bệnh nhân. Hiện tại không có cách nào chữa trị.

Cho đến nay, vaccin, intolokin, interferon, protein trị liệu, kháng thể, tác nhân điều biến miễn dịch và các loại thuốc phân tử nhỏ có cơ chế tác động đặc hiệu hoặc không đặc hiệu thiếu hiệu quả hoặc profil an toàn cần thiết để thay thế các thuốc nucleosit axyclovir, valacyclovir và famciclovir như lựa chọn đầu tiên của việc điều trị.

Thiazolylamit đã biết là những loại thuốc mạnh nhất trong việc phát triển ngày nay. Các tác nhân kháng virus này hoạt động theo cơ chế hoạt động mới và hiển thị tỷ lệ kháng thấp *in vitro* và hiệu quả cao trong các mô hình động vật so với các thuốc nucleosit, tuy nhiên, sự phát triển bị cản trở bởi hoạt tính cacbon anhydrazasai đích và profil dược động học bất thường.

Ứng dụng sáng chế này bộc lộ hợp chất kháng virus mới thiếu (hoặc ít nhất là giảm đáng kể) hoạt tính cacbon anhydrazasai, cho thấy độ tan được cải thiện và profil dược động học thích hợp để sử dụng làm thuốc.

Các tài liệu kỹ thuật

2-Aminothiazol-5-sulfonamid được biết từ công bố C. Ziegler et al., J. Org. Chem. 25, 1960, 1454-1455. Ngoài ra, German Offenlegungsschrift 2101640 mô tả *N*-Thiazol-2-yl-amit và – ure có hoạt tính diệt cỏ.

WO97/24343 đề cập đến dẫn xuất phenylthiazol có đặc tính kháng virus Herpes.

WO99/42455 cũng đề cập đến dẫn xuất phenylthiazol có đặc tính kháng virus Herpes.

WO99/47507 đề cập đến dẫn xuất 1,3,4-thiadiazol có đặc tính kháng virus Herpes.

WO0147904 (A1) và US2004/0006076 tương đương đề cập tới thiazolyl amit có đặc tính kháng virus Herpes.

WO2003/000259 đề cập đến ứng dụng tại chỗ của thiazolyl amit.

WO2004060860 (A2) đề cập đến phương pháp ức chế sự sao chép của virus Herpes.

WO0220014 (A1) đề cập đến chất ức chế không có tính chất cạnh tranh của helicaza-primaza.

WO0212211 (A1) đề cập đến dẫn xuất thiazolylamid ngược.

WO0053591 (A1) đề cập đến dẫn xuất thiazolyl ure và việc sử dụng chúng làm chất kháng virus.

WO03000260 (A1) đề cập đến thiazolyl amit và việc sử dụng chúng làm thuốc kháng virus.

WO0196874 (A1) và EP1319185 (A1) đề cập tới phương pháp phân biệt hợp chất có hoạt tính kháng Herpes.

WO2004015416 đề cập đến phương pháp trong việc xác định các chất có hoạt động kháng vi sinh vật.

WO03007946 đề cập đến dẫn xuất 1,3-thiazol-5-yl sulfonamid bậc hai và việc sử dụng làm chất kháng virus.

WO0076966 đề cập đến dẫn xuất indolinyamid.

DE19959958 đề cập đến dẫn xuất axit 2-ureido-thiazol-5-sulfonic amit mới hữu ích làm chất kháng virus, đặc biệt là chống nhiễm Herpes.

DE10210319 đề cập đến dẫn xuất thiazol-5-sulfonamid mới, hữu ích trong điều trị nhiễm virus ở người và động vật, đặc biệt nhiễm Herpes hoặc virus cự bào ở người.

DE10129717 đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa hợp chất nucleosit và dẫn xuất 5-sulfonyl-2-phenylaxetamido-thiazol, hữu ích làm tác nhân kháng virus có hiệu quả chống lại virus Herpes, đặc biệt là Herpes.

DE10129716 đề cập đến chế phẩm kết hợp hữu ích làm tác nhân kháng virus hiệu quả chống lại virus Herpes, đặc biệt là Herpes, chứa axit axetylsalixylic và dẫn xuất 5-sulfonyl-2-phenylaxetamido-thiazol.

DE10044358 đề cập đến dẫn xuất thiazol-5-sulfonamid mới hữu ích làm chất kháng virus, đặc biệt là để kiểm soát việc nhiễm Herpes.

DE10044328 đề cập đến dẫn xuất thiazol-5-sulfonamid mới hữu ích làm chất kháng virus, đặc biệt là để kiểm soát việc nhiễm Herpes.

DE10039265 đề cập đến dẫn xuất 2-axylamino-5-aminosulfonyl-1,3-thiazol mới, hữu ích làm chất kháng virus, đặc biệt trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa việc nhiễm virus Herpes.

HRP20140352 đề cập tới N-[5-aminosulfonyl]-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl] axetamid mesylat monohydrat.

WO2006103011 và EP1865921 đề cập đến chế phẩm được chứa N-[5-(Aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamid.

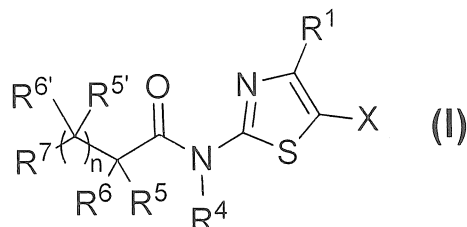
WO2005075435 đề cập đến hợp chất là tác nhân điều biến vận chuyển catxet liên kết ATP hữu ích trong việc điều trị u xơ nang và bệnh Alzheimer và không kể các bệnh khác.

Tóm lại, không một tài liệu nào của tài liệu ưu tiên đối chứng bao gồm aminosulfonimidoyl, metylsulfonimidoyl, metylsulfinyl, metylsulfanyl, metyl-5-sulfinamoyl, xyanosulfamoyl, N-xyano-S-metyl-sulfonimidoyl, 5-diaminophosphoryl, axit phosphonamidic hoặc axit phosphonic, dẫn xuất của chuỗi thiazolylaxetamid. Do đó, sáng chế là mới và hợp chất mới không thể hiện hoặc thể hiện ít nhất hoạt tính cacbon anhydrazơ sai đích giảm đáng kể tại độ tan được cải thiện. Profil dược động học được tối ưu hóa của hợp chất được chọn dẫn đến hoạt tính kháng virus hoàn toàn

ở động vật có vú được điều trị thích hợp trong quá trình phát triển lâm sàng ở người và việc sử dụng làm thuốc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

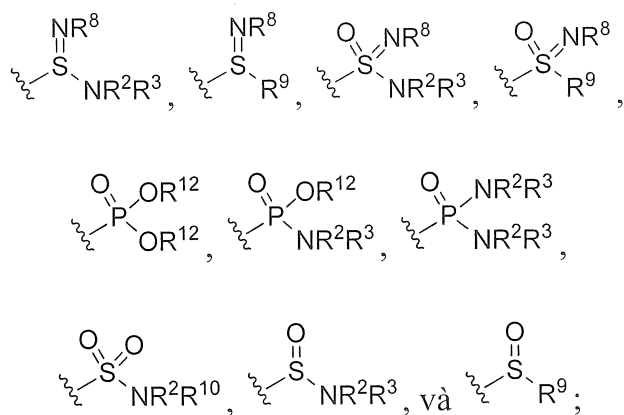
Sáng chế đề cập đến dẫn xuất thiazolyl amit có công thức chung (I) :



chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, *N*-oxit, solvat, dạng bào chế và muối được dụng của nó,

trong đó

X được chọn từ



R^1 được chọn từ H, halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, halo- C_{3-6} -xycloalkyl, -O- C_{1-6} -alkyl, -O-halo- C_{1-6} -alkyl và -NH- C_{1-6} -alkyl; tốt hơn là với các

điều kiện mà trong trường hợp đó X là một trong số và sau đó R^1 không phải là hydro (H);

R^2 được chọn từ H, -CN, -NO₂, C_{1-10} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl, C_{2-10} -alkynyl, C_{0-10} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{0-10} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{0-10} -alkylen-

(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-(aryl có 6 đến 10 cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-(heteroaryl có 6 đến 10 cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-OR¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SR¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SO_xR¹³, C₀₋₁₀-alkylen-SO₃R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹R¹², trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C₂₋₆-alkylen-OR¹¹, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, halogen, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃R¹¹, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₃₋₁₀-xycloalkyl, O-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, O-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl và NR¹¹R¹²;

R³ được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, -O-C₁₋₆-alkyl, -O-halo-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl và C₃₋₆-heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, -CN, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, SO₂-C₁₋₃-alkyl, CO₂H;

hoặc R² và R³ khi cùng với nitơ mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -NO₂, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, SO₂-C₁₋₃-alkyl, CO₂H;

R⁴ được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-axyl, C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₈-xycloalkyl và C₃₋₈-heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, axyl, alkenyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, -CN, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl;

R^5 và R^6 và $R^{5'}$ và $R^{6'}$ độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-6} -alkyl, NH_2 , NHC_{1-6} -alkyl, $N(C_{1-6}$ -alkyl) $_2$, C_{0-6} -alkylen- $C(=O)NH_2$;

hoặc R^5 và R^6 và $R^{5'}$ và $R^{6'}$ độc lập khi cùng với cacbon mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -NO $_2$, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl, SO $_2$ - C_{1-3} -alkyl, CO $_2$ H;

hoặc R^5 và $R^{5'}$ và R^6 và $R^{6'}$ độc lập khi cùng với 2 nguyên tử cacbon liên kề mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -NO $_2$, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl, SO $_2$ - C_{1-3} -alkyl, CO $_2$ H;

R^7 được chọn từ aryl có 6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl được thể tùy ý bằng 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, -CN, -NO $_2$, OH, C_{1-6} -alkyl, O- C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, O- C_{3-6} -xycloalkyl, C_{3-6} -heteroxycloalkyl, O- C_{3-6} -heteroxycloalkyl, SO $_y$ - C_{1-6} -alkyl, CO $_2$ H, $C(=O)O$ - C_{1-6} -alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 10 cạnh, O-(aryl có 6 đến 10 cạnh) và O-(heteroaryl có 5 hoặc 10 cạnh), trong đó

alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl được thể tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, -CN, -NO $_2$, OH, R^{13} , OR 13 , CO $_2$ R 11 , NR 11 R 12 , $C(=O)R^{11}$, $C(=S)R^{11}$, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, NR $^{11}C(=O)NR^{11}R^{12}$, NR $^{11}C(=O)OR^{13}$, OC(=O)NR $^{11}R^{12}$, $C(=S)NR^{11}R^{12}$, NR $^{11}C(=S)NR^{11}R^{12}$, NR $^{11}C(=S)OR^{13}$, OC(=S)NR $^{11}R^{12}$; SO $_y$ - C_{1-6} -alkyl, SO $_y$ -halo- C_{1-6} -alkyl, SR 11 , SO $_x$ R 13 , SO $_3$ R 11 , SO $_2$ NR $^{11}R^{12}$, NR 11 SO $_2$ R 13 , NR 11 SO $_2$ NR $^{11}R^{12}$;

R^8 được chọn từ H, -CN, -NO $_2$, C_{1-10} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl, C_{2-10} -alkynyl, C_{0-10} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{0-10} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{0-10} -alkylen-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh), C_{0-10} -alkylen-(aryl có 6 đến 10 cạnh), C_{0-10} -alkylen-

(heteroaryl có 6 đến 10 cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-OR¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SR¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SO_x-R¹³, C₀₋₁₀-alkylen-SO₃R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹R¹², trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C₂₋₆-alkylen-OR¹¹, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, halogen, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, PO(OH)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CO-NR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₃₋₁₀-xycloalkyl, O-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, O-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl và NR¹¹R¹²;

R⁹ được chọn từ C₁₋₁₀-alkyl, C₂₋₁₀-alkenyl, C₂₋₁₀-alkynyl, C₀₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₀₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, C₀₋₁₀-alkylen-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-(aryl có 6 đến 10 cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-(heteroaryl có 6 đến 10 cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-OR¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SR¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SO_xR¹³, C₀₋₁₀-alkylen-SO₃R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹R¹², trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C₂₋₆-alkylen-OR¹¹, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, halogen, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃R¹¹, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₃₋₁₀-xycloalkyl, O-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, O-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl và NR¹¹R¹²;

R¹⁰ được chọn từ -CN, OH, và -NO₂;

R^{11} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl và C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl, NH_2 , $NH(C_{1-3}\text{-alkyl})$, $N(C_{1-3}\text{-alkyl})_2$, C_{3-6} -heteroxycloalkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, $SO_2\text{-NHC}_{1-3}\text{-alkyl}$, $SO_2\text{-N}(C_{1-3}\text{-alkyl})_2$ và $SO_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm F, OH, oxo, CH_3 , CHF_2 và CF_3 ;

R^{12} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl và C_{3-6} -xycloalkyl;

hoặc R^{11} và R^{12} khi cùng với nitơ mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, $-NO_2$, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl, $SO_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, CO_2H ;

R^{13} độc lập được chọn từ C_{1-6} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl và C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl, NH_2 , $NH(C_{1-3}\text{-alkyl})$, $N(C_{1-3}\text{-alkyl})_2$, C_{3-6} -heteroxycloalkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, $SO_2\text{-NHC}_{1-3}\text{-alkyl}$, $SO_2\text{-N}(C_{1-3}\text{-alkyl})_2$ và $SO_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm F, OH, oxo, CH_3 , CHF_2 và CF_3 ;

n được chọn từ 0 và 1;

x độc lập được chọn từ 1 và 2;

y độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

và trong đó R^1 tùy ý được liên kết với một gốc được chọn từ R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} hoặc R^{12} để tạo thành dị vòng có 5 đến 8 cạnh, được thế tùy ý bằng 1 đến 4 phần tử thế

độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -NO₂, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, SO₂-C₁₋₃-alkyl, CO₂H.

Trong ngữ cảnh theo sáng chế “C₁₋₁₀-alkyl” nghĩa là chuỗi alkyl no có 1 đến 10 nguyên tử cacbon có thể được tạo chuỗi hoặc phân nhánh thẳng. Ví dụ của nó bao gồm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl và dextyl. Ưu tiên là “C₁₋₆-alkyl”, ưu tiên hơn là “C₁₋₄-alkyl”, ưu tiên nhất là “C₁₋₃-alkyl”.

Thuật ngữ “halo-C₁₋₁₀-alkyl” hoặc “halo-C₁₋₆-alkyl”, lần lượt, nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong chuỗi alkyl được thay thế bằng halogen, như được định nghĩa bên dưới. Ví dụ ưu tiên của nó là việc tạo thành nhóm -CF₃.

“C₂₋₁₀-alkenyl” nghĩa là chuỗi alkyl có 1 đến 10 nguyên tử cacbon có thể được tạo chuỗi hoặc phân nhánh thẳng, chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ của nó bao gồm etenyl, propenyl, dextenyl, 2-metylenhexyl và (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienyl. Ưu tiên là “C₂₋₆-alkenyl”.

“C₂₋₁₀-alkynyl” nghĩa là chuỗi alkyl có 1 đến 10 nguyên tử cacbon có thể được tạo chuỗi hoặc phân nhánh thẳng, chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ của nó bao gồm etynyl, propynyl và dexynyl. Ưu tiên là “C₂₋₆-alkynyl”.

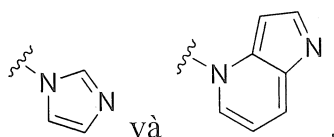
“C₀₋₁₀-alkylen” nghĩa là nhóm tương ứng là hóa trị hai và kết nối góc được gắn với phần còn lại của phân tử. Ngoài ra, trong ngữ cảnh theo sáng chế, “C₀-alkylen” nghĩa là một liên kết. Ưu tiên là “C₀₋₆-alkylen”.

Nhóm C₃₋₁₀-xycloalkyl hoặc C₃₋₁₀-carboxycle nghĩa là hệ vòng một vòng, hai vòng, vòng xoắn hoặc đa vòng no hoặc chưa no một phần bao gồm 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, bixyclo[2,2,2]octyl, bixyclo[2,2,1]heptyl, adamantyl và pentaxyclo[4,2,0,0^{2,5},0^{3,8},0^{4,7}]octyl. Ưu tiên là nhóm C₃₋₆-xycloalkyl. Ưu tiên hơn là nhóm xyclopropyl.

Nhóm C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl nghĩa là vòng một vòng, hai vòng, vòng xoắn hoặc đa vòng no hoặc chưa no một phần có 3 đến 10 cạnh cacbon trong đó 1, 2 hoặc 3

nguyên tử cacbon được thay thế bằng 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại, lần lượt, trong đó nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, S, SO và SO₂. Ví dụ của nó bao gồm epoxidyl, oxetanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, piperidinyl, piperazinyl tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, 4-quinuclidinyl, 1,4-dihydropyridinyl và 3,6-dihydro-2*H*-thiopyranyl. Nhóm C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl có thể được liên kết thông qua nguyên tử cacbon hoặc nitơ. Ưu tiên là nhóm C₃₋₆-heteroxycloalkyl.

Hệ vòng thơm dị vòng một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 cạnh (trong sáng chế cũng được gọi là heteroaryl) chứa tối đa 5 nguyên tử khác loại nghĩa là vòng thơm dị vòng một vòng như pyrrolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, oxadiazolyl và thiadiazolyl. Ưu tiên là vòng thơm dị vòng một vòng có 5 đến 6 cạnh. Cũng có nghĩa là hệ vòng hai vòng trong đó (các) nguyên tử khác loại có thể có trong một hoặc các vòng bao gồm nguyên tử đầu cầu. Ví dụ của nó bao gồm quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzodioxanyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, indolyl, indolizinyll và pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinyl. Nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh của hệ heteroaryl cũng có thể tùy ý được oxy hóa đối với *N*-oxit, *S*-oxit hoặc *S,S*-dioxidit tương ứng. Nếu không được quy định khác, hệ heteroaryl có thể được liên kết qua nguyên tử cacbon hoặc nitơ. Ví dụ trong dị vòng liên kết *N* là

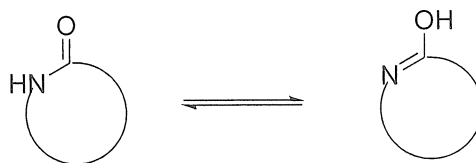


Hệ vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có 6 đến 10 cạnh (trong sáng chế cũng được gọi là aryl) nghĩa là vòng cacbon thơm như phenyl hoặc naphthalenyl. Ưu tiên là vòng thơm có 5 đến 6 cạnh (aryl), như đặc biệt là phenyl.

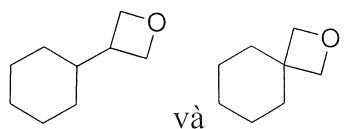
Thuật ngữ “*N*-oxit” biểu thị hợp chất, trong đó nitơ trong hệ thơm dị vòng (tốt hơn là pyridinyl) được oxy hóa. Hợp chất này có thể được thu theo phương pháp đã biết bằng cách cho phản ứng hợp chất theo sáng chế (như trong nhóm pyridinyl) với H₂O₂ hoặc peraxit trong dung môi trơ.

Halogen được chọn từ flo, clo, brom và iot, ưu tiên là flo và clo.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế một phần đưa vào quá trình hồ biến. Ví dụ, nếu nhóm thiomethyl vòng chứa nguyên tử nitơ trong vòng được thế bằng nhóm hydroxy trên nguyên tử cacbon gần kề với nguyên tử nitơ, chất hồ biến sau có thể xuất hiện:



Nhóm C₃₋₁₀-xycloalkyl hoặc C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl có thể được liên kết thẳng hoặc vòng xoắn, ví dụ khi xyclohexan được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl oxetan, các cấu trúc sau đây có thể là:



Được đánh giá bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này khi danh sách của phần tử thế thay thế bao gồm các thành phần, vì yêu cầu hóa trị của chúng hoặc các lý do khác, không thể được sử dụng để thế nhóm cụ thể, danh sách được dự định để đọc với kiến thức của người có hiểu biết trung bình để chỉ bao gồm các thành phần của danh sách phù hợp trong khi thế nhóm cụ thể.

Hợp chất sử dụng trong sáng chế có thể ở dạng muối hoặc solvat được dụng. Thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến muối được điều chế từ bazơ hoặc axit không độc được dụng, bao gồm bazơ hoặc axit vô cơ và axit hoặc bazơ hữu cơ. Trong trường hợp hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều nhóm axit hoặc bazơ, sáng chế cũng bao gồm các muối chấp nhận được về mặt độc tố hoặc dược học tương đương, đặc biệt là muối được dụng của chúng. Do đó, hợp chất theo sáng chế chứa nhóm axit có thể được sử dụng theo sáng chế, ví dụ, muối kim loại kiềm, muối kim loại kiềm thổ hoặc muối amoni. Các ví dụ rõ ràng hơn về muối này bao gồm muối natri, muối kali, muối canxi, muối magie hoặc muối với amoniac hoặc amin hữu cơ như, ví dụ, etylamin, etanolamin, trietanolamin hoặc axit amin. Hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều nhóm bazơ, tức là nhóm có thể được proton hóa, có thể được sử dụng theo sáng chế ở dạng muối cộng của chúng với axit vô cơ hoặc hữu cơ. Ví dụ về axit phù hợp bao gồm

hydro clorua, hydro bromua, axit phosphoric, axit sulfuric, axit nitric, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit naphtalendisulfonic, axit oxalic, axit axetic, axit tartaric, axit lactic, axit salixylic, axit benzoic, axit formic, axit propionic, axit pivalic, axit diethylaxetic, axit malonic, axit suxinic, axit pimelic, axit fumaric, axit maleic, axit malic, axit sulfaminic, axit phenylpropionic, axit gluconic, axit ascorbic, axit isonicotinic, axit xitric, axit adipic, và các axit khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nếu hợp chất theo sáng chế đồng thời chứa nhóm có tính axit và bazơ trong phân tử, sáng chế cũng bao gồm, ngoài dạng muối được đề cập, muối nội hoặc betain (ion lưỡng tính). Muối tương ứng có thể được thu bằng các phương pháp thông thường đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này như, ví dụ, bằng cách cho tiếp xúc với axit hoặc bazơ hữu cơ hoặc vô cơ trong dung môi hoặc tác nhân phân tán, hoặc bằng trao đổi anion hoặc trao đổi cation với muối khác. Sáng chế cũng bao gồm toàn bộ muối của hợp chất theo sáng chế, do khả năng tương thích sinh lý học thấp, không phù hợp để sử dụng trực tiếp trong dược nhưng có thể được sử dụng, ví dụ, như hợp chất trung gian trong phản ứng hóa học hoặc trong chế phẩm muối dược dụng.

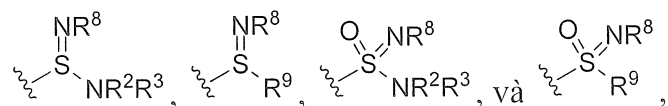
Tùy thuộc vào mẫu thể, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng đồng phân lập thể có thể hoạt động như ảnh và hình phản chiếu (chất đồng phân đối ảnh), hoặc không hoạt động như ảnh và hình phản chiếu (chất đồng phân không đối quang). Sáng chế đề xuất cả đến chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang và hỗn hợp tương ứng của chúng. Tương tự chất đồng phân không đối quang, dạng raxemic có thể được tách thành thành phần đồng nhất đồng phân lập thể trong phương pháp đã biết.

Phạm vi của sáng chế bao gồm các hợp chất chỉ được chuyển hóa thành các hợp chất có hoạt tính thực tế có công thức (I) và (II) một khi ở trong cơ thể (gọi là tiền thuốc).

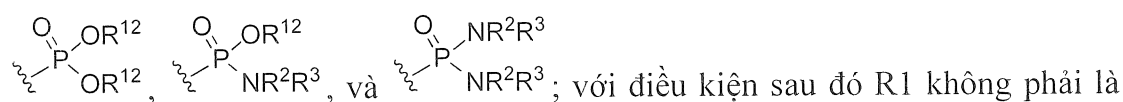
Sáng chế đề cập đặc biệt là đến các phương án sau:

Phương án được ưu tiên đặc biệt theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được định nghĩa ở trên hoặc có công thức (II) như được định nghĩa ở dưới, trong đó

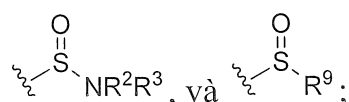
X được chọn từ nhóm gồm



và/hoặc từ nhóm gồm



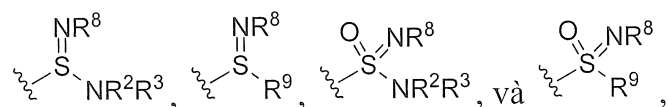
hydro (H); và/hoặc từ nhóm gồm



và trong đó $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^{5'}, \text{R}^{6'}, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}, n, x$ và y có ý nghĩa như được định nghĩa trong bất kỳ phương án nào được mô tả ở đây.

Phương án được ưu tiên hơn theo sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được định nghĩa ở trên hoặc có công thức (II) như được định nghĩa bên dưới, trong đó

X được chọn từ nhóm gồm



và trong đó $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^{5'}, \text{R}^{6'}, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}, n, x$ và y có ý nghĩa như được định nghĩa trong bất kỳ phương án nào được mô tả ở đây.

Phương án được ưu tiên đặc biệt hơn nữa đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được định nghĩa ở trên, trong đó

R^4 được chọn từ C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -axyl, C_{3-8} -xycloalkyl và C_{3-8} -heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, axyl, alkenyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng 1 đến

5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, -CN, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl;

R⁵ và R⁶ và R^{5'} và R^{6'} độc lập được chọn từ H và C₁₋₃-alkyl;

hoặc R⁵ và R⁶ và R^{5'} và R^{6'} độc lập khi cùng với cacbon mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, OH, oxo, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃;

hoặc R⁵ và R^{5'} và R⁶ và R^{6'} độc lập khi cùng với 2 nguyên tử cacbon kề cận mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, OH, oxo, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃;

R⁷ được chọn từ aryl có 6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃ và được thế bằng aryl có 6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹²; SO_y-C₁₋₆-alkyl, SO_y-halo-C₁₋₆-alkyl, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²;

và trong đó phần tử thế còn lại có ý nghĩa như được định nghĩa trong bất kỳ phương án nào được mô tả ở đây.

Theo phương án cũng được ưu tiên, trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới R⁴ được chọn từ C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-axyl, C₃₋₈-xycloalkyl và C₃₋₈-heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, axyl, alkenyl, xycloalkyl và

heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, -CN, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl.

Theo phương án được ưu tiên hơn, trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới R⁴ được chọn từ C₁₋₃-alkyl và halo-C₁₋₃-alkyl.

Theo phương án thậm chí được ưu tiên hơn nữa, trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới R⁴ được chọn từ Me (-CH₃).

Theo phương án được ưu tiên thay thế, trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới R⁵ và R⁶ và R^{5'} và R^{6'} độc lập được chọn từ H, halogen, C₁₋₆-alkyl, NH₂, NHC₁₋₆-alkyl, N(C₁₋₆-alkyl)₂, C₀₋₆-alkylen-C(=O)NH₂;

hoặc R⁵ và R⁶ và R^{5'} và R^{6'} độc lập khi cùng với cacbon mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -NO₂, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, SO₂-C₁₋₃-alkyl, CO₂H;

hoặc R⁵ và R^{5'} và R⁶ và R^{6'} độc lập khi cùng với 2 nguyên tử cacbon liên kề mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -NO₂, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, SO₂-C₁₋₃-alkyl, CO₂H.

Theo phương án được ưu tiên hơn, trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới R⁵ và R⁶ và R^{5'} và R^{6'} độc lập được chọn từ H, C₁₋₃-alkyl và halo-C₁₋₃-alkyl.

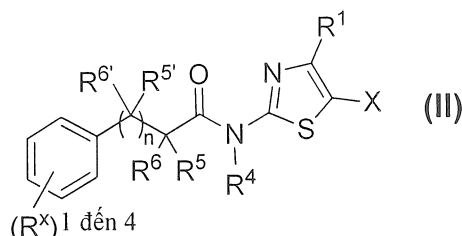
Theo phương án thậm chí được ưu tiên hơn nữa trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới R⁵ và R⁶ và R^{5'} và R^{6'} là hydro.

Theo phương án được ưu tiên thay thế khác, trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới R^7 được chọn từ aryl có 6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, -CN, -NO₂, OH, C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl, O-C₃₋₆-xycloalkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl, O-C₃₋₆-heteroxycloalkyl, SO_y-C₁₋₆-alkyl, CO₂H, C(=O)O-C₁₋₆-alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 10 cạnh, O-(aryl có 6 đến 10 cạnh) và O-(heteroaryl có 5 hoặc 10 cạnh), trong đó alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹²; SO_y-C₁₋₆-alkyl, SO_y-halo-C₁₋₆-alkyl, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹².

Theo phương án được ưu tiên hơn trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới R^7 được chọn từ aryl có 6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃ và được thế bằng aryl có 6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹²; SO_y-C₁₋₆-alkyl, SO_y-halo-C₁₋₆-alkyl, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹².

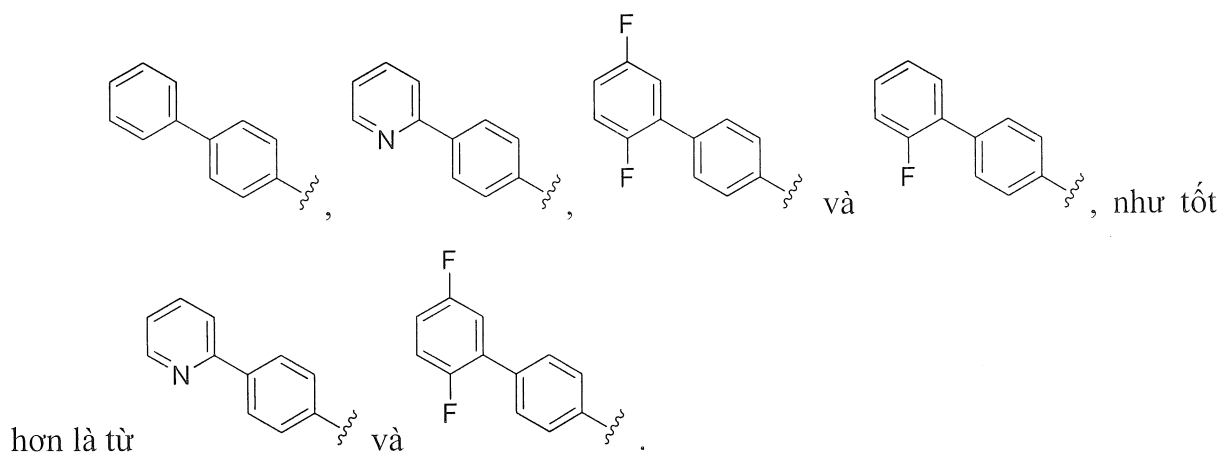
Theo phương án thậm chí được ưu tiên hơn nữa trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới R^7 được chọn từ aryl có 6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃ và được thế bằng aryl có 6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, OH, Me (-CH₃), OMe (-O-CH₃), CHF₂, CF₃, OCHF₂, OCF₃.

Đặc biệt được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) như được định nghĩa trong một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên, trong đó R^7 là phenyl, được thể tùy ý bằng 1 đến 4 phần tử thế (R^x), độc lập có ý nghĩa như được định nghĩa trong bất kỳ phương án nào được mô tả ở đây trong phần tử thế có thể tồn tại của R^7 và được biểu diễn bằng công thức (II)

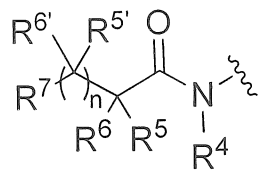


Theo phương án thậm chí được ưu tiên hơn nữa trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới R^7 được chọn từ phenyl, được thể tùy ý bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, OH, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 và được thể bằng aryl có 6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl được thể tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ F, Cl, OH, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 .

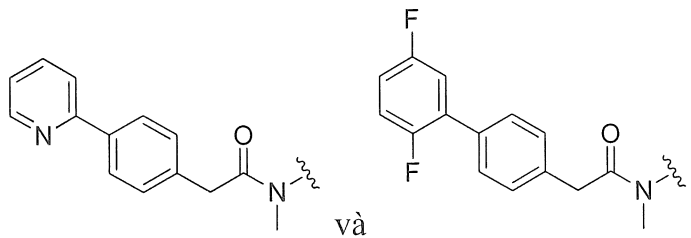
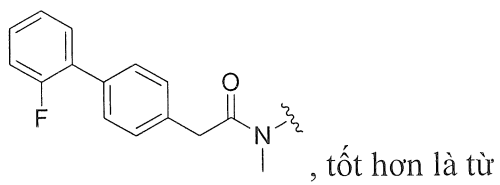
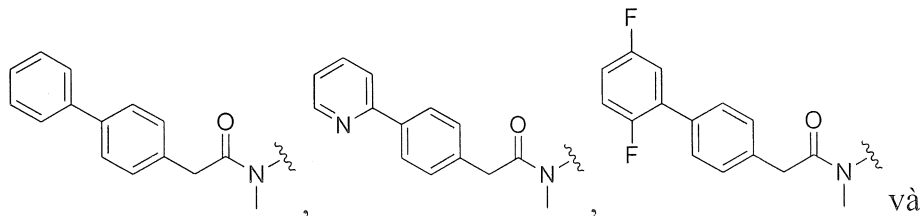
Theo phương án thậm chí được ưu tiên hơn nữa trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới R^7 được chọn từ nhóm gồm



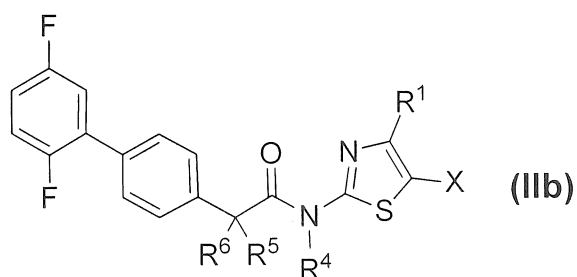
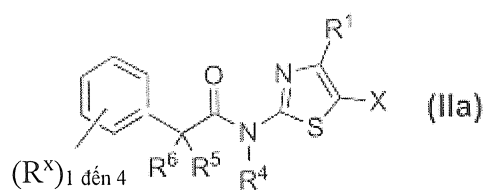
Theo phương án được ưu tiên thay thế khác trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới trong công thức (I) nhóm

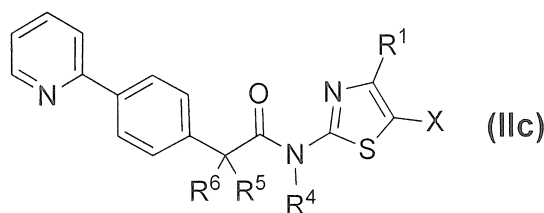


được chọn từ nhóm gồm



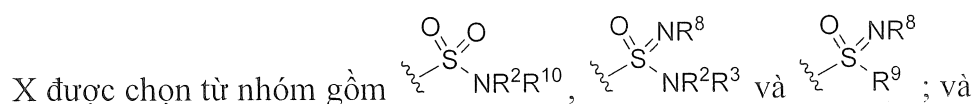
Hợp chất được ưu tiên theo sáng chế cũng được biểu diễn bằng các công thức (IIa), (IIb) và (IIc) sau:





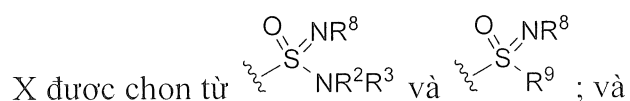
trong đó phần tử thể còn lại có định nghĩa như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây và trong đó R^x là 1 đến 4 phần tử thể (R^x), độc lập có ý nghĩa như được định nghĩa trong bất kỳ phương án nào được mô tả ở đây trong phần tử thể có thể tồn tại của R^7 , tốt hơn là 1 đến 4 phần tử thể R^x độc lập được chọn từ H, F, Cl, OH, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 và OCF_3 .

Theo phương án được ưu tiên thay thế khác trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới trong công thức (I) hoặc (II) nhóm



R^1 độc lập được chọn từ C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl và xyclopropyl, tốt hơn nữa là R^1 là Me ($-\text{CH}_3$).

Theo phương án được ưu tiên thay thế khác trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới trong công thức (I) hoặc (II) nhóm



R^1 độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, halo- C_{3-6} -xycloalkyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alkyl, $-\text{O}$ -halo- C_{1-6} -alkyl và $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -alkyl.

Theo phương án được ưu tiên thay thế khác trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới R^2 và R^3 độc lập được chọn từ H, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -alkyl, $-\text{O}$ -flo- C_{1-3} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl và C_{3-6} -heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ F, Cl, OH, oxo, Me ($-\text{CH}_3$), CHF_2 và CF_3 ;

hoặc R^2 và R^3 khi cùng với nito mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 5 đến 6 cạnh bao gồm nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm một nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm F, Cl, OH, oxo, Me ($-\text{CH}_3$), CHF_2 và CF_3 ;

R^8 được chọn từ H, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, OH, C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, flo- C_{1-3} -alkyl và O-flo- C_{1-3} -alkyl,

R^9 được chọn từ C_{1-3} -alkyl, t-butyl, flo- C_{1-3} -alkyl, xyclopropyl, flo- C_{1-3} -alkyl-xyclopropyl, $-\text{C}_{3-10}$ -heteroxycloalkyl;

R^{10} được chọn từ $-\text{CN}$, OH, và $-\text{NO}_2$; và

R^{12} độc lập được chọn từ H, Me ($-\text{CH}_3$) và Et ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Ngoài ra, theo một phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở trên hoặc ở dưới, phần tử thế có thể là độc lập hoặc trong tổ hợp bất kỳ với mỗi phần tử thế khác có ý nghĩa như sau:

R^2 và R^3 độc lập có thể được chọn từ H, Me ($-\text{CH}_3$), Et ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ và $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$.

R^2 và R^3 có thể là H.

R^8 có thể được chọn từ H, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, OH, C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, flo- C_{1-3} -alkyl và O-flo- C_{1-3} -alkyl.

R^8 có thể được chọn từ H, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, OH, Me ($-\text{CH}_3$), Et ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$) và OEt ($-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

R^8 có thể được chọn từ H và CN.

R^9 có thể được chọn từ C_{1-3} -alkyl, flo- C_{1-3} -alkyl, xyclopropyl và $-\text{C}_{3-10}$ -heteroxycloalkyl.

R^9 có thể được chọn từ Me ($-\text{CH}_3$), Et ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , xyclopropyl và oxetan.

R^9 có thể là Me ($-\text{CH}_3$) hoặc cyclopropyl.

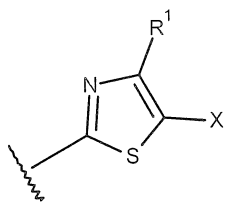
R^9 có thể là Me ($-\text{CH}_3$).

R^{10} có thể được chọn từ $-\text{CN}$, OH , và $-\text{NO}_2$.

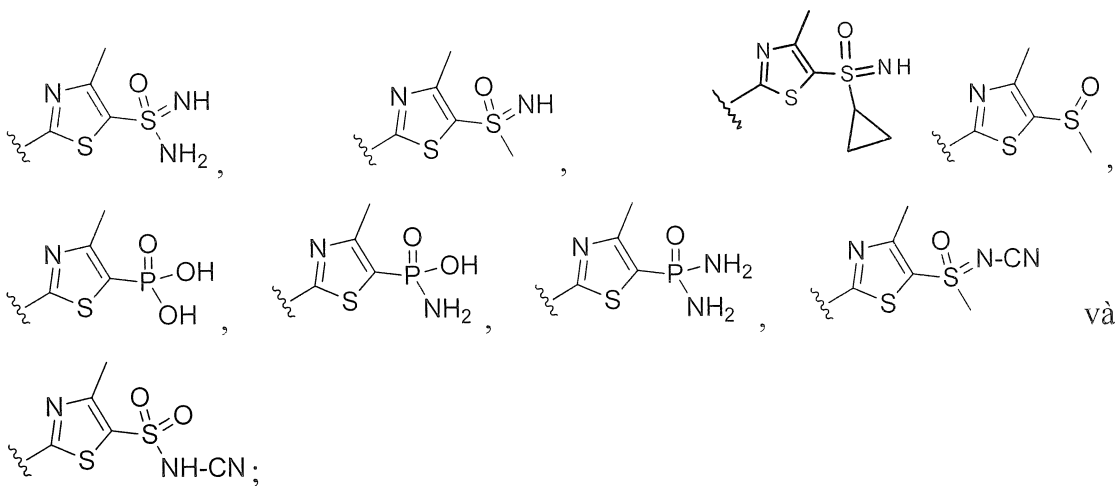
R^{10} có thể $-\text{CN}$.

R^{12} độc lập có thể chọn từ H, Me ($-\text{CH}_3$) và Et ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$);

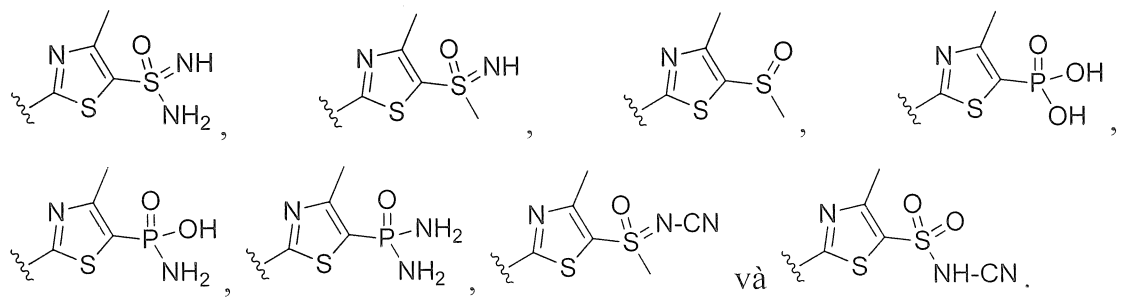
Theo phương án được ưu tiên thay thế khác trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới trong công thức (I) hoặc (II) theo sáng chế nhóm



được chọn từ

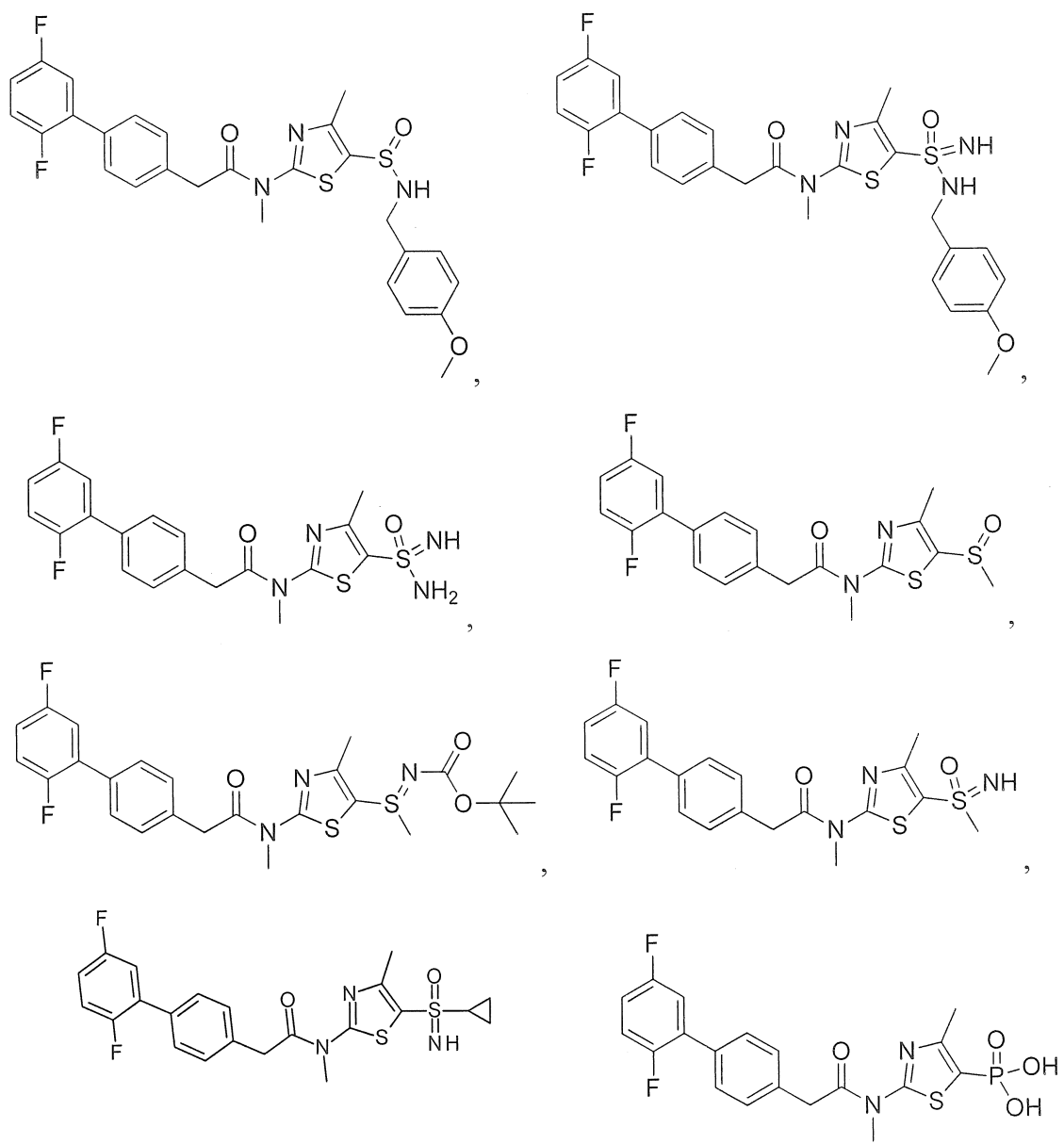


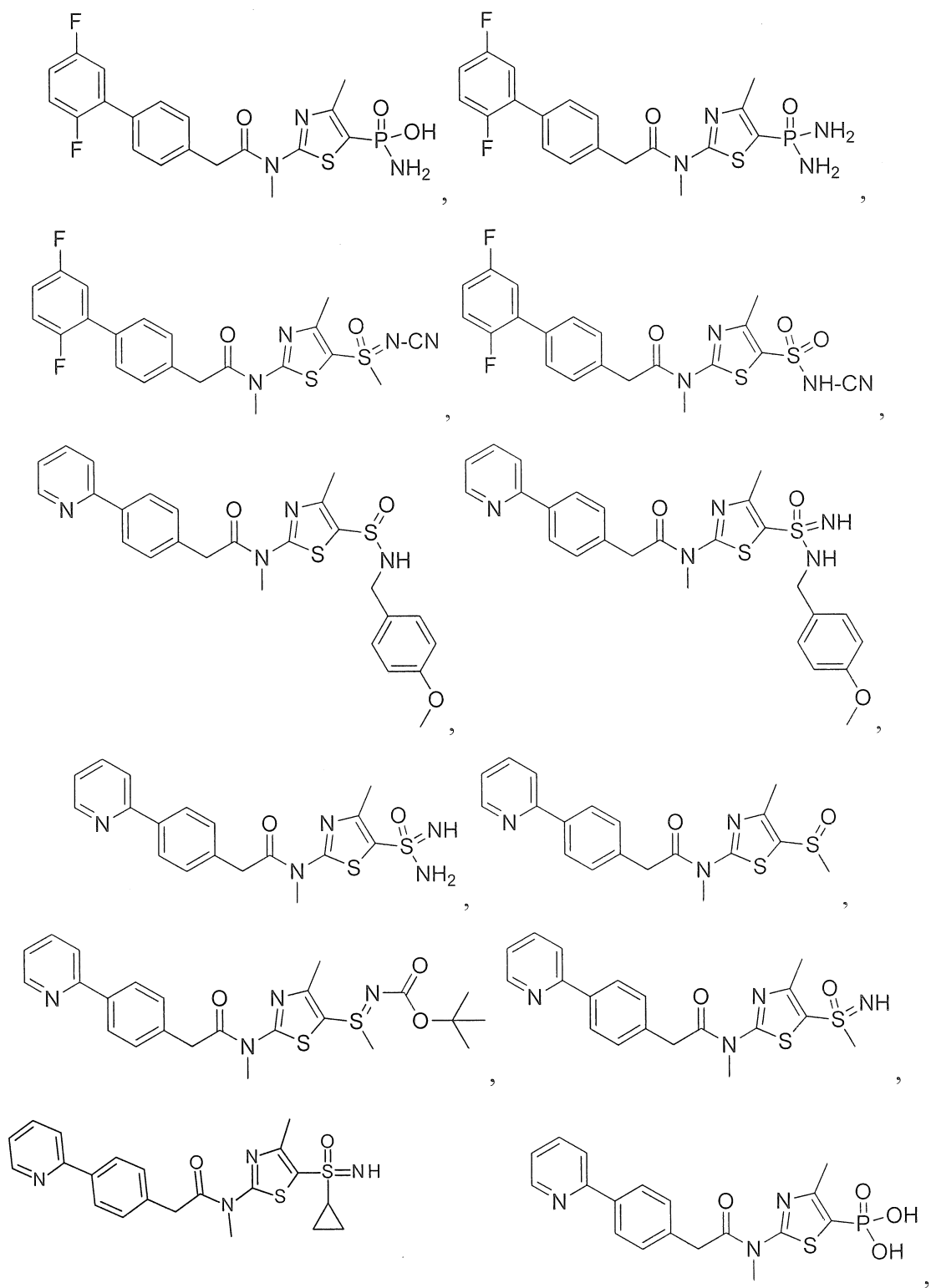
tốt hơn là nhóm này được chọn từ

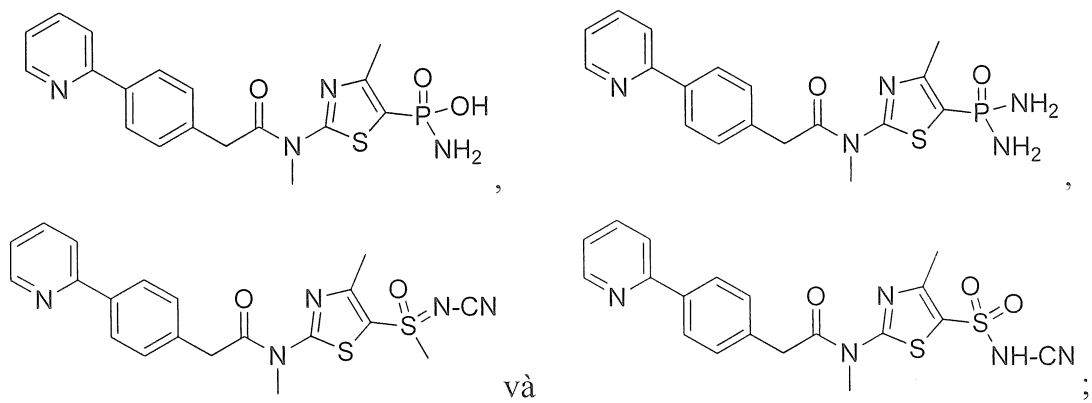


Theo phương án được ưu tiên thay thế khác trong tổ hợp với một phương án bất kỳ trong số các phương án ở trên hoặc dưới n được chọn từ 0 và 1, tốt hơn là n là 0.

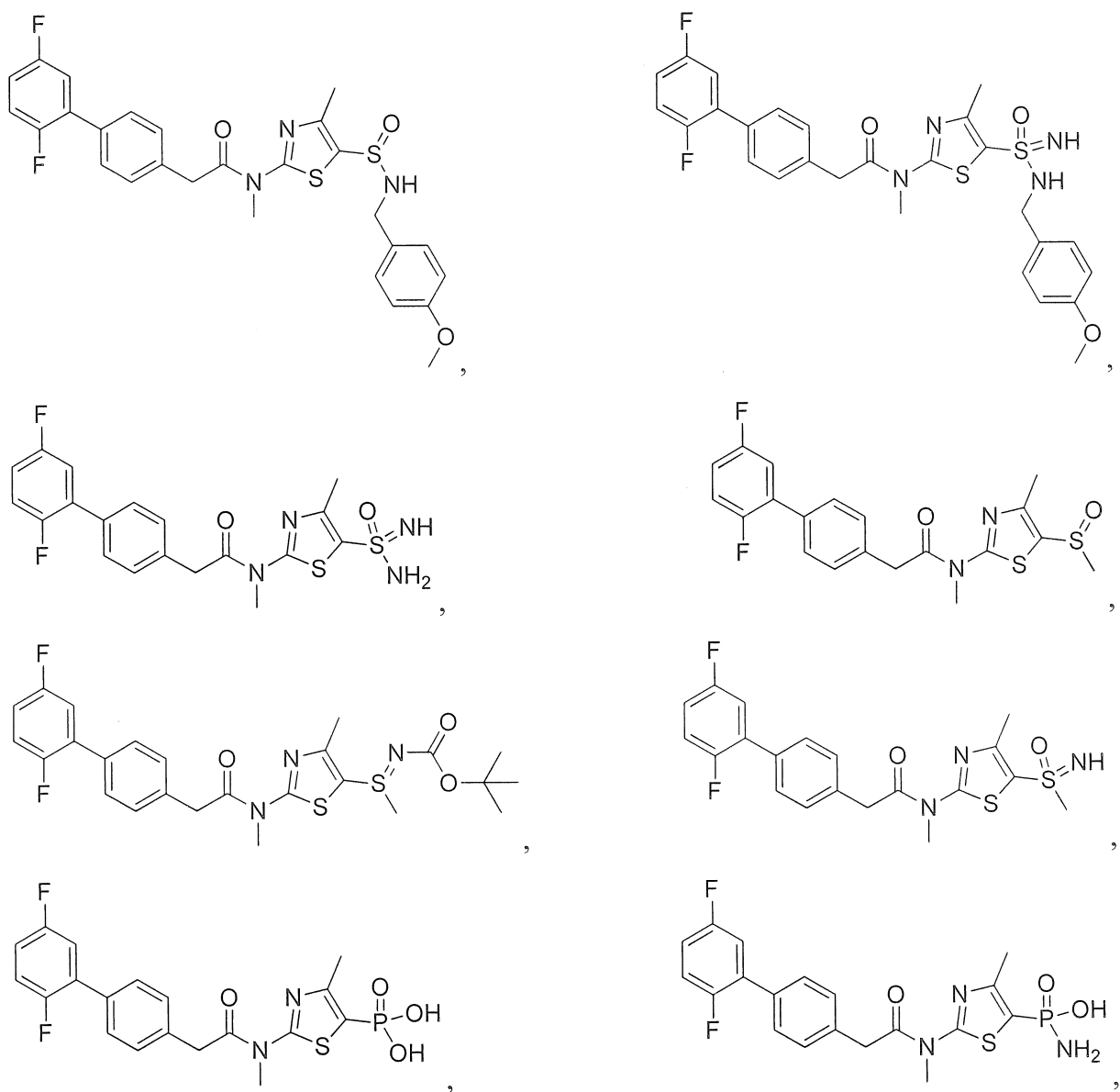
Hợp chất được ưu tiên đặc biệt theo sáng chế được biểu diễn bởi các công thức sau:

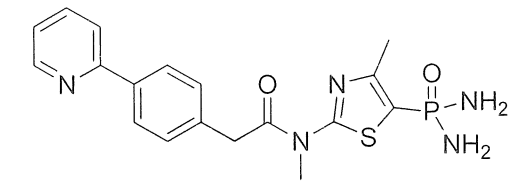
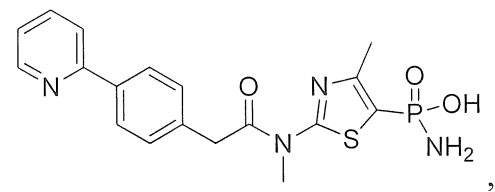
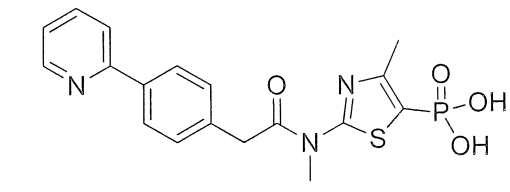
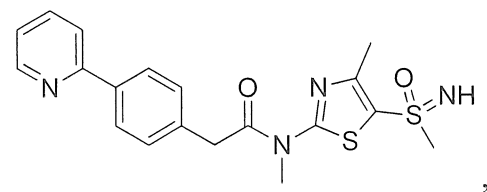
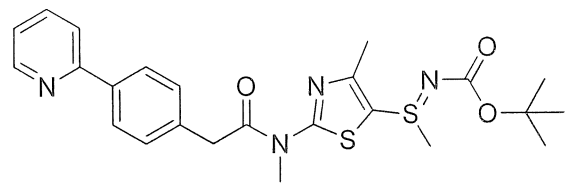
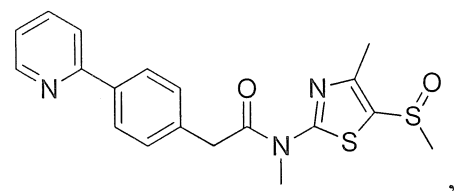
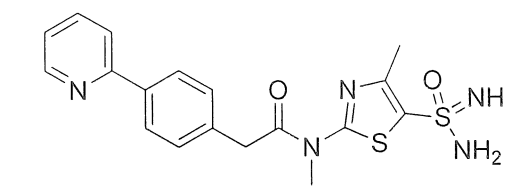
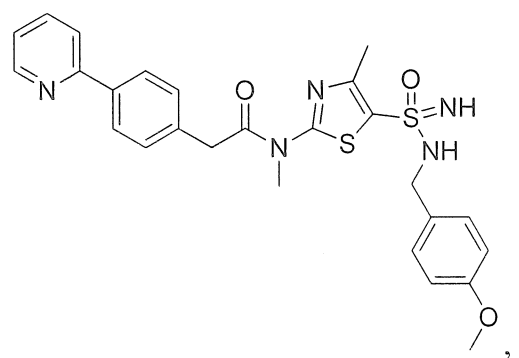
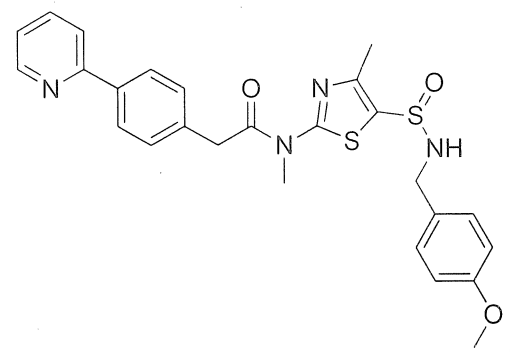
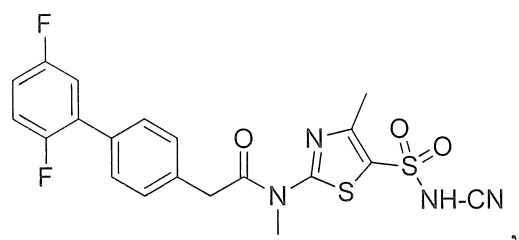
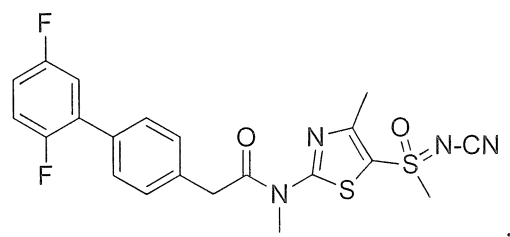
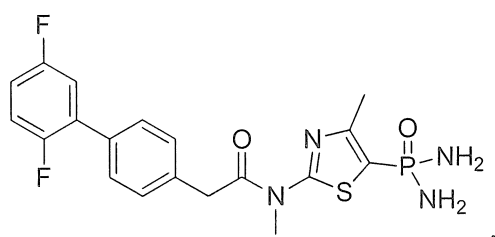


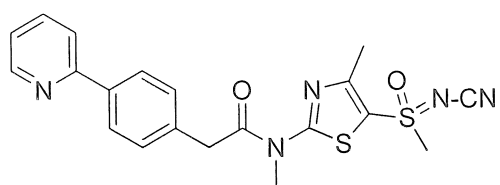




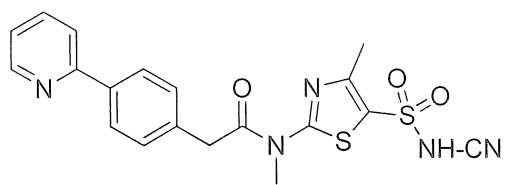
Với các hợp chất được ưu tiên sau:





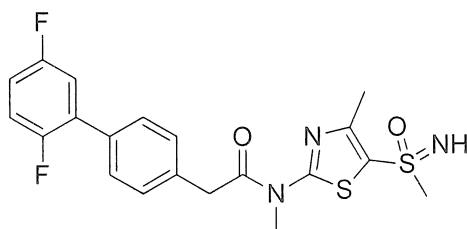


và

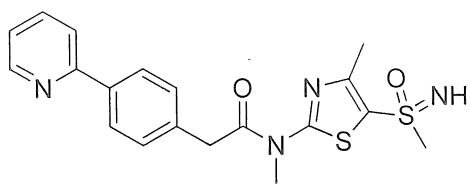
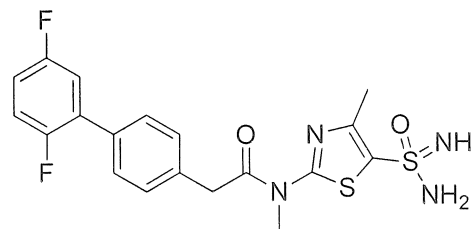


; với hợp

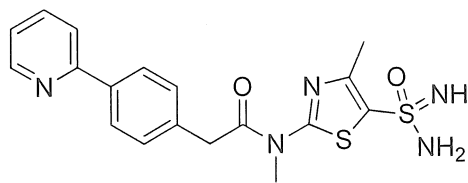
chất được ưu tiên hơn nữa như sau:



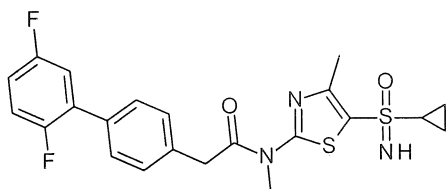
,



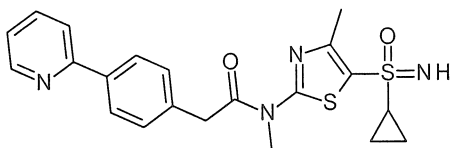
,



,

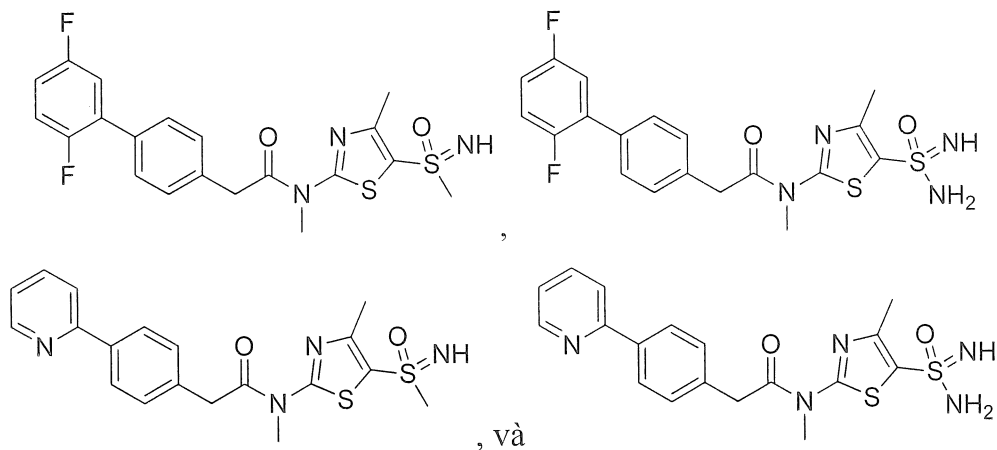


và



;

Và các hợp nhất được ưu tiên nhất như sau:



Một khía cạnh khác theo sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở trên trong việc sử dụng làm thuốc.

Đặc biệt, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc nhiễm virus.

Đặc biệt hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn, liên quan đến việc nhiễm virus gây ra bởi virus herpes, như đặc biệt là bởi virus Herpes-simplex.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả trong để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thoái hóa thần kinh gây ra bởi virus, như đặc biệt là bệnh Alzheimer.

Theo một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả trong để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm Herpes, đặc biệt là nhiễm Herpes-simplex ở bệnh nhân biểu hiện Herpes môi, Herpes sinh dục và viêm giác mạc liên quan đến Herpes, bệnh Alzheimer, viêm não, viêm phổi, viêm gan; ở bệnh nhân có hệ miễn dịch bị ức chế, như bệnh nhân nhiễm AIDS, bệnh nhân ung thư, bệnh nhân suy giảm miễn dịch di truyền, bệnh nhân được cấy ghép; ở trẻ em mới sinh và trẻ nữ nhi; ở bệnh nhân dương tính với Herpes, đặc biệt là bệnh nhân dương tính với Herpes-simplex, để ức chế sự tái phát (điều trị ngăn chặn); bệnh nhân, đặc biệt là ở bệnh nhân dương tính với Herpes, đặc biệt là bệnh nhân dương tính với Herpes-simplex, mà có khả năng kháng lại điều trị kháng virus nucleosit như acyclovir, penciclovir, famciclovir, ganaciclovir, valaciclovir.

Theo một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả, được đặc trưng bởi giá trị IC_{50} (HSV-1/Vero) trong thử nghiệm chọn lọc hoạt tính in vitro HSV-

lên tế bào Vero như được mô tả trong các ví dụ theo sáng chế, tốt hơn là IC_{50} thấp hơn 100 μM , tốt hơn nữa là IC_{50} thấp hơn 10 μM và tốt nhất là IC_{50} thấp hơn 1 μM .

Theo một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả, được đặc trưng bởi giá trị ED_{50} trong mẫu động vật in vivo như được mô tả trong các ví dụ theo sáng chế, tốt hơn là ED_{50} nhỏ hơn 10 mg/kg trong HSV-1, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5 mg/kg trong HSV-1, và tốt nhất là nhỏ hơn 2 mg/kg trong HSV-1.

Theo một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến hợp chất được mô tả, được đặc trưng bằng cách không thể hiện hoặc thể hiện việc ức chế cacbon anhydrasa giảm, việc ức chế cacbon anhydrasa I và/hoặc cacbon anhydrasa II đặc biệt này. Theo sáng chế không ức chế hoặc ức chế giảm cacbon anhydrasa được định nghĩa đặc biệt bằng giá trị IC_{50} (nồng độ ức chế) trong thử nghiệm hoạt tính cacbon anhydrasa II theo R. Iyer et al. *J. Biomol. Screen.* 2006, 11:782 và/hoặc trong thử nghiệm hoạt tính cacbon anhydrasa I theo A. R. Katritzky et al. *J. Med. Chem.* 1987, 30:2058 là $IC_{50} > 2,0 \mu M$, tốt hơn là $> 3,0 \mu M$, tốt hơn nữa là $> 5,0 \mu M$. Thậm chí tốt hơn nữa là, không ức chế hoặc ức chế giảm cacbon anhydrasa theo sáng chế được định nghĩa đặc biệt bằng các giá trị IC_{50} (nồng độ ức chế) trong thử nghiệm hoạt tính cacbon anhydrasa II ở người như được mô tả chi tiết trong các ví dụ theo sáng chế là $IC_{50} > 2,0 \mu M$, tốt hơn là $> 3,0 \mu M$, tốt hơn nữa là $> 5,0 \mu M$.

Hợp chất theo sáng chế được xem xét để sử dụng trong ngăn ngừa và điều trị các rối loạn và bệnh lần lượt ở người cũng như ở động vật.

Do đó, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất như được mô tả ở đây để bào chế thuốc.

Ngoài ra, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc nhiễm virus, như bệnh hoặc rối loạn, liên quan đến việc nhiễm virus nhiễm Herpes, đặc biệt là nhiễm Herpes-simplex cũng như phương pháp điều trị bệnh thoái hóa thần kinh do virus, như đặc biệt là bệnh Alzheimer, phương pháp này bao gồm việc sử dụng ở người hoặc động vật cần điều trị với lượng hiệu quả của hợp chất hoặc của chế phẩm bao gồm các hợp chất này như được mô tả ở đây.

Trong việc sử dụng thực tiễn, hợp chất được sử dụng theo sáng chế có thể được kết hợp làm thành phần hoạt chất trong hỗn hợp trộn kỹ với chất mang được theo các kỹ thuật tạo hợp chất thông thường. Chất mang có thể ở nhiều dạng phụ thuộc vào

dạng của chế phẩm mong muốn trong sử dụng, ví dụ, đường miệng hoặc ngoài ruột (bao gồm trong tĩnh mạch). Trong việc điều chế chế phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, bất kỳ môi trường được thông thường nào cũng có thể được sử dụng, như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương liệu, chất bảo quản, chất tạo màu và tương tự trong trường hợp điều chế chất lỏng qua đường miệng, như, ví dụ, hỗn dịch, rượu thuốc thơm ngọt và dung dịch; hoặc chất mang như tinh bột, đường, xenluloza vi tinh thể, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất bôi trơn, chất kết dính, chất phân rã và chất tương tự trong trường hợp điều chế chất rắn dùng qua đường miệng như, ví dụ, dạng bột, viên nang cứng và mềm và viên nén, với việc điều chế qua đường miệng chất rắn được ưu tiên hơn điều chế chất lỏng.

Vì tính chất dễ sử dụng của chúng, viên nén và viên nang là dạng đơn vị liều dùng qua miệng có lợi nhất, trong trường hợp chất mang được sử dụng một cách rõ ràng. Nếu mong muốn, viên nén có thể được phủ bằng kỹ thuật chứa nước hoặc không chứa nước chuẩn. Chế phẩm và dạng bào chế này nên chứa ít nhất 0,1 phần trăm hợp chất có hoạt tính. Phần trăm hợp chất có hoạt tính trong các chế phẩm này có thể, tất nhiên, được thay đổi và có thể thuận tiện nằm trong khoảng từ 2 phần trăm đến khoảng 60 phần trăm tính theo trọng lượng đơn vị. Lượng hợp chất có hoạt tính trong chế phẩm hữu ích để điều trị này là liều hiệu quả được thu. Hợp chất có hoạt tính cũng có thể được sử dụng trong mũi như, ví dụ, giọt lỏng hoặc xịt hoặc như nhỏ mắt.

Viên nén, viên tròn, viên nang, và tương tự cũng có thể chứa chất kết dính như gôm nhựa tragacan, acacia, tinh bột ngô hoặc gelatin; tá dược như dicanxi phosphat; chất gây rã như tinh bột ngô, tinh bột khoai, axit alginic; chất bôi trơn như magie stearat; và chất tạo ngọt như sucroza, lactoza hoặc sacarin. Khi dạng đơn vị liều là viên nang, nó có thể chứa, ngoài nguyên liệu thuộc loại nêu trên, chất mang lỏng như dầu béo.

Các nguyên liệu khác có thể có mặt như lớp phủ hoặc để thay đổi dạng vật lý của đơn vị liều. Trong ví dụ, viên nén có thể được phủ bằng senlac, đường hoặc cả hai. Xi rô hoặc rượu thuốc thơm ngọt có thể chứa, ngoài thành phần hoạt chất, sucroza như chất tạo ngọt, metyl và propylparaben như chất bảo quản, chất nhuộm và tạo hương vị như hương anh đào hoặc cam.

Hợp chất được sử dụng theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ngoài ruột. Dung dịch hoặc hỗn dịch của các hợp chất có hoạt tính này có thể được điều chế trong nước được trộn thích hợp với chất hoạt động bề mặt như hydroxy-propylxenluloza. Chất phân tán cũng có thể được điều chế trong glyxerol, polyetylen glycol lỏng và hỗn hợp của nó trong dầu. Trong điều kiện bảo quản và sử dụng thông thường, các dạng bào chế này chứa chất bảo quản để ngăn chặn sự phát triển của vi sinh vật.

Các dạng dược phẩm phù hợp trong việc sử dụng có thể tiêm được bao gồm dung dịch nước vô trùng hoặc chất phân tán và bột vô trùng trong các chế phẩm chế ngay lúc dùng của dung dịch tiêm được vô trùng hoặc chất phân tán. Trong toàn bộ trường hợp, dạng phải vô trùng và phải lỏng đến mức dễ dàng tồn tại có thể tiêm được. Nó phải ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản và phải được bảo quản chống lại hoạt động làm hỏng của vi sinh vật như vi khuẩn và nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol và polyetylen glycol lỏng), hỗn hợp thích hợp của nó, và dầu thực vật.

Bất kỳ con đường sử dụng nào thích hợp có thể được sử dụng để cung cấp cho động vật có vú, đặc biệt là người, với lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, đường miệng, trực tràng, tại chỗ, ngoài ruột (bao gồm trong tĩnh mạch), mắt, phổi, mũi, và tương tự có thể được sử dụng. Dạng liều bao gồm viên nén,片片 thuốc hình thoi, chất phân tán, hỗn dịch, dung dịch, viên nang, kem, thuốc bôi dẽo, sol khí, và tương tự. Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng hoặc như nhỏ mắt, tốt hơn nữa là hợp chất theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng.

Liều hiệu quả của thành phần hoạt chất được sử dụng có thể thay đổi phụ thuộc vào hợp chất đặc biệt được sử dụng, cách thức sử dụng, điều kiện được điều trị và tính nghiêm trọng của tình trạng được điều trị. Liều này có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể có trong tổ hợp với thành phần hoạt chất, đặc biệt là với một hoặc nhiều thành phần hoạt chất thể hiện tác dụng hiệu quả trong điều trị các rối loạn hoặc bệnh bất kỳ như được mô tả ở đây. Hợp chất thật sự đặc biệt theo sáng chế có trong chế phẩm trong tổ hợp với ít nhất một chất hoạt chất có hiệu quả trong điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc nhiễm virus (hợp chất có hoạt

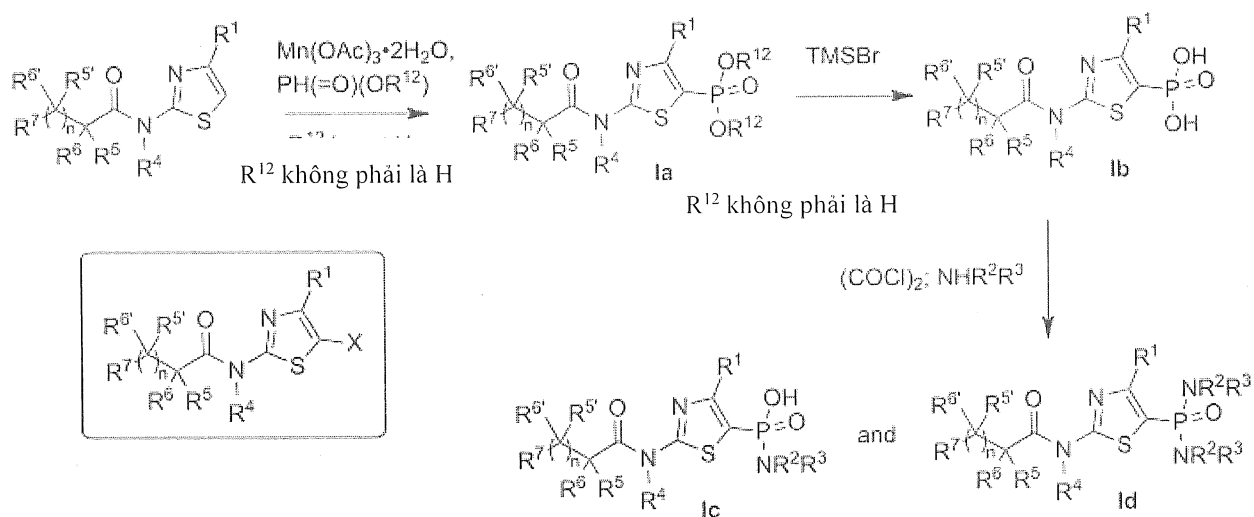
chất kháng virus), tốt hơn là bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc nhiễm virus gây ra bởi virus Herpes, như đặc biệt là bằng virus Herpes-simplex, do đó, được gọi là liệu pháp kết hợp. Ít nhất một chất hoạt chất có hiệu quả trong điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc nhiễm virus (hợp chất có hoạt chất kháng virus) tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm thuốc nucleosit như axyclovir, valacyclovir, penciclovir, ganxyclovir, famxyclovir và trifluridin, cũng như hợp chất như foscarnet và cidofovir.

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất như được mô tả ở đây và ít nhất một chất mang và/hoặc tá dược được dùng và/hoặc ít nhất một chất hoạt chất có hiệu quả để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc nhiễm virus (hợp chất có hoạt chất kháng virus).

Mô tả chi tiết sáng chế

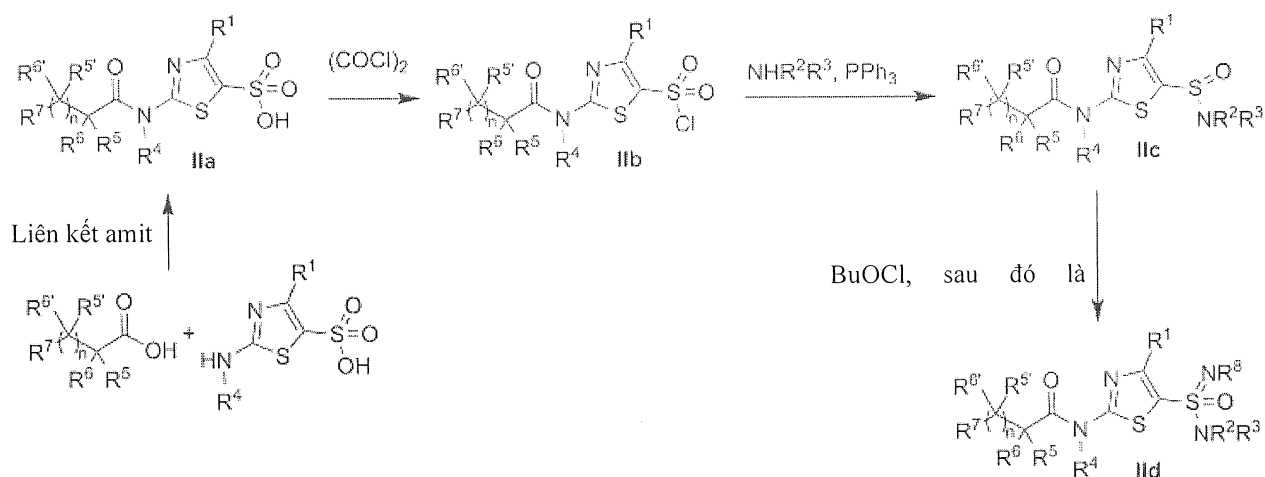
Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng tổ hợp của phương pháp đã biết trong lĩnh vực này bao gồm quy trình được mô tả trong sơ đồ I đến III bên dưới.

Sự tổng hợp của khối hợp nhất axit $R^7(CR^{5'}R^{6'})_nCR^5R^6COOH$ có thể được sản xuất như được mô tả trong tài liệu WO2001/47904 và được liên kết với khối hợp nhất thiazol thích hợp. Để lắp đặt dialkyl phosphonat Ia, thiazol không được thế tại vị trí số 5 ($X = H$) có thể được xử lý bằng $Mn(OAc)_3 \cdot 2 H_2O$ và dialkyl phosphit. Dialkyl phosphonat Ia có thể được xà phòng hóa bằng cách sử dụng ví dụ TMSBr để thu được axit phosphonic Ib như được mô tả trong sơ đồ I. Việc điều chế phosphonamid có thể được hoàn thành bằng cách xử lý axit phosphonic Ib bằng oxalyl clorua và sau đó bằng lượng amoniac thích hợp (R^2 và $R^3 = H$), amin bậc nhất và bậc hai. Sau khi tách sắc ký, hợp chất đích Ic và Id có thể được tách. Việc đưa sulfonamid được thế thích hợp vào ($X = SO_2NR^2R^{10}$) có thể được thu bằng cách alkyl hóa sulfonamid bậc nhất đã biết ($X = SO_2NH_2$) với halogenua- R^{10} (ví dụ bromoxyan) hoặc cho phản ứng hợp chất trung gian axit sulfonic clorua đã biết ($X = SO_2Cl$) với amin thích hợp (ví dụ NH_2OH , NH_2CN).



Sơ đồ I

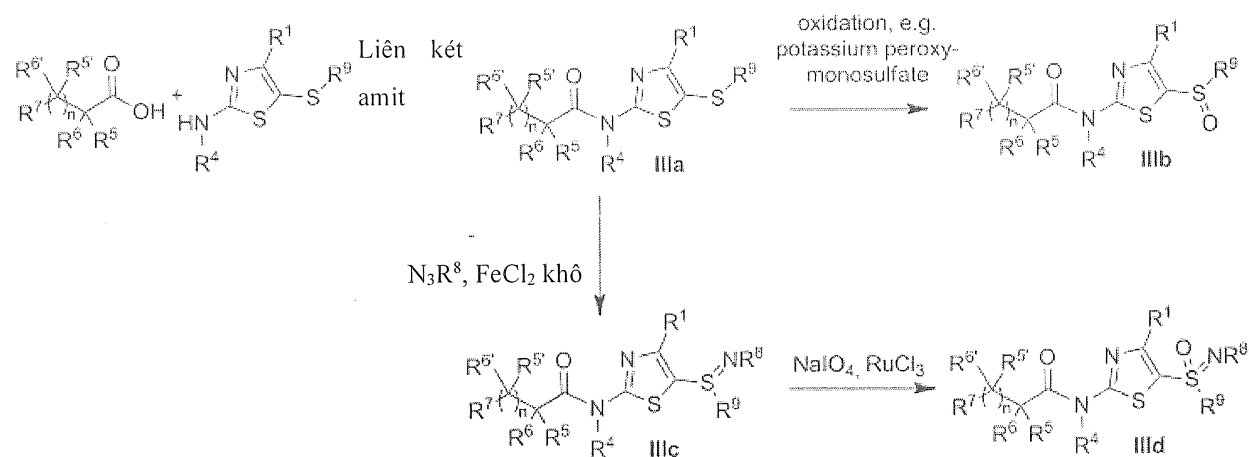
Việc liên kết khối hợp nhất axit $R^7(CR^5R^6)_nCR^5R^6COOH$ với thiazol được thể bởi axit 5-sulfonic có thể thu được hợp chất trung gian IIa (sơ đồ II), có thể được chuyển hóa thành sulfonyl clorua IIa bằng cách xử lý với oxalyl clorua. Việc phản ứng của hợp chất trung gian này với NHR^2R^3 và triphenylphosphin thu được hợp chất đích IIc, cuối cùng có thể được oxy hóa ví dụ bằng *tert*-butylhypo clorit với sự có mặt của NH_2R^8 để tạo ra hợp chất đích IId. Một con đường thay thế hướng về dẫn xuất IId bằng cách sử dụng sulfonmit sẵn có được mô tả bằng Y. Chen et al. (RSC Advances 2015, 5, 4171) thông qua việc thế ái nhân sulfonimidoyl clorua được tạo thành ở vị trí với amin khác. Đường bổ sung trong dẫn xuất IId được mô tả trong Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 9399 và ChemMedChem 2013, 8, 1067.



Sơ đồ II

Việc liên kết khối hợp nhất axit $R^7(CR^5R^6)_nCR^5R^6COOH$ với thiazol được thể bởi 5-alkylthio có thể tạo ra hợp chất trung gian IIIa (sơ đồ III), có thể được oxy hóa

đến dẫn xuất alkylsulfinyl IIIb. Tương tự, việc oxy hóa hợp chất trung gian IIIa bằng dẫn xuất azido N_3R^8 và $FeCl_2$ có thể thu được dẫn xuất sulfinimidoyl IIIc, có thể được oxy hóa thêm, ví dụ bằng $NaIO_4/RuCl_3$ để thu được dẫn xuất sulfonimidoyl IIId. Trong trường hợp R^8 là gốc xyano, đường thay thế như được mô tả bởi S. J. Park et al. (ChemMedChem 2013, 8, 217) cũng có thể được sử dụng (H_2NCN , $PhI(OAc)_2$, sau đó mCPBA).



Sơ đồ III

Trong toàn bộ trường hợp R^2, R^3 hoặc R^8 có thể làm nhóm bảo vệ và có thể khử bảo vệ giống như được mô tả trong ví dụ Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (ISBN: 978-1-118-05748-3).

Trong các sơ đồ phản ứng, phần tử thể còn lại có thể có ý nghĩa như được định nghĩa trong sáng chế.

Các chữ viết tắt

HPMC	hydroxypropylmetylxenluloza
DMF	dimetylformamit
DCM	diclometan
THF	tetrahydrofuran
PE	petroleum ehe
DMSO	dimetylsulfoxit
HATU	1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat
rt	nhiệt độ trong phòng
TFA	axit trifloaxetic

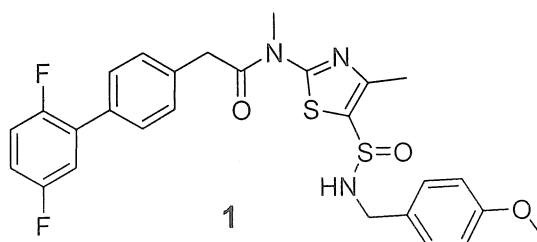
TMS trimethylsilyl

EDC•HCl 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride

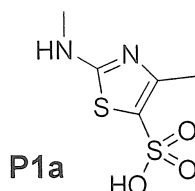
TBDMSCl tert-butyldimethylsilyl chloride

Phần thử nghiệm

Ví dụ 1: 2-(2',5'-difluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-(5-(N-(4-methoxybenzyl)sulfinamoyl)-4-methylthiazol-2-yl)-N-methylacetamide

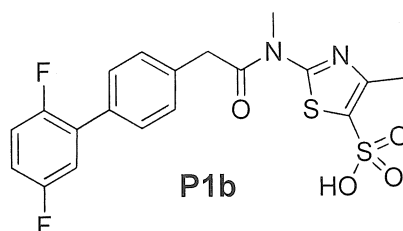


Bước 1: Axit 4-metyl-2-metyl-amino-thiazol-5-sulfonic (P1a)



Metyl-(4-metyl-thiazol-2-yl)-amin (3,84 g, 30 mmol) được bổ sung vào axit closulfonic (6,0 mL, 90 mmol) trong môi trường đá lạnh. Hỗn hợp được khuấy qua đêm, đổ vào đá lạnh, được làm trung hòa bằng NaOH 6N và làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được chiết bằng EtOH nóng và phần chiết thu được được cô đến khô để thu được hợp chất trung gian P1a (2,73 g, 44%).

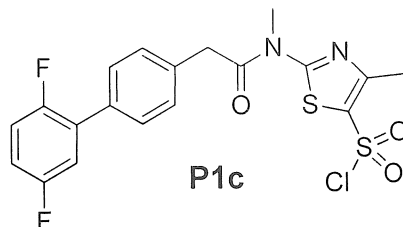
Bước 2: Axit 2-(2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-metylaxetamido)-4-metylthiazol-5-sulfonic (P1b)



Dung dịch chứa axit sulfonic P1a (2,73 g, 13 mmol) và N-metylmorpholin (3,3 mL, 30 mmol) trong DMF (5 mL) được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch rất lạnh chứa axit 2-(2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)axetic (2,48 g, 10 mmol; WO 2003/000259), EDC•HCl (2,11 g, 11 mmol) và HOBt (1,49 g, 11 mmol) trong DMF (7 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được đặt tới nhiệt độ trong phòng, khuấy qua

đêm và đổ vào Et₂O. Phần kết tủa được ly tâm và được rửa bằng Et₂O, được pha loãng bằng một ít THF và để lạnh qua đêm. Phần kết tủa P1b được ly tâm và được sử dụng không tinh chế thêm.

Bước 3: 2-(2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metylaxetamido)-4-metylthiazol-5-sulfonyl clorua (P1c)

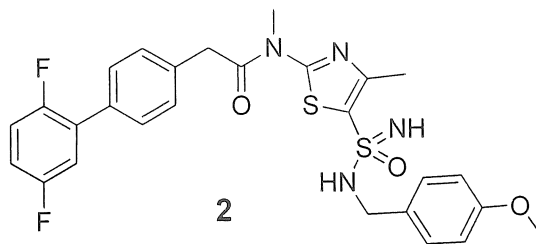


Huyền phù chứa axit sulfonic P1b (374 mg, 854 μ mol) trong THF khô (5 mL) được khuấy trên rây phân tử trong 1 giờ, sau đó rây phân tử được lấy ra và dung dịch được làm lạnh xuống -20°C . Sau đó oxalyl clorua (220 μ L, 2,56 mmol) và 2 giọt DMF được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó oxalyl clorua thêm vào (220 μ L, 2,56 mmol) và 1 giọt DMF được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ 60°C trong 2 giờ, cô, hòa tan EtOAc và được rửa bằng dung dịch nước KH₂PO₄ (1M) và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi để thu được hợp chất trung gian P1c (167 mg, 43%).

Bước 4: 2-(2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-(5-(*N*-(4-metoxibenzyl)sulfinamoyl)-4-metylthiazol-2-yl)-*N*-metylaxetamit (1)

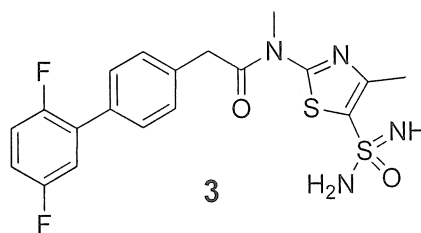
Dung dịch chứa sulfonyl clorua P1c (167 mg, 366 μ mol) trong DCM (2,5 mL) được làm lạnh xuống -20°C , sau đó NEt₃ (102 μ L, 732 μ mol) và dung dịch được làm lạnh chứa PPh₃ (86 mg, 329 μ mol) và *p*-metoxybenzyl amin (72 μ L, 549 μ mol) trong DCM (0,8 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút tại nhiệt độ 0°C và 1 giờ tại nhiệt độ trong phòng và sau đó được pha loãng bằng PE (40 mL). Phần kết tủa được hòa tan trong DCM (2 mL) và được kết tủa lại từ Et₂O (25 mL). Lớp nổi bề mặt được cô đến khô và phần cặn được sử dụng không tinh chế thêm. MS được phát hiện là: 542,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 2: 2-[4-(2,5-diflophenyl)phenyl]-*N*-[5-[(4-metoxibenzyl)amino]sulfonimidoyl]-4-metyl-thiazol-2-yl]-*N*-metyl-axetamit



Dung dịch chứa hợp chất 1 (khoảng 90 μmol) trong THF khô (1,5 mL) được làm lạnh xuống -20°C . Sau đó *tert*-butylhypo clorit trong THF khô (100 μL) được bổ sung và dung dịch được khuấy trong 30 phút tại nhiệt độ 0°C , được dừng bằng NH_3 (0,5M trong THF; 810 μL , 405 μmol), khuấy trong 1 giờ tại nhiệt độ 0°C và được kết tủa từ PE (30ml). Sản phẩm thô 2 được sử dụng không tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

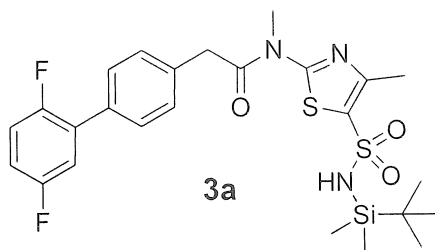
Ví dụ 3: 2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metyl-*N*-(4-metyl-5-sulfamimidoylthiazol-2-yl)axetamit



Bổ sung dung dịch chứa cer(IV) amoni nitrat (110 mg, 200 μmol) trong nước (100 μL) vào dung dịch chứa *p*-metoxybenzylsulfonimidamit 2 (khoảng 40 μmol) trong MeCN (0,5 mL) và dung dịch được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 10 min. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết lại bằng MeCN. Các lớp hữu cơ được kết hợp được pha loãng bằng nước vào hỗn hợp chứa MeCN/ H_2O = 7:1 và được tinh chế bằng HPLC để thu được phân tử đích 3. ^1H -NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) δ : 7,58-7,54 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,17-7,06 (m, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). MS được phát hiện là: 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ngoài ra, hợp chất của ví dụ 3 có thể được điều chế như sau:

Bước 1: *N*-(5-(*N*-(*tert*-Butyldimetylsilyl)sulfamoyl)-4-metylthiazol-2-yl)-2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metylaxetamit (3a)

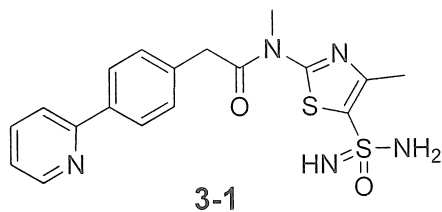


Bổ sung NaH (1,14 mmol, 46 mg; 60% huyền phù trong dầu khoáng) vào dung dịch chứa 2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metyl-*N*-(4-metyl-5-sulfamoylthiazol-2-yl)axetamit (250 mg, 572 μ mol; được điều chế như được mô tả trong tài liệu WO2001/47904) trong DMF (3 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ tại nhiệt độ trong phòng. Sau khi bổ sung TEA (2,86 mmol, 399 μ L), hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ -20°C và dung dịch được làm lạnh (-20°C) chứa TBDMSCl (2,86 mmol, 429 mg) trong THF khô (1 mL) được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 60 giờ tại nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đổ vào nước và được chiết hai lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được kết hợp được rửa 2 lần bằng nước, 2 lần bằng NaHCO₃ chứa nước bão hòa, 1 lần bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đến khi khô. Hợp chất trung gian thô 3a được sử dụng trong bước tiếp theo không có bước tinh chế thêm.

Bước 2: 2-(2',5'-diflo-biphenyl-4-yl)-*N*-[5-sulfinimidamido-4-metyl-thiazol-2-yl]-*N*-metyl axetamit (ví dụ 3)

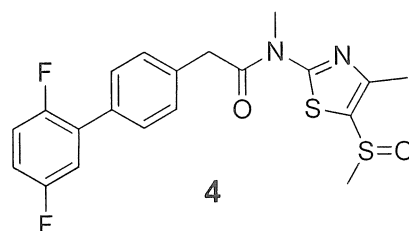
Bổ sung TEA (1,43 mmol, 200 μ L) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3a (ca. 286 μ mol) trong DCM (3 mL) và hỗn hợp được làm lạnh xuống -20°C . Sau đó dung dịch đã được làm lạnh (-20°C) chứa triphenylphosphindichlorua (572 μ mol, 191 mg) trong DCM (600 μ L) được bổ sung. Tiếp tục khuấy trong 2,5 giờ tại nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được đổ vào hỗn hợp chứa 25% NH₃ (bão hòa) và THF (1:2, v/v, 30 mL) trong điều kiện được làm lạnh bằng đá. Pha hữu cơ được tách và được pha loãng bằng EtOAc. Pha nước được chiết bằng EtOAc và pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước, 2 lần bằng KHSO₄ 1M, 1 lần bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đến khi khô. Sản phẩm thô được hòa tan trong DCM (1 mL) và được kết tủa bằng PE. Phần kết tủa thu được được hòa tan trong DCM (1 mL) và được kết tủa bằng Et₂O để thu được phân tử đích 3 (79 mg, 50% trên các bước).

Ví dụ 3-1: *N*-Metyl-*N*-(4-metyl-5-sulfamimidoylthiazol-2-yl)-2-(4-(pyridin-2-yl)phenyl)axetamit

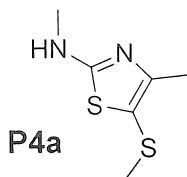


Ví dụ 3-1 được điều chế theo quy trình được sử dụng để tổng hợp ví dụ 3 bằng cách sử dụng axit (4-pyridin-2-yl-phenyl)axetic. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) δ : 8,68-8,67 (s, 1H), 8,06-8,04 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 3H), 7,67-7,46 (m, 4H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). MS được phát hiện là: 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 201,5 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

Ví dụ 4: 2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metyl-*N*-(4-metyl-5-(metylsulfinyl)thiazol-2-yl)axetamit



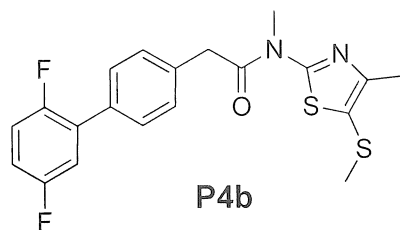
Bước 1: *N*,4-Dimetyl-5-(metylthio)thiazol-2-amin (P4a)



Bổ sung từ từ trong môi trường đá lạnh dung dịch chứa NaSMe (1,74 g, 24,9 mmol) trong MeOH (15 mL) vào dung dịch chứa 5-bromo-*N*,4-dimetylthiazol-2-amin (2,06 g, 9,95 mmol) trong MeOH (20 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C và khuấy trong 2 giờ, được làm bay hơi và được tạo huyền phù trong MeCN. Sau khi ly tâm, lớp nổi bề mặt được tách và được làm bay hơi. Phần rắn thu được được tạo huyền phù bằng Et_2O và được ly tâm để thu được hợp chất trung gian P4a.

Ngoài ra, hợp chất có thể được điều chế bằng cách sử dụng NaS-Z, trong đó Z thuộc về nhóm chứa C_{1-3} -alkyl, *t*-butyl, flo- C_{1-3} -alkyl, xyclopropyl, flo- C_{1-3} -alkyl-xyclopropyl, $-\text{C}_{3-10}$ -heteroxycloalkyl.

Bước 2: 2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metyl-*N*-(4-metyl-5-(metylthio)thiazol-2-yl)axetamit (P4b)

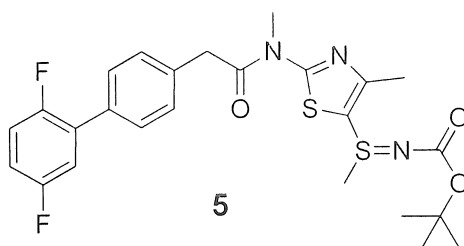


Dung dịch chứa amin P4a (994 mg; 5,71 mmol) và DIPEA (1,89 mL, 11,4 mmol) trong DMF (3 mL) được làm lạnh xuống -20°C , sau đó dung dịch được làm lạnh chứa axit 2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)axetic (1,56 g, 6,28 mmol; WO 2003/000259) và HATU (2,39 g, 6,28 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ trong phòng qua đêm, đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc (2x). Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối (2x) và dung dịch đã bão hòa chứa NaHCO_3 , được làm khô trên Na_2SO_4 , được làm bay hơi và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (PE/DCM = 1:0 đối với 1:1) để thu được hợp chất trung gian P4b (625 mg, 27%).

Bước 3: 2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metyl-*N*-(4-metyl-5-(metylsulfinyl)thiazol-2-yl)axetamit (4)

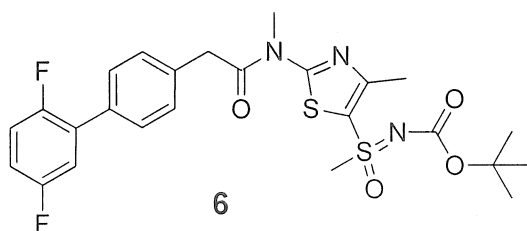
Dung dịch chứa hợp chất trung gian P4b (1,4 g, 3,46 mmol) trong MeOH (35 mL) được làm lạnh xuống 0°C , sau đó kali peroxymonosulfat (1,09 g, 1,77 mmol) trong nước (18 mL) được bổ sung và dung dịch được khuấy trong 20 min tại nhiệt độ 0°C , được dừng bằng dung dịch bão hòa $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ và được chiết bằng EtOAc (2x). Lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước (2x) và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được làm bay hơi và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (PE/DCM/MeOH = 1:0:0 đối với 1:1:0 đối với 0:19:1) để thu được hợp chất đích 4 (419 mg, 29%). ^1H -NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 7,57-7,53 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,17-6,98 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS được phát hiện là: 421,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 841,5 $[\text{2M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 5: 2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metyl-*N*-(4-metyl-5-(*S*-metyl-*N*-((1,1-dimetyloxy)cacbonyl)sulfinimidoyl)thiazol-2-yl)axetamit



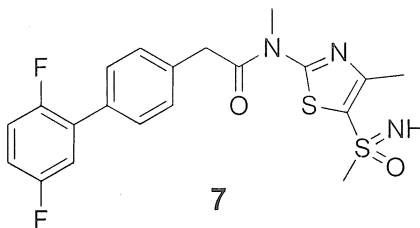
Dung dịch chứa hợp chất P4b (197 mg, 390 μmol) và *tert*-butyl azidoformat (277 mg, 1,95 mmol) trong DCM khô, được loại khí (1,5 mL) được làm lạnh xuống -20°C trong argon. Sau đó FeCl_2 khan (49 mg, 390 μmol) được bổ sung và dung dịch được đặt tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2x). Lóp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi để thu được hợp chất đích 5. MS được phát hiện là: 520,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 6: 2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metyl-*N*-(4-metyl-5-(*S*-metyl-*N*-((1,1-dimetyloxy)cacbonyl)sulfonimidoyl)thiazol-2-yl)axetamit



Bổ sung dung dịch chứa NaIO_4 (206 mg, 963 μmol) trong nước (3 mL) và ruteni(III) clorua hydrat trong nước (330 μL) vào dung dịch chứa hợp chất 5 (100 mg, 193 μmol) trong THF (10 mL). Sau 5 phút, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và EtOAc và được chiết bằng EtOAc (3x). Lóp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được làm bay hơi và được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất đích 6.

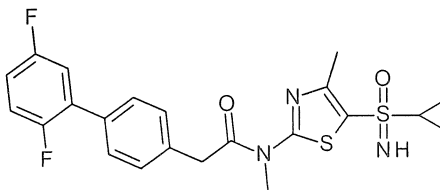
Ví dụ 7: 2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metyl-*N*-(4-metyl-5-(*S*-metylsulfonimidoyl)thiazol-2-yl)axetamit



Bổ sung 50% TFA chứa nước vào dung dịch chứa hợp chất 6 trong DCM được tại nhiệt độ -20°C và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ tại nhiệt độ trong phòng, được làm bay hơi và được làm khô lạnh từ *tert*-BuOH/ H_2O (4:1) để thu được hợp chất đích 7. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,56-7,53 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,18-6,95 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). MS được phát hiện là: 436,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

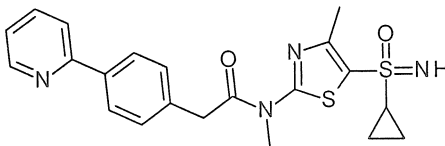
Ví dụ 7a: N-[5-(xyclopropylsulfonimidoyl)-4-metyl-thiazol-2-yl]-2-[4-(2,5-diflophenyl)phenyl]-N-metyl-axetamit

Theo phương pháp tương tự, hợp chất ví dụ 7a có thể được điều chế, bằng cách sử dụng NaS-Z, với Z là xyclopropyl:



7a.

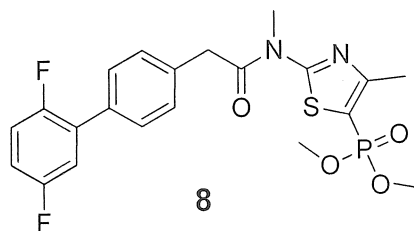
Ví dụ 7b: N-[5-(Xyclopropylsulfonimidoyl)-4-metyl-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridyl)phenyl]axetamit



7b

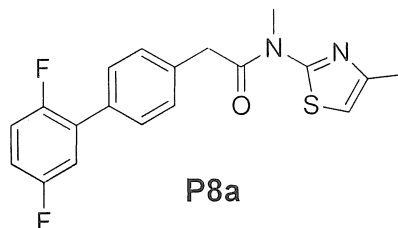
Ví dụ 7b có thể được điều chế giống như ví dụ 7a được mô tả bằng cách sử dụng khối hợp nhất thích hợp.

Ví dụ 8: Dimetyl (2-(2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-metylaxetamido)-4-metylthiazol-5-yl)phosphonat



8

Bước 1: 2-(2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-N-metyl-N-(4-metylthiazol-2-yl)axetamit (P8a)



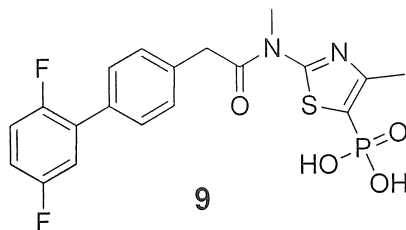
P8a

Dung dịch chứa axit 2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)axetic (648 mg, 2,61 mmol; WO 2003/000259), EDC·HCl (510 mg, 2,61 mmol) và HOBt (320 mg, 2,37 mmol) trong DMF (1,6 mL) được làm lạnh xuống 0°C, sau đó dung dịch được làm lạnh chứa *N*,4-dimetylthiazol-2-amin (304 mg, 2,37 mmol) và *N*-metylmorpholin (235 µL, 2,61 mmol) trong DMF (1,6 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được đạt tới nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm, đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc (3x). Lóp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng dung dịch đã bão hòa chứa NaHCO₃ và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi để thu được hợp chất trung gian P8a (677 mg, 72%).

Bước 2: Dimetyl (2-(2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metylxetamido)-4-metylthiazol-5-yl)phosphonat (8)

Bổ sung Mn(OAc)₃·2 H₂O (1,49 g, 5,55 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian P8a (670 mg, 1,85 mmol) trong axit axetic băng (25 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C. Sau đó dimetyl phosphit (327 µL, 2,78 mmol) được bổ sung. Sau 1,5 giờ, Mn(OAc)₃·2 H₂O (0,75 g) thêm vào và dimetyl phosphit (218 µL) được bổ sung. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp được làm mát, đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc (2x). Lóp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước, dung dịch đã bão hòa chứa NaHCO₃ (2x) và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được làm bay hơi và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (DCM/MeOH = 1:0 đối với 25:1) để thu được hợp chất đích 8 (539 mg). MS được phát hiện là: 467,4 [M+H]⁺, 933,6 [2M+H]⁺.

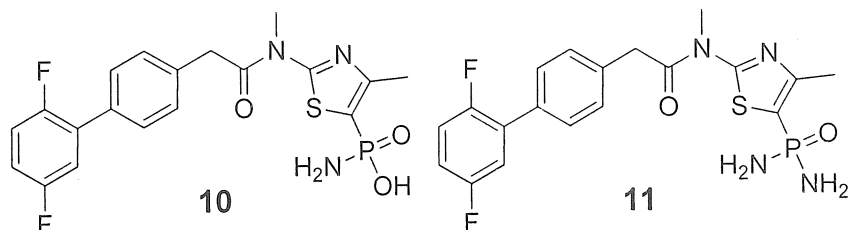
Ví dụ 9: Axit (2-(2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metylxetamido)-4-metylthiazol-5-yl)phosphonic



Este 8 (539 mg) được hòa tan trong MeCN và được làm lạnh xuống nhiệt độ – 20°C, sau đó TMSBr (1,5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ trong phòng qua đêm. TMSBr thêm vào (1,5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ 45°C trong 2 giờ, đổ vào đá lạnh EtOH, được làm bay hơi và được làm tái bay hơi liên tiếp bằng EtOH, *tert*-BuOH và Et₂O. Việc làm khô lạnh từ *tert*-BuOH thu

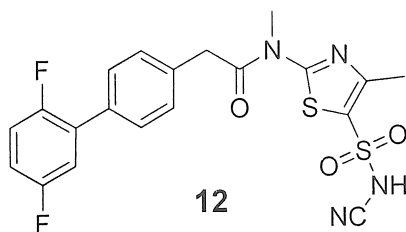
được hợp chất đích thô 9 (620 mg). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{THF-d}_8/\text{CD}_3\text{OD}$, 250 MHz) δ : 7,53-7,49 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,22-7,00 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,47 (d, 3H). MS được phát hiện là: 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 877,4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 10 và ví dụ 11: Axit *P*-(2-(2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metylaxetamido)-4-metylthiazol-5-yl)phosphonamidic (10) và *N*-(5-(diaminophosphoryl)-4-metylthiazol-2-yl)-2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metylaxetamit



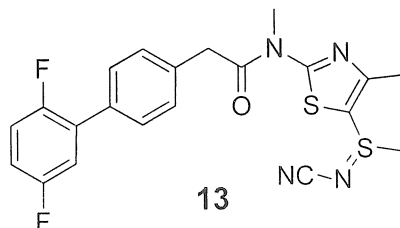
Dung dịch chứa hợp chất 9 (240 mg, 548 μmol) trong THF khô (8 mL) được làm lạnh xuống 0°C , sau đó oxalyl clorua (71 μL , 822 μmol) và 1 giọt DMF được bổ sung, khuấy tại nhiệt độ 0°C trong 30 phút và sau đó 2 giờ tại nhiệt độ trong phòng. Sau đó oxalyl clorua thêm vào (71 μL , 822 μmol) và 2 giọt DMF được bổ sung, được làm bay hơi và hai lần được làm tái bay hơi bằng THF. Phần rắn còn lại được hòa tan trong THF, được làm lạnh xuống nhiệt độ -20°C và được dừng bằng 12% NH_3 chứa nước. Sau 20 phút, EtOAc được bổ sung. Pha hữu cơ được làm trung hòa bằng HCl 6N và được chiết bằng EtOAc (2x). Lóp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được làm bay hơi và được tinh chế bằng HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} + 0,1\% \text{ TFA} = 1:0$ đối với 0:1) để thu được hỗn hợp chứa hợp chất đích 10 (17% bằng UV) và hợp chất đích 11 (82% bằng UV). Monoamit 10 MS được phát hiện là: 437,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 873,5 $[2\text{M}+\text{H}]^+$; diamit 11 MS được phát hiện là: 438,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 875,3 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 12: *N*-(5-(*N*-xyanosulfamoyl)-4-metylthiazol-2-yl)-2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metylaxetamit



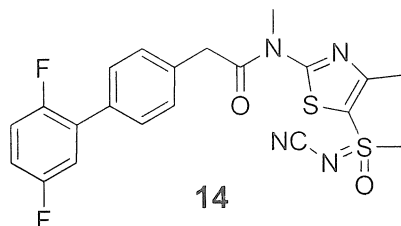
Dung dịch chứa 2-(2',5'-diflo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-metyl-*N*-(4-metyl-5-sulfamoylthiazol-2-yl)axetamit (200 mg, 458 μ mol; được điều chế như được mô tả trong tài liệu WO2001/47904) trong DMF khô (2 mL) được khuấy bằng NaH (916 μ mol, 37 mg 60% huyền phù trong dầu khoáng) trong 1 giờ tại nhiệt độ trong phòng. TEA được bổ sung (4,6 mmol, 641 μ L), và được làm lạnh xuống nhiệt độ -20°C . Trong điều kiện làm lạnh trong bể đá, bromoxyan (2,3 mmol, 242 mg) trong DMF khô (2 mL) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được đổ vào nước và được chiết hai lần bằng EtOAc. Pha hữu cơ được kết hợp được rửa 2 lần bằng KHSO_4 1M, NaHCO_3 bão hòa, nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm được hòa tan trong THF (2 mL) và được kết tủa bằng Et_2O (khoảng 20 mL) để tinh chế bằng HPLC để thu được phân tử đích 12 (38 mg, 18%). MS được phát hiện là: 463,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 925,4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 13: *N*-[5-(*N*-xyano-*S*-metyl-sulfinimidoyl)-4-metyl-thiazol-2-yl]-2-[4-(2,5-diflophenyl)phenyl]-*N*-metyl-axetamit



Hợp chất trung gian P4b (250 mg, 619 μ mol) và xyanamit (2 1,24 mmol, 52 mg) được hòa tan trong MeCN (3 mL) và được làm lạnh xuống nhiệt độ -20°C . Dung dịch đã được làm lạnh (-20°C) chứa $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (219 mg, 681 μ mol) trong MeCN (5 mL) được bổ sung. Dung dịch được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ tại nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm được kết tủa bằng Et_2O (khoảng 30 mL) và để tại nhiệt độ -20°C qua đêm. Phần kết tủa được thu gom bằng cách ly tâm và được rửa bằng Et_2O . Phần kết tủa bao gồm sản phẩm vào khoảng 85% tinh khiết. Phần kết tủa được tạo huyền phù trong MeCN (0,5 mL) và được thu gom bằng cách ly tâm 2 lần để thu được sản phẩm đích 13 (98 mg, 35%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 300 MHz) δ : 7,56 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,16-7,04 (m, 3H), 4,17 (s, 2H), 3,82-3,81 (m, 3H), 3,21 (m, 3H), 2,59-2,58 (m, 3H). MS được phát hiện là: 445,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 889,4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 14: *N*-[5-(*N*-xyano-*S*-metyl-sulfonimidoyl)-4-metyl-thiazol-2-yl]-2-[4-(2,5-diflophenyl)phenyl]-*N*-metyl-axetamit



Hợp chất của ví dụ 13 (18 mg, 40 μ mol) được hòa tan trong THF (1,5 mL). Dung dịch chứa NaIO₄ (48 mg, 224 μ mol) trong H₂O (800 μ L) và RuCl₃·H₂O (5,4 mg, 26 μ mol) trong H₂O (300 μ L) được bổ sung tại nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy mạnh. Sau 5 phút, 1 ml THF, 48 mg NaIO₄ được hòa tan lại trong 800 μ L H₂O và 5,4 mg RuCl₃ x H₂O được hòa tan trong 300 μ L H₂O được bổ sung. Phản ứng được dừng sau 15 phút (bằng cách đổ trong nước/EtOAc. Sản phẩm được chiết 2 lần bằng EE, pha hữu cơ được rửa bằng nước (2x), NaCl bão hòa, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô đến khi khô. Sản phẩm được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế. Hiệu suất của hợp chất 14 là 12 mg (26 μ mol; 65%). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7,57-7,54 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,14-7,01 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,77 (m, 3H), 3,40 (m, 3H), 2,66 (m, 3H). MS được phát hiện là 461,2 [M+H]⁺, 921,4 [2M+H]⁺.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thử nghiệm sinh học

Hợp chất có công thức chung (I) và công thức (II) theo sáng chế thể hiện phổ đáng ngạc nhiên không nhìn thấy được của hoạt động. Chúng không chỉ thể hiện hoạt tính kháng virus đặc biệt chống lại nhóm Herpes viridae, cụ thể là chống lại virus Herpes (HSV) mà còn cải thiện độ hòa tan và hoạt tính cacbon anhydraza được giảm. Các đặc tính hợp chất này dẫn tới profil dược động học được cải thiện và do đó, hoạt tính kháng virus mạnh in vivo. Do đó chúng phù hợp trong điều trị và ngăn ngừa rối loạn do virus đặc biệt là virus Herpes, đặc biệt là rối loạn do virus Herpes-simplex.

Hợp chất có công thức chung (I) và công thức (II) theo sáng chế thể hiện hoạt tính cacbon anhydraza giảm đáng ngạc nhiên không đoán trước được.

Do đó, hợp chất không thể hiện hoặc thể hiện ít nhất hoạt tính sai đích giảm, đặc biệt là không có hoặc tác dụng phụ giảm do hoạt tính cacbon anhydraza như tăng

sản đường niệu hoặc hoạt tính được lý lợi tiểu (G. Durand-Cavagna et al. *Fund. Appl. Toxicol.* 1992, 18:137).

Độ tan tăng lên cải thiện chế phẩm dạng bào chế của hợp chất, cải thiện đặc tính ADME và đặc biệt là chế phẩm dạng bào chế sử dụng trong ứng dụng trong tĩnh mạch.

Độ tan trong nước (PBS, độ pH = 7,4) được xác định tại Eurofins, Cerep, Panlabs theo C. A. Lipinski et al. *Adv. Drug Del. Rev.* 1997, 46:3.

Hoạt tính in-vitro

Virut và tế bào:

HSV (HSV-1 Walki, HSV-1F, HSV-2 MS, cách ly lâm sàng HSV và chủng kháng HSV) được nuôi cấy trên tế bào vero (ATCC CCL-81) trong các điều kiện sau đây: Các tế bào được phát triển trong môi trường M199 (5% huyết thanh thai bò, glutamin 2 mM, 100 IU/mL penixillin, 100 µg/mL streptomycin) trong các chai nuôi cấy tế bào tại nhiệt độ 37°C và 5% CO₂. Tế bào được tách ra hai lần mỗi tuần (1:4). Trong quá trình lây nhiễm, môi trường được loại bỏ, tế bào được rửa bằng dung dịch Hank, được tách ra bằng cách sử dụng 0,05% trypsin, 0,02% EDTA và được ủ tại mật độ là 4×10^5 tế bào/mL trong các điều kiện nêu trên trong 24 giờ. Môi trường được loại bỏ và dung dịch virut được bổ sung tại m.o.i bằng <0,05 ở thể tích 2 mL mỗi bề mặt 175 cm². Tế bào bị nhiễm được ủ tại nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ trong 1 giờ và sau đó môi trường được tạo thành đến thể tích là 50 mL mỗi chai 175 cm². 3 ngày sau khi nhiễm, môi trường cho thấy dấu hiệu rõ ràng đối với tác dụng gây bệnh tế bào. Virut được giải phóng bằng cách đóng băng (-80°C) và làm tan (37°C) môi trường bị nhiễm 2 lần. Mảnh vỡ tế bào được loại bỏ bằng cách ly tâm (300g, 10 phút, 4°C) và lớp nổi bề mặt được đóng băng trong các phân phân ước tại nhiệt độ -80°C.

Độ chuẩn virut được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm mảng. Với mục đích này, tế bào Vero được gieo trong đĩa 24 lỗ tại mật độ là 4×10^5 tế bào mỗi lỗ và, sau 24 giờ ủ (37°C, 5% CO₂) được lây nhiễm bằng 100 µL inoculum (pha loãng (10^{-2} đến 10^{-12}) nguyên liệu gốc virut). 1 giờ sau khi nhiễm, môi trường được loại bỏ và tế bào được phủ bằng 1 mL môi trường phủ (0,5% metylxenluloza, 0,22% natri bicarbonat, glutamin 2 mM, 100 IU/mL penixillin, 100 µg/mL streptomycin, 5% huyết thanh thai bò trong môi trường MEM-Eagle với muối Earl) và được ủ trong 3

ngày trong tủ ấp tế bào tại (37°C, 5% CO₂). Sau đó, tế bào được cố định bằng cách sử dụng 4% formalin trong 1 giờ, được rửa bằng nước, được nhuộm bằng Giemsa trong 30 phút và sau đó được rửa và làm khô. Bằng cách sử dụng dụng cụ quan sát mỏng, độ chuẩn virut được xác định. Nguyên liệu gốc được sử dụng trong các thử nghiệm có độ chuẩn bằng 1×10^5 /mL tối đa là 1×10^8 /mL.

Hoạt tính kháng virut được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm được cấp bằng sáng chế (DE10235967 và WO2004/015416) và rồi sau đó, thử nghiệm chọn lọc hoạt tính được công bố (G. Kleymann et al. *J. Biomol. Screen.* 2004; 9:578) trong đĩa vi chuẩn có 96 hoặc 384 lỗ bằng cách sử dụng các dòng tế bào khác nhau của tế bào thần kinh, tế bào dạng lympho và gốc biểu mô, như, ví dụ, Vero (tế bào thận của khỉ xanh ở châu Phi), MEF (nguyên bào sợi phôi ở chuột), HELF (nguyên bào sợi phôi ở người), NT2 (dòng tế bào neuron ở người) hoặc Jurkat (dòng tế bào T dạng bạch huyết ở người). Các chi tiết thử nghiệm có liên quan của patent và công bố được đề cập ở trên để đánh giá hoạt tính kháng vi khuẩn của sáng chế (hợp chất được bộc lộ) như được mô tả bên dưới.

Ảnh hưởng của các cơ chất lên sự lan rộng của tác động gây bệnh tế bào được xác định so với hợp chất axyclovir-natri tham khảo (ZoviraxTM), hóa học trị liệu kháng Herpes được phê duyệt lâm sàng.

Hợp chất (dung dịch gốc 50 mM hòa tan trong DMSO) được kiểm tra trên đĩa vi chuẩn (ví dụ đĩa nuôi cấy tế bào đáy phẳng 96 lỗ) tại nồng độ cuối cùng là 250 đến 0,5 μ M hoặc, trong trường hợp hợp chất kháng virut có hiệu lực, 250 đến 0,5 nM trong 2 đến 4 lần sao chép (4 đến 2 cơ chất mỗi đĩa). Tương tự được kiểm tra là các tác dụng độc và kìm hãm tế bào hoặc việc kết tủa hợp chất. Sau khi pha loãng hợp chất thích hợp (1:2) trên đĩa vi chuẩn trong môi trường thích hợp (100 μ L), huyền phù chứa tế bào (50 μ L, 1×10^4 tế bào mỗi lỗ), như, ví dụ của tế bào Vero trong M199 (môi trường 199 với 5% huyết thanh thai bò, glutamin 2 mM và tùy ý 100 IU/ml penixillin và 100 μ g/ml streptomycin) hoặc tế bào MEF hoặc HELF trong EMEM (môi trường thiết yếu tối thiểu của Eagle với 10% huyết thanh thai bò, glutamin 2 mM và tùy ý 100 IU/mL penixillin và 100 μ g/mL streptomycin), hoặc tế bào NT2- và Jurkat trong DMEM ((4,5 mg/L glucoza cộng với pyridoxin) với 10% huyết thanh thai bò, glutamin 2 mM, natri pyruvat 1 mM, axit amin không thiết yếu và tùy ý 100 IU/mL penixillin và 100 μ g/mL

streptomycin) được bổ sung vào mỗi lỗ và tế bào trong các lỗ thích hợp được nhiễm với lượng virus thích hợp (HSV-1 hoặc HSV-2 có m.o.i (bội số gây nhiễm-multiplicity of infection) là 0,0025 trong các tế bào Vero, HELF và MEF và m.o.i. là 0,1 trong tế bào NT2 và Jurkat). Sau đó, đĩa được ủ ở nhiệt độ 37°C trong tế bào CO₂ tủ áp (5% CO₂) trong nhiều ngày. Sau thời gian này, thăm tế bào của, ví dụ, tế bào Vero trong đối chứng virus không có cơ chất, bắt đầu từ 25 ổ nhiễm bệnh, bị phá hủy hoặc tan hoàn toàn bởi hiệu quả gây bệnh cho tế bào (CPE) của virus Herpes (100% CPE). Đĩa được đánh giá ban đầu bằng mắt sử dụng kính hiển vi và sau đó được phân tích bằng cách sử dụng thuốc nhuộm huỳnh quang. Với mục đích này, lớp nổi bề mặt tế bào của toàn bộ lỗ của MTP được hút ra và các lỗ được lấp đầy bằng 250 µL dung dịch rửa PBS (nước muối đệm phosphat). Sau đó, PBS được hút ra và toàn bộ các lỗ được lấp đầy bằng 200 µL dung dịch thuốc nhuộm huỳnh quang (fluorescein diacetat, 10 µg/mL trong PBS). Sau thời gian ủ nằm trong khoảng từ 30 đến 90 phút, đĩa thử nghiệm được đọc trong máy dò huỳnh quang tại bước sóng kích thích là 485 nm và bước sóng bức xạ là 538 nm. Ở đây, IC₅₀ là cường độ huỳnh quang bán tối đa liên quan đến tế bào đối chứng không bị nhiễm (100% giá trị). Giá trị IC₅₀ [%] ((hợp chất xử lý tế bào bị nhiễm trừ đi tế bào bị nhiễm virus được điều trị) chia cho (tế bào đối chứng hoặc tế bào được điều trị Zovirax trừ tế bào bị nhiễm không được điều trị) × 100) cũng có thể được tham chiếu đến hợp chất đối chứng có hoạt tính thích hợp (xem phần mô tả của thử nghiệm: tế bào bị nhiễm với sự có mặt của nồng độ thích hợp của hợp chất kháng virus như, ví dụ, Zovirax 20 µM). Hợp chất đối chứng này có hoạt tính đạt cường độ huỳnh quang nằm trong khoảng từ khoảng 85 đến 100% liên quan đến tế bào đối chứng không bị nhiễm. Các kết quả trong một vài hợp chất được tóm tắt trong bảng 1 bên dưới:

Bảng 1

Ví dụ	IC ₅₀ (Vero nhiễm HSV-1)	IC ₅₀ (Vero nhiễm HSV-2)	IC ₅₀ (kháng HSV-1 ACV)
3	5-50 nM	5-50 nM	5-50 nM
3-1	5-50 nM	5-50 nM	5-50 nM
7	25-100 nM	25-100 nM	25-100 nM
4	100-500 nM	100-500 nM	100-500 nM
12	0,1-1 µM	0,1-1 µM	0,1-1 µM

13	0,3-3 μ M	0,3-3 μ M	0,3-3 μ M
14	1-5 μ M	1-5 μ M	1-5 μ M
P4b	2-6 μ M	2-6 μ M	2-6 μ M
9	25-100 μ M	25-100 μ M	25-100 μ M
Axyclovir	0,5-3 μ M	0,5-3 μ M	>25 μ M

Ưu tiên cho các hợp chất kháng virus theo sáng chế mà IC₅₀ (HSV-1/Vero) trong thử nghiệm chọn lọc hoạt tính được mô tả ở trên tốt hơn là nhỏ hơn 100 μ M, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10 μ M và tốt nhất là nhỏ hơn 1 μ M.

Do đó, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có hoạt tính hữu ích trong điều trị và ngăn ngừa rối loạn do virus, đặc biệt là virus Herpes và đặc biệt nhất là virus Herpes-simplex.

Đáng ngạc nhiên hợp chất trung gian của các phương pháp điều chế như được mô tả ở trên thể hiện hoạt tính tốt và sự phù hợp trong các chỉ dẫn được yêu cầu bảo hộ. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất trung gian như được đề cập ở đây (thực chất) và cũng đối với việc sử dụng trong y học lần lượt của các hợp chất trung gian thể hiện lần lượt hoạt tính tốt và thích hợp.

Các ví dụ về vùng chỉ dẫn có thể được đề cập là:

1) Điều trị và ngăn ngừa nhiễm Herpes, đặc biệt là nhiễm Herpes-simplex ở bệnh nhân biểu hiện Herpes môi, Herpes sinh dục và viêm giác mạc liên quan đến Herpes, bệnh Alzheimer, viêm não, viêm phổi, viêm gan, v.v..

2) Điều trị và ngăn ngừa nhiễm Herpes, đặc biệt là nhiễm Herpes-simplex, ở bệnh nhân có hệ thống miễn dịch bị ức chế (ví dụ bệnh nhân AIDS, bệnh nhân ung thư, bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch di truyền, bệnh nhân được cấy ghép).

3) Điều trị và ngăn ngừa nhiễm Herpes, đặc biệt là nhiễm Herpes-simplex, ở trẻ mới sinh và trẻ nhũ nhi.

4) Điều trị và ngăn ngừa nhiễm Herpes, đặc biệt là nhiễm Herpes-simplex, và ở bệnh nhân dương tính với Herpes, đặc biệt là bệnh nhân dương tính với Herpes-simplex, để ức chế sự tái phát (liệu pháp ức chế).

5) Điều trị và ngăn ngừa nhiễm Herpes, đặc biệt là nhiễm Herpes-simplex, và ở bệnh nhân dương tính với Herpes, đặc biệt là bệnh nhân dương tính với Herpes-simplex, kháng với liệu pháp kháng virus nucleosit như axyclovir, penciclovir, famciclovir, ganciclovir, valacyclovir v.v..

Hoạt tính cacbon anhydraza

Hoạt tính cacbon anhydraza II và sự ức chế lần lượt của nó được thực hiện theo R. Iyer et al. *J. Biomol. Screen.* 2006, 11:782 hoặc trong trường hợp hoạt tính cacbon anhydraza I theo A. R. Katritzky et al. *J. Med. Chem.* 1987, 30:2058 dựa trên nguyên liệu ban đầu ở người.

Quy trình trong việc xác định hoạt tính enzym cacbon anhydraza tại nhiệt độ trong phòng sử dụng phương pháp chỉ thị pH được mô tả bên dưới:

Chất ức chế 1 μL (50 mM dung dịch gốc trong DMSO) được pha loãng đến nồng độ thử nghiệm cuối cùng nằm trong khoảng từ 100 μM xuống 1 nM (hoặc 1 μL nước trong đối chứng) và được ủ trong 2 phút với 0,5 đến 2 EU carboanhydraza I ở người (180 U/mg) trong 400 μL nước và 200 μL dung dịch chỉ thị phenol đỏ (20 mg/L). Đơn vị enzym (EU) được đề cập là lượng gấp đôi tỷ lệ không được xúc tác. Phản ứng hydrat hóa được bắt đầu bằng cách bổ sung 100 μL đệm bicacbonat 0,5M (Na_2CO_3 0,3M; NaHCO_3 0,2M) và sau đó chất đồng CO_2 thông qua tinh thể hình kim (0,7 $\times$ 30 mm; 22G $\times$ 1,25) vào dung dịch thử nghiệm ở tỷ lệ 10 mL khí/phút. Thời gian để chuyển màu (độ pH = 7,2) được xác định bằng máy bấm nhịp hoặc đồng hồ bấm giờ.

Phần trăm ức chế được tính như được mô tả dưới đây:

(thời gian để chuyển màu không có enzym – thời gian để chuyển màu có enzym và chất ức chế) / (thời gian để chuyển màu không có enzym – thời gian để chuyển màu có enzym).

Giá trị IC_{50} (nồng độ ức chế) phản ánh lượng mol của chất ức chế, làm giảm hoạt tính EU trong hệ thử nghiệm bằng 50%.

Trong hệ thống thử nghiệm, không ức chế hoặc ức chế cacbon anhydraza giảm được tìm ra trong ví dụ 3 nhưng ngược lại với phát hiện này, hợp chất của ví dụ 87 (WO2001/047904) thể hiện sự ức chế carboanhydraza nằm trong khoảng từ 1 đến 3 μM (IC_{50}).

Kết quả được thể hiện bên dưới trong bảng 2:

Bảng 2

Ví dụ	IC_{50} (μM) Carboanhydraza II ở người
3	>5

ví dụ tham khảo 87 (WO2001/47904)	1,7
axetazolamit	0,026

Độ tan trong nước (PBS, độ pH = 7,4)

Phép đo độ tan trong nước được thực hiện theo Lipinski, C.A. et al. (1997), *Adv. Drug Del. Rev.*, 46 : 3-26. Thông tin liên quan từ tài liệu kỹ thuật được mô tả bên dưới.

Độ tan trong nước (μM , bình lắc, 24 giờ ủ, nhiệt độ trong phòng) của hợp chất (10 mM dung dịch gốc trong DMSO) được xác định bằng cách so sánh vùng pic (HPLC-UV/VIS) của pic chính trong bước chuẩn hóa (200 μM) chứa dung môi hữu cơ (metanol/nước, 60/40, thể tích/thể tích) với vùng pic của pic tương ứng trong mẫu đệm (PBS, độ pH = 7,4). Ngoài ra, độ tinh khiết sắc ký (%) được định nghĩa như vùng pic của pic chính liên quan đến toàn bộ vùng pic được hợp nhất trong sắc phổ HPLC của bước chuẩn hóa.

Trong hệ thử nghiệm độ tan trong nước, độ tan được tăng đáng kể (ít nhất một bậc của biên độ) được phát hiện ví dụ 3 so với ví dụ 87 (WO2001/047904).

Kết quả được thể hiện bên dưới trong bảng 3:

Bảng 3

Ví dụ	Độ tan [μM] (PBS, pH 7,4, 200 μM nồng độ thử nghiệm)	Bước sóng của việc phát hiện [nm]	Độ tinh khiết sắc ký [%]
3	16,2	260	99
ví dụ tham khảo 87 (WO2001/47904)	0,7	260	100
Simvastatin	18,7	230	100

Hoạt tính in vivo

Dược động học

Thông số dược động học được xác định ví dụ 3 trong chủng chuột đực C57BL/6J với liều trong tĩnh mạch (i.v.) là 5 mg/kg (5% DMSO trong sinh chất khác loại, 2,5 ml/kg) và liều dùng qua miệng (p.o) là 10 mg/kg (DMSO/ 0,5% HPMC (5:95), 5 ml/kg). Nồng độ sinh chất tối đa với liều dùng qua miệng là 10 mg/kg đạt 13,9 μM (c_{max}) 1 giờ (t_{max}) sau khi sử dụng. Thời gian bán hủy cuối là khoảng 3,5 giờ tại liều dùng qua miệng là 10 mg/kg và khả dụng sinh học tương ứng là 94%. Nồng độ đáng kể trong não của chuột được điều trị (2-3 μM , 1000 ng hợp chất / g não) được tìm thấy trong 6 giờ sau khi sử dụng tại liều dùng qua miệng là 10 mg/kg.

Mô hình động vật

Thử nghiệm trên động vật được thực hiện theo patent WO2001/047904 hoặc các công bố (U. A. K. Betz et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46:1766 hoặc G. Kleymann et al. *Nat. Med.* 2002;8:392). Chi tiết thử nghiệm liên quan của patent và công bố được đề cập ở trên để đánh giá hoạt tính kháng virus của sáng chế (hợp chất được bộc lộ) *in-vivo* (mô hình động vật) như được mô tả bên dưới.

Động vật:

Chuột cái 6 tuần tuổi, chuỗi BALB/ABom thu được từ người bán.

Lây nhiễm:

Động vật được gây mê bằng Et₂O trong một bình thủy tinh kín. 50 µL của dung dịch pha loãng của gốc virus (liều lây nhiễm 5×10^4 PFU (đơn vị tạo thành mảng)) được đưa vào mũi của động vật được gây mê bằng cách sử dụng pipet. Trong 90 đến 100% động vật, liều lây nhiễm này gây ra cái chết bằng cách lây nhiễm phổ biến với các triệu chứng hô hấp nổi bật và thần kinh trung ương trung bình sau 5 đến 8 ngày.

Điều trị và đánh giá:

6 giờ sau khi nhiễm, động vật được điều trị với liều nằm trong khoảng từ 0,1 đến 150 mg/kg trọng lượng cơ thể, 3 lần mỗi ngày lúc 7 giờ sáng, 2 giờ chiều và 7 giờ tối (tid) hoặc 2 lần mỗi ngày lúc 7 giờ sáng và 7 giờ tối (bid) hoặc một lần mỗi ngày lúc 1 giờ chiều (od) trong khoảng 5 ngày. Hợp chất được hòa tan trước trong DMSO và được tái tạo huyền phù trong 0,5% HPMC (hydroxypropylmethylxenluloza) trong nước hoặc PBS (DMSO/0,5% HPMC (tối đa 5:95 trong lý tưởng 1,5% DMSO, 0,5% HPMC trong nước hoặc PBS)). Sau lần sử dụng cuối cùng, động vật được theo dõi thêm và thời gian chết được xác định.

Việc so sánh các đường cong tồn tại thể hiện trong hợp chất của ví dụ 3, ví dụ, ED₅₀ nhỏ hơn 10 mg/kg trong HSV-1, là ED₅₀ nghĩa là 50% động vật bị lây nhiễm tồn tại ở liều này.

Hợp chất có hoạt tính mới có thể được chuyển hóa trong phương pháp đã biết thành chế phẩm dạng bào chế thông thường, như viên nén, viên nang, viên nén bọc đường, viên tròn, thuốc hạt, sol khí, xi rô, chất mang và dung môi được dùng. Ở đây, hợp chất có hoạt tính trị liệu trong mỗi trường hợp nên có mặt ở nồng độ nằm trong

khoảng từ khoảng 0,1 đến 90% khối lượng của toàn bộ hỗn hợp, tức là với lượng hiệu quả để đạt được phạm vi liều lượng được chỉ định.

Chế phẩm được bào chế, ví dụ, bằng cách đưa ra hợp chất có hoạt tính với dung môi và/hoặc tá dược, nếu thích hợp, sử dụng chất nhũ tương và/hoặc tác nhân phân tán, nếu có thể, ví dụ, nếu chất pha loãng sử dụng là nước, để sử dụng, nếu thích hợp, dung môi hữu cơ làm dung môi phù trợ.

Việc sử dụng được thực hiện theo cách thông thường, tốt hơn là qua đường miệng, ngoài ruột hoặc tại chỗ, đặc biệt là ngâm hoặc trong tĩnh mạch.

Trong trường hợp sử dụng ngoài ruột, dung dịch chứa hợp chất có hoạt tính bằng cách sử dụng nguyên liệu chất mang lỏng thích hợp.

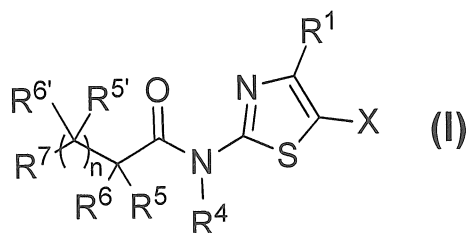
Thông thường, có lợi ích đã chứng minh được trong trường hợp hoặc sử dụng trong tĩnh mạch để sử dụng lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 đến 20 mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể để đạt được kết quả có hiệu quả, và trong trường hợp sử dụng qua đường miệng, liều nằm trong khoảng 0,01 đến 30 mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 mg/kg trọng lượng cơ thể.

Mặc dù vậy, có thể cần thiết, nếu thích hợp, ngoài lượng đã được đề cập, cụ thể là phụ thuộc vào trọng lượng cơ thể hoặc đường sử dụng, lên cá thể đáp ứng với thuốc, cách thức bào chế và thời gian hoặc khoảng thời gian sử dụng. Do đó, trong một vài trường hợp, có thể đủ để quản lý với lượng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên, trong khi trong các trường hợp khác giới hạn trên được đề cập phải được vượt quá. Trong trường hợp sử dụng lượng lớn có liên quan, được khuyến để chia thành sử dụng riêng lẻ nhiều lần trong thời gian một ngày.

Nếu thích hợp, có thể hữu ích để kết hợp hợp chất theo sáng chế với các cơ chất có hoạt tính khác, đặc biệt là hợp chất có hoạt tính kháng virus, còn gọi là liệu pháp hỗn hợp.

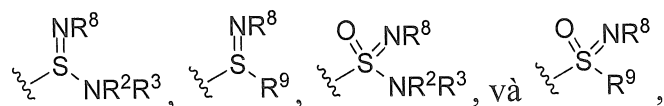
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I)



chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, chất hỗn biến, *N*-oxit, solvat, dạng bào chế và muối được dụng của nó, trong đó

X được chọn từ



R^1 được chọn từ H, halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, halo- C_{3-6} -xycloalkyl, -O- C_{1-6} -alkyl, -O-halo- C_{1-6} -alkyl và -NH- C_{1-6} -alkyl;

R^2 được chọn từ H, -CN, -NO₂, C_{1-10} -alkyl, C_{2-10} -alkenyl, C_{2-10} -alkynyl, C_{0-10} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl, C_{0-10} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, C_{0-10} -alkylen-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh), C_{0-10} -alkylen-(aryl có 6 đến 10 cạnh), C_{0-10} -alkylen-(heteroaryl có 6 đến 10 cạnh), C_{0-10} -alkylen-OR¹¹, C_{0-10} -alkylen-CO₂R¹¹, C_{0-10} -alkylen-C(=O)NR¹¹R¹², C_{0-10} -alkylen-C(=S)NR¹¹R¹², C_{0-10} -alkylen-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C_{0-10} -alkylen-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C_{0-10} -alkylen-C(=O)R¹¹, C_{0-10} -alkylen-C(=S)R¹¹, C_{0-10} -alkylen-SR¹¹, C_{0-10} -alkylen-SO_xR¹³, C_{0-10} -alkylen-SO₃R¹¹, C_{0-10} -alkylen-SO₂NR¹¹R¹², C_{0-10} -alkylen-NR¹¹C(=O)R¹¹, C_{0-10} -alkylen-NR¹¹C(=S)R¹¹, C_{0-10} -alkylen-NR¹¹SO₂R¹³, C_{0-10} -alkylen-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C_{0-10} -alkylen-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C_{0-10} -alkylen-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C_{0-10} -alkylen-NR¹¹R¹², trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O- C_{2-6} -alkylen-OR¹¹, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, halogen, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃R¹¹, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹,

$\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{O-C}_{3-10}\text{-xycloalkyl}$, $\text{C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$, $\text{O-C}_{3-10}\text{-heteroxycloalkyl}$ và $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^3 được chọn từ H, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, -O- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, -O-halo- $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{3-6}\text{-xycloalkyl}$ và $\text{C}_{3-6}\text{-heteroxycloalkyl}$, trong đó alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, -CN, OH, oxo, $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O-halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, CO_2H ;

hoặc R^2 và R^3 khi cùng với nitơ mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, $-\text{NO}_2$, OH, oxo, $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O-halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, CO_2H ;

R^4 được chọn từ H, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{C}_{1-6}\text{-axyl}$, $\text{C}_{2-6}\text{-alkenyl}$, $\text{C}_{3-8}\text{-xycloalkyl}$ và $\text{C}_{3-8}\text{-heteroxycloalkyl}$, trong đó alkyl, axyl, alkenyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, -CN, OH, oxo, $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O-halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$;

R^5 và R^6 và $\text{R}^{5'}$ và $\text{R}^{6'}$ độc lập được chọn từ H, halogen, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyl}$, NH_2 , $\text{NHC}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-alkyl})_2$, $\text{C}_{0-6}\text{-alkylen-C}(=\text{O})\text{NH}_2$;

hoặc R^5 và R^6 và $\text{R}^{5'}$ và $\text{R}^{6'}$ độc lập khi cùng với cacbon mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, $-\text{NO}_2$, OH, oxo, $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O-halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, CO_2H ;

hoặc R^5 và $\text{R}^{5'}$ và R^6 và $\text{R}^{6'}$ độc lập khi cùng với 2 nguyên tử cacbon liên kề mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, $-\text{NO}_2$, OH, oxo, $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, O-halo- $\text{C}_{1-3}\text{-alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, CO_2H ;

R^7 được chọn từ aryl có 6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl được thể tùy ý bằng 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, -CN, -NO₂, OH, C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-xycloalkyl, O-C₃₋₆-xycloalkyl, C₃₋₆-heteroxycloalkyl, O-C₃₋₆-heteroxycloalkyl, SO_y-C₁₋₆-alkyl, CO₂H, C(=O)O-C₁₋₆-alkyl, aryl có 6 đến 10 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 10 cạnh, O-(aryl có 6 đến 10 cạnh) và O-(heteroaryl có 5 hoặc 10 cạnh), trong đó

alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl được thể tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, -CN, -NO₂, OH, R¹³, OR¹³, CO₂R¹¹, NR¹¹R¹², C(=O)R¹¹, C(=S)R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)OR¹³, OC(=O)NR¹¹R¹², C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², NR¹¹C(=S)OR¹³, OC(=S)NR¹¹R¹²; SO_y-C₁₋₆-alkyl, SO_y-halo-C₁₋₆-alkyl, SR¹¹, SO_xR¹³, SO₃R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹SO₂NR¹¹R¹²;

R^8 được chọn từ H, -CN, -NO₂, C₁₋₁₀-alkyl, C₂₋₁₀-alkenyl, C₂₋₁₀-alkynyl, C₀₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₀₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, C₀₋₁₀-alkylen-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-(aryl có 6 đến 10 cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-(heteroaryl có 6 đến 10 cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-OR¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SR¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SO_x-R¹³, C₀₋₁₀-alkylen-SO₃R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹R¹², trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 7 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C₂₋₆-alkylen-OR¹¹, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, halogen, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², CONR¹¹SO₂R¹¹, COR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃H, PO(OH)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹COR¹¹, NR¹¹SO₂R¹¹, NR¹¹-CONR¹¹R¹², NR¹¹-SO₂-NR¹¹R¹², C₃₋₁₀-xycloalkyl, O-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, O-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl và NR¹¹R¹²;

R^9 được chọn từ C₁₋₁₀-alkyl, C₂₋₁₀-alkenyl, C₂₋₁₀-alkynyl, C₀₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₀₋₁₀-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, C₀₋₁₀-alkylen-(heteroaryl có 5 đến 10

cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-(aryl có 6 đến 10 cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-(heteroaryl có 6 đến 10 cạnh), C₀₋₁₀-alkylen-OR¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-CO₂R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)NR¹¹SO₂R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SR¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SO_xR¹³, C₀₋₁₀-alkylen-SO₃R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=O)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=S)R¹¹, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹SO₂R¹³, C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹C(=S)NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₀₋₁₀-alkylen-NR¹¹R¹², trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl và heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 7 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm oxo, CN, -NO₂, OR¹¹, O-C₂₋₆-alkylen-OR¹¹, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl, halogen, CO₂R¹¹, C(=O)NR¹¹R¹², C(=O)NR¹¹SO₂R¹¹, C(=O)R¹¹, SR¹¹, SO_xR¹¹, SO₃R¹¹, P(=O)(OR¹¹)₂, SO₂NR¹¹R¹², NR¹¹C(=O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹³, NR¹¹C(=O)NR¹¹R¹², NR¹¹SO₂NR¹¹R¹², C₃₋₁₀-xycloalkyl, O-C₃₋₁₀-xycloalkyl, C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, O-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl và NR¹¹R¹²;

R¹¹ độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-xycloalkyl và C₀₋₆-alkylen-C₃₋₁₀-heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, NH₂, NH(C₁₋₃-alkyl), N(C₁₋₃-alkyl)₂, C₃₋₆-heteroxycloalkyl, C₃₋₆-xycloalkyl, SO₂-NHC₁₋₃-alkyl, SO₂-N(C₁₋₃-alkyl)₂ và SO₂-C₁₋₃-alkyl, trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm F, OH, oxo, CH₃, CHF₂ và CF₃;

R¹² độc lập được chọn từ H, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl và C₃₋₆-xycloalkyl;

hoặc R¹¹ và R¹² khi cùng với nitơ mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, -NO₂, OH, oxo, C₁₋₃-alkyl, halo-C₁₋₃-alkyl, O-C₁₋₃-alkyl, O-halo-C₁₋₃-alkyl, SO₂-C₁₋₃-alkyl, CO₂H;

R^{13} độc lập được chọn từ C_{1-6} -alkyl, C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -xycloalkyl và C_{0-6} -alkylen- C_{3-10} -heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, alkylen, xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl, NH_2 , $NH(C_{1-3}\text{-alkyl})$, $N(C_{1-3}\text{-alkyl})_2$, C_{3-6} -heteroxycloalkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, $SO_2\text{-NHC}_{1-3}\text{-alkyl}$, $SO_2\text{-N}(C_{1-3}\text{-alkyl})_2$ và $SO_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, trong đó xycloalkyl và heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm F, OH, oxo, CH_3 , CHF_2 và CF_3 ;

n được chọn từ 0 và 1;

x độc lập được chọn từ 1 và 2;

y độc lập được chọn từ 0, 1 và 2;

và trong đó R^1 tùy ý được liên kết với một gốc được chọn từ R^2 , R^3 , R^8 , R^9 hoặc R^{12} để tạo thành dị vòng có 5 đến 8 cạnh, được thế tùy ý bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, -CN, $-NO_2$, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl, $SO_2\text{-C}_{1-3}\text{-alkyl}$, CO_2H .

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

R^4 được chọn từ C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -axyl, C_{3-8} -xycloalkyl và C_{3-8} -heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, axyl, alkenyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, -CN, OH, oxo, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, O-halo- C_{1-3} -alkyl;

R^5 và R^6 và $R^{5'}$ và $R^{6'}$ độc lập được chọn từ H và C_{1-3} -alkyl;

hoặc R^5 và R^6 và $R^{5'}$ và $R^{6'}$ độc lập khi cùng với cacbon mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, OH, oxo, Me ($-CH_3$), OMe ($-O-CH_3$), CHF_2 , CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 ;

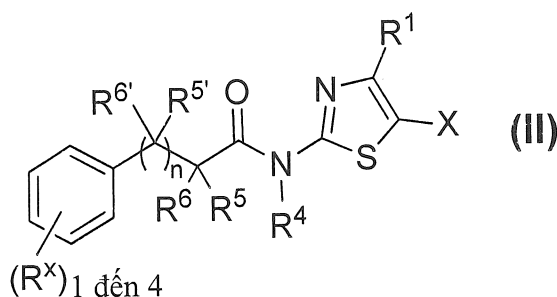
hoặc R^5 và $R^{5'}$ và R^6 và $R^{6'}$ độc lập khi cùng với 2 nguyên tử cacbon liền kề mà chúng được gắn vào hoàn toàn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm halogen, OH, oxo, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 ;

R^7 được chọn từ aryl có 6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, OH, Me ($-\text{CH}_3$), OMe ($-\text{O}-\text{CH}_3$), CHF_2 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 và được thế bằng aryl có 6 cạnh và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, OH, R^{13} , OR^{13} , CO_2R^{11} , $\text{NR}^{11}R^{12}$, $\text{C}(=\text{O})R^{11}$, $\text{C}(=\text{S})R^{11}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}R^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}R^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}R^{12}$, $\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}R^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{11}R^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{13}$, $\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^{11}R^{12}$; $\text{SO}_y\text{-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, $\text{SO}_y\text{-halo-C}_{1-6}\text{-alkyl}$, SR^{11} , SO_xR^{13} , SO_3R^{11} , $\text{SO}_2\text{NR}^{11}R^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2R^{13}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^{11}R^{12}$;

và trong đó phần tử thế còn lại có ý nghĩa như được định nghĩa trong điểm 1.

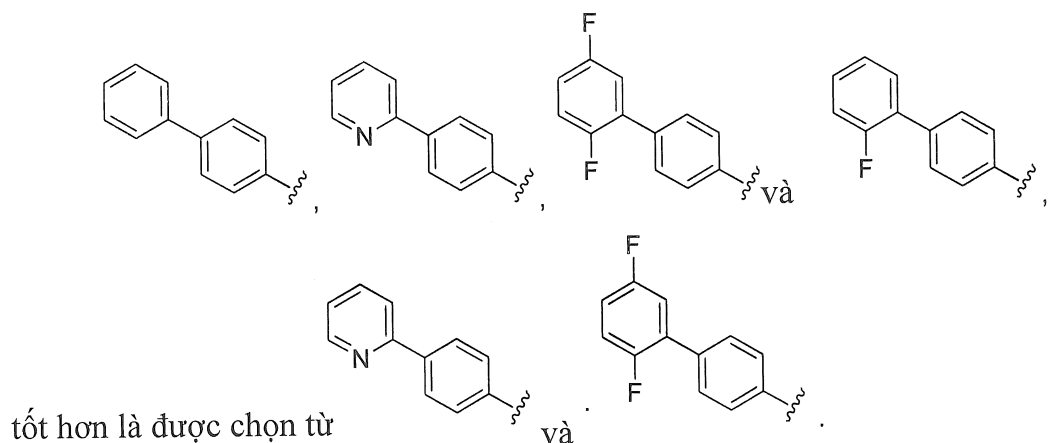
3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó

R^7 là phenyl, được thế tùy ý bằng 1 đến 4 phần tử thế (R^x), trong đó 1 đến 4 phần tử thế R^x tùy ý có thể có ý nghĩa là phần tử thế có thể tồn tại của R^7 như được định nghĩa trong điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên và được biểu diễn bằng công thức (II)

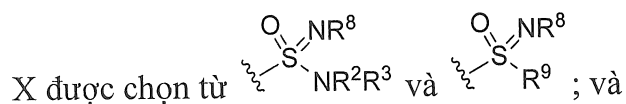


4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó

R^7 được chọn từ



5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó



R^1 được chọn từ H, halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl, halo- C_{3-6} -xycloalkyl, -O- C_{1-6} -alkyl, -O-halo- C_{1-6} -alkyl và -NH- C_{1-6} -alkyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó

R^2 và R^3 độc lập được chọn từ H, C_{1-3} -alkyl, halo- C_{1-3} -alkyl, -O- C_{1-3} -alkyl, -O-flo- C_{1-3} -alkyl, C_{3-6} -xycloalkyl và C_{3-6} -heteroxycloalkyl, trong đó alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl được thể tùy ý bằng 1 đến 5 phần tử thể độc lập được chọn từ F, Cl, OH, oxo, Me (-CH₃), CHF₂ và CF₃;

hoặc R^2 và R^3 khi cùng với nitơ mà chúng được gắn hoàn toàn vào vòng có 5 đến 6 cạnh chứa nguyên tử cacbon và tùy ý bao gồm một nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, trong đó vòng không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 4 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm F, Cl, OH, oxo, Me (-CH₃), CHF₂ và CF₃;

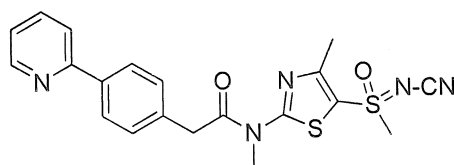
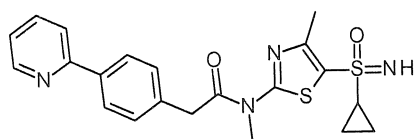
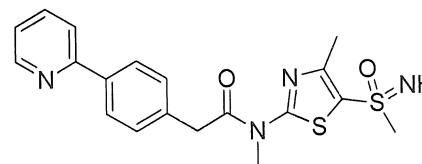
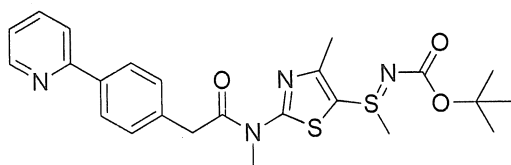
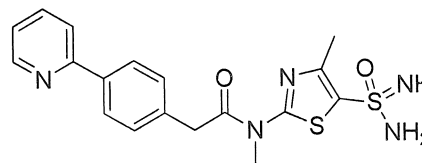
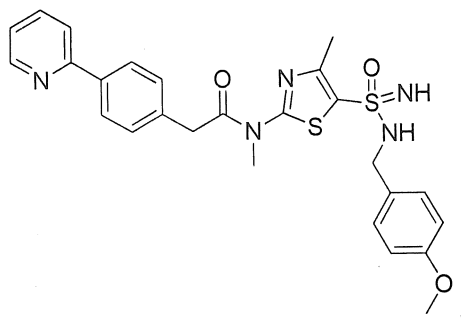
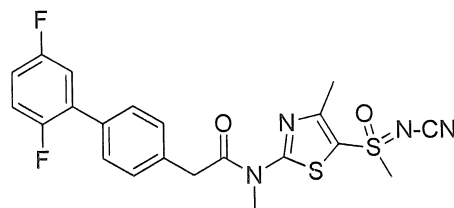
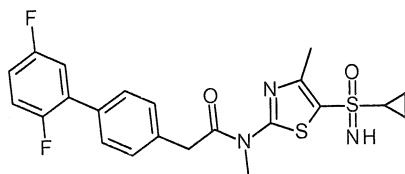
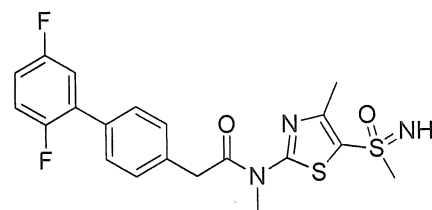
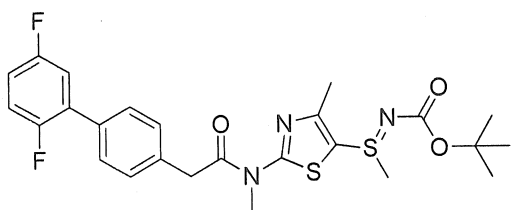
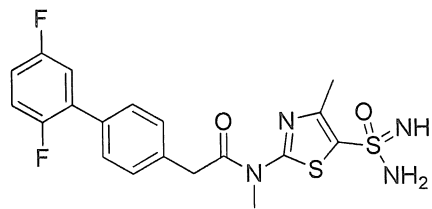
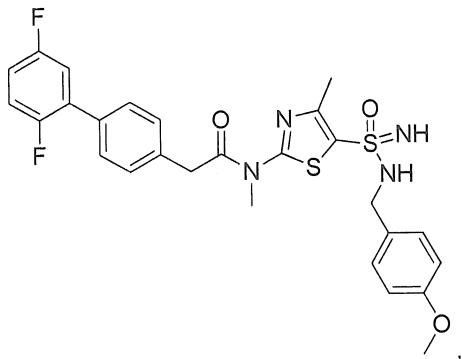
R^8 được chọn từ H, -CN, -NO₂, OH, C_{1-3} -alkyl, O- C_{1-3} -alkyl, flo- C_{1-3} -alkyl và O-flo- C_{1-3} -alkyl,

R^9 được chọn từ C_{1-3} -alkyl, t-butyl, flo- C_{1-3} -alkyl, và -xyclopropyl; và

R^{12} độc lập được chọn từ H, Me (-CH₃) và Et (-CH₂-CH₃).

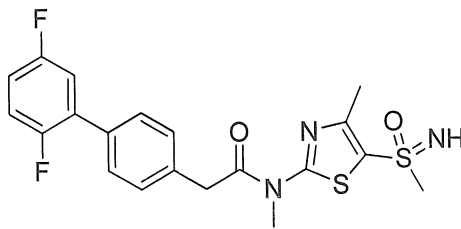
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó n là 0.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất được chọn từ



và

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, có công thức



chất đồng phân đối ảnh, solvat, dạng bào chế và muối dược dụng của nó

10. Dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và ít nhất một chất mang và/hoặc tá dược dược dụng và/hoặc ít nhất một hoạt chất khác hữu ích để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến tình trạng nhiễm virus (hoạt chất kháng virus).