



(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)



1-0039028

(51)⁷ A61K 31/7076; C07H 19/16

(13) B

(21) 1-2017-03828

(22) 07/03/2016

(86) PCT/US2016/021276 07/03/2016

(87) WO 2016/144918 15/09/2016

(30) 62/129,319 06/03/2015 US; 62/253,958 11/11/2015 US; 62/276,597 08/01/2016 US

(45) 25/03/2024 432

(43) 26/03/2018 360A

(73) ATEA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

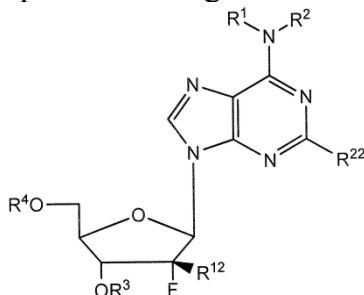
125 Summer Street, Boston, MA 02110, United States of America

(72) SOMMADOSSI, Jean-Pierre (US); MOUSSA, Adel (US).

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

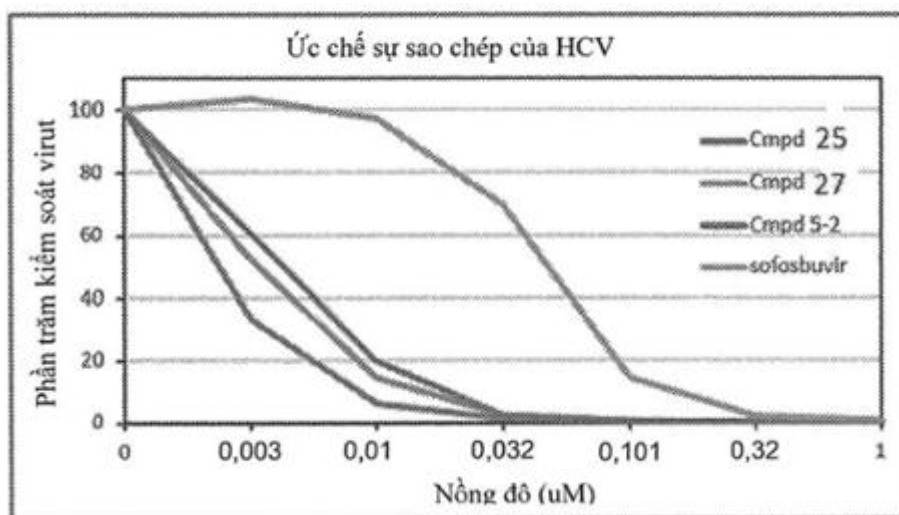
(54) PURIN NUCLEOTIT ĐƯỢC THỂ TẠI N6 ĐƯỢC BIẾN ĐỔI TẠI VỊ TRÍ 2 ĐƯỢC THỂ β -D-2'-DEOXY-2' α -FLO-2'- β -C ĐỂ ĐIỀU TRỊ VIRUT VIÊM GAN C (HCV) VÀ ĐƯỢC PHÂM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo (A):



(A)

hoặc muối được dụng hoặc chế phẩm chứa nó để điều trị cho vật chủ bị nhiễm hoặc tiếp xúc với virus HCV hoặc các rối loạn khác được mô tả đầy đủ hơn trong bản mô tả.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất và chế phẩm nucleotit và ứng dụng chúng để điều trị virus viêm gan C (“HCV”).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

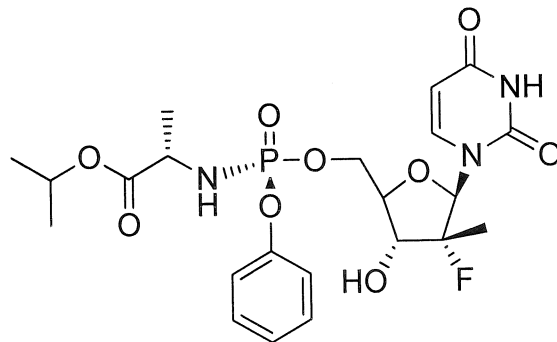
Virus viêm gan C (HCV) là virus ARN sợi đơn và là thành viên của chi Hepacivirus. Người ta ước tính rằng 75% trong số tất cả các trường hợp mắc bệnh gan có nguyên nhân là HCV. Tình trạng nhiễm HCV có thể dẫn đến bệnh xơ gan và ung thư gan, và nếu để bệnh tiến triển, có thể dẫn đến suy gan mà có thể cần đến việc cấy ghép gan. Khoảng 170-200 triệu người trên toàn thế giới bị nhiễm HCV, với ước tính là 3-4 triệu ca nhiễm ở Mỹ.

ARN polymeraza là thành phần chủ chốt trong việc hướng đích các virus ARN sợi đơn. ARN polymeraza phụ thuộc vào ARN protein NS5B phi cấu trúc của HCV là enzym chủ chốt chịu trách nhiệm khơi mào và xúc tác sự tổng hợp ARN của virus. Kết quả là, NS5B của HCV là mục tiêu hấp dẫn để tìm ra thuốc hiện hành và phát triển các chất kháng HCV. Có hai phân lớp chính của các chất ức chế NS5B: chất tương tự nucleosit, được đồng hóa thành các triphosphat hoạt tính của chúng – có vai trò như các cơ chất thay thế cho polymeraza – và các chất ức chế không nucleosit (NNI), liên kết với các vùng biến cấu trúc trên protein. Chất ức chế nucleosit hoặc nucleotit mô phỏng cơ chất polymeraza tự nhiên và đóng vai trò làm chất kết thúc chuỗi. Chúng ức chế sự khơi mào quá trình phiên mã ARN và kéo dài chuỗi ARN mới sinh.

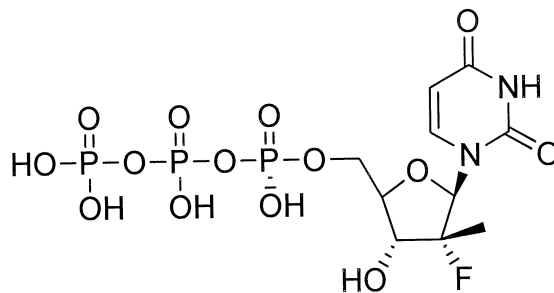
Ngoài hướng đích ARN polymeraza, các protein của virus ARN cũng có thể được hướng đích trong các liệu pháp kết hợp. Ví dụ, các protein HCV mà còn là đích của các

phương pháp trị liệu là NS3/4A (protease serin) và NS5A (protein phi cấu trúc là thành phần cơ bản của HCV replicaza và tạo ra khoảng các tác dụng lên con đường tế bào).

Tháng 12/2013, chất ức chế NS5B nucleosit polymeraza đầu tiên sofosbuvir (Sovaldi®, Gilead Sciences) được chấp thuận. Sovaldi® là tiền chất thuốc uridin phosphoramidat được hấp thụ bởi các tế bào gan và được hoạt hóa nội bào để tạo ra sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính; 2'-deoxy-2'- α -flo- β -C-methyluridin-5'-triphosphat; xem các công thức cấu tạo dưới đây:



Sovaldi®

2'-Deoxy-2'- α -flo- β -C-methyluridin-5'-triphosphat

Sovaldi® là thuốc đầu tiên được chứng minh tính an toàn và hiệu quả để điều trị các loại nhiễm HCV nhất định mà không cần sử dụng đồng thời cả interferon. Sovaldi® là thuốc thứ ba với các chỉ thị liệu pháp điều trị đột phá được FDA chấp thuận.

Năm 2014, FDA của Hoa Kỳ đã cấp phép cho Harvoni® (ledipasvir, chất ức chế NS5A, và sofosbuvir) để điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan C genotyp 1 mạn tính. Harvoni® là viên kết hợp đầu tiên được cấp phép để điều trị bệnh nhiễm HCV genotyp 1 mạn tính. Nó cũng là phác đồ được chấp thuận đầu tiên không cần sử dụng với interferon hoặc ribavirin. Ngoài ra, FDA đã cấp phép cho simeprevir (Olysio™) kết hợp

với sofosbuvir (Sovaldi®) ở dạng liều ngày dùng một lần, tất cả qua đường miệng, điều trị không dùng interferon và ribavirin đối với người lớn nhiễm HCV genotyp 1.

Năm 2014, FDA Hoa Kỳ cũng đã cấp phép cho VIEKIRA Pak™ của AbbVie, gói nhiều viên chứa dasabuvir (chất ức chế polymeraza NS5B không nucleosit), ombitasvir (chất ức chế NS5A), paritaprevir (chất ức chế NS3/4A) và ritonavir. VIEKIRA Pak™ có thể được sử dụng cùng với hoặc không cùng với ribavirin để điều trị cho các bệnh nhân nhiễm HCV genotyp 1 bao gồm các bệnh nhân mắc xơ gan còn bù. VIEKIRA Pak™ không cần điều trị cùng với interferon.

Tháng 7/2015, FDA Hoa Kỳ đã cấp phép cho Technivie™ và Daklinza™ để điều trị lần lượt HCV genotyp 4 và HCV genotyp 3. Technivie™ (Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) được chấp thuận để sử dụng kết hợp với ribavirin trong việc điều trị HCV genotyp 4 ở các bệnh nhân không bị sẹo và xơ gan và là phương án lựa chọn đầu tiên cho bệnh nhân nhiễm HCV-4, những người không cần sử dụng đồng thời interferon. Daklinza™ được chấp thuận để sử dụng cùng Sovaldi® để điều trị tình trạng nhiễm HCV genotyp 3. Daklinza™ là thuốc đầu tiên được chứng minh tính an toàn và hiệu quả trong việc điều trị HCV genotyp 3 mà không cần sử dụng đồng thời với cả interferon hoặc ribavirin.

Tháng 10/2015, FDA Hoa Kỳ cảnh báo rằng các điều trị HCV bằng Viekira Pak và Technivie có thể gây tổn thương gan nghiêm trọng chủ yếu ở các bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển, và yêu cầu bổ sung thông tin về tính an toàn trên nhãn.

Các liệu pháp được chấp thuận khác hiện nay đối với HCV bao gồm interferon alpha-2b hoặc interferon PEG hóa alpha-2b (Pegintron®), có thể được sử dụng cùng ribavirin (Rebetol®), NS3/4A telaprevir (Incivek®, Vertex và Johnson & Johnson), boceprevir (Victrelis™, Merck), simeprevir (Olysio™, Johnson & Johnson), paritaprevir (AbbVie), Ombitasvir (AbbVie), (NNI) Dasabuvir (ABT-333) và Merck's Zepatier™ (hỗn hợp một viên nén của hai thuốc grazoprevir và elbasvir).

Các chất ức chế polymeraza NS5B khác hiện nay đang được phát triển. Merck đang phát triển dòng tiền chất thuốc uridin nucleotit MK-3682 (trước đây là Idenix IDX21437). Thuốc này hiện nay đang trong thử nghiệm kết hợp giai đoạn II.

Các patent Mỹ và đơn công bố quốc tế (WO) mô tả chất ức chế nucleosit polymeraza để điều trị Flaviviridae, bao gồm HCV, bao gồm các patent và đơn được nộp bởi Idenix Pharmaceuticals (6,812,219; 6,914,054; 7,105,493; 7,138,376; 7,148,206; 7,157,441; 7,163,929; 7,169,766; 7,192,936; 7,365,057; 7,384,924; 7,456,155; 7,547,704; 7,582,618; 7,608,597; 7,608,600; 7,625,875; 7,635,689; 7,662,798; 7,824,851; 7,902,202; 7,932,240; 7,951,789; 8,193,372; 8,299,038; 8,343,937; 8,362,068; 8,507,460; 8,637,475; 8,674,085; 8,680,071; 8,691,788; 8,742,101; 8,951,985; 9,109,001; 9,243,025; US2016/0002281; US2013/0064794; WO/2015/095305; WO/2015/081133; WO/2015/061683; WO/2013/177219; WO/2013/039920; WO/2014/137930; WO/2014/052638; WO/2012/154321); Merck (6,777,395; 7,105,499; 7,125,855; 7,202,224; 7,323,449; 7,339,054; 7,534,767; 7,632,821; 7,879,815; 8,071,568; 8,148,349; 8,470,834; 8,481,712; 8,541,434; 8,697,694; 8,715,638; 9,061,041; 9,156,872 và WO/2013/009737); Emory University (6,348,587; 6,911,424; 7,307,065; 7,495,006; 7,662,938; 7,772,208; 8,114,994; 8,168,583; 8,609,627; US 2014/0212382; và WO2014/1244430); Gilead Sciences/Pharmasset Inc. (7,842,672; 7,973,013; 8,008,264; 8,012,941; 8,012,942; 8,318,682; 8,324,179; 8,415,308; 8,455,451; 8,563,530; 8,841,275; 8,853,171; 8,871,785; 8,877,733; 8,889,159; 8,906,880; 8,912,321; 8,957,045; 8,957,046; 9,045,520; 9,085,573; 9,090,642; và 9,139,604) và (6,908,924; 6,949,522; 7,094,770; 7,211,570; 7,429,572; 7,601,820; 7,638,502; 7,718,790; 7,772,208; RE42,015; 7,919,247; 7,964,580; 8,093,380; 8,114,997; 8,173,621; 8,334,270; 8,415,322; 8,481,713; 8,492,539; 8,551,973; 8,580,765; 8,618,076; 8,629,263; 8,633,309; 8,642,756; 8,716,262; 8,716,263; 8,735,345; 8,735,372; 8,735,569; 8,759,510 và 8,765,710); Hoffman La-Roche (6,660,721), Roche (6,784,166; 7,608,599; 7,608,601 và 8,071,567); Alios BioPharma Inc. (8,895,723; 8,877,731; 8,871,737; 8,846,896; 8,772,474; 8,980,865; 9,012,427; US 2015/0105341; US 2015/0011497; US 2010/0249068; US2012/0070411; WO 2015/054465; WO 2014/209979; WO 2014/100505; WO 2014/100498; WO 2013/142159; WO 2013/142157; WO 2013/096680; WO 2013/088155; WO 2010/108135), Enanta Pharmaceuticals (US

8,575,119; 8,846,638; 9,085,599; WO 2013/044030; WO 2012/125900), Biota (7,268,119; 7,285,658; 7,713,941; 8,119,607; 8,415,309; 8,501,699 và 8,802,840), Biocryst Pharmaceuticals (7,388,002; 7,429,571; 7,514,410; 7,560,434; 7,994,139; 8,133,870; 8,163,703; 8,242,085 và 8,440,813), Alla Chem, LLC (8,889,701 và WO 2015/053662), Inhibitex (8,759,318 và WO/2012/092484), Janssen Products (8,399,429; 8,431,588; 8,481,510; 8,552,021; 8,933,052; 9,006,29 và 9,012,428) the University of Georgia Foundation (6,348,587; 7,307,065; 7,662,938; 8,168,583; 8,673,926; 8,816,074; 8,921,384 và 8,946,244), RFS Pharma, LLC (8,895,531; 8,859,595; 8,815,829; 8,609,627; 7,560,550; US 2014/0066395; US 2014/0235566; US 2010/0279969; WO/2010/091386 và WO 2012/158811) University College Cardiff Consultants Limited (WO/2014/076490, WO 2010/081082; WO/2008/062206), Achillion Pharmaceuticals, Inc. (WO/2014/169278 và WO 2014/169280), Cocrystal Pharma, Inc. (US 9,173,893), Katholieke Universiteit Leuven (WO 2015/158913), Catabasis (WO 2013/090420) và the Regents of the University of Minnesota (WO 2006/004637).

Tuy nhiên, vẫn có mong muốn phát triển các liệu pháp kháng HCV an toàn, hiệu quả và được dung nạp tốt. Nhu cầu này được nhấn mạnh bởi mong muốn về sự kháng thuốc. Các thuốc kháng virus tác dụng trực tiếp tiềm năng hơn có thể rút ngắn đáng kể thời gian điều trị và cải thiện sự tuân thủ và tỷ lệ SVR của các bệnh nhân nhiễm tất cả các HCV genotyp.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất, dược phẩm, và phương pháp và sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm HCV.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã phát hiện thấy rằng các hợp chất có công thức I, công thức II, công thức III, công thức IV, công thức V, công thức VI, công thức VII và bao gồm các nucleotit N⁶-(mono- hoặc di-metyl) purin được thế β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -C, có hoạt tính cao

chống lại virus HCV khi được sử dụng ở lượng hiệu quả cho vật chủ cần điều trị. Vật chủ này có thể là người hoặc động vật bất kỳ bị nhiễm virus.

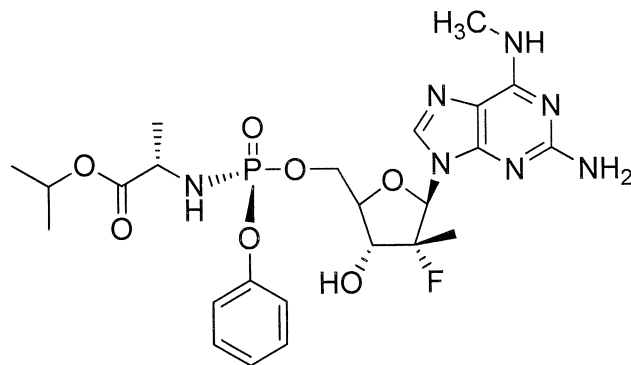
Các nucleotit đã bộc lộ bao gồm các nucleotit có hoạt tính nanomol kháng lại HCV *in vitro* và chỉ số trị liệu lên đến 25.000 hoặc lớn hơn.

Bất ngờ là, các nucleosit N⁶-(metyl) purin gốc của các hợp chất đã bộc lộ chưa được phát triển hoặc được bộc lộ cụ thể dưới dạng các thuốc dự phòng trước sáng chế. Ví dụ, được báo cáo trong năm 2010 là 3'-azido-N⁶-dimetyl-2,6-diaminopurin về cơ bản được khử amin bằng adenosin deaminaza trong khoảng thời gian dài (120 phút), và vì lý do này nó được xem là hợp chất không phù hợp để tạo dẫn xuất dưới dạng thuốc (xem, ví dụ, WO 2010/091386, trang 86 và patent Mỹ đồng dạng 8,609,627).

Tuy nhiên, hiện nay đã phát hiện ra rằng các hợp chất theo sáng chế được đồng hóa thành 5-monophosphat của purin được thế N⁶ mà không khử amin N⁶ trọng yếu và sau đó đồng hóa tiếp ở vị trí 6 để tạo ra các hợp chất guanin triphosphat có hoạt tính, theo cách tạo ra hoạt tính và chỉ số trị liệu đặc biệt.

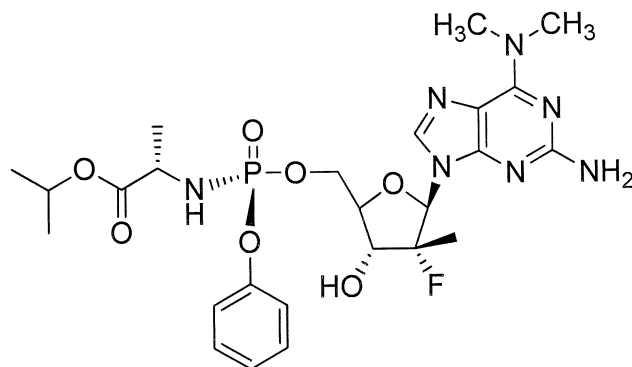
Cụ thể, được phát hiện ra rằng tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định đầu 5' hoặc dẫn xuất của nucleotit β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-metyl-2,6-diaminopurin, cũng như nucleotit β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-dimetyl-2,6-diaminopurin, và các nucleotit purin được thế N⁶ cải biến ở vị trí 2 được thế β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C khác như được mô tả dưới đây, có hoạt tính cao kháng HCV. Điều này gây ngạc nhiên do hoạt tính của nucleosit β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-metyl-2,6-diaminopurin gốc trong thử nghiệm replicon (EC_{50} = 15,7 micromol) chỉ ra rằng nó không thích hợp để sử dụng làm thuốc cho người do không đủ hoạt tính (kết hợp với tài liệu tham khảo WO 2010/091386, trang 86 và patent Mỹ số 8,609,627 đồng dạng mà gợi ý rằng N⁶-metyl-2,6-diaminopurin không được khử amin *in vivo*) tuy nhiên, tiền chất thuốc phosphat raxemic được làm ổn định (phosphoramidat) cho thấy EC_{50} = 26 nanomol (nM), trong thử nghiệm replicon, hoạt tính tăng ít nhất 600 lần. (S)-phosphoramidat tương ứng cho thấy EC_{50} = 4nM, hoạt tính tăng ít nhất 3900 lần; xem công thức cấu tạo dưới đây và hợp chất 5-2 trong bảng 7. Với TC_{50} lớn hơn 100

micromol, do đó hợp chất này có chỉ số trị liệu lớn hơn 25000. Để so sánh, Sofosbuvir có $EC_{50} = 53\text{nM}$, TC_{50} lớn hơn 100 micromol và chỉ số trị liệu lớn hơn 1920.



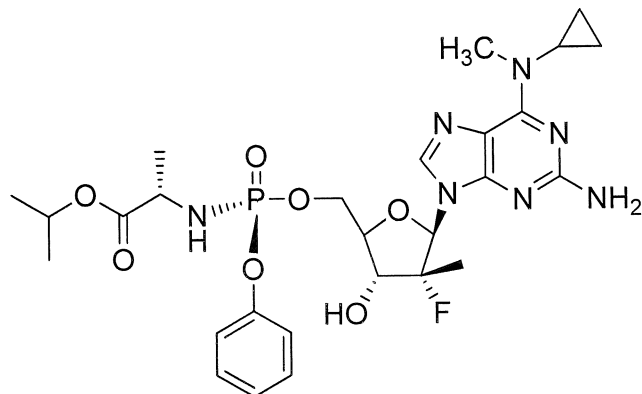
Hợp chất 5-2 (Bảng 7)

Tương tự, hoạt tính của nucleosit β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-dimetyl-2,6-diaminopurin gốc trong thử nghiệm replicon ($EC_{50} = 10,7$ micromol, “ μM ”) chỉ ra rằng nó cũng không thích hợp để sử dụng làm thuốc cho người do không đủ hoạt tính, tuy nhiên, tiền chất thuốc phosphat raxemic được làm ổn định (phosphoramidat) cho thấy $EC_{50} = 12\text{nM}$, trong thử nghiệm replicon, hoạt tính tăng hơn 890 lần. (S)-phosphoramidat tương ứng (hợp chất 25, bảng 7) cũng cho thấy $EC_{50} = 4\text{nM}$, hoạt tính tăng ít nhất 2600 lần; xem công thức cấu tạo dưới đây. Ngoài ra, hợp chất 25 cũng có chỉ số trị liệu lớn hơn 25000.



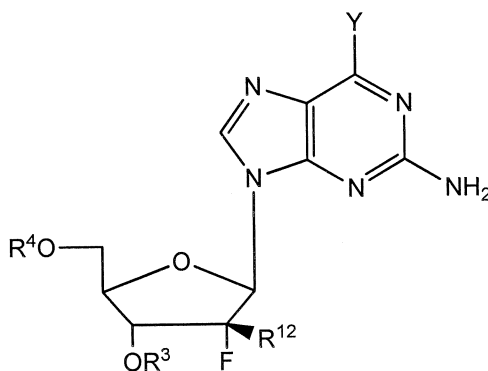
Trong một ví dụ khác, hợp chất isopropyl (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metyl-N-xyclopropyl-amino)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-L-alaninat cho thấy $EC_{50} =$

7nM và (S)-phosphoramidat tương ứng cho thấy $EC_{50} = 5nM$ trong thử nghiệm replicon; xem hợp chất 27 trong bảng 7 và công thức cấu tạo dưới đây.



Như được nêu trên đây, quá trình chuyển hóa của β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-metyl-2,6-diaminopurin nucleosit dưới dạng phosphoramidat bao gồm việc sản sinh ra 5'-monophosphat và sau đó đồng hóa N⁶-metyl-2,6-diaminopurin bazơ để tạo ra β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-guanin nucleosit dưới dạng 5'-monophosphat. Sau đó monophosphat này được đồng hóa thêm với loại có hoạt tính; 5'-triphosphat. β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-guanin triphosphat có $IC_{50} = 0,15\mu M$ kháng HCV genotyp 1b NS5B polymeraza.

Vì vậy, theo một phương án, sáng chế là:



công thức I

trong đó:

Y là NR^1R^2 ;

R^1 là C_1 - C_5 alkyl (bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl), C_1 - C_5 haloalkyl (bao gồm CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 và CF_2CF_3), C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(C_0-C_2alkyl)(C_3-C_6xycloalkyl)$, $-(C_0-C_2alkyl)(dị\ vòng)$, $-(C_0-C_2alkyl)(aryl)$, $-(C_0-C_2alkyl)(heteroaryl)$, $-OR^{25}$, $-C(O)R^{3C}$ (bao gồm $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$, và $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$, hoặc $-SO_2R^{28}$, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế;

R^2 là hydro, C_1 - C_5 alkyl (bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl), C_1 - C_5 haloalkyl (bao gồm CHF_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 và CF_2CF_3), $-(C_0-C_2alkyl)(C_3-C_6xycloalkyl)$, $-C(O)R^{3C}$ (bao gồm $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$, và $-C(O)OC_5H_{11}$), $-(C_0-C_2alkyl)(aryl)$, $-(C_0-C_2alkyl)(dị\ vòng)$, $-(C_0-C_2alkyl)(heteroaryl)$; và

trong đó ít nhất một trong số R^1 và R^2 là methyl, CH_2F , CHF_2 hoặc CF_3 ;

R^3 là hydro, $R^{3B}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}-\overset{\underset{|}{R^{3A}}}{\underset{\sim}{\sim}}$, diphosphat, triphosphat, axit amin liên kết cacbonyl tùy ý được thế, hoặc $-C(O)R^{3C}$;

R^{3A} có thể được chọn từ O^- , OH , aryl tùy ý được thế $-O$, heteroaryl tùy ý được thế $-O$, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế;

R^{3B} có thể được chọn từ O^- , OH , axit amin liên kết N tùy ý được thế hoặc este của axit amin liên kết N tùy ý được thế;

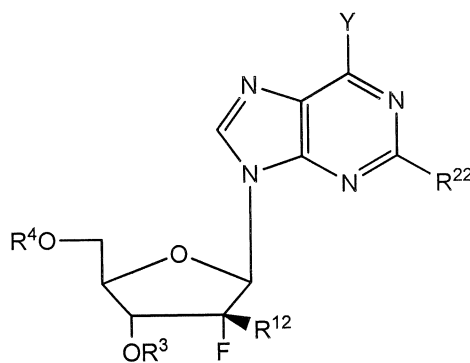
R^{3C} là alkyl, alkenyl, alkynyl, $-(C_0-C_2)(xycloalkyl)$, $-(C_0-C_2)(heteroxyclo)$, $-(C_0-C_2)(aryl)$, $-(C_0-C_2)(heteroaryl)$, $-O$ -alkyl, $-O$ -alkenyl, $-O$ -alkynyl, $-O-(C_0-C_2)(xycloalkyl)$, $-O-(C_0-C_2)(heteroxyclo)$, $-O-(C_0-C_2)(aryl)$, hoặc $-O-(C_0-C_2)(heteroaryl)$, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^4 là monophosphat, diphosphat, triphosphat, hoặc tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định, bao gồm nhưng không giới hạn ở phosphoramidat, thiophosphoramidat, hoặc gốc bất kỳ khác được chuyển hóa thành monophosphat, diphosphat hoặc triphosphat *in vivo* trong vật chủ là người hoặc động vật; hoặc

R^3 và R^4 cùng với nguyên tử oxy mà chúng liên kết có thể tạo thành tiền chất thuốc vòng ở đầu 3',5', bao gồm nhưng không giới hạn ở, tiền chất thuốc phosphat vòng ở đầu 3',5';

R^{12} là CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , hoặc etynyl.

Theo một phương án, sáng chế là:



Công thức II

trong đó:

Y là NR^1R^2 ;

R^1 là C_1 - C_5 alkyl (bao gồm metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl), C_1 - C_5 haloalkyl (bao gồm CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 và CF_2CF_3), C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(C_0-C_2alkyl)(C_3-C_6xycloalkyl)$, $-(C_0-C_2alkyl)(dị\ vòng)$, $-(C_0-C_2alkyl)(aryl)$, $-(C_0-C_2alkyl)(heteroaryl)$, $-OR^{25}$, $-C(O)R^{3C}$ (bao gồm $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$, và $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$, hoặc $-SO_2R^{28}$, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^2 là hydro, C_1 - C_5 alkyl tùy ý được thể (bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl), C_1 - C_5 haloalkyl (bao gồm CHF_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 và CF_2CF_3), $-(C_0-C_2alkyl)(C_3-C_6xycloalkyl)$ tùy ý được thể, $-(C_0-C_2alkyl)(dị\ vòng)$ tùy ý được thể, $-(C_0-C_2alkyl)(aryl)$ tùy ý được thể,

$-(C_0-C_2alkyl)(heteroaryl)$ tùy ý được thể, $-C(O)R^{3C}$ (bao gồm $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$, và $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$, hoặc $-SO_2R^{28}$; và

trong đó ít nhất một trong số R^1 và R^2 là methyl, CH_2F , CHF_2 hoặc CF_3 ;

R^3 là hydro, $R^{3B}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}-\overset{\overset{R^{3A}}{|}}{\underset{\underset{\text{---}}{\text{---}}}{\text{---}}}$, diphosphat, triphosphat, axit amin liên kết cacbonyl tùy ý được thể, hoặc $-C(O)R^{3C}$;

R^{3A} có thể được chọn từ O^- , OH , aryl tùy ý được thể $-O$, heteroaryl tùy ý được thể $-O$, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thể;

R^{3B} có thể được chọn từ O^- , OH , axit amin liên kết N tùy ý được thể hoặc este của axit amin liên kết N tùy ý được thể;

R^{3C} là alkyl, alkenyl, alkynyl, $-(C_0-C_2)(xycloalkyl)$, $-(C_0-C_2)(heteroxyclo)$, $-(C_0-C_2)(aryl)$, $-(C_0-C_2)(heteroaryl)$, $-O$ -alkyl, $-O$ -alkenyl, $-O$ -alkynyl, $-O$ -(C_0-C_2)(xycloalkyl), $-O$ -(C_0-C_2)(heteroxyclo), $-O$ -(C_0-C_2)(aryl), $-O$ -(C_0-C_2)(heteroaryl), $-S$ -alkyl, $-S$ -alkenyl, $-S$ -alkynyl, $-S$ -(C_0-C_2)(xycloalkyl), $-S$ -(C_0-C_2)(heteroxyclo), $-S$ -(C_0-C_2)(aryl), hoặc $-S$ -(C_0-C_2)(heteroaryl), mỗi nhóm có thể tùy ý được thể;

R^{3D} là alkyl, alkenyl, alkynyl, $-(C_0-C_2)(xycloalkyl)$, $-(C_0-C_2)(heteroxyclo)$, $-(C_0-C_2)(aryl)$, $-(C_0-C_2)(heteroaryl)$, $-O$ -alkyl, $-O$ -alkenyl, $-O$ -alkynyl, $-O$ -(C_0-C_2)(xycloalkyl), $-O$ -(C_0-C_2)(heteroxyclo), $-O$ -(C_0-C_2)(aryl), hoặc $-O$ -(C_0-C_2)(heteroaryl), mỗi nhóm có thể tùy ý được thể;

R^4 là monophosphat, diphosphat, triphosphat, hoặc tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định, bao gồm nhưng không giới hạn ở phosphoramidat, thiophosphoramidat,

hoặc gốc bất kỳ khác mà được chuyển hóa thành monophosphat, diphosphat hoặc triphosphat *in vivo* trong vật chủ là người hoặc động vật; hoặc

R^3 và R^4 cùng với nguyên tử oxy mà chúng liên kết có thể tạo thành tiền chất thuốc vòng ở đầu 3',5', bao gồm nhưng không giới hạn ở, tiền chất thuốc phosphat vòng ở đầu 3',5';

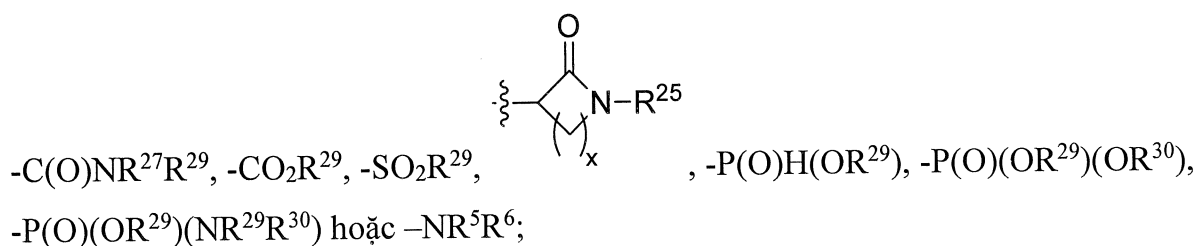
R^5 là C_1 - C_5 alkyl (bao gồm metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl), C_1 - C_5 haloalkyl (bao gồm CHF_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 và CF_2CF_3), C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(C_0-C_2alkyl)(C_3-C_6xycloalkyl)$, $-(C_0-C_2alkyl)(dị\ vòng)$, $-(C_0-C_2alkyl)(aryl)$, $-(C_0-C_2alkyl)(heteroaryl)$, $-OR^{25}$, $-C(O)R^{3C}$ (bao gồm $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$, và $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$, hoặc $-SO_2R^{28}$, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^6 là hydro, C_1 - C_5 alkyl tùy ý được thế (bao gồm metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl), C_1 - C_5 haloalkyl (bao gồm CHF_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 và CF_2CF_3), $-(C_0-C_2alkyl)(C_3-C_6xycloalkyl)$ tùy ý được thế, $-(C_0-C_2alkyl)(dị\ vòng)$ tùy ý được thế, $-(C_0-C_2alkyl)(aryl)$ tùy ý được thế, $-(C_0-C_2alkyl)(heteroaryl)$ tùy ý được thế, $-C(O)R^{3C}$ (bao gồm $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$, và $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$, hoặc $-SO_2R^{28}$; hoặc

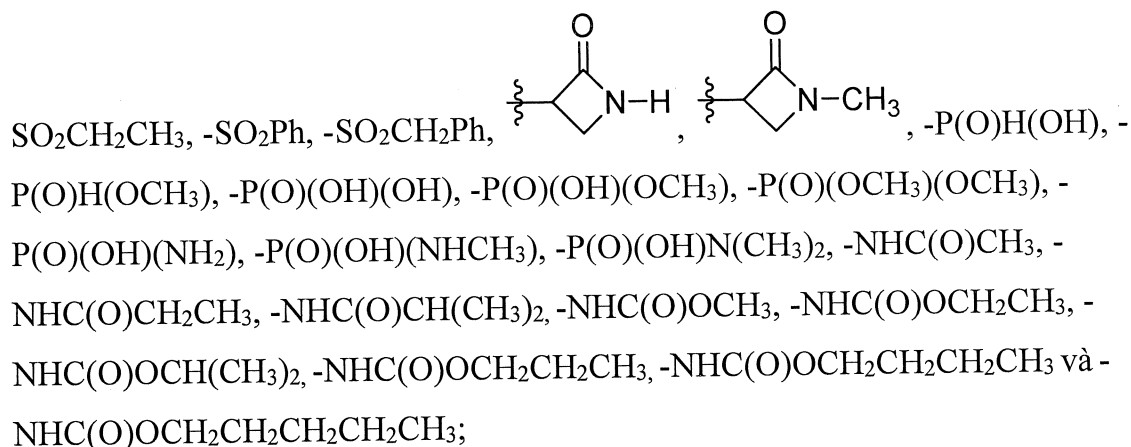
R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết có thể tạo thành vòng dị vòng;

R^{12} là CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , hoặc etynyl;

R^{22} là Cl, Br, F, CN, N_3 , C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(C_1-C_2alkyl)(C_3-C_6xycloalkyl)$, $-(C_0-C_2alkyl)(C_3-C_6\ dị\ vòng)$, $-(C_0-C_2alkyl)(aryl)$, $-(C_0-C_2alkyl)(heteroaryl)$; $-ONHC(=O)OR^{23}$, $-NHOR^{24}$, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-NH(CH_2)_{1-4}N(R^{26})_2$, $-NHNHR^{26}$, $-N=NR^{27}$, $-NHC(O)NHNHR^{27}$, $-NHC(S)NHNHR^{27}$, $-C(O)NHNHR^{27}$, $-NR^{27}SO_2R^{28}$, $-SO_2NR^{27}R^{29}$,



ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở các phương án sau, clo, brom, flo, xyano, azido, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và n-pentyl, 1,1-dimetylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-metylbutyl, 1-metylbutyl, 1-etylpropyl, vinyl, allyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, axetylenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, $\text{-(CH}_2\text{)-xyclopropyl}$, $\text{-(CH}_2\text{)-xyclobutyl}$, $\text{-(CH}_2\text{)-xyclopentyl}$, $\text{-(CH}_2\text{)-xyclohexyl}$, aziridin, oxiran, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, pyrrolidin, tetrahydrofuran, thiolan, pyrazolidin, piperidin, oxan, thian, $\text{-(CH}_2\text{)-aziridin}$, $\text{-(CH}_2\text{)-oxiran}$, $\text{-(CH}_2\text{)-thiiran}$, $\text{-(CH}_2\text{)-azetidin}$, $\text{-(CH}_2\text{)-oxetan}$, $\text{-(CH}_2\text{)-thietan}$, $\text{-(CH}_2\text{)-pyrrolidin}$, $\text{-(CH}_2\text{)-tetrahydrofuran}$, $\text{-(CH}_2\text{)-thiolan}$, $\text{-(CH}_2\text{)-pyrazolidin}$, $\text{-(CH}_2\text{)-piperidin}$, $\text{-(CH}_2\text{)-oxan}$, $\text{-(CH}_2\text{)-thian}$, phenyl, pyridyl, -ONHC(=O)OCH_3 , $\text{-ONHC(=O)OCH}_2\text{CH}_3$, -NHOH , NHOCH_3 , -OCH_3 , OC_2H_5 , -OPh , OCH_2Ph , -SCH_3 , $\text{-SC}_2\text{H}_5$, -SPh , SCH_2Ph , $\text{-NH(CH}_2\text{)}_2\text{NH}_2$, $\text{-NH(CH}_2\text{)}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2$, -NHNH_2 , -NHNHCH_3 , -N=NH , -N=NCH_3 , $\text{-N=NCH}_2\text{CH}_3$, -NHC(O)NHNH_2 , -NHC(S)NHNH_2 , -C(O)NHNH_2 , $\text{-NHSO}_2\text{CH}_3$, $\text{-NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-SO}_2\text{NHCH}_3$, $\text{-SO}_2\text{N(CH}_3\text{)}_2$, -C(O)NH_2 , -C(O)NHCH_3 , $\text{-C(O)N(CH}_3\text{)}_2$, $\text{-CO}_2\text{CH}_3$, $\text{-CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-CO}_2\text{Ph}$, $\text{-CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{-SO}_2\text{CH}_3$, -



R^{23} là $\text{C}_1\text{-C}_5\text{alkyl}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_2\text{alkyl)(C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl)}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_2\text{alkyl)(dị vòng)-(C}_0\text{-C}_2\text{alkyl)(aryl)}$ hoặc $\text{-(C}_0\text{-C}_2\text{alkyl)(heteroaryl)}$, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^{24} là hydro, C_1-C_6 alkyl, $-(C_1-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{xycloalkyl})$, $-(C_1-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{đị vòng})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{aryl})$ hoặc $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$ trong đó ngoại trừ hydro, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^{25} là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{xycloalkyl})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{đị vòng})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{aryl})$ hoặc $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$ trong đó ngoại trừ hydro, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^{26} độc lập được chọn từ hydro, $C_1-C_6\text{alkyl}$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{xycloalkyl})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{đị vòng})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{aryl})$, hoặc $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$ trong đó ngoại trừ hydro, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^{27} là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế;

R^{28} là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{xycloalkyl})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{đị vòng})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{aryl})$ hoặc $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^{29} là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{xycloalkyl})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{đị vòng})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{aryl})$ hoặc $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, trong đó ngoại trừ hydro, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế; hoặc

R^{27} và R^{29} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết có thể tạo thành vòng dị vòng;

R^{30} là hydro, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{xycloalkyl})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{đị vòng})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{aryl})$ hoặc $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$ trong đó ngoại trừ hydro, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế; hoặc

R^{29} và R^{30} có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra vòng dị vòng;

x bằng 1, 2 hoặc 3.

Quá trình chuyển hóa của β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl- N^6 -dimetyl-2,6-diaminopurin nucleotit bao gồm cả việc tạo ra β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl- N^6 -dimetyl-2,6-diaminopurin nucleosit triphosphat cũng như tạo ra guanin nucleosit triphosphat tương ứng. Xem Sơ đồ 2 và 3.

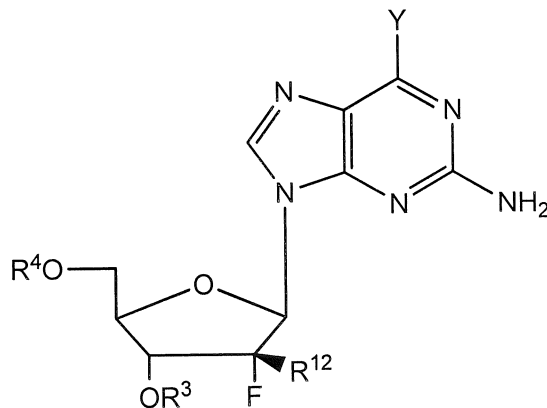
Nucleotit 2,6-diaminopurin được thế N⁶ được thế 2'-Deoxy-2'- α -flo-2'- β -C có thể còn được thế ở vị trí N² bằng cách alkyl hóa hoặc axyl hóa mà có thể biến đổi độ ưa mỡ, được động học và/hoặc việc hướng đích nucleotit đến gan. Đã phát hiện thấy rằng nucleotit 2,6-diaminopurin được thế N⁶ được thế 2'-Deoxy-2'- α -flo-2'- β -C được cải biến ở vị trí 2 của diaminopurin có thể được khử alkyl hoặc khử axyl bằng enzym gan để tăng cường thêm độ đặc hiệu của dẫn xuất nucleotit cả *in vitro* và *in vivo*, trừ phi nhóm N²-amino được thay thế hoàn toàn bằng gốc khác, như được mô tả ở đây, như flo. Ví dụ, nucleosit phosphoramidat 2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N²-metyl-N⁶-metyl-2,6-diaminopurin nucleosit phosphoramidat được khử alkyl thành 2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-metyl-2,6-diaminopurin nucleosit phosphoramidat khi được ủ với phân S9 của gan người *in vitro*, lên đến 60 phút, các điều kiện này bắt chước các điều kiện *in vivo*. Theo một phương án, việc cải biến N² sẽ làm tăng độ thấm thấu tế bào và việc hướng đích đến gan.

Bất chấp phạm vi tài liệu và đơn sáng chế về nucleosit kháng virus, dẫn xuất phosphat được làm ổn định ở đầu 5' của 2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-metyl-2,6-diaminopurin nucleosit, 2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-dimetyl-2,6-diaminopurin nucleosit, và các dẫn xuất nucleosit purin được thế N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thế β -D-2'-D'- α -FLO-2'- β -C khác như được mô tả ở đây không được đề cập cụ thể, cũng không có các hoạt tính thuận lợi của chúng được mô tả.

Trừ khi có quy định khác, các hợp chất được mô tả ở đây được nêu ở cấu hình β -D. Tương tự, khi ở dạng phosphoramit hoặc thiophosphoramidat, phần axit amin có thể có cấu hình L hoặc D. Theo một phương án khác, các hợp chất có thể được nêu ở cấu hình β -L. Tương tự, nhóm phân tử thế bất kỳ có tính không đối xứng có thể được nêu ở dạng raxemic, đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Khi phosphoramidat, thiophosphoramidat hoặc tiền chất thuốc phospho được làm ổn định khác trong đó phospho thể hiện tính không đối xứng được sử dụng dưới dạng tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định R⁴, nó có thể được nêu là dẫn xuất phospho không đối xứng R hoặc S hoặc hỗn hợp của chúng, bao gồm hỗn hợp raxemic.

Tất cả các hỗn hợp của các cấu hình lập thể được bao gồm trong sáng chế được mô tả ở đây.

Do đó, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I-VII, hoặc chế phẩm được dụng, muối, hoặc tiền chất thuốc của nó, như được mô tả ở đây:



Công thức I

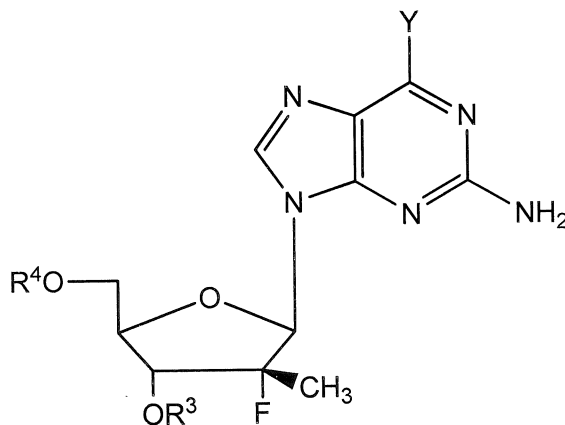
Theo một phương án cụ thể, nucleosit gốc, tức là, nucleosit trong đó R^4 là hydro và vì vậy vị trí 5' có nhóm hydroxyl, gần như không được khử amin bằng adenosin deaminaza trong các điều kiện bất chước môi trường *in vivo* (ví dụ, nhiệt độ môi trường và độ pH sinh lý trong nước), trong thời gian là 7 phút, 10 phút, 30 phút, 60 phút hoặc 120 phút. Trừ khi có quy định khác, khoảng thời gian là 30 phút. Theo phương án này, thuật ngữ “gần như không được khử amin” có nghĩa là hợp chất gốc không được chuyển hóa thành dẫn xuất guanin tương ứng, hoặc dẫn xuất 6-oxo, với lượng đủ để có được tác dụng trị liệu *in vivo*.

Các hợp chất, phương pháp, và chế phẩm được đề xuất để điều trị cho vật chủ nhiễm virus HCV thông qua việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối được dụng của nó.

Các hợp chất và chế phẩm cũng có thể được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan như tình trạng bệnh lý dương tính với kháng thể và dương tính với kháng nguyên kháng HCV, viêm gan mạn tính do virus, ung thư gan do viêm gan C tiến triển, xơ gan, viêm gan C mạn tính hoặc cấp tính, viêm gan C bạo phát, viêm gan C dai

dễ dàng mạn tính và một mối do kháng HCV. Hợp chất hoặc chế phẩm chứa hợp chất này cũng có thể được sử dụng phòng ngừa để ngăn ngừa hoặc hạn chế sự tiến triển của bệnh lâm sàng ở các cá thể dương tính với kháng thể hoặc kháng nguyên kháng HCV hoặc đã bộc lộ viêm gan C.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức Ia được bộc lộ:



Công thức Ia

trong đó:

Y, R³ và R⁴ là như được xác định trên đây.

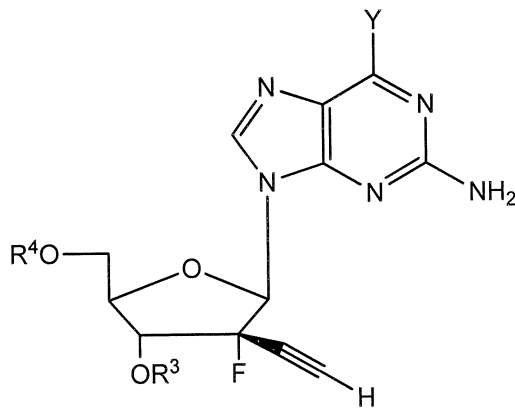
Theo một phương án của công thức Ia, R³ là hydro.

Theo một phương án của công thức Ia, khi Y là NR¹R², R¹ là methyl và R² là hydro.

Theo một phương án của công thức Ia, khi Y là NR¹R², cả R¹ và R² đều là methyl.

Theo một phương án của công thức Ia, khi Y là NR¹R², R¹ là methyl và R² là xyclopropyl.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Ib được bộc lộ:



Công thức Ib

trong đó:

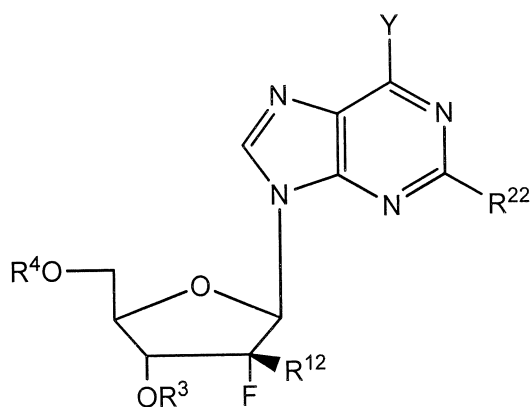
Y, R³ và R⁴ là như được xác định trên đây.

Theo một phương án của công thức Ib, R³ là hydro.

Theo một phương án của công thức Ib, khi Y là NR¹R², R¹ là metyl và R² là hydro.

Theo một phương án của công thức Ib, khi Y là NR¹R², cả R¹ và R² đều là metyl.

Theo một phương án, hợp chất có công thức II được bộc lộ:

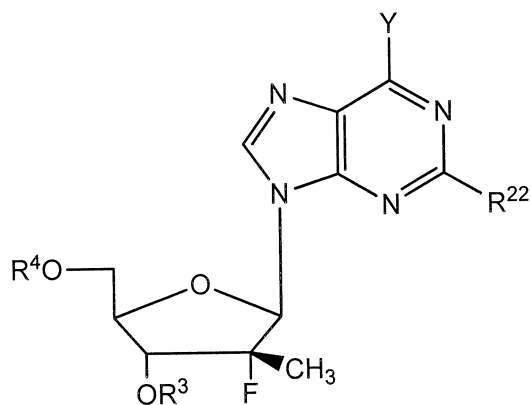


Công thức II

trong đó:

Y, R³, R⁴, R¹² và R²² là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức IIa được bộc lộ:

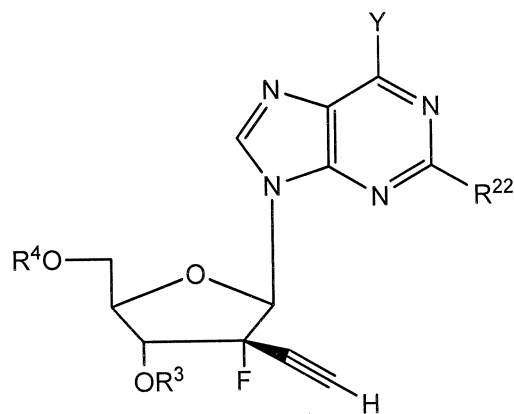


Công thức IIa

trong đó:

Y, R³, R⁴ và R²² là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, hợp chất có công thức IIb được bộc lộ:

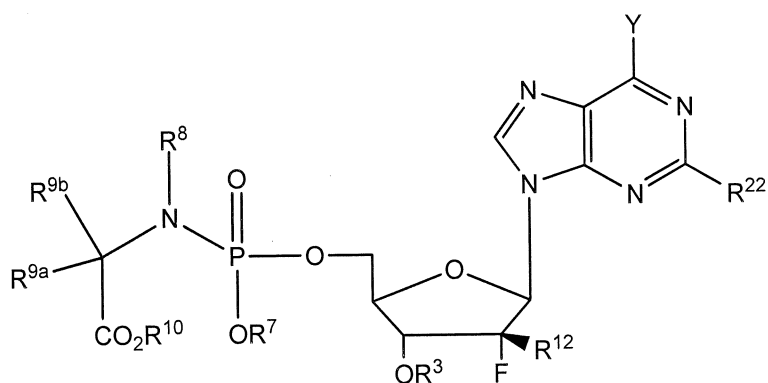


Công thức IIb

trong đó:

Y, R³, R⁴, và R²² là như được xác định trên đây.

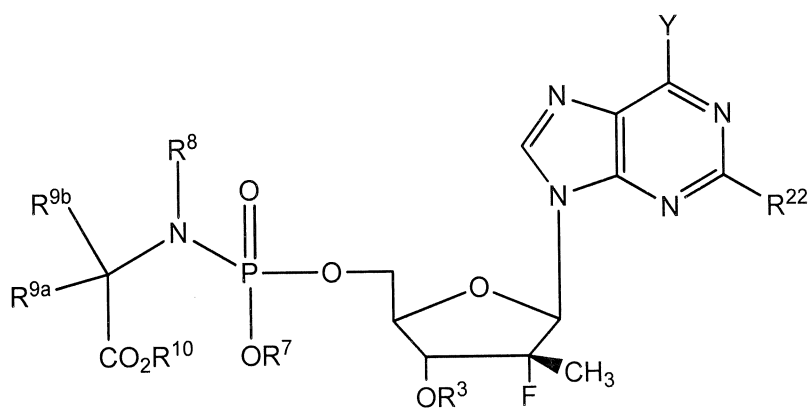
Theo một phương án, hợp chất có công thức III được bộc lộ:



Công thức III

trong đó các biến số Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰, R¹² và R²² được mô tả ở đây.

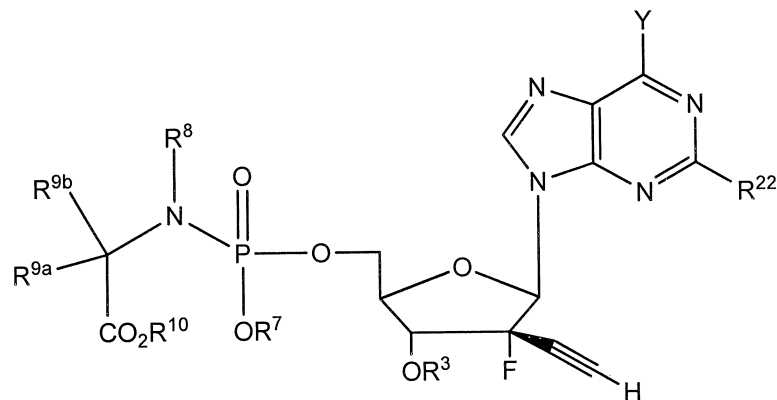
Theo một phương án, hợp chất có công thức IV được bộc lộ:



Công thức IV

trong đó các biến số Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ và R²² được mô tả ở đây.

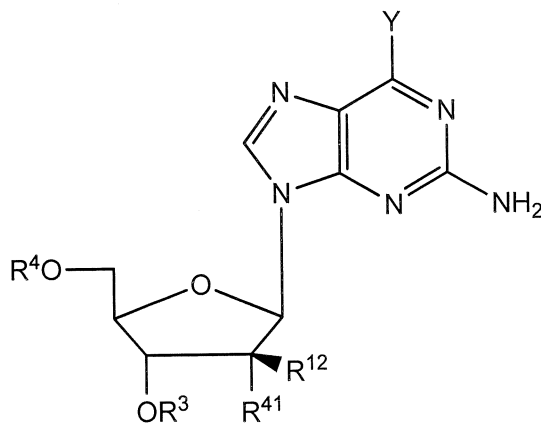
Theo một phương án, hợp chất có công thức V được bộc lộ:



Công thức V

trong đó các biến số Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ và R²² được mô tả ở đây.

Theo một phương án, hợp chất có công thức VI được bộc lộ:

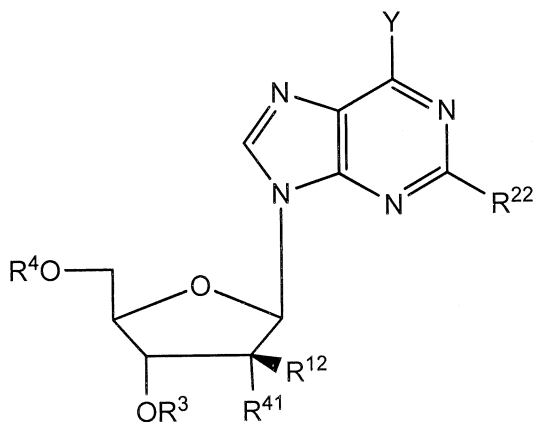


Công thức VI

trong đó:

R⁴¹ là halogen (cụ thể là F hoặc Cl), OR³, N₃, NH₂ hoặc CN; và các biến số Y, R³, R⁴, và R¹² được mô tả ở đây.

Theo một phương án, hợp chất có công thức VII được bộc lộ:



Công thức VII

trong đó các biến số Y, R³, R⁴, R¹² và R⁴¹ được mô tả ở đây.

Phospho trong công thức bất kỳ trong số các công thức nêu trên có thể là không đối xứng và vì vậy có thể được nêu dưới dạng chất đồng phân đối ảnh R hoặc S hoặc hỗn hợp của chúng, bao gồm hỗn hợp raxemic.

Hợp chất 5 được tách thành các hợp chất đồng phân đối ảnh 5-1 và 5-2. Hợp chất 5-2 cũng được điều chế bằng cách tổng hợp không đối xứng và được chỉ định là hợp chất 24.

Theo một phương án, các hợp chất, phương pháp, và chế phẩm được đề xuất để điều trị vật chủ bị nhiễm hoặc phơi nhiễm với viêm gan C được mô tả ở đây. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với lượng hữu hiệu một mình hoặc kết hợp với thuốc kháng HCV khác, để điều trị vật chủ bị lây nhiễm. Theo một số phương án nhất định, hữu ích khi dùng hỗn hợp các thuốc mà điều biến các con đường giống nhau hoặc khác nhau hoặc ức chế đích khác nhau trong virus. Do nucleotit purin được thế N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thế β-D-2'-D-2'-α-flo-2'-β-C đã nêu là chất ức chế NS5B polymeraza, nó có thể hữu ích khi cho vật chủ dùng hợp chất này kết hợp với chất ức chế proteaza, như chất ức chế NS3/4A proteaza (ví dụ, telaprevir (Incivek®) boceprevir (Victrelis™) simeprevir (Olysio™), hoặc paritaprevir, hoặc chất ức chế NS5A (ví dụ, Ombitasvir). Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng kết hợp với chất ức chế

NS5B polymeraza khác nhau về cấu trúc như một hợp chất khác được mô tả ở đây hoặc dưới đây, bao gồm Gilead's Sovaldi®. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng kết hợp với interferon alfa-2a, mà có thể được PEG hóa hoặc được cải biến, và/hoặc ribavirin.

Nucleotit purin được thế N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thế β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C theo sáng chế thường được dùng qua đường miệng, ví dụ, ở dạng viên tròn hoặc viên nén, nhưng có thể được dùng thông qua đường khác mà bác sĩ theo dõi cho là thích hợp, bao gồm đường dùng qua đường trong tĩnh mạch, áp da, dưới da, khu trú, ngoài đường tiêu hóa, hoặc đường dùng thích hợp khác.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ sắc ký mẫu vận hành bán điều chế minh họa quá trình tách của các chất đồng phân lập thể của Hợp chất 5 bằng cách sử dụng cột Phenomenex Luna như được bộc lộ trong Ví dụ 9. Trục y được thể hiện theo mAU và trục x được đo bằng phút.

Fig. 2 là biểu đồ đường cong ức chế sự sao chép HCV đối với Hợp chất 5-2 (bảng 7) và Sofosbuvir. Hợp chất 5-2 có EC₅₀ = 4nM, TC₅₀ lớn hơn 100 micromol và chỉ số trị liệu lớn hơn 25000. Sofosbuvir có EC₅₀ = 53nM, TC₅₀ lớn hơn 100 micromol và chỉ số trị liệu lớn hơn 1920. Trục y là phần trăm kiểm soát virus và trục x là nồng độ của thuốc tính theo μ M.

Fig. 3 là biểu đồ đường cong ức chế sự sao chép HCV đối với Hợp chất 25 (bảng 7) và Sofosbuvir. Như được mô tả trong Ví dụ 27, Hợp chất 25 có EC₅₀ = 4nM, TC₅₀ lớn hơn 100 μ M, và chỉ số trị liệu lớn hơn 25000. Sofosbuvir có EC₅₀ = 53nM, TC₅₀ lớn hơn 100 micromol và chỉ số trị liệu lớn hơn 1920. Trục y là phần trăm kiểm soát virus và trục x là nồng độ của thuốc tính theo μ M.

Fig. 4 là so sánh thử nghiệm nội bộ về hoạt tính kháng HCV đối với các hợp chất 5-2, 25, 27 (bảng 7) và Sofosbuvir. Trục y là phần trăm kiểm soát virus và trục x là nồng độ của thuốc tính theo μ M. Xem, Ví dụ 27.

Fig. 5 là biểu đồ thể hiện độ ổn định của các hợp chất 5-2; N²-axetat của hợp chất 5-2, N²-butyrat của hợp chất 5-2; dẫn xuất N²-metyl của hợp chất 5-2; và N²-n-pentylcarbammat của hợp chất 5-2 trong máu người. Trục x là thời gian ủ được đo bằng phút và trục y là số đo phần trăm hợp chất gốc còn lại.

Fig. 6 là biểu đồ thể hiện chu trình thời gian khử alkyl in vitro của 2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N²-metyl-N⁶-metyl-2,6-diaminopurin nucleosit phosphoramidat thành 2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-metyl-2,6-diaminopurin nucleosit phosphoramidat khi có mặt phần S9 của gan người. Trục x được đo bằng phút và trục y là số đo nồng độ của hợp chất còn lại tính theo nM.

Fig. 7 là biểu đồ thể hiện độ ổn định của các hợp chất 5-2; N²-axetat của hợp chất 5-2, N²-butyrat của hợp chất 5-2; dẫn xuất N²-metyl của hợp chất 5-2; và N²-n-pentylcarbammat của hợp chất 5-2 khi có mặt phần S9 của gan người. Trục x được đo bằng phút và trục y là số đo phần trăm hợp chất còn lại.

Fig. 8 thể hiện chất chuyển hóa hợp chất nổi bật 25 được tạo ra trong tế bào gan người. Trục x là thời gian ủ tính theo giờ. Trục y là nồng độ nội bào tính theo pmol/10⁶ tế bào. Xem Ví dụ 33.

Fig. 9 thể hiện chất chuyển hóa hợp chất nổi bật 27 được tạo ra trong tế bào gan người. Trục x là thời gian ủ tính theo giờ. Trục y là nồng độ nội bào tính theo pmol/10⁶ tế bào. Xem Ví dụ 33.

Fig. 10 thể hiện chất chuyển hóa hợp chất nổi bật 5-2 được tạo ra trong tế bào gan người. Trục x là thời gian ủ tính theo giờ. Trục y là nồng độ nội bào tính theo pmol/10⁶ tế bào. Xem Ví dụ 33.

Fig. 11 là biểu đồ thể hiện con đường hoạt hóa đối với các hợp chất 25, 27 và 5-2. Như có thể được thấy, các hợp chất 25, 27 và 5-2 được chuyển hóa thành chất tương tự monophosphat tương ứng của chúng mà sau đó được chuyển hóa thành chất tương tự MP chung; β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-guanin monophosphat. Sau đó

monophosphat được phosphoryl hóa từng bước thành triphosphat có hoạt tính: β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-guanin triphosphat. Xem Ví dụ 33.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất, phương pháp, và chế phẩm để điều trị các bệnh lây nhiễm ở hoặc tiếp xúc với người và các động vật chủ khác có virus HCV bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I-VII như được mô tả ở đây hoặc muối được dùng hoặc tiền chất thuốc của nó, tùy ý trong chất mang được dùng. Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính kháng virus, hoặc được chuyển hóa thành hợp chất có hoạt tính đó.

Các hợp chất và chế phẩm cũng có thể được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến hoặc xuất hiện do tiếp xúc với virus HCV. Ví dụ, hợp chất có hoạt tính có thể được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh lý dương tính với kháng thể HCV và dương tính với kháng nguyên HCV, viêm gan mạn tính do virus, ung thư gan do viêm gan C tiến triển, xơ gan, viêm gan C cấp tính, viêm gan C bạo phát, viêm gan C dai dẳng mạn tính, và một mối do kháng HCV. Theo một phương án, các hợp chất hoặc chế phẩm chứa các hợp chất này cũng có thể được sử dụng phòng ngừa để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh lâm sàng ở các cá thể dương tính với kháng thể HCV hoặc kháng nguyên HCV hoặc phơi nhiễm với viêm gan C.

Cụ thể, đã phát hiện thấy rằng tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định ở đầu 5' hoặc dẫn xuất của β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-metyl-2,6-diamino purin nucleotit, cũng như β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-dimetyl-2,6-diamino purin nucleotit, và các nucleotit purin được thể N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thể β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C khác như được mô tả dưới đây, có hoạt tính cao kháng HCV. Điều này là ngạc nhiên do hoạt tính của nucleosit β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-metyl-2,6-diamino purin gốc trong thử nghiệm replicon (EC_{50} = 15,7 micromol) chỉ ra rằng nó không thích hợp để sử dụng làm thuốc cho người do không đủ hoạt tính, tuy nhiên, tiền

chất thuốc phosphat được làm ổn định (phosphoramidat) cho thấy $EC_{50} = 26$ nanomol, trong thử nghiệm replicon, hoạt tính tăng ít nhất 870 lần. Tương tự, hoạt tính của nucleosit β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-dimetyl-2,6-diaminopurin gốc trong thử nghiệm replicon ($EC_{50} = 10,7$ micromol, " μM ") chỉ ra rằng nó cũng không thích hợp để sử dụng làm thuốc cho người do không đủ hoạt tính, tuy nhiên, tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định (phosphoramidat) cho thấy $EC_{50} = 12$ nanomol, (" nM "), trong thử nghiệm replicon, hoạt tính tăng nhiều hơn 1300 lần.

Bất kể phạm vi của tài liệu và đơn sáng chế về nucleosit kháng virus, dẫn xuất phosphat được làm ổn định ở đầu 5' của 2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-metyl-2,6-diamino purin nucleotit, 2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-dimetyl-2,6-diamino purin nucleotit, và các nucleotit purin được thể N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thể β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C khác không được đề cập cụ thể.

Trừ khi có quy định khác, các hợp chất được mô tả ở đây được nêu ở cấu hình β -D. Theo một phương án khác, các hợp chất có thể được nêu ở cấu hình β -L. Tương tự, nhóm phân tử thể bất kỳ có tính không đối xứng có thể được đề xuất ở dạng raxemic, đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng. Khi phosphoramidat, thiophosphoramidat hoặc tiền chất thuốc phospho được làm ổn định khác trong đó phospho có tính không đối xứng được sử dụng ở dạng tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định R⁴, nó có thể được đề xuất ở dạng dẫn xuất phospho không đối xứng R hoặc S hoặc hỗn hợp của chúng, bao gồm hỗn hợp raxemic. Axit amin của phosphoramidat hoặc thiophosphoramidat có thể có dạng cấu hình D hoặc L, hoặc hỗn hợp của chúng, bao gồm hỗn hợp raxemic. Tất cả các hỗn hợp của các cấu hình lập thể này nằm trong phạm vi của sáng chế được mô tả ở đây.

Sáng chế bao gồm các đặc điểm sau:

(a) hợp chất có công thức I-VII như được mô tả ở đây, và các muối được dùng và các tiền chất thuốc của nó;

(b) công thức I-VII như được mô tả ở đây, và các muối được dụng và các tiền chất thuốc của nó để sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virus viêm gan C;

(c) sử dụng công thức I-VII, và các muối được dụng và các tiền chất thuốc của nó trong việc sản xuất thuốc để điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan C;

(d) phương pháp sản xuất thuốc được dự định để sử dụng trong trị liệu để điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan C, đặc trưng ở chỗ công thức I-VII như được mô tả ở đây được sử dụng trong việc sản xuất;

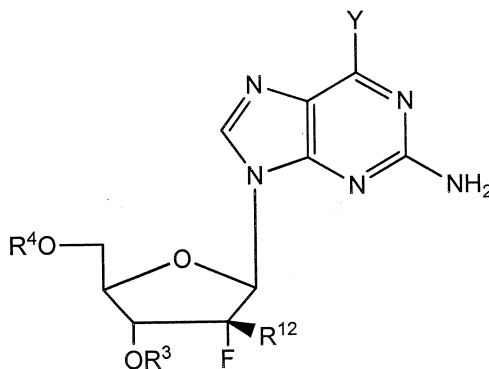
(e) dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị cho vật chủ của công thức I-VII hoặc muối được dụng hoặc tiền chất thuốc của nó cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng;

(f) công thức I-VII như được mô tả ở đây về cơ bản là không có chất đồng phân lập thể của hợp chất được mô tả, hoặc về cơ bản được tách từ các hóa chất khác; và,

(g) quy trình điều chế các sản phẩm trị liệu chứa lượng hữu hiệu của công thức I-VII, như được mô tả ở đây.

I. Nucleotit purin được thế N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thế 2'-Deoxy-2'- α -flo-2'- β -C theo sáng chế

Các hợp chất có hoạt tính theo sáng chế là các hợp chất được thể hiện, ví dụ, trong công thức I, có thể được cung cấp trong chế phẩm, muối hoặc tiền chất thuốc được dụng của nó:



Công thức I

trong đó:

Y là NR^1R^2 ;

R^1 là $\text{C}_1\text{-C}_5\text{alkyl}$ (bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl), $\text{C}_1\text{-C}_5\text{haloalkyl}$ (bao gồm CH_2F , CH_2Cl , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 và CF_2CF_3), $\text{C}_2\text{-C}_6\text{ alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{ alkynyl}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{dị vòng})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, $-\text{OR}^{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$ (bao gồm $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, và $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{3\text{D}}$, hoặc $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^2 là hydro, $\text{C}_1\text{-C}_5\text{alkyl}$ tùy ý được thế (bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl), $\text{C}_1\text{-C}_5\text{haloalkyl}$ (bao gồm CHF_2 , CH_2F , CF_3 , CH_2CF_3 và CF_2CF_3), $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl})$ tùy ý được thế, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{dị vòng})$ tùy ý được thế, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{aryl})$ tùy ý được thế,

$-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$ tùy ý được thế, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$ (bao gồm $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, và $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{3\text{D}}$, hoặc $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$; và

trong đó ít nhất một trong số R^1 và R^2 là methyl, CH_2F , CHF_2 hoặc CF_3 ;

R^3 là hydro, $\text{R}^{3\text{A}}$, $\text{R}^{3\text{B}}$, diphosphat, triphosphat, axit amin liên kết cacbonyl tùy ý được thế, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$;

$\text{R}^{3\text{A}}$ có thể được chọn từ O^- , OH , aryl tùy ý được thế $-\text{O}$, heteroaryl tùy ý được thế $-\text{O}$, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế;

$\text{R}^{3\text{B}}$ có thể được chọn từ O^- , OH , axit amin liên kết N tùy ý được thế hoặc este của axit amin liên kết N tùy ý được thế;

R^{3C} là alkyl, alkenyl, alkynyl, $-(C_0-C_2)(xycloalkyl)$, $-(C_0-C_2)(heteroxyclo)$, $-(C_0-C_2)(aryl)$, $-(C_0-C_2)(heteroaryl)$, $-O-alkyl$, $-O-alkenyl$, $-O-alkynyl$, $-O-(C_0-C_2)(xycloalkyl)$, $-O-(C_0-C_2)(heteroxyclo)$, $-O-(C_0-C_2)(aryl)$, hoặc $-O-(C_0-C_2)(heteroaryl)$, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

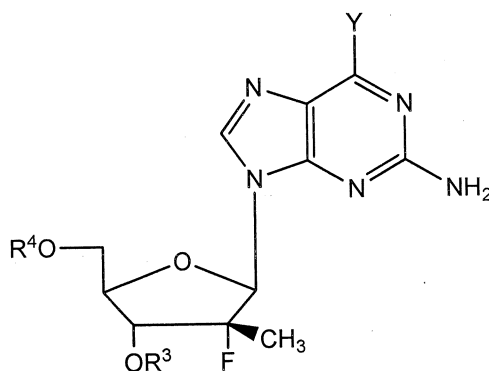
R^4 là monophosphat, diphosphat, triphosphat, hoặc tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định, bao gồm nhưng không giới hạn ở phosphoramidat, thiophosphoramidat, hoặc gốc bất kỳ khác được chuyển hóa thành monophosphat, diphosphat hoặc triphosphat *in vivo* trong vật chủ là người hoặc động vật; hoặc

R^3 và R^4 cùng với nguyên tử oxy mà chúng liên kết có thể tạo thành tiền chất thuốc vòng ở đầu 3',5', bao gồm nhưng không giới hạn ở, tiền chất thuốc phosphat vòng ở đầu 3',5';

R^{12} là CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , hoặc etynyl.

Tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định là gốc bất kỳ có thể phân phối mono, di, hoặc triphosphat.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Ia được bộc lộ:

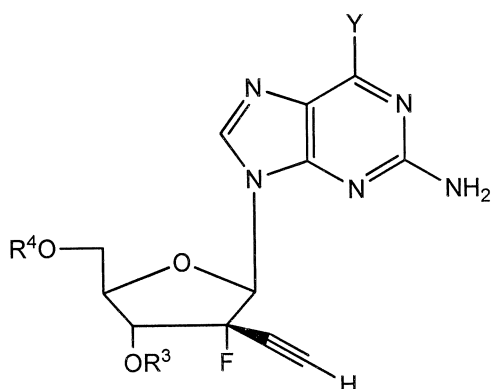


Công thức Ia

trong đó:

Y, R^3 và R^4 là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức Ib được bộc lộ:

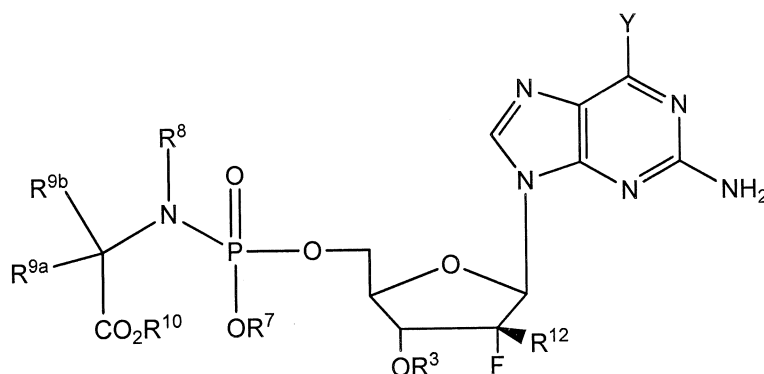


Công thức Ib

trong đó:

Y, R³ và R⁴ là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, hợp chất là theo công thức Ic:



Công thức Ic

trong đó:

R⁷ là hydro, C₁₋₆alkyl; C₃₋₇cycloalkyl; heteroaryl, dị vòng, hoặc aryl, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl hoặc naphtyl, trong đó phenyl hoặc naphtyl tùy ý được thế bằng C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆alkoxy, F, Cl, Br, I, nitro, xyano, C₁₋₆haloalkyl, -N(R^{7'})₂, C₁₋₆axylamino, NHSO₂C₁₋₆alkyl, -SO₂N(R^{7'})₂, COR^{7''}, và -SO₂C₁₋₆alkyl; (R^{7'} độc lập là hydro hoặc C₁₋₆alkyl; R^{7''} là -OR¹¹ hoặc -N(R^{7'})₂);

R^8 là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc R^{9a} hoặc R^{9b} và R^8 cùng là $(CH_2)_n$ để tạo ra vòng tuần hoàn bao gồm nguyên tử N và C liên kề; trong đó n là từ 2 đến 4;

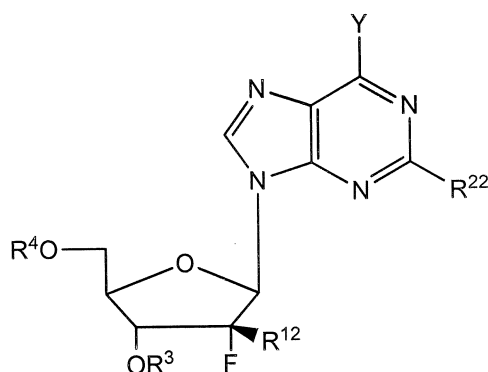
R^{9a} và R^{9b} (i) độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, xycloalkyl, $-(CH_2)_c(NR^{9'})_2$, C_{1-6} hydroxyalkyl, $--CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)(Me, -(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2, (1H-indol-3-yl)methyl, (1H-imidazol-4-yl)methyl, -(CH_2)_cCOR^{9''}$, aryl và aryl(C_{1-3} alkyl)-, nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ hydroxyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halogen, nitro và xyano; (ii) R^{9a} và R^{9b} đều là C_{1-6} alkyl; (iii) R^{9a} và R^{9b} cùng nhau là $(CH_2)_r$ để tạo ra vòng xoắn; (iv) R^{9a} là hydro và R^{9b} và R^8 cùng là $(CH_2)_n$ để tạo ra vòng tuần hoàn bao gồm nguyên tử N và C liên kề (v) R^{9b} là hydro và R^{9a} và R^8 cùng là $(CH_2)_n$ để tạo ra vòng tuần hoàn bao gồm nguyên tử N và C liên kề, trong đó c là từ 1 đến 6, n là từ 2 đến 4, r là từ 2 đến 5 và trong đó $R^{9'}$ độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl và $R^{9''}$ là $-OR^{11}$ hoặc $-N(R^{11'})_2$; (vi) R^{9a} là hydro và R^{9b} là hydro, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , $CH_2-indol-3-yl$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, $CH_2-imidazol-4-yl$, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH , hoặc xycloalkyl bậc thấp; hoặc (vii) R^{9a} là CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , $CH_2-indol-3-yl$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, $CH_2-imidazol-4-yl$, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH , hoặc xycloalkyl bậc thấp và R^{9b} là hydro;

R^{10} là hydro, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng alkoxy, di(alkyl bậc thấp)-amino, hoặc halogen, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aminoaxyl, aryl, như phenyl, heteroaryl, như, pyridinyl, aryl được thế, hoặc heteroaryl được thế;

R^{11} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế; C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, hoặc axyl tùy ý được thế, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở $C(O)(C_{1-6} alkyl)$; và

Y, R^3 và R^{12} là như được xác định ở đây.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức II được bộc lộ:



Công thức II

trong đó:

Y là NR^1R^2 ;

R^1 là $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl (bao gồm metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl), $\text{C}_1\text{-C}_5$ haloalkyl (bao gồm CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 và CF_2CF_3), $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{dị vòng})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, $-\text{OR}^{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$ (bao gồm $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, và $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{3\text{D}}$, hoặc $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^2 là hydro, $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl tùy ý được thế (bao gồm metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl), $\text{C}_1\text{-C}_5$ haloalkyl (bao gồm CHF_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 và CF_2CF_3), $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl})$ tùy ý được thế, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{dị vòng})$ tùy ý được thế, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{aryl})$ tùy ý được thế, $-(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$ tùy ý được thế, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$ (bao gồm $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$, và $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{3\text{D}}$, hoặc $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$; và

trong đó ít nhất một trong số R^1 và R^2 là metyl, CH_2F , CHF_2 hoặc CF_3 ;

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^{3\text{B}}-\text{P}-\text{---} \\ | \quad \quad \quad \diagup \\ \text{R}^{3\text{A}} \quad \quad \quad \end{array}$$
 R³ là hydro, , diphosphat, triphosphat, axit amin liên kết cacbonyl tùy ý được thế, hoặc -C(O)R^{3C};

R^{3A} có thể được chọn từ O⁻, OH, aryl tùy ý được thế -O, heteroaryl tùy ý được thế -O, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế;

R^{3B} có thể được chọn từ O⁻, OH, axit amin liên kết N tùy ý được thế hoặc este của axit amin liên kết N tùy ý được thế;

R^{3C} là alkyl, alkenyl, alkynyl, -(C₀-C₂)(xycloalkyl), -(C₀-C₂)(heteroxyclo), -(C₀-C₂)(aryl), -(C₀-C₂)(heteroaryl), -O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-(C₀-C₂)(xycloalkyl), -O-(C₀-C₂)(heteroxyclo), -O-(C₀-C₂)(aryl), -O-(C₀-C₂)(heteroaryl), -S-alkyl, -S-alkenyl, -S-alkynyl, -S-(C₀-C₂)(xycloalkyl), -S-(C₀-C₂)(heteroxyclo), -S-(C₀-C₂)(aryl), hoặc -S-(C₀-C₂)(heteroaryl), mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^{3D} là alkyl, alkenyl, alkynyl, -(C₀-C₂)(xycloalkyl), -(C₀-C₂)(heteroxyclo), -(C₀-C₂)(aryl), -(C₀-C₂)(heteroaryl), -O-alkyl, -O-alkenyl, -O-alkynyl, -O-(C₀-C₂)(xycloalkyl), -O-(C₀-C₂)(heteroxyclo), -O-(C₀-C₂)(aryl), hoặc -O-(C₀-C₂)(heteroaryl), mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R⁴ là monophosphat, diphosphat, triphosphat, hoặc tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định, bao gồm nhưng không giới hạn ở phosphoramidat, thiophosphoramidat, hoặc gốc bất kỳ khác được chuyển hóa thành monophosphat, diphosphat hoặc triphosphat *in vivo* trong vật chủ là người hoặc động vật; hoặc

R³ và R⁴ cùng với nguyên tử oxy mà chúng liên kết có thể tạo thành tiền chất thuốc vòng ở đầu 3', 5', bao gồm nhưng không giới hạn ở, tiền chất thuốc phosphat vòng ở đầu 3', 5';

R⁵ là C₁-C₅alkyl (bao gồm metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl), C₁-C₅haloalkyl (bao gồm CHF₂, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃ và CF₂CF₃), C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, -(C₀-C₂alkyl)(C₃-C₆xycloalkyl), -(C₀-

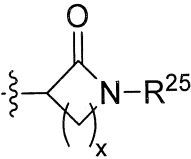
C₂alkyl)(dị vòng), $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, $-OR^{25}$, $-C(O)R^{3C}$ (bao gồm $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$, và $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$, hoặc $-SO_2R^{28}$, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^6 là hydro, C₁-C₅alkyl tùy ý được thế (bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và pentyl), C₁-C₃haloalkyl (bao gồm CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂CF₃ và CF₂CF₃), $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{xycloalkyl})$ tùy ý được thế, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{dị vòng})$ tùy ý được thế, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{aryl})$ tùy ý được thế, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$ tùy ý được thế, $-C(O)R^{3C}$ (bao gồm $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$, và $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$, hoặc $-SO_2R^{28}$; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết có thể tạo thành vòng dị vòng;

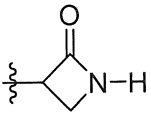
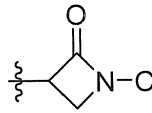
R^{12} là CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, hoặc etynyl;

R^{22} là Cl, Br, F, CN, N₃, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, $-(C_1-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{xycloalkyl})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{dị vòng})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$; $-ONHC(=O)OR^{23}$, $-NHOR^{24}$, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-NH(CH_2)_{1-4}N(R^{26})_2$, $-NHNHR^{26}$, $-N=NR^{27}$, $-NHC(O)NHNHR^{27}$, $-NHC(S)NHNHR^{27}$, $-C(O)NHNHR^{27}$, $-NR^{27}SO_2R^{28}$, $-SO_2NR^{27}R^{29}$,

$-C(O)NR^{27}R^{29}$, $-CO_2R^{29}$, $-SO_2R^{29}$, , $-P(O)H(OR^{29})$, $-P(O)(OR^{29})(OR^{30})$, $-P(O)(OR^{29})(NR^{29}R^{30})$ hoặc $-NR^5R^6$;

ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở các phương án sau, clo, brom, flo, xyano, azido, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và n-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, vinyl, allyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, axetylenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, $-(CH_2)$ -xyclopropyl, $-(CH_2)$ -xyclobutyl, $-(CH_2)$ -xyclopentyl, $-(CH_2)$ -

xyclohexyl, aziridin, oxiran, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, pyrrolidin, tetrahydrofuran, thiolan, pyrazolidin, piperidin, oxan, thian, $-(CH_2)$ -aziridin, $-(CH_2)$ -oxiran, $-(CH_2)$ -thiiran, $-(CH_2)$ -azetidin, $-(CH_2)$ -oxetan, $-(CH_2)$ -thietan, $-(CH_2)$ -pyrrolidin, $-(CH_2)$ -tetrahydrofuran, $-(CH_2)$ -thiolan, $-(CH_2)$ -pyrazolidin, $-(CH_2)$ -piperidin, $-(CH_2)$ -oxan, $-(CH_2)$ -thian, phenyl, pyridyl, $-ONHC(=O)OCH_3$, $-ONHC(=O)OCH_2CH_3$, $-NHOH$, $-NHOCH_3$, $-OCH_3$, OC_2H_5 , $-OPh$, OCH_2Ph , $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, $-SPh$, SCH_2Ph , $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-NHNH_2$, $-NHNHCH_3$, $-N=NH$, $-N=NCH_3$, $-N=NCH_2CH_3$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(S)NHNH_2$, $-C(O)NHNH_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-NHSO_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2Ph$, $-CO_2CH_2Ph$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2Ph$, $-$

SO_2CH_2Ph , , , $-P(O)H(OH)$, $-P(O)H(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(OH)$, $-P(O)(OH)(OCH_3)$, $-P(O)(OCH_3)(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(NH_2)$, $-P(O)(OH)(NHCH_3)$, $-P(O)(OH)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ và $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$;

R^{23} là C_1 - C_5 alkyl, $-(C_0$ - C_2 alkyl)(C_3 - C_6 xycloalkyl), $-(C_0$ - C_2 alkyl)(dị vòng)-(C_0 - C_2 alkyl)(aryl) hoặc $-(C_0$ - C_2 alkyl)(heteroaryl), mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^{24} là hydro, C_1 - C_6 alkyl, $-(C_1$ - C_2 alkyl)(C_3 - C_6 xycloalkyl), $-(C_1$ - C_2 alkyl)(C_3 - C_6 dị vòng)-(C_0 - C_2 alkyl)(aryl) hoặc $-(C_0$ - C_2 alkyl)(heteroaryl) trong đó ngoại trừ hydro, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^{25} là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(C_0$ - C_2 alkyl)(C_3 - C_6 xycloalkyl), $-(C_0$ - C_2 alkyl)(C_3 - C_6 dị vòng), $-(C_0$ - C_2 alkyl)(aryl) hoặc $-(C_0$ - C_2 alkyl)(heteroaryl) trong đó ngoại trừ hydro, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^{26} độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_6 alkyl, $-(C_0$ - C_2 alkyl)(C_3 - C_6 xycloalkyl), $-(C_0$ - C_2 alkyl)(dị vòng), $-(C_0$ - C_2 alkyl)(aryl), hoặc $-(C_0$ - C_2 alkyl)(heteroaryl) trong đó ngoại trừ hydro, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^{27} hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl tùy ý được thế;

R^{28} là C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{xycloalkyl})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{đi vòng})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{aryl})$ hoặc $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế;

R^{29} là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{xycloalkyl})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{đi vòng})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{aryl})$ hoặc $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$ trong đó ngoại trừ hydro, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế; hoặc

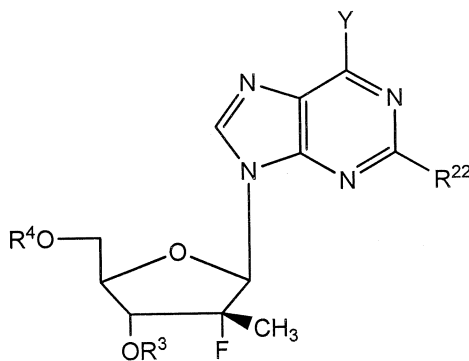
R^{27} và R^{29} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết có thể tạo thành vòng dị vòng;

R^{30} là hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{xycloalkyl})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(C_3-C_6\text{đi vòng})$, $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{aryl})$ hoặc $-(C_0-C_2\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$ trong đó ngoại trừ hydro, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế; hoặc

R^{29} và R^{30} có thể được liên kết cùng nhau để tạo ra vòng dị vòng;

x bằng 1, 2 hoặc 3.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức IIa được bộc lộ:

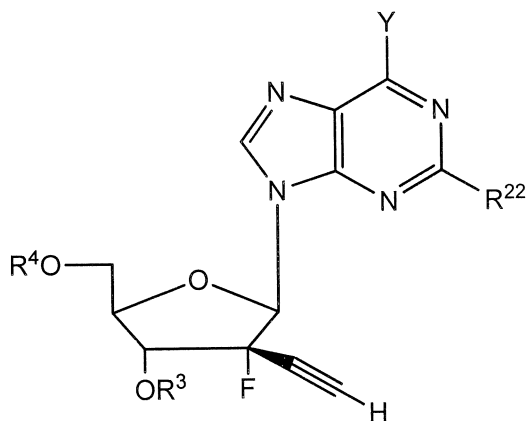


Công thức IIa

trong đó:

Y, R^3 , R^4 và R^{22} là như được xác định trên đây.

Theo phương án khác, các hợp chất có công thức IIb được bộc lộ:



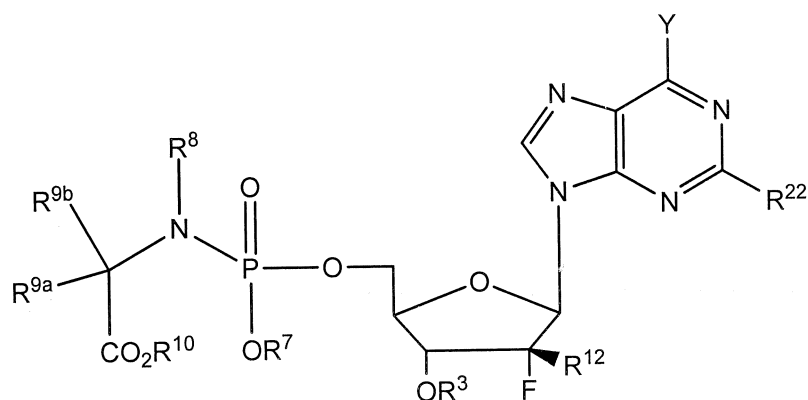
Công thức IIb

trong đó:

Y, R³, R⁴ và R²² là như được xác định trên đây.

Theo một phương án điển hình, hợp chất là chất đồng phân β -D đối chiếu với nucleosit tương ứng (tức là, trong cấu hình có trong tự nhiên). Trong một cấu hình thay thế, hợp chất được đề xuất dưới dạng chất đồng phân β -L. Hợp chất này thường ít nhất 90% không có chất đồng phân đối ảnh đối diện, và có thể ít nhất là 98%, 99% hoặc thậm chí là 100% không có chất đồng phân đối ảnh đối diện. Trừ khi được mô tả khác đi, hợp chất ít nhất là 90% không có chất đồng phân đối ảnh đối diện.

Theo phương án khác, hợp chất là theo công thức III:



Công thức III

trong đó:

R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl; C_{3-7} xycloalkyl; heteroaryl, dị vòng, hoặc aryl, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl hoặc naphtyl, trong đó phenyl hoặc naphtyl tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, F, Cl, Br, I, nitro, xyano, C_{1-6} haloalkyl, $-N(R^7)_2$, C_{1-6} axylamino, $NHSO_2C_{1-6}$ alkyl, $-SO_2N(R^7)_2$, $COR^{7''}$, và $-SO_2C_{1-6}$ alkyl; ($R^{7'}$ độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl; $R^{7''}$ là $-OR^{11}$ hoặc $-N(R^7)_2$);

R^8 là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc R^{9a} hoặc R^{9b} và R^8 cùng là $(CH_2)_n$ để tạo ra vòng tuần hoàn bao gồm nguyên tử N và C liên kề; trong đó n là từ 2 đến 4;

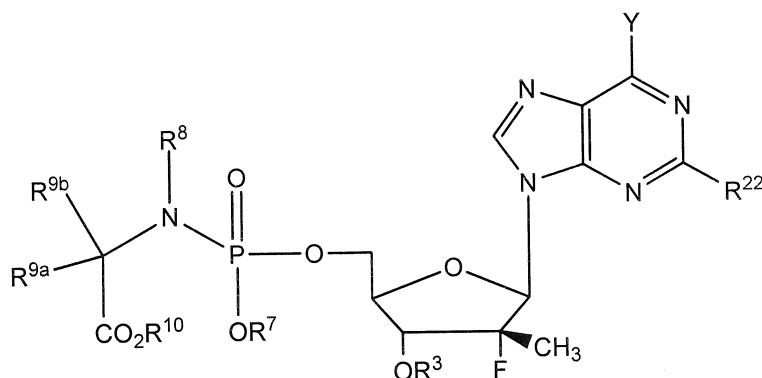
R^{9a} và R^{9b} (i) độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, xycloalkyl, $-(CH_2)_c(NR^{9'})_2$, C_{1-6} hydroxyalkyl, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)(Me)$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1H-indol-3-yl)metyl, (1H-imidazol-4-yl)metyl, $-(CH_2)_cCOR^{9''}$, aryl và aryl(C_{1-3} alkyl)-, nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ hydroxyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halogen, nitro và xyano; (ii) R^{9a} và R^{9b} đều là C_{1-6} alkyl; (iii) R^{9a} và R^{9b} cùng nhau là $(CH_2)_r$ để tạo ra vòng xoắn; (iv) R^{9a} là hydro và R^{9b} và R^8 cùng nhau là $(CH_2)_n$ để tạo ra vòng tuần hoàn bao gồm nguyên tử N và C liên kề (v) R^{9b} là hydro và R^{9a} và R^8 cùng nhau là $(CH_2)_n$ để tạo ra vòng tuần hoàn bao gồm nguyên tử N và C liên kề, trong đó c là từ 1 đến 6, n là từ 2 đến 4, r là từ 2 đến 5 và trong đó $R^{9'}$ độc lập là hydro hoặc C_{1-6} alkyl và $R^{9''}$ là $-OR^{11}$ hoặc $-N(R^{11})_2$; (vi) R^{9a} là hydro và R^{9b} là hydro, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -indol-3-yl, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -imidazol-4-yl, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH , hoặc xycloalkyl bậc thấp; hoặc (vii) R^{9a} là CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -indol-3-yl, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -imidazol-4-yl, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH , hoặc xycloalkyl bậc thấp và R^{9b} là hydro;

R^{10} là hydro, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng alkoxy, di(alkyl bậc thấp)-amino, hoặc halogen, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aminoaxyl, aryl, như phenyl, heteroaryl, như, pyridinyl, aryl được thế, hoặc heteroaryl được thế;

R^{11} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế; C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, hoặc axyl tùy ý được thế, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở $C(O)(C_{1-6} \text{ alkyl})$; và

Y , R^3 , R^{12} và R^{22} là như được xác định trên đây.

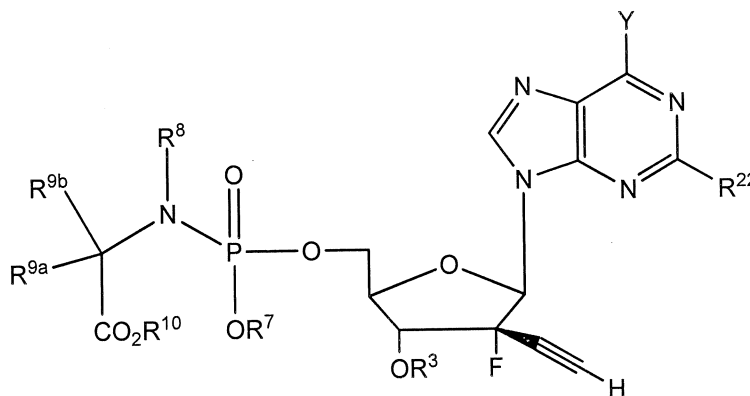
Theo một phương án, các hợp chất có công thức IV được bộc lộ:



Công thức IV

trong đó các biến số Y , R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} và R^{22} được mô tả ở đây.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức V được bộc lộ:

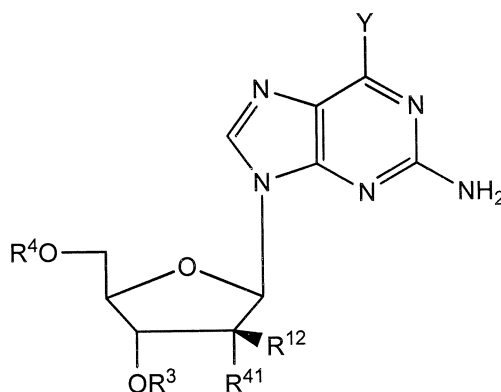


Công thức V

trong đó các biến số Y , R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} và R^{22} được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác, các hợp chất, phương pháp, và chế phẩm được đề xuất để điều trị cho vật chủ nhiễm hoặc phơi nhiễm với viêm gan C.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức VI được bộc lộ:

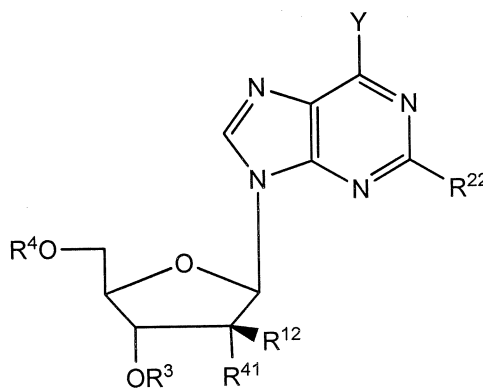


Công thức VI

trong đó:

R^{41} là halogen (cụ thể là F hoặc Cl), OR^3 (bao gồm OH), N_3 , NH_2 hoặc CN; và các biến số Y, R^3 , R^4 , và R^{12} được mô tả ở đây.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức VII được bộc lộ:



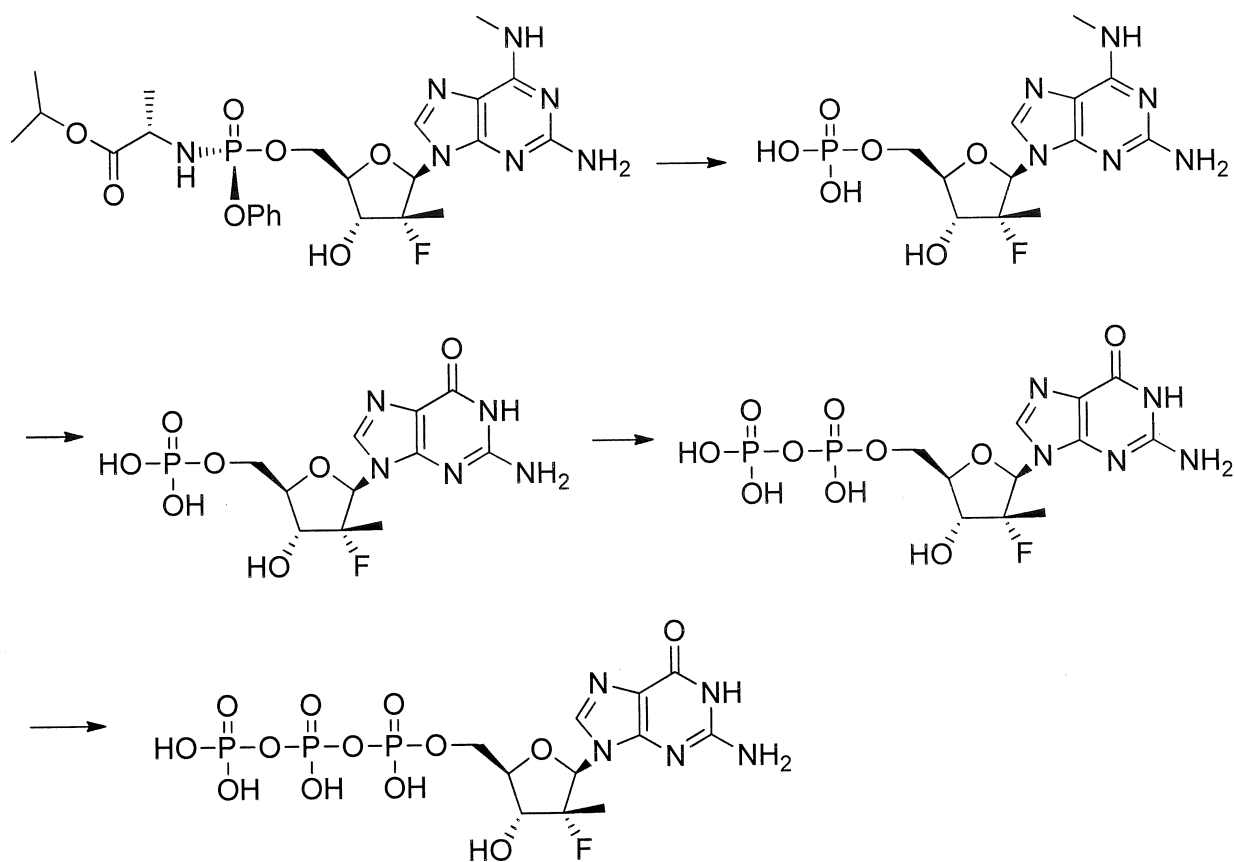
Công thức VII

trong đó các biến số Y, R^3 , R^4 , R^{12} và R^{41} được mô tả ở đây.

Chuyển hóa 2,6-diaminopurin nucleotit được thể N⁶ được thể β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -C

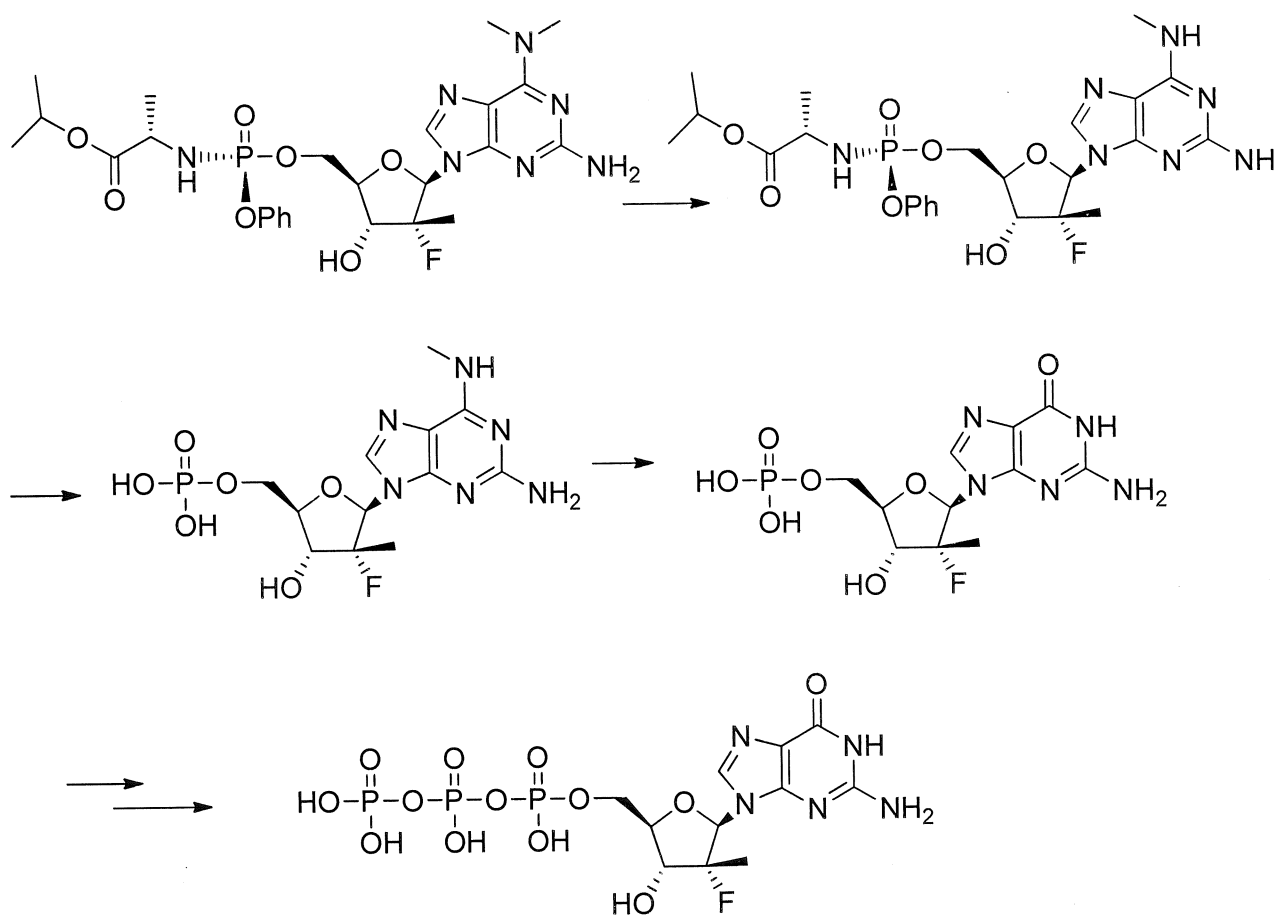
Quá trình chuyển hóa β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-metyl-2,6-diaminopurin nucleosit phosphoramidat bao gồm việc sản sinh ra 5'-monophosphat và

sau đó đồng hóa N⁶-metyl-2,6-diaminopurin bazơ để tạo ra β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-guanin nucleosit dưới dạng 5'-monophosphat. Sau đó monophosphat được đồng hóa thêm thành loại có hoạt tính; 5'-triphosphat. β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-guanin triphosphat có IC₅₀ = 0,15 μ M kháng HCV genotyp 1b NS5B polymeraza. Con đường chuyển hóa đối với β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-metyl-2,6-diaminopurin nucleosit phosphoramidat được minh họa trong Sơ đồ 1 dưới đây.



Sơ đồ 1

Quá trình chuyển hóa β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-dimetyl-2,6-diaminopurin nucleotit bao gồm cả việc tạo ra β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-dimetyl-2,6-diaminopurin nucleosit triphosphat cũng như tạo ra guanin nucleosit triphosphat tương ứng. Các con đường chuyển hóa được minh họa trong Sơ đồ 2 và 3 dưới đây.



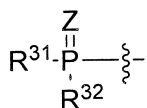
Sơ đồ 2

Tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định

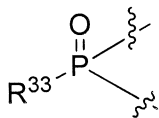
-44-

sphingoit và các dẫn xuất lipid trong WO 2014/124430. RFS Pharma đã mô tả các tiền chất thuốc purin nucleosit monophosphat trong WO 2010/091386. Cocystal Pharma Inc. cũng đã mô tả các tiền chất thuốc purin nucleosit monophosphat trong patent Mỹ số: 9,173,893 được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Công nghệ HepDirect™ được mô tả trong bài báo "Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P(450) 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the Liver," (J. Am. Chem. Soc. 126, 5154-5163 (2004). Các tiền chất thuốc phosphat bổ sung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở phosphat este, 3',5'-phosphat vòng bao gồm CycloSAL, dẫn xuất SATE (S-axyl-2thioeste) và các tiền chất thuốc DTE (dithiodietyl). Để có các nhận xét về tài liệu mô tả các ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, xem: A. Ray and K. Hostetler, "Application of kinase bypass strategies to nucleoside antivirals," Antiviral Research (2011) 277-291; M. Sofia, "Nucleotide prodrugs for HCV therapy," Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2011; 22-23-49; và S. Peyrottes et al., "SATE Pronucleotide Approaches: An Overview," Mini Reviews in Medicinal Chemistry 2004, 4, 395. Theo một phương án, tiền chất thuốc 5' được mô tả trong đơn sáng chế hoặc tài liệu sáng chế bất kỳ trong số các đơn sáng chế hoặc tài liệu sáng chế này có thể được sử dụng ở vị trí R⁴ của các hợp chất được nêu.

Theo một phương án khác, tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các tiền chất thuốc được mô tả trong patent Mỹ số 9,173,893 và patent Mỹ số 8,609,627, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, bao gồm các quy trình điều chế. Ví dụ, các tiền chất thuốc 5' có công thức I-V có thể được thể hiện bởi nhóm:



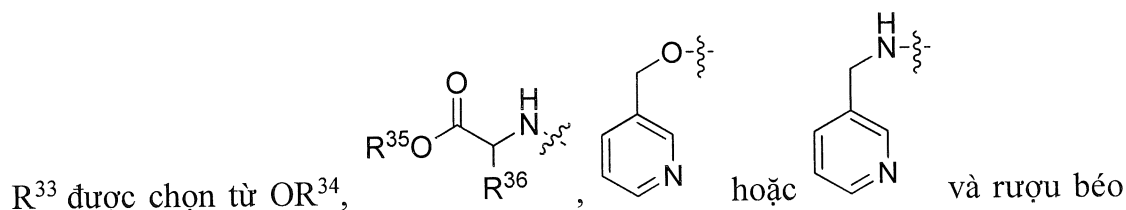
Theo một phương án khác, các tiền chất thuốc 3', 5' có công thức I-V có thể được thể hiện bởi nhóm:



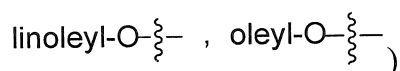
trong đó:

khi tính không đối xứng tồn tại ở tâm phospho thì nó có thể là R_p hoặc S_p hoàn toàn hoặc một phần hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Z là O hoặc S;



được dẫn xuất (ví dụ nhưng không giới hạn ở:

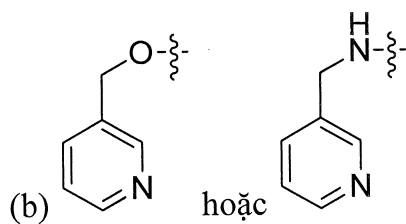


trong đó R^{34} , R^{35} , và R^{36} là như được xác định dưới đây;

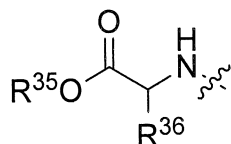
R^{31} và R^{32} , khi được dùng *in vivo*, có khả năng tạo ra nucleosit monophosphat hoặc thiomonophosphat, có thể hoặc không thể kháng một phần hoặc hoàn toàn việc khử amin 6-NH₂ trong hệ thống sinh học. R^{31} và R^{32} tiêu biểu độc lập được chọn từ:

(a) OR^{34} trong đó R^{34} được chọn từ H, Li, Na, K, phenyl và pyridinyl; phenyl và pyridinyl được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $(CH_2)_0-6CO_2R^{37}$ và $(CH_2)_0-6CON(R^{37})_2$;

R^{37} độc lập là H, C₁₋₂₀ alkyl, mạch cacbon có nguồn gốc từ rượu béo (như rượu oleylic, octacosanol, triacontanol, rượu linoleylic, và v.v) hoặc C₁₋₂₀ alkyl được thế bằng alkyl bậc thấp, alkoxy, di(alkyl bậc thấp)-amino, flo, C₃₋₁₀ xycloalkyl, xycloalkyl alkyl, xycloheteroalkyl, aryl, như phenyl, heteroaryl, như, pyridinyl, aryl được thế, hoặc heteroaryl được thế; trong đó các phần tử thế là C₁₋₅ alkyl, hoặc C₁₋₅ alkyl được thế bằng alkyl bậc thấp, alkoxy, di(alkyl bậc thấp)-amino, flo, C₃₋₁₀ xycloalkyl, hoặc xycloalkyl;

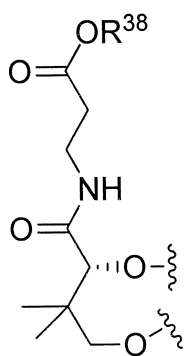


(c) este của axit amin D hoặc axit amin L



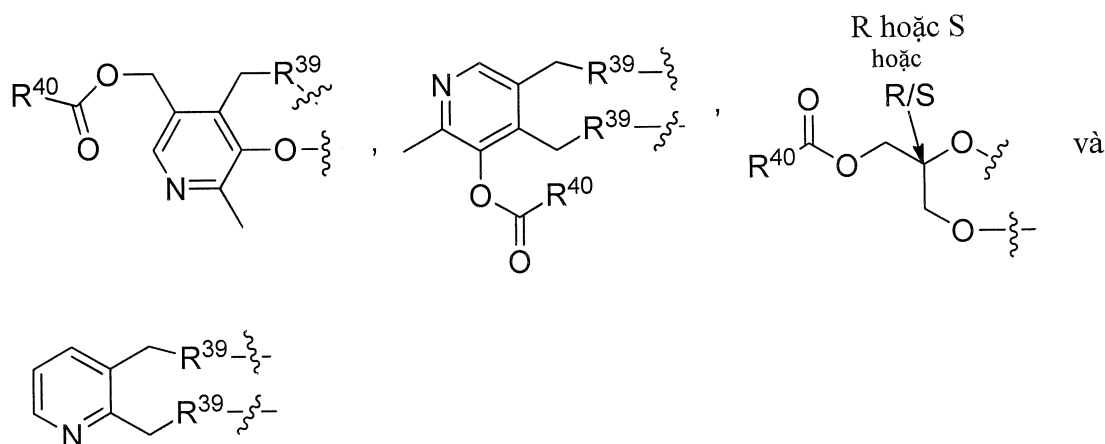
trong đó R^{36} bị giới hạn ở các mạch bên xuất hiện trong axit amin L tự nhiên, và R^{35} là H, C_{1-20} alkyl, mạch cacbon có nguồn gốc từ rượu béo (như rượu olelyic, octacosanol, triacontanol, rượu linolelyic, và v.v..) hoặc C_{1-20} alkyl được thế bằng alkyl bậc thấp, alkoxy, di(alkyl bậc thấp)-amino, flo, C_{3-10} xycloalkyl, xycloalkyl alkyl, xycloheteroalkyl, aryl, như phenyl, heteroaryl, như, pyridinyl, aryl được thế, hoặc heteroaryl được thế; trong đó các phần tử thế là C_{1-5} alkyl, hoặc C_{1-5} alkyl được thế bằng alkyl bậc thấp, alkoxy, di(alkyl bậc thấp)-amino, flo, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc xycloalkyl;

(d) R^{31} và R^{32} có thể cùng nhau tạo ra vòng



trong đó R^{38} là H, C_{1-20} alkyl, C_{1-20} alkenyl, mạch cacbon có nguồn gốc từ rượu béo (như rượu olelyic, octacosanol, triacontanol, rượu linolelyic, v.v) hoặc C_{1-20} alkyl được thế bằng alkyl bậc thấp, alkoxy, di(alkyl bậc thấp)-amino, flo, C_{3-10} xycloalkyl, xycloalkyl alkyl, xycloheteroalkyl, aryl, như phenyl, heteroaryl, như, pyridinyl, aryl được thế, hoặc heteroaryl được thế; trong đó các phần tử thế là C_{1-5} alkyl, hoặc C_{1-5} alkyl được thế bằng alkyl bậc thấp, alkoxy, di(alkyl bậc thấp)-amino, flo, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc xycloalkyl;

(e) R^{31} và R^{32} có thể cùng nhau tạo ra vòng được chọn từ



trong đó R^{39} là O hoặc NH và

R^{40} được chọn từ H, C_{1-20} alkyl, C_{1-20} alkenyl, mạch cacbon có nguồn gốc từ axit béo (như axit oleic, axit linoleic, và axit tương tự), và C_{1-20} alkyl được thế bằng alkyl bậc thấp, alkoxy, di(alkyl bậc thấp)-amino, flo, C_{3-10} xycloalkyl, xycloalkyl alkyl, xycloheteroalkyl, aryl, như phenyl, heteroaryl, như pyridinyl, aryl được thế, hoặc heteroaryl được thế; trong đó các phần tử thế là C_{1-5} alkyl, hoặc C_{1-5} alkyl được thế bằng alkyl bậc thấp, alkoxy, di(alkyl bậc thấp)-amino, flo, C_{3-10} xycloalkyl, hoặc xycloalkyl.

Các hợp chất có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách điều chế chất tương tự 5'-OH, sau đó chuyển hóa chúng thành chất tương tự monophosphat.

Các phương án

Theo các phương án cụ thể:

- (i) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, R^4 là tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định;
- (ii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, và R^4 là tiền chất thuốc thiophosphat được làm ổn định;
- (iii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, và R^4 là phosphoramidat;

- (iv) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, và R^4 là thiophosphoramidat;
- (v) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, và R^4 là monophosphat;
- (vi) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, và R^4 là diphosphat;
- (vii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, và R^4 là triphosphat;
- (viii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định;
- (ix) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, và R^4 là tiền chất thuốc thiophosphat được làm ổn định;
- (x) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, và R^4 là phosphoramidat;
- (xi) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, và R^4 là thiophosphoramidat;
- (xii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, và R^4 là monophosphat;
- (xiii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, và R^4 là diphosphat;
- (xiv) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, và R^4 là triphosphat;
- (xv) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là hydro, R^4 là tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định;
- (xvi) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là hydro, và R^4 là tiền chất thuốc thiophosphat được làm ổn định;

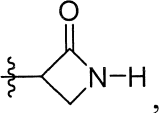
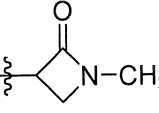
- (xvii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là hydro, và R^4 là phosphoramidat;
- (xviii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là hydro, và R^4 là thiophosphoramidat;
- (xix) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là hydro, và R^4 là monophosphat;
- (xx) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là metyl, và R^4 là diphosphat;
- (xxi) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là hydro, và R^4 là triphosphat;
- (xxii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là propyl, R^3 là hydro, R^4 là tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định;
- (xxiii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là propyl, R^3 là hydro, và R^4 là tiền chất thuốc thiophosphat được làm ổn định;
- (xxiv) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là propyl, R^3 là hydro, và R^4 là phosphoramidat;
- (xxv) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là propyl, R^3 là hydro, và R^4 là thiophosphoramidat;
- (xxvi) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là propyl, R^3 là hydro, và R^4 là monophosphat;
- (xxvii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là propyl, R^3 là hydro, và R^4 là diphosphat;
- (xxviii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là propyl, R^3 là hydro, và R^4 là triphosphat;
- (xxix) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là etyl, R^3 là hydro, R^4 là tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định;

- (xxx) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là etyl, R^3 là hydro, và R^4 là tiền chất thuốc thiophosphat được làm ổn định;
- (xxxi) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là etyl, R^3 là hydro, và R^4 là phosphoramidat;
- (xxxii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là etyl, R^3 là hydro, và R^4 là thiophosphoramidat;
- (xxxiii) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là etyl, R^3 là hydro, và R^4 là monophosphat;
- (xxxiv) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là etyl, R^3 là hydro, và R^4 là diphosphat;
- (xxxv) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là etyl, R^3 là hydro, và R^4 là triphosphat;
- (xxxvi) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định;
- (xxxvii) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, và R^4 là tiền chất thuốc thiophosphat được làm ổn định;
- (xxxviii) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, và R^4 là phosphoramidat;
- (xxxix) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, và R^4 là thiophosphoramidat;
- (xl) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, và R^4 là monophosphat;
- (xli) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, và R^4 là diphosphat;
- (xlii) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, và R^4 là triphosphat;

- (xliii) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, R^4 là tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định;
- (xliv) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, và R^4 là tiền chất thuốc thiophosphat được làm ổn định;
- (xlv) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, và R^4 là phosphoramidat;
- (xlvi) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, và R^4 là thiophosphoramidat;
- (xlvii) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, và R^4 là monophosphat;
- (xlviii) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, và R^4 là diphosphat;
- (xlix) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là hydro, R^3 là hydro, và R^4 là triphosphat;
- (l) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là hydro, R^4 là tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định;
- (li) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là hydro, và R^4 là tiền chất thuốc thiophosphat được làm ổn định;
- (lii) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là hydro, và R^4 là phosphoramidat;
- (liii) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là hydro, và R^4 là thiophosphoramidat;
- (liv) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là hydro, và R^4 là monophosphat;
- (lv) trong công thức Ib, Y là NR^1R^2 , R^1 là metyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là metyl, và R^4 là diphosphat;

(lvi) trong công thức Ia, Y là NR^1R^2 , R^1 là methyl, R^2 là xyclopropyl, R^3 là hydro, và R^4 là triphosphat.

Theo các phương án thay thế trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất nêu trên có phần tử thế R^{22} . Theo một số phương án trong các phương án cụ thể này, R^{22} là F, amit hoặc carbamat. Theo các khía cạnh cụ thể khác của các phương án nêu trên, R^{22} là clo, brom, xyano, azido, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl và n-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl, 1-methylbutyl, 1-ethylpropyl, vinyl, allyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, axetylenyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, $-(\text{CH}_2)$ -xyclopropyl, $-(\text{CH}_2)$ -xyclobutyl, $-(\text{CH}_2)$ -xyclopentyl, $-(\text{CH}_2)$ -xyclohexyl, aziridin, oxiran, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, pyrrolidin, tetrahydrofuran, thiolan, pyrazolidin, piperidin, oxan, thian, $-(\text{CH}_2)$ -aziridin, $-(\text{CH}_2)$ -oxiran, $-(\text{CH}_2)$ -thiiran, $-(\text{CH}_2)$ -azetidin, $-(\text{CH}_2)$ -oxetan, $-(\text{CH}_2)$ -thietan, $-(\text{CH}_2)$ -pyrrolidin, $-(\text{CH}_2)$ -tetrahydrofuran, $-(\text{CH}_2)$ -thiolan, $-(\text{CH}_2)$ -pyrazolidin, $-(\text{CH}_2)$ -piperidin, $-(\text{CH}_2)$ -oxan, $-(\text{CH}_2)$ -thian, phenyl, pyridyl, $-\text{ONHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{ONHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHOH}$, NHOCH_3 , $-\text{OCH}_3$, OC_2H_5 , $-\text{OPh}$, OCH_2Ph , $-\text{SCH}_3$, $-\text{SC}_2\text{H}_5$, $-\text{SPh}$, SCH_2Ph , $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHNHCH}_3$, $-\text{N}=\text{NH}$, $-\text{N}=\text{NCH}_3$, $-\text{N}=\text{NCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHNH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{Ph}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,

$-\text{SO}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, , , $-\text{P}(\text{O})\text{H}(\text{OH})$, $-\text{P}(\text{O})\text{H}(\text{OCH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)(\text{OCH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NH}_2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NHCH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ và $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

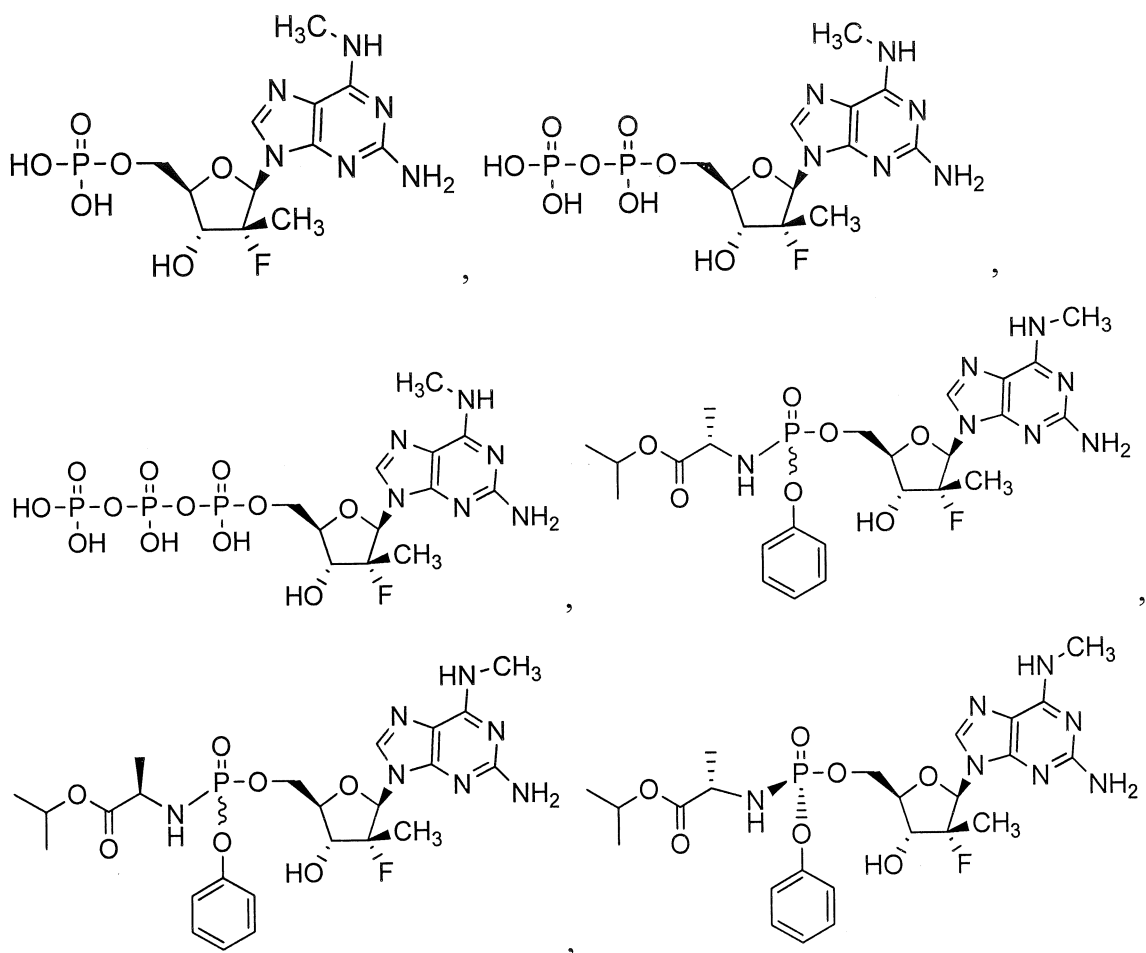
Theo các phương án thay thế về các hợp chất (i) đến (lvi), L-nucleosit được sử dụng trong công thức I-VII.

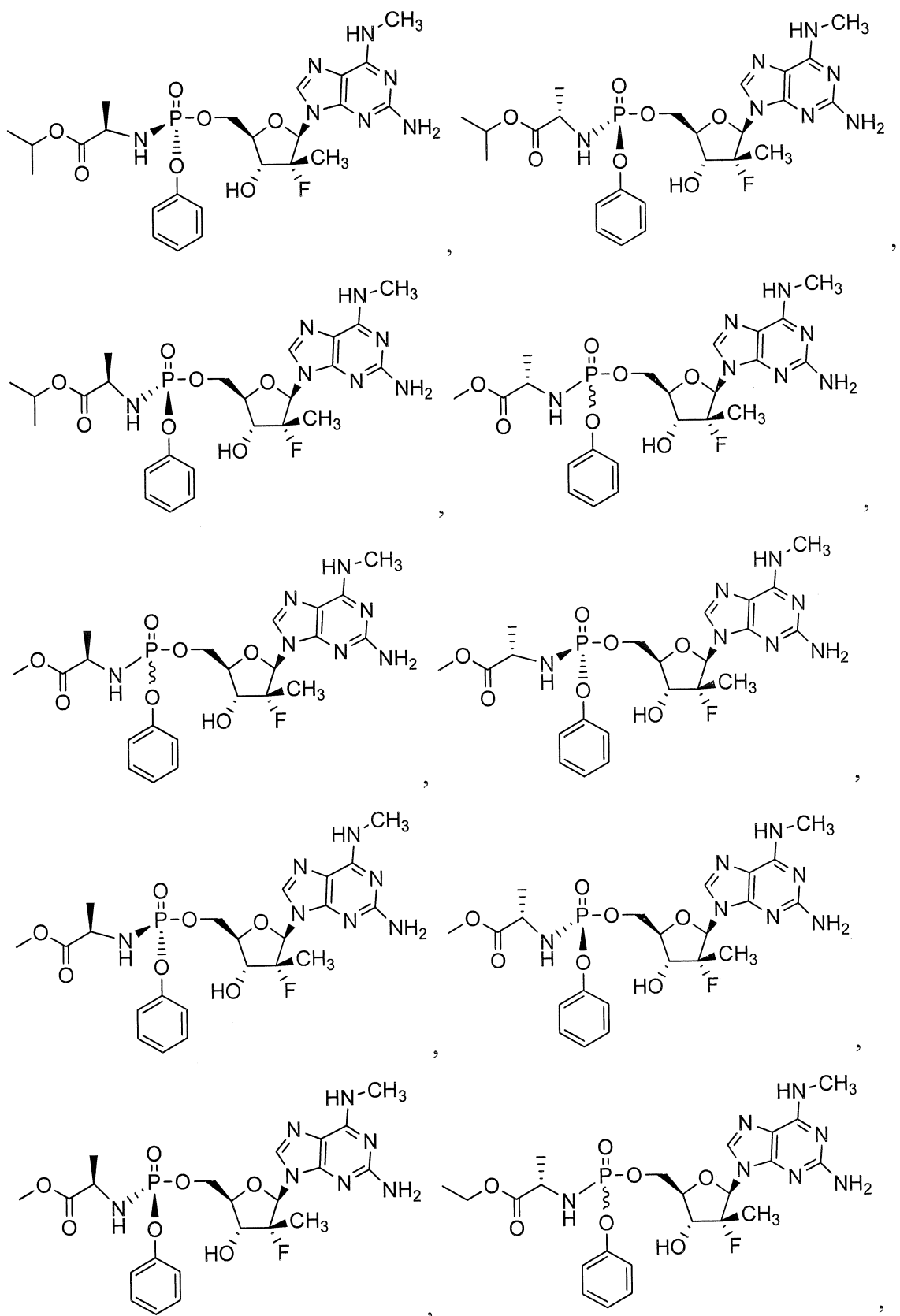
Theo một phương án khác, công thức I, biến R^{12} là CH_2F .

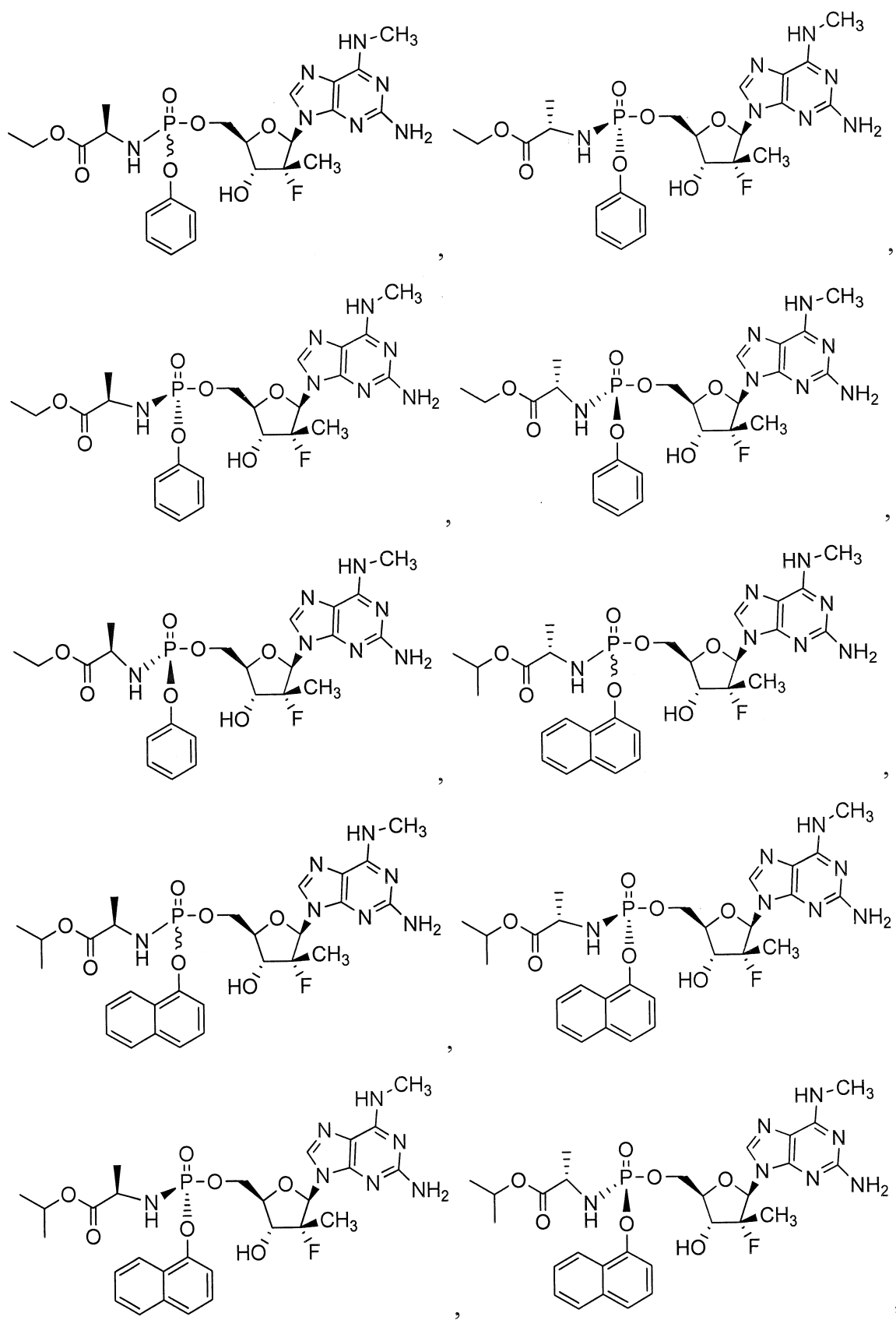
Theo một phương án khác, công thức I, biến R^{12} là CHF_2 .

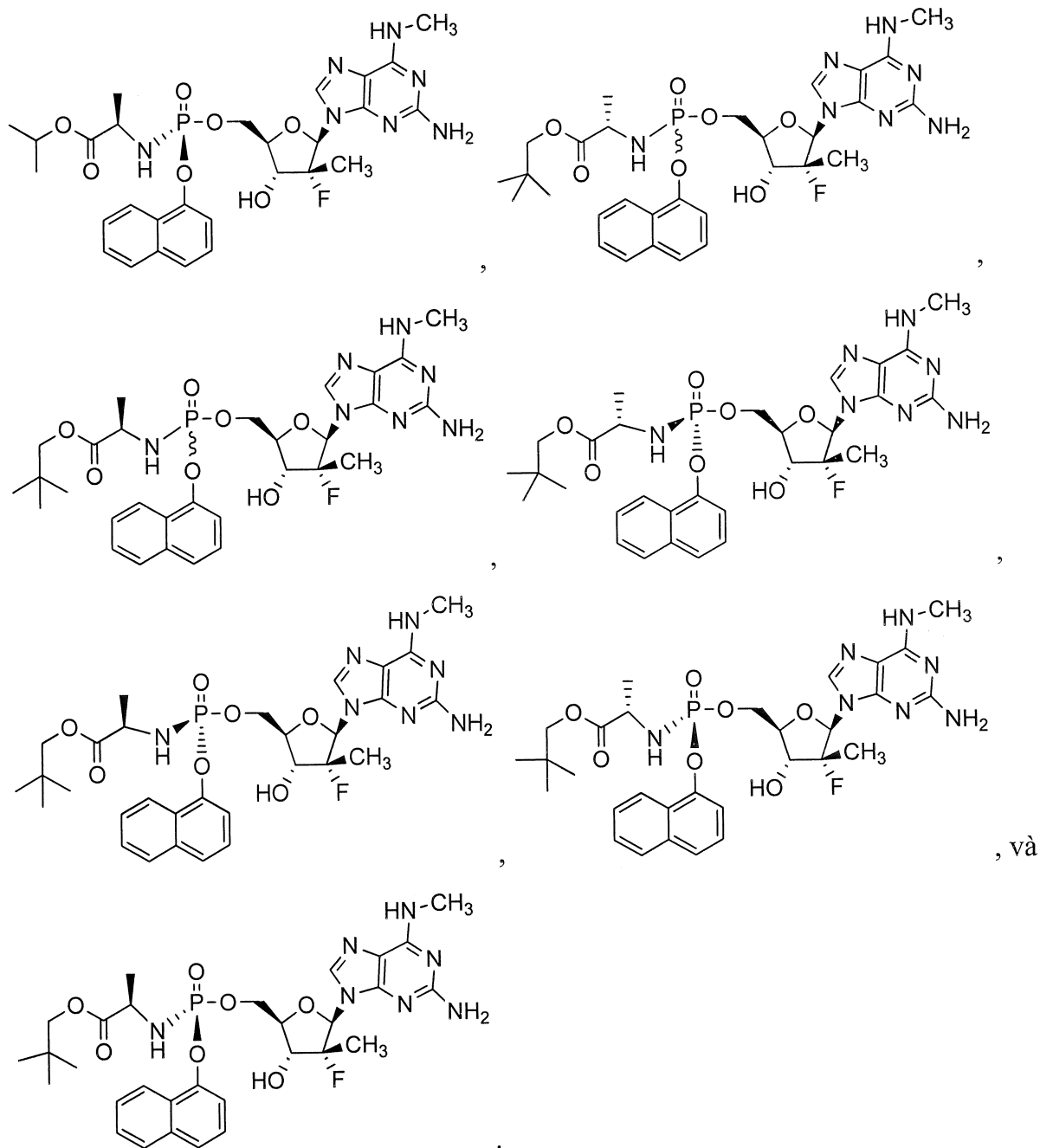
Theo một phương án khác, công thức I, biến R^{12} là CF_3 .

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia. Các ví dụ không giới hạn về các hợp chất có công thức Ia bao gồm:

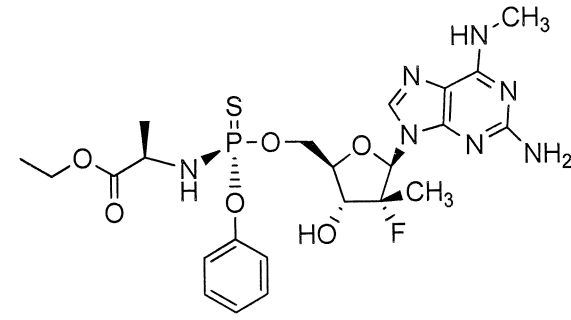
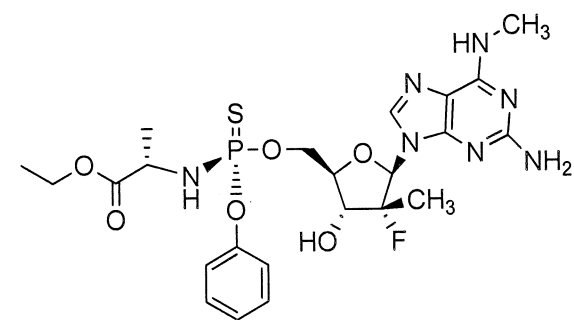
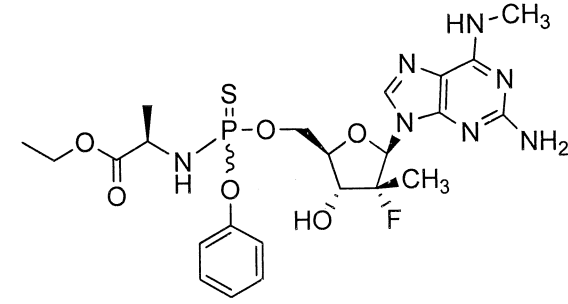
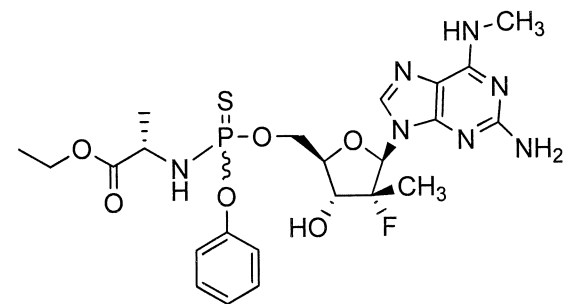
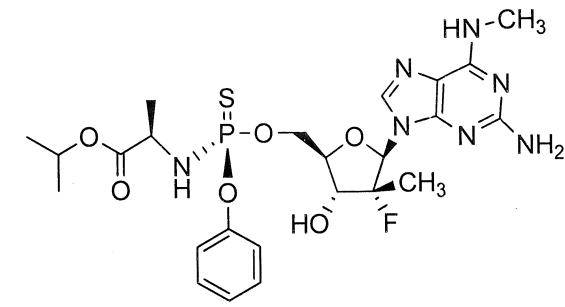
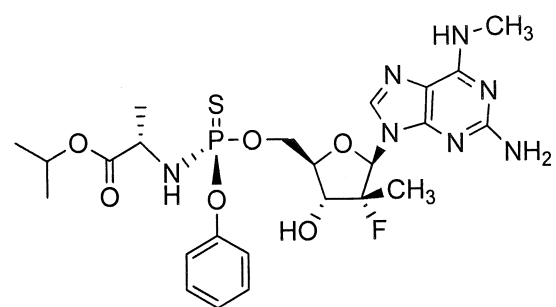
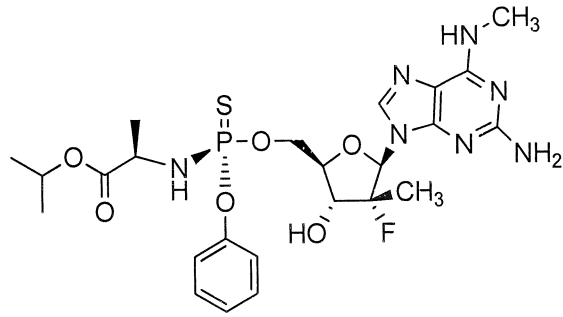
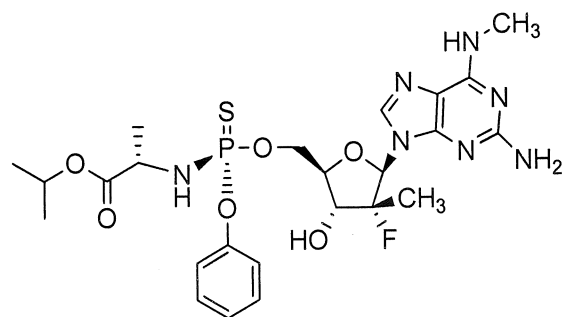
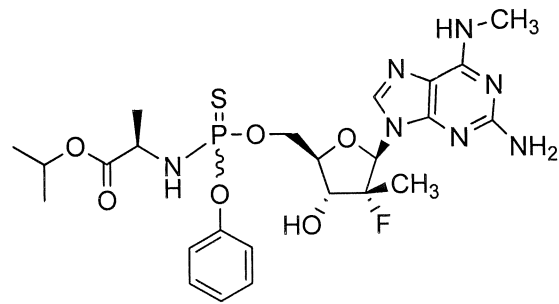
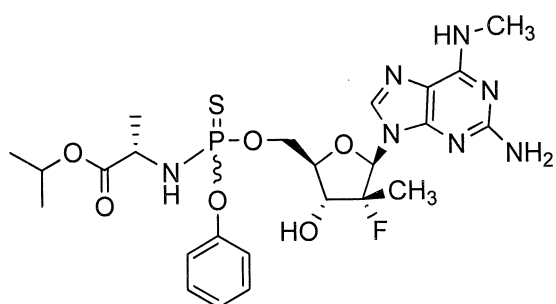


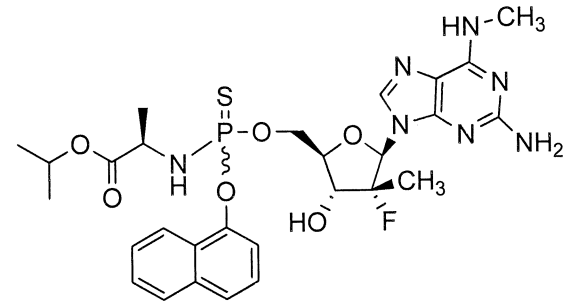
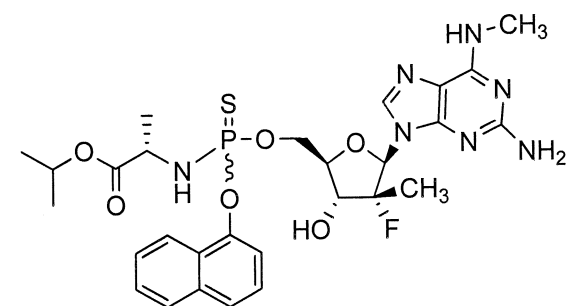
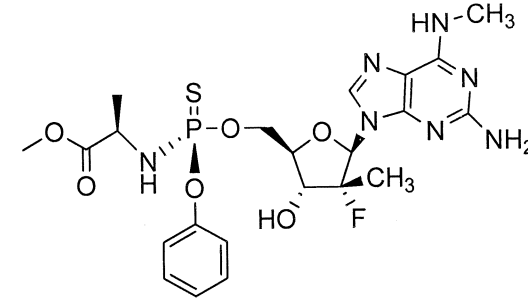
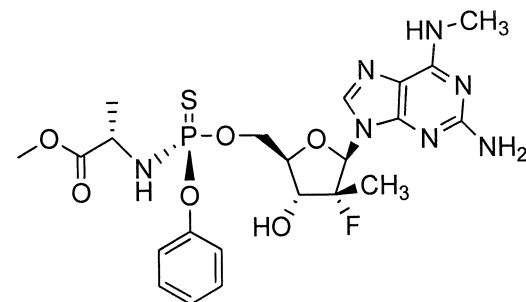
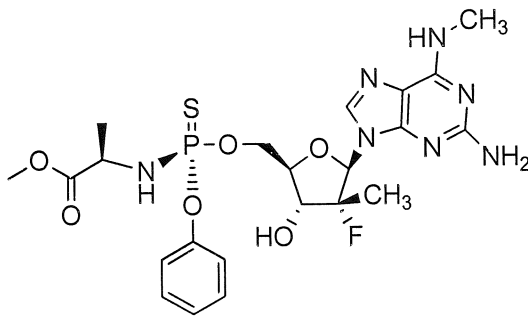
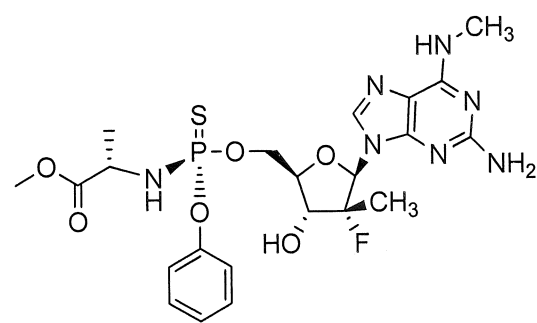
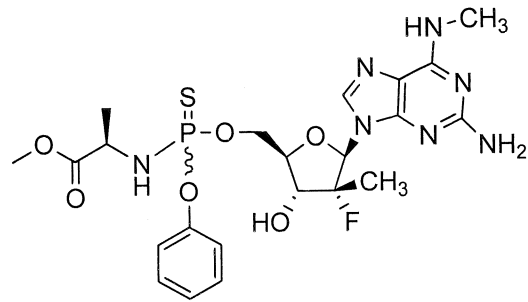
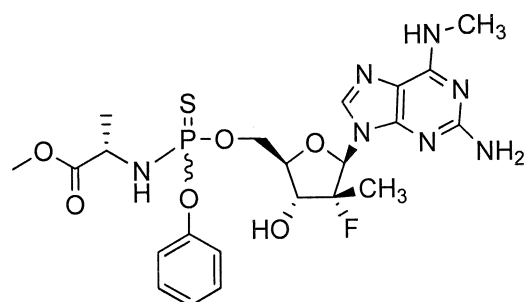
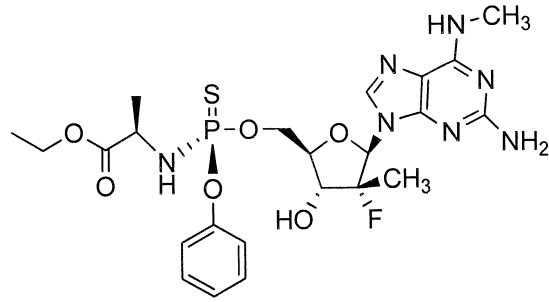
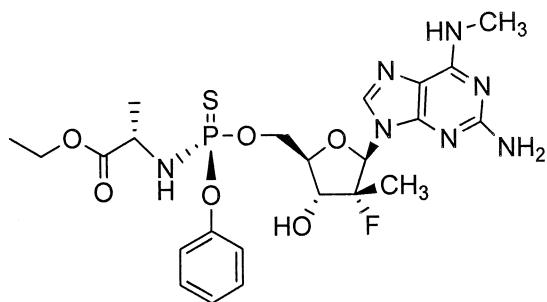


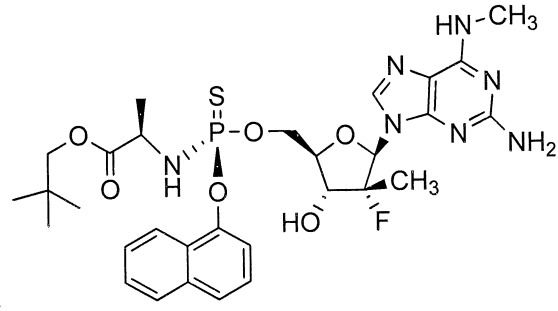
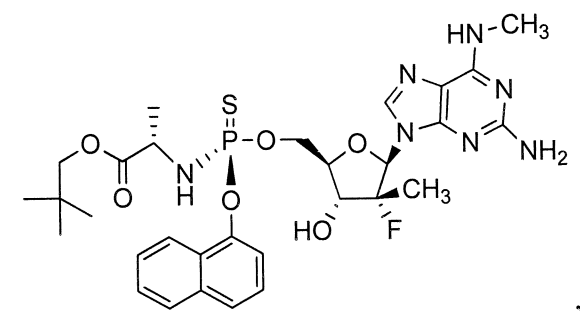
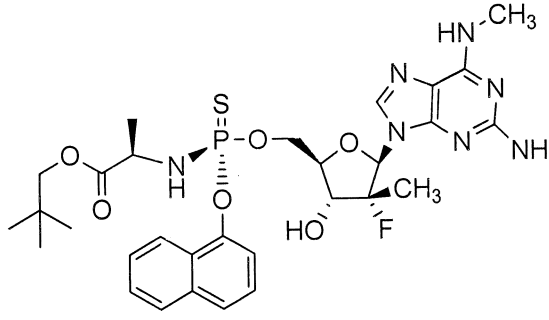
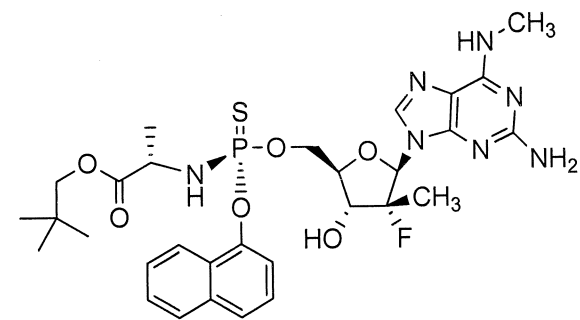
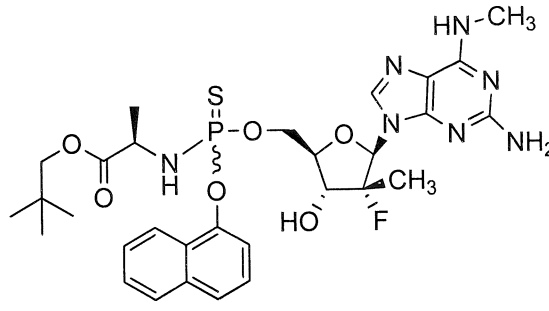
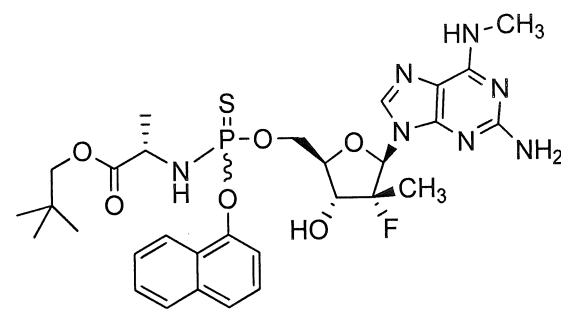
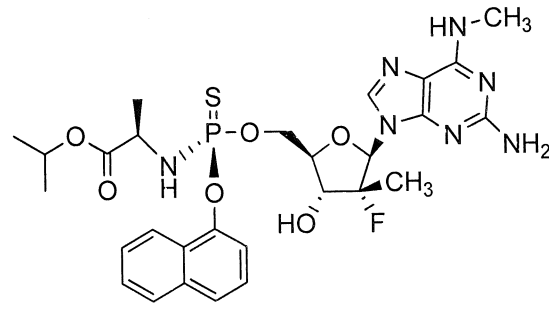
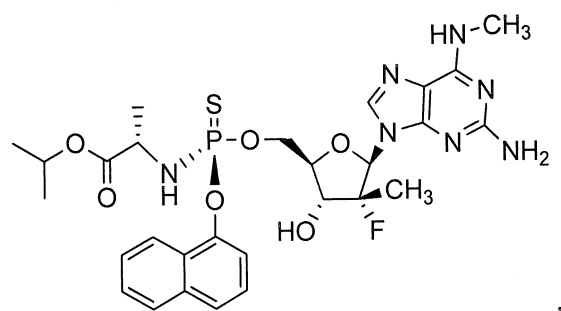
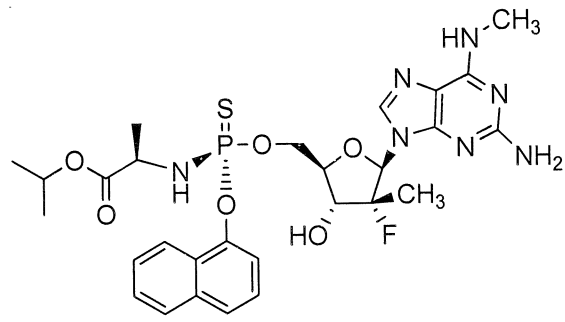
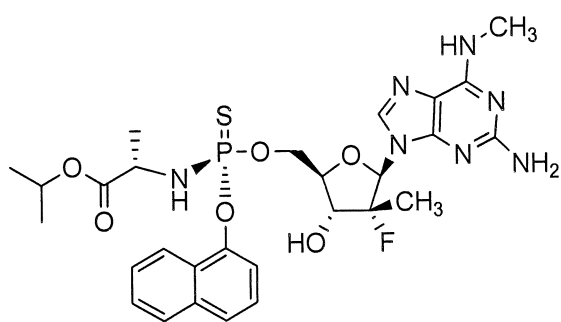




Theo một phương án, sáng chế đề xuất thiophosphoramidat có công thức Ia. Các ví dụ không giới hạn về thiophosphoramidat có công thức Ia bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

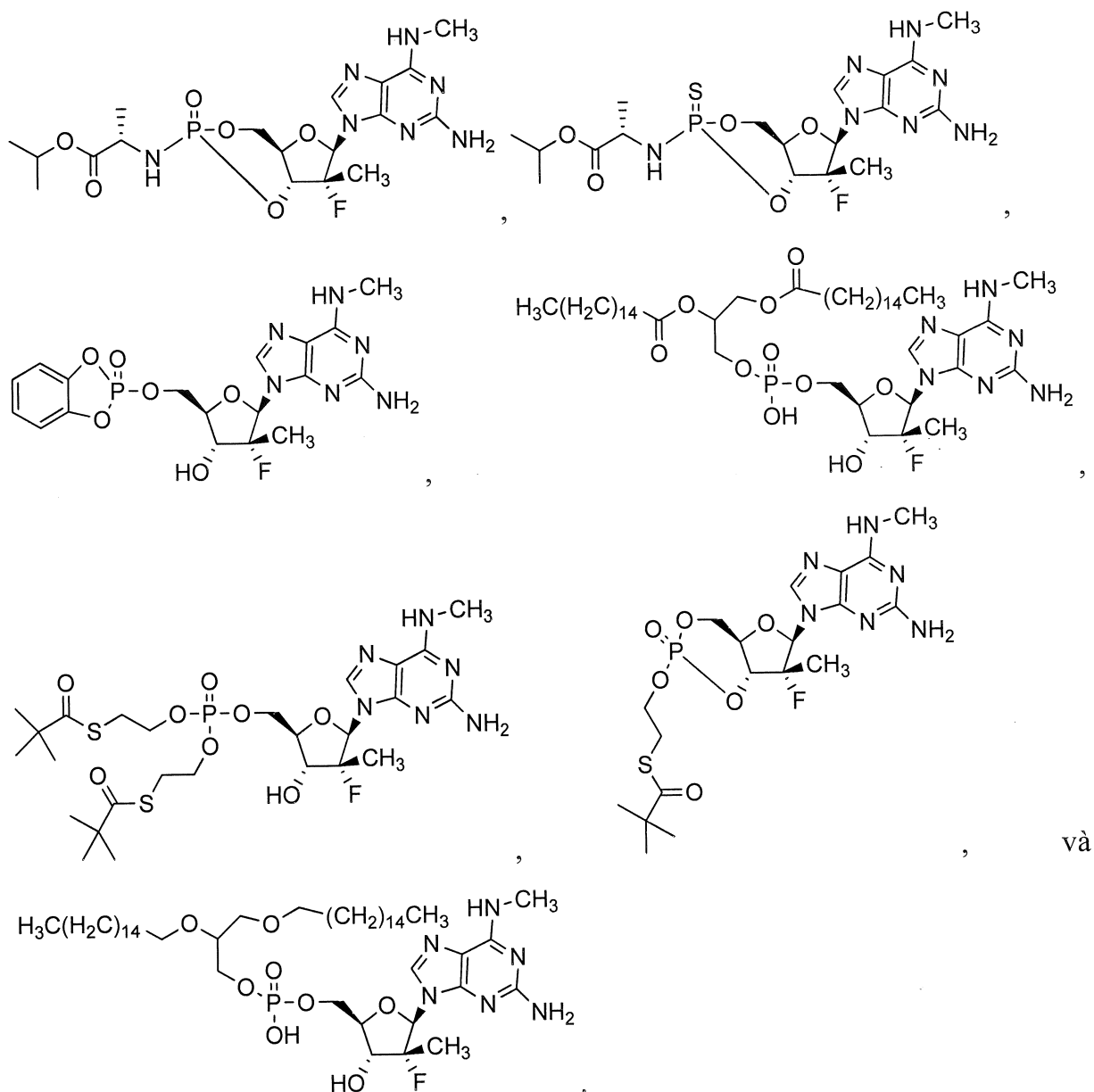




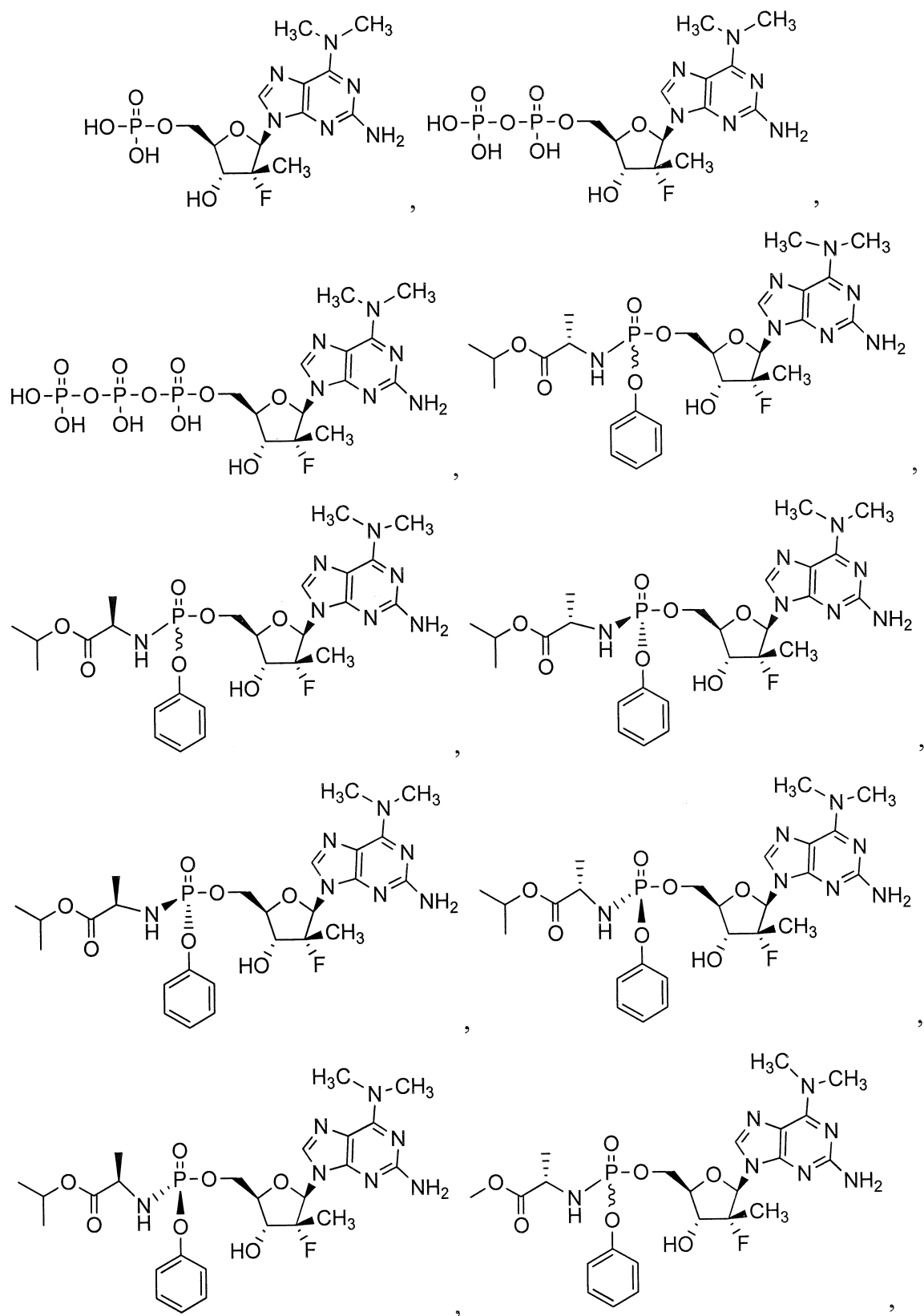


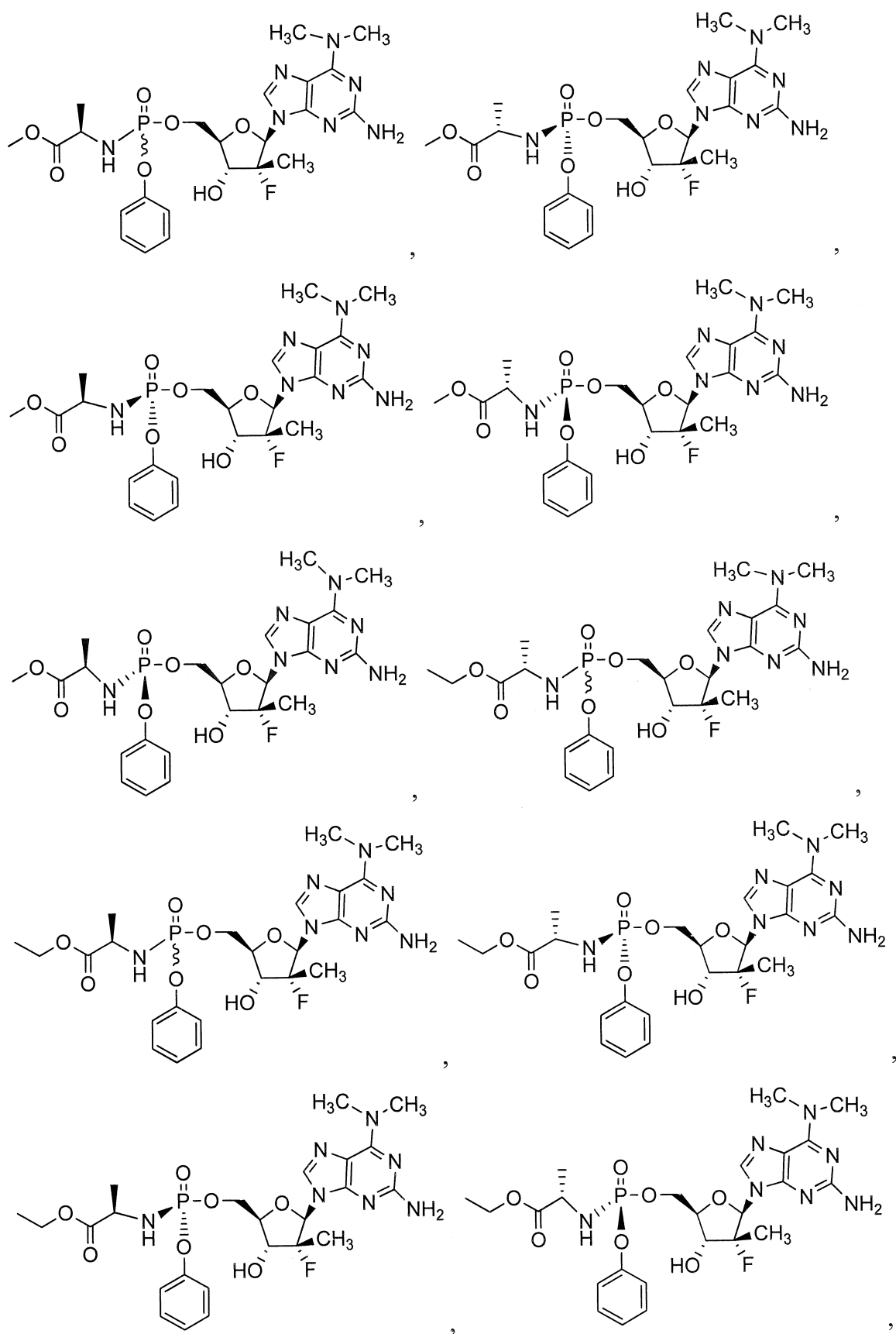
, và

Theo một phương án, sáng chế đề xuất tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định có công thức Ia. Các ví dụ không giới hạn về tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định có công thức Ia được minh họa dưới đây:

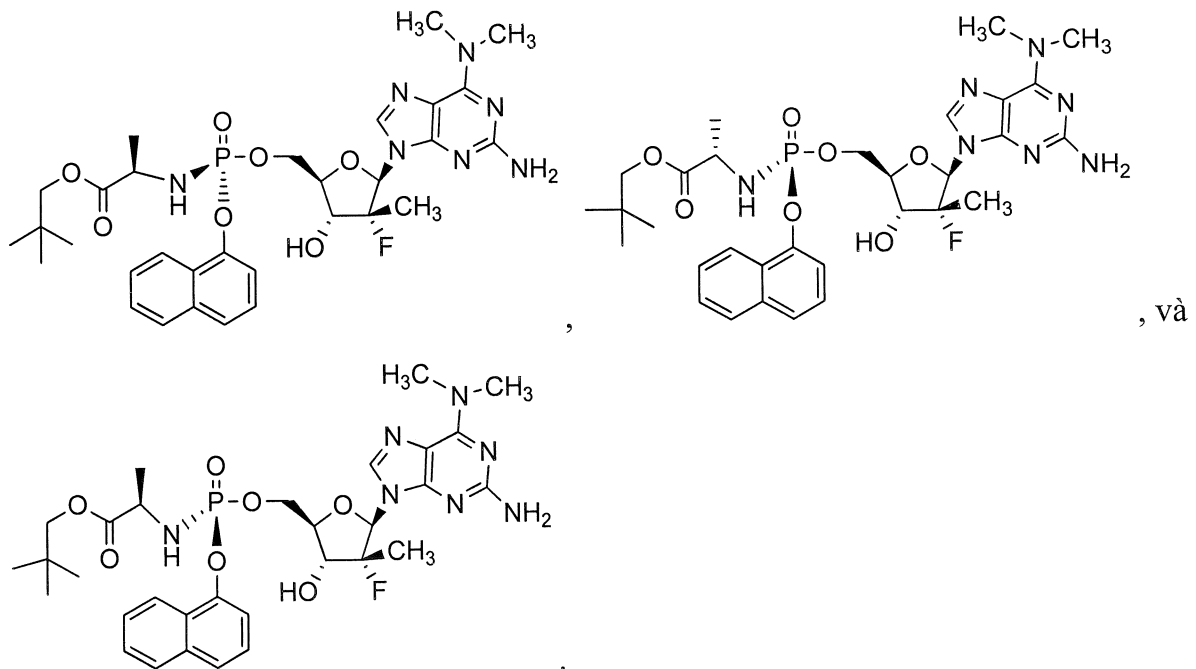


Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức Ia. Các ví dụ không giới hạn về các hợp chất có công thức Ia bao gồm:

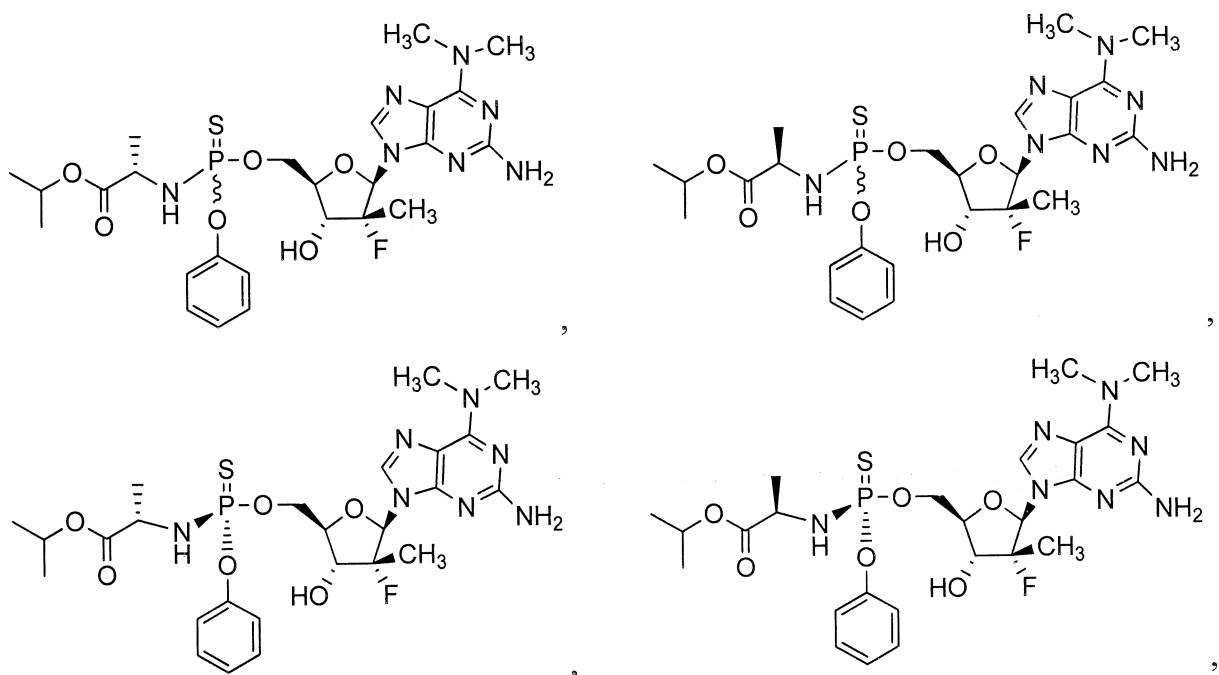


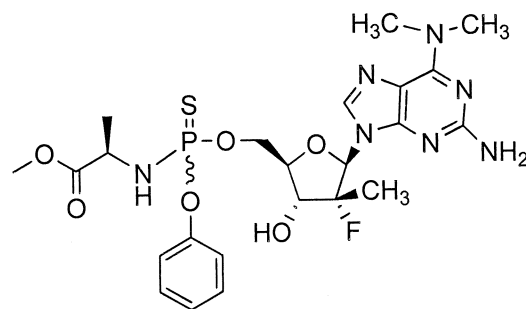
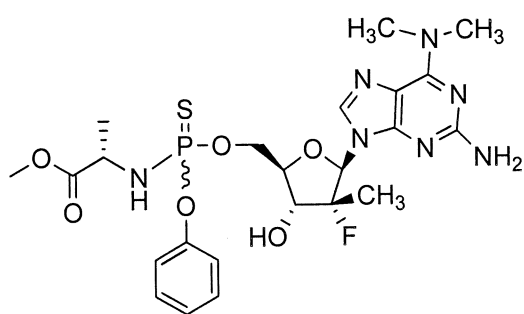
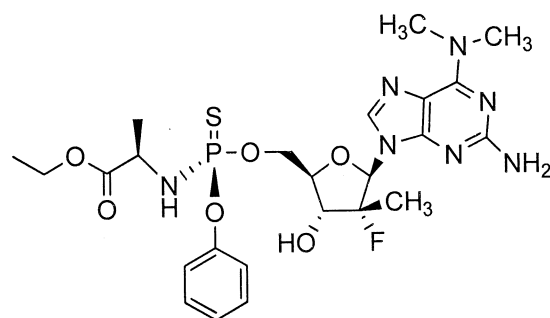
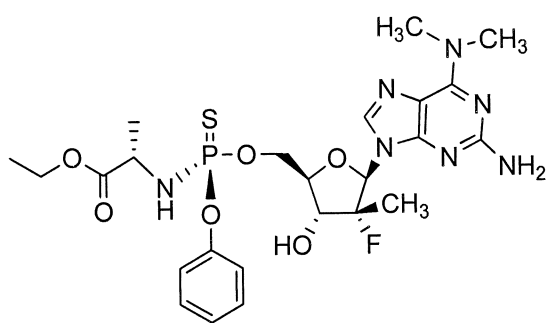
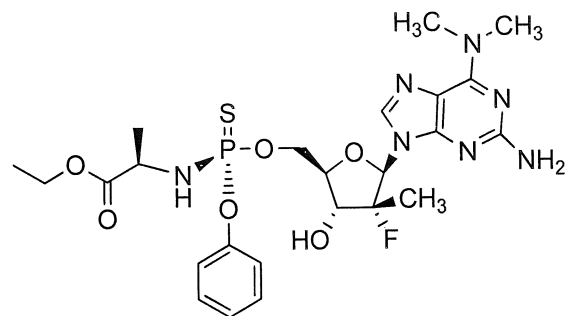
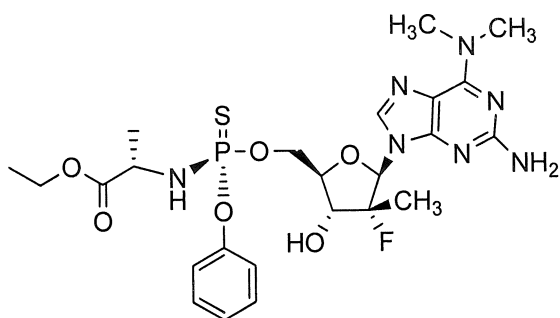
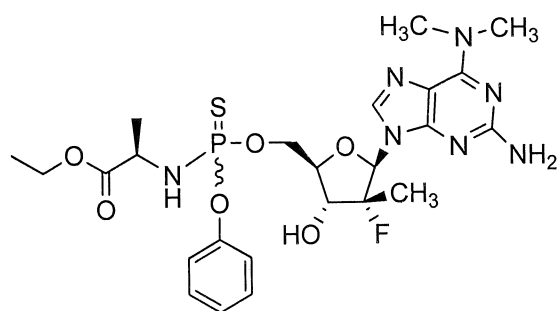
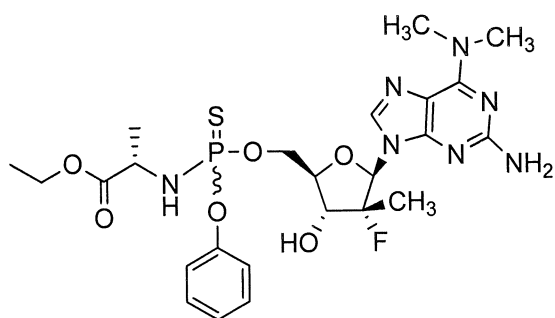
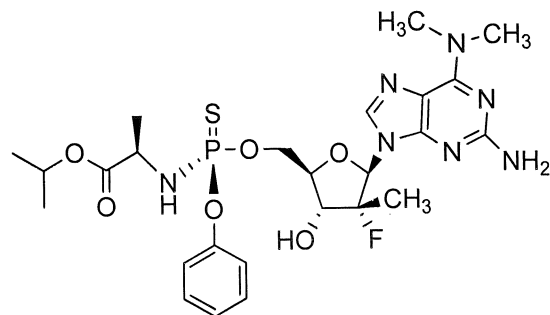
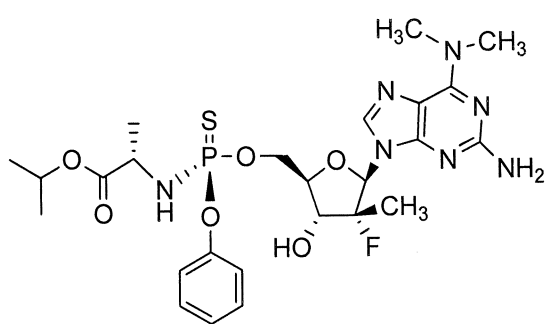


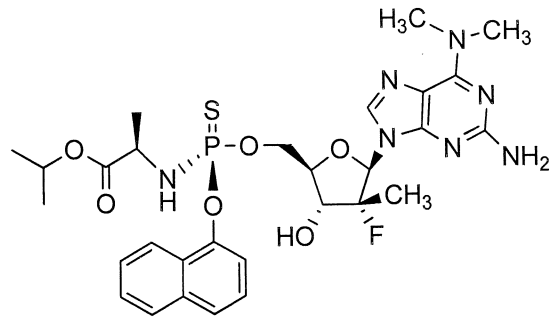
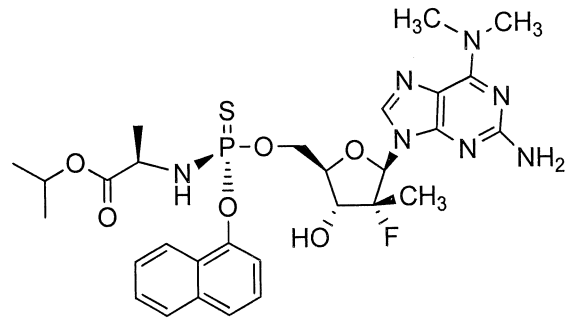
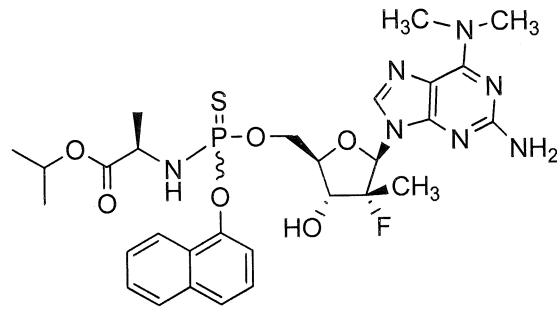
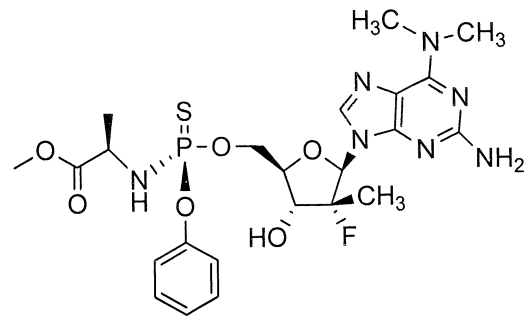
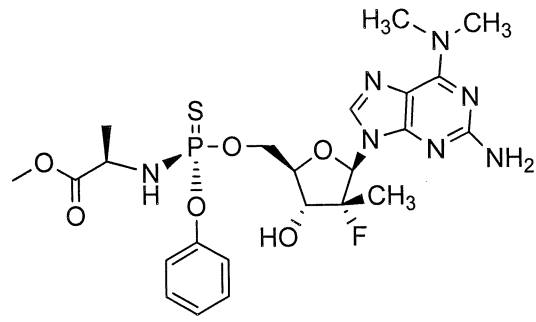


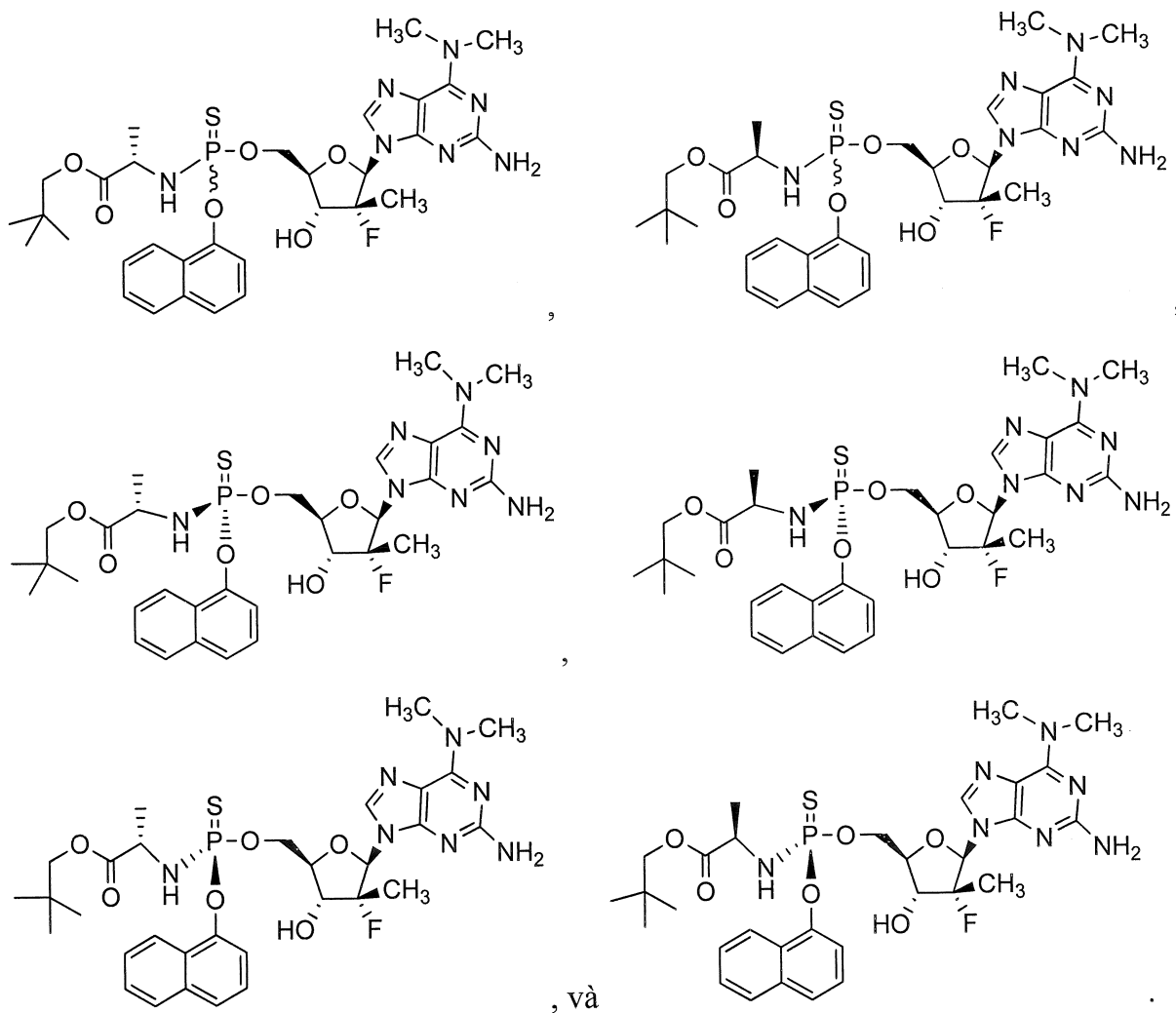


Theo một phương án, sáng chế đề xuất thiophosphoramidat có công thức Ia. Các ví dụ không giới hạn về thiophosphoramidat có công thức Ia bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

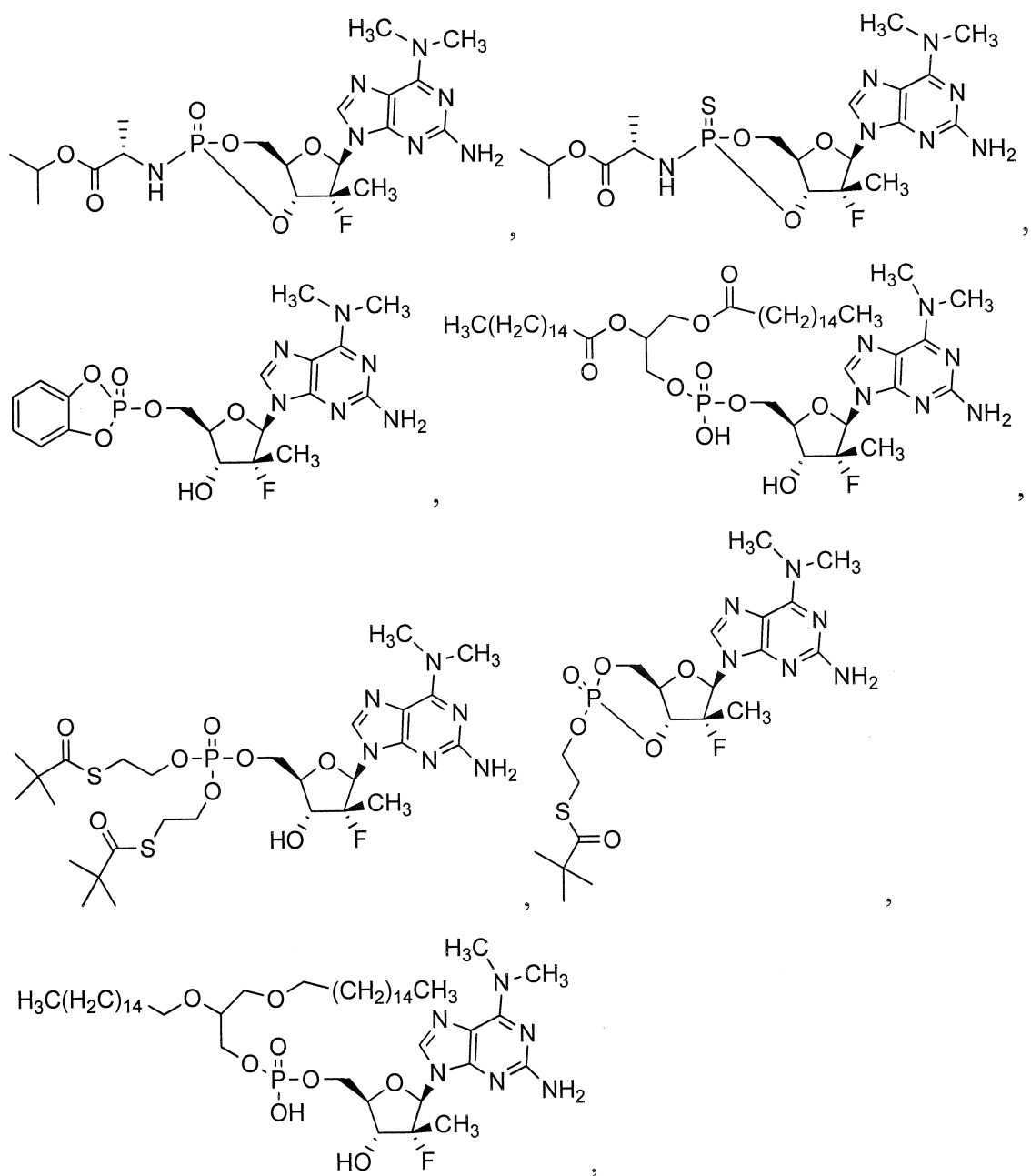


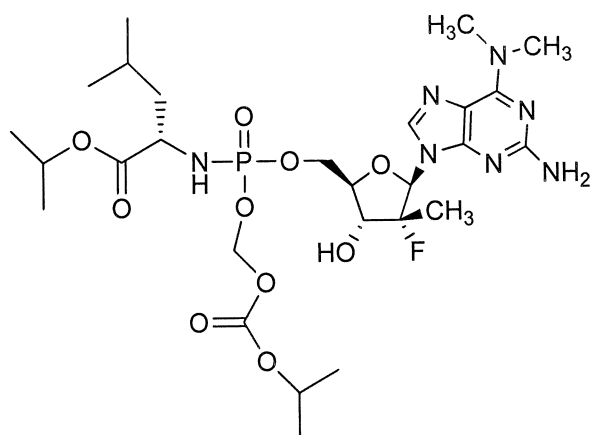




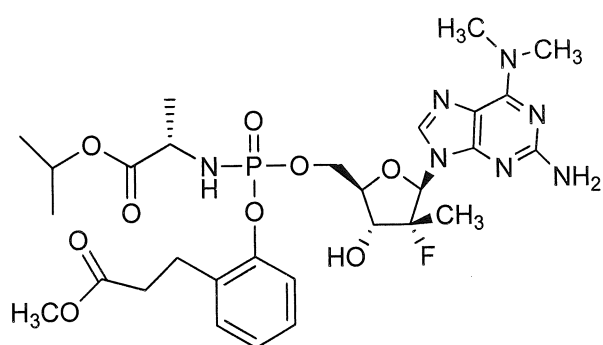


Theo một phương án, sáng chế đề xuất tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định có công thức Ia. Các ví dụ không giới hạn về tiền chất thuốc phosphat được làm ổn định có công thức Ia được minh họa dưới đây:

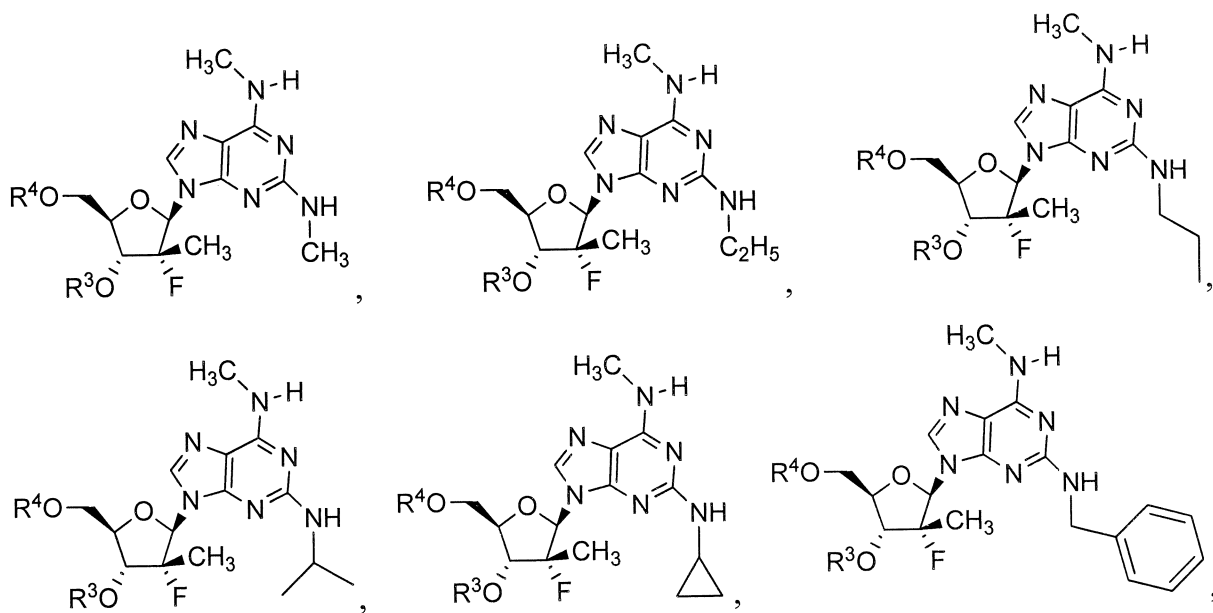


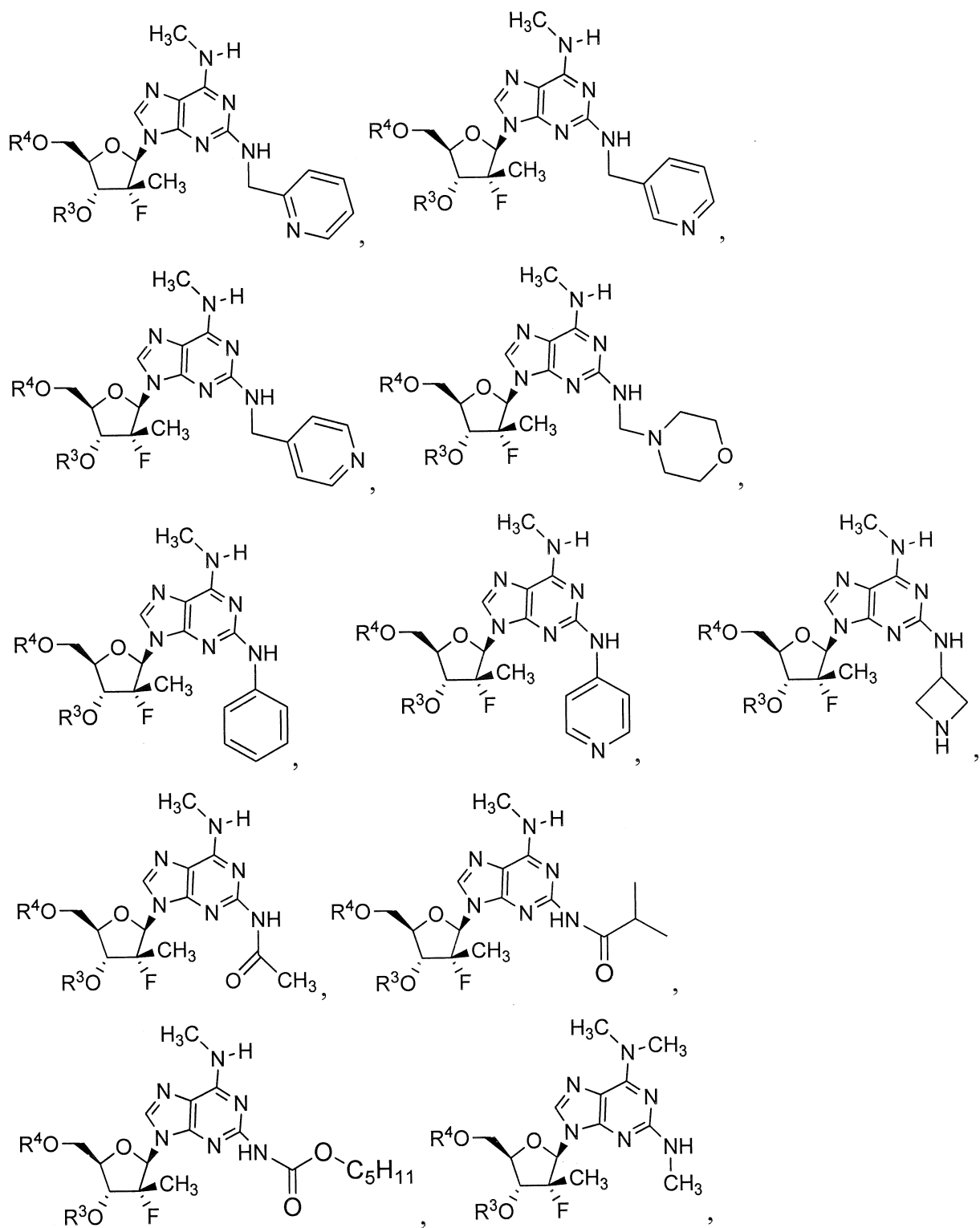


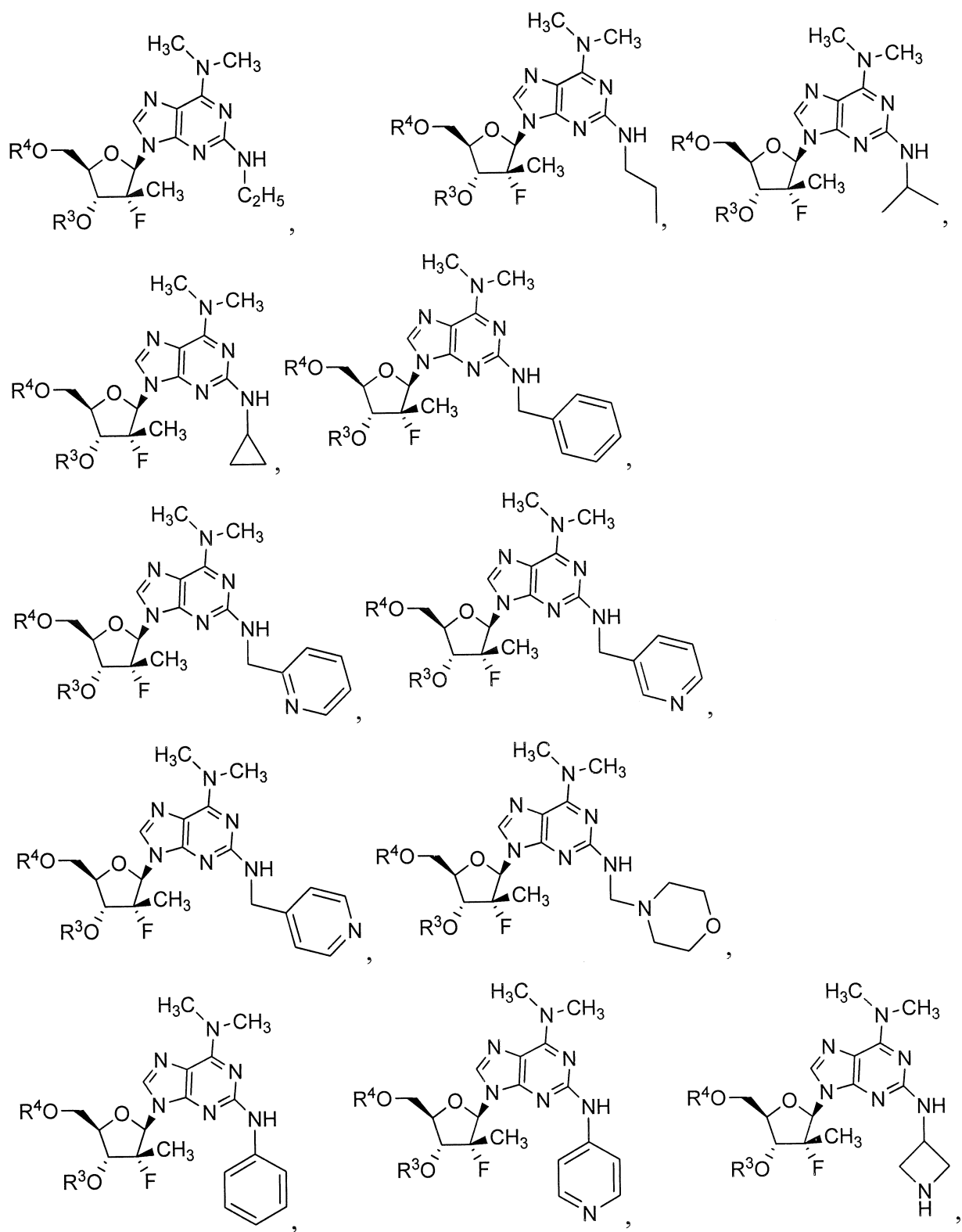
, và

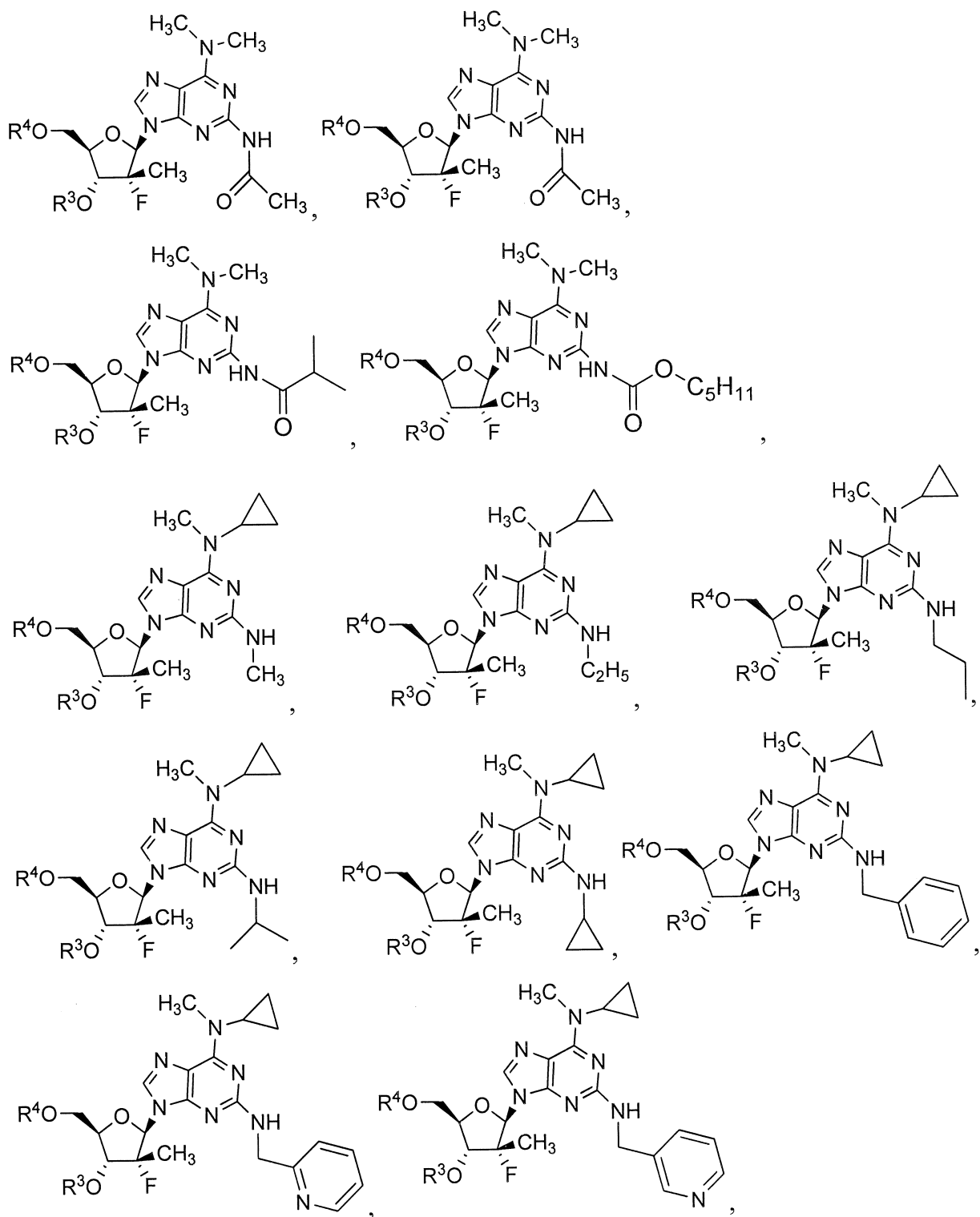


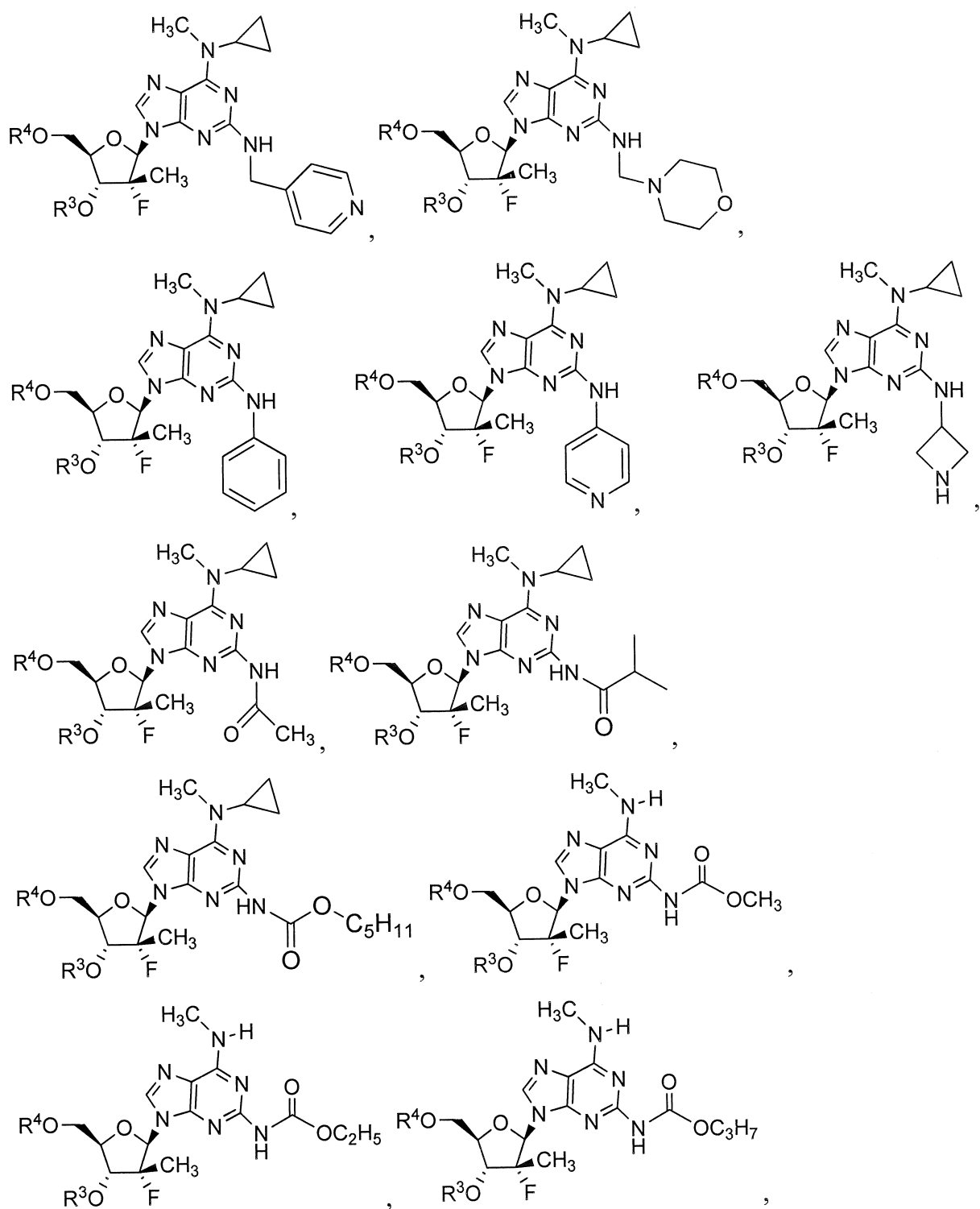
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II. Các ví dụ không giới hạn về các hợp chất có công thức II bao gồm:

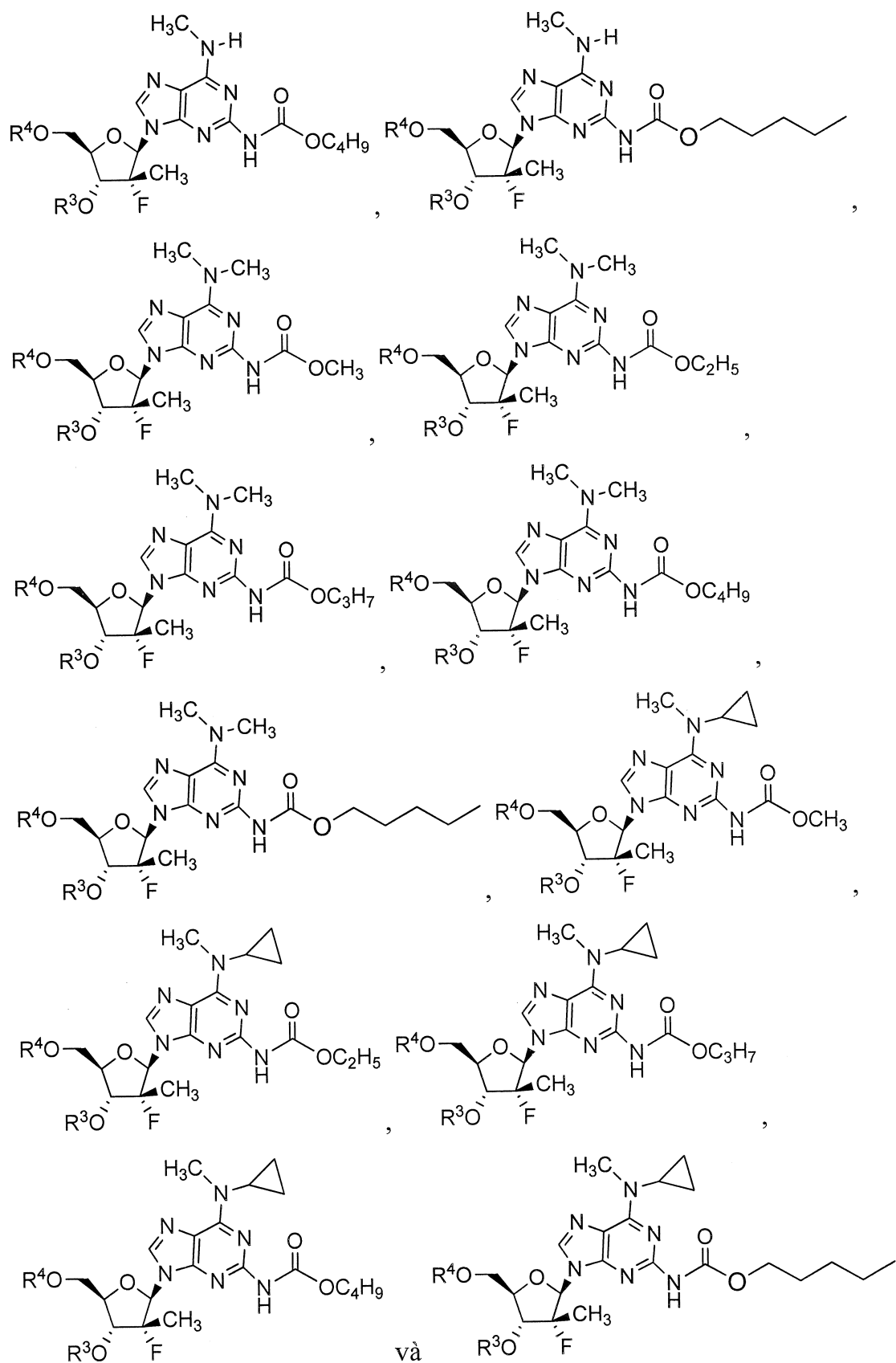




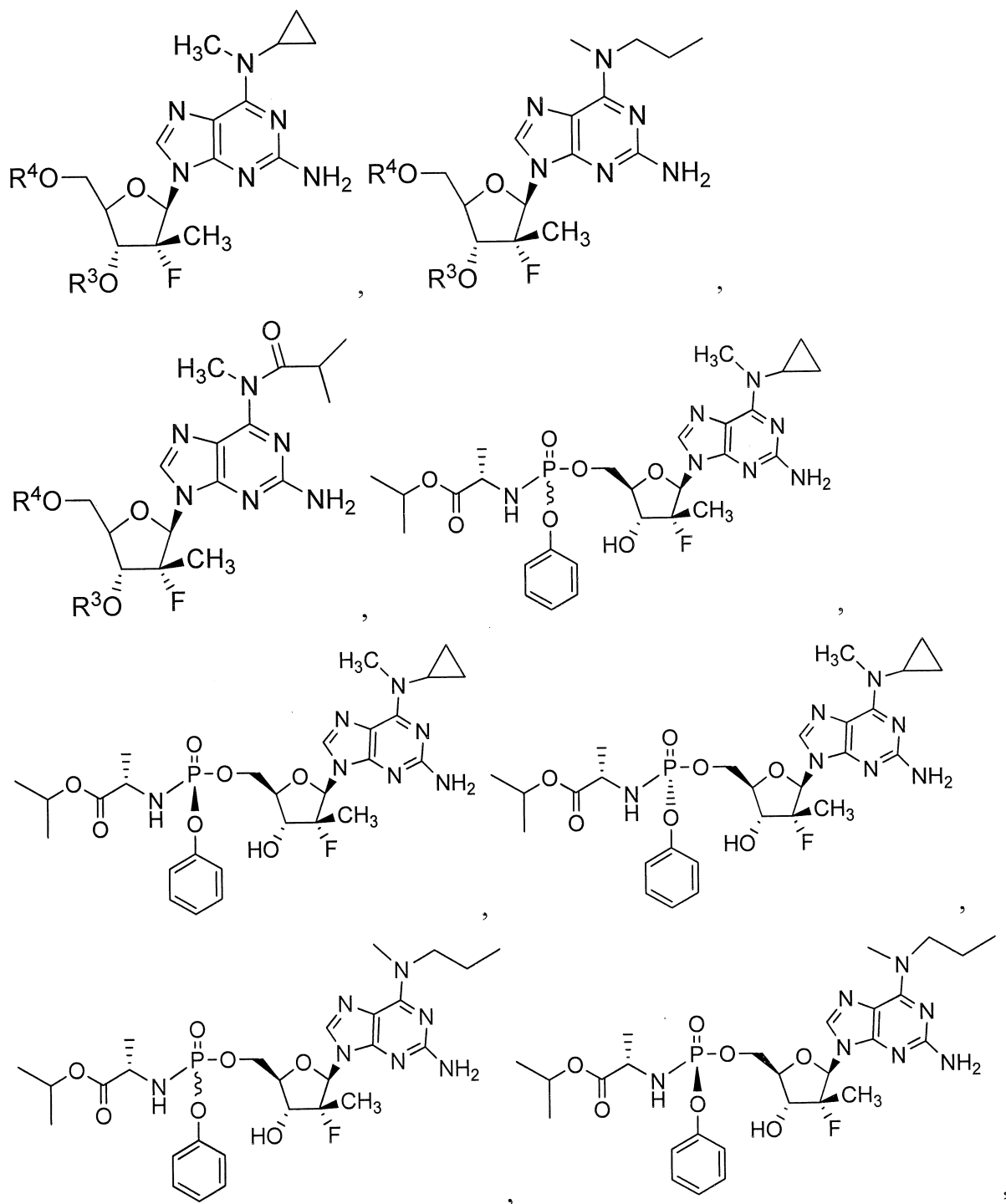


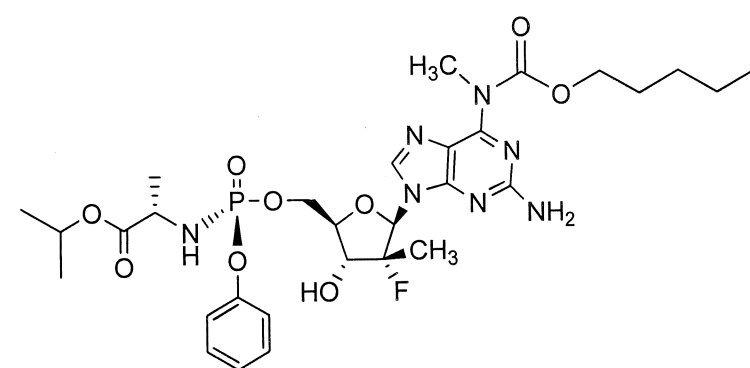
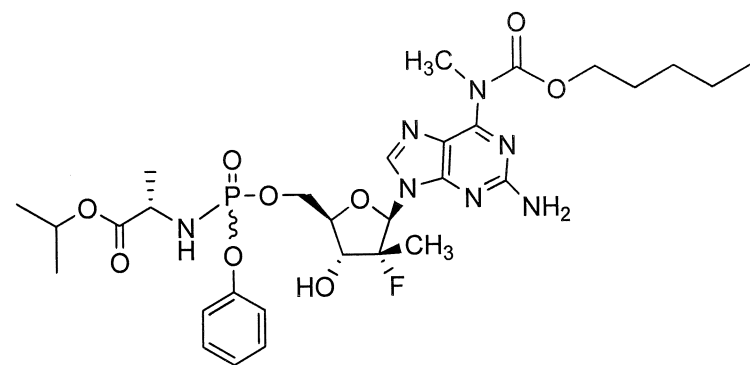
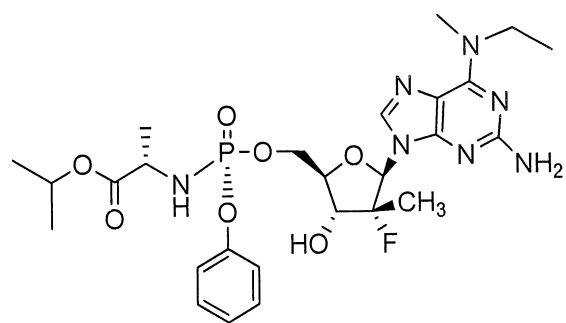
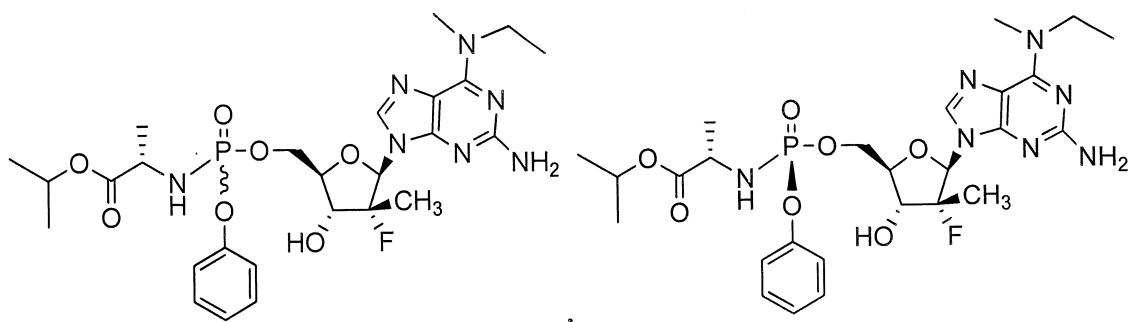


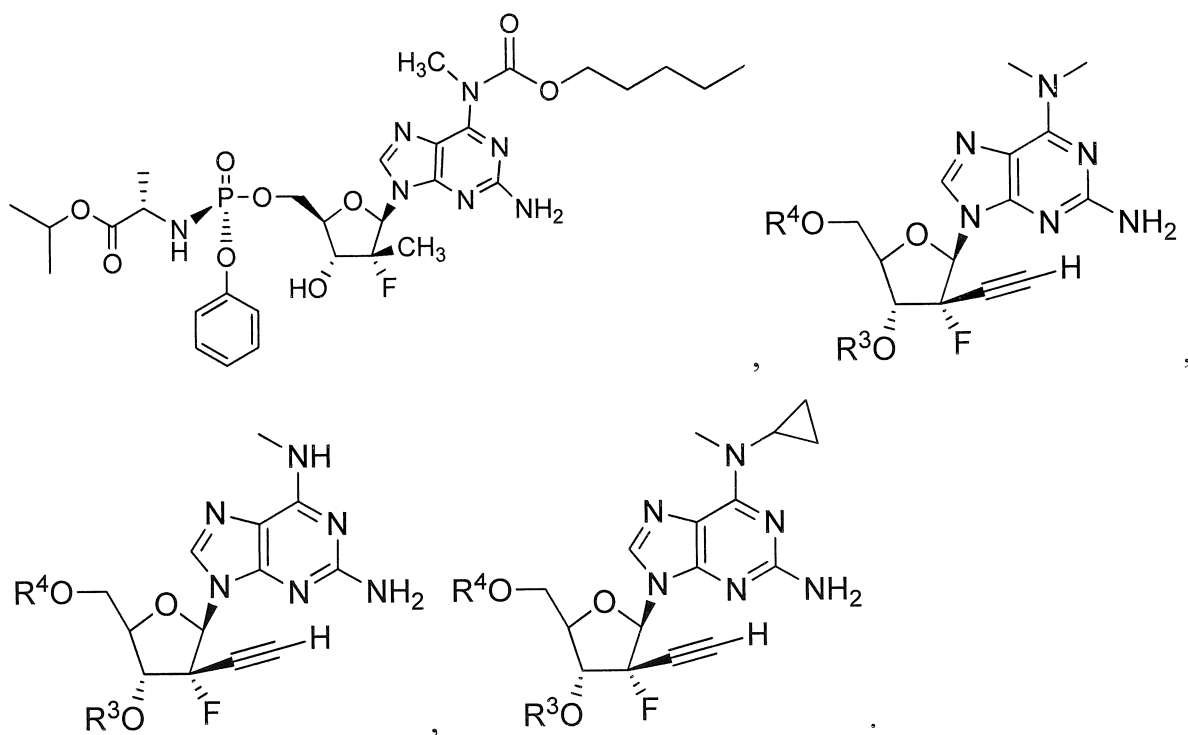




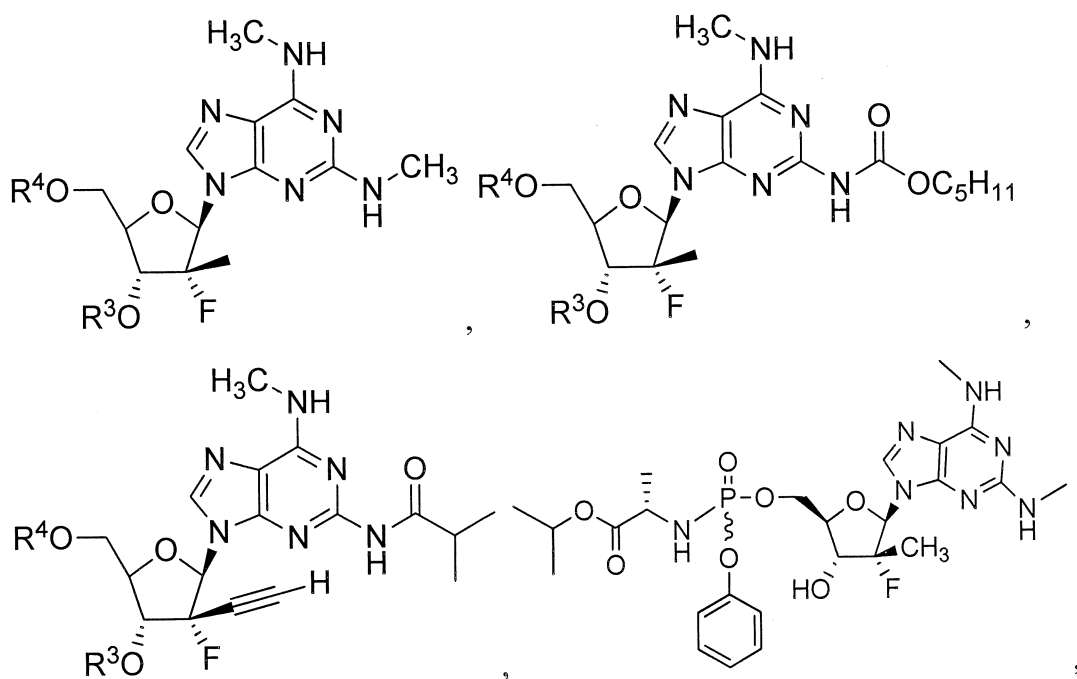
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I. Các ví dụ không giới hạn về các hợp chất có công thức I bao gồm:

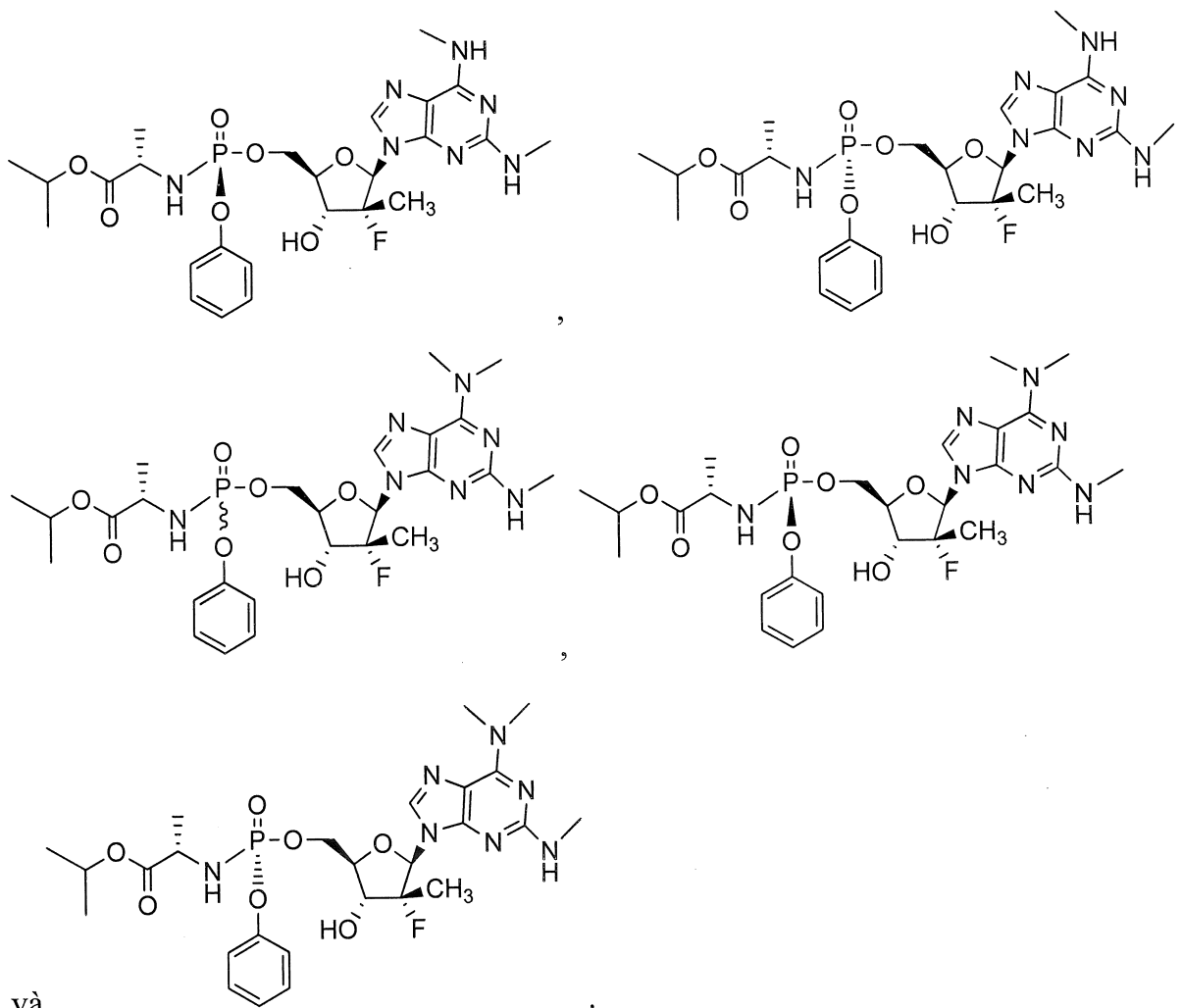




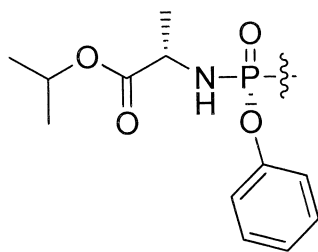


Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II. Các ví dụ không giới hạn về các hợp chất có công thức II bao gồm:



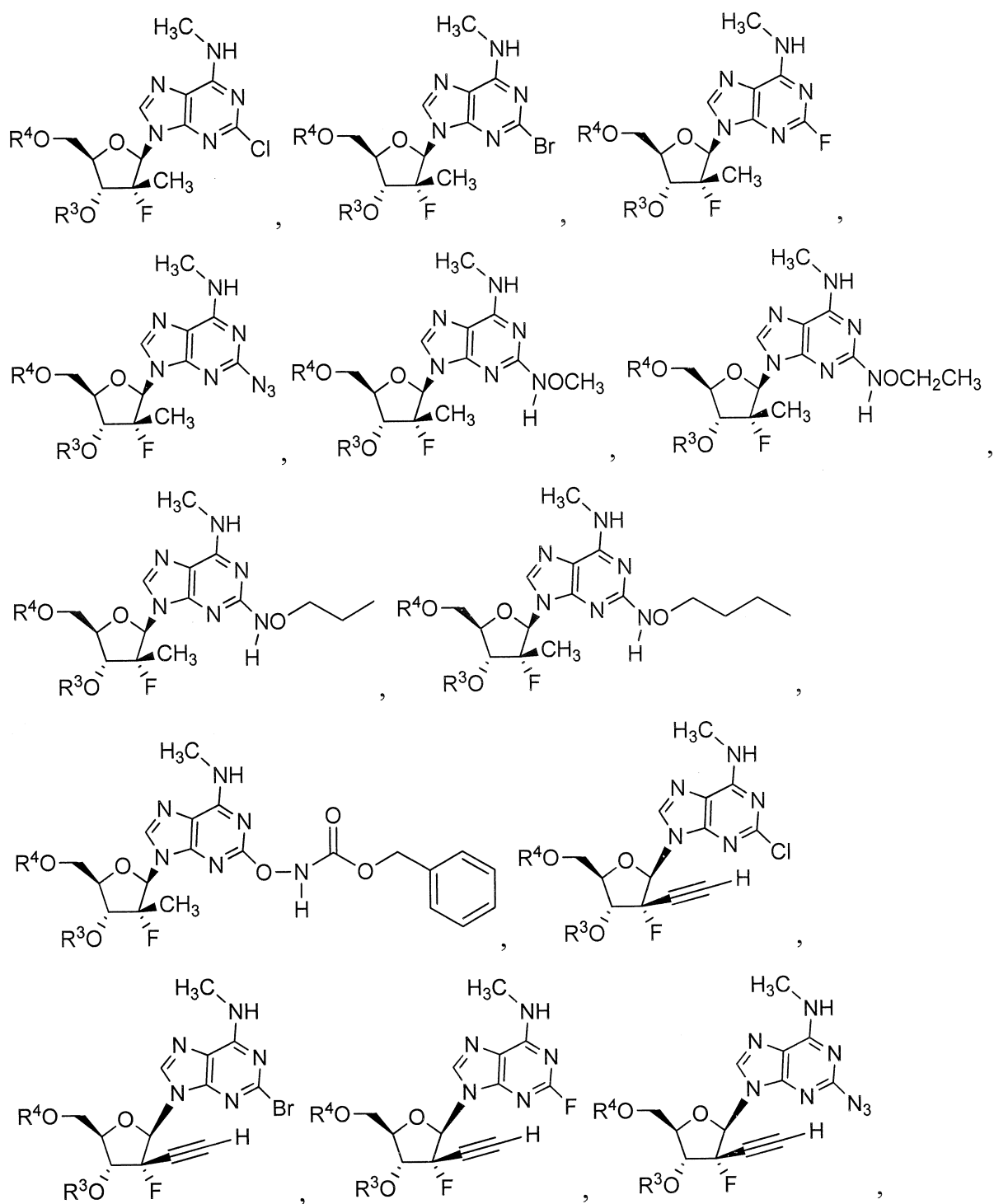


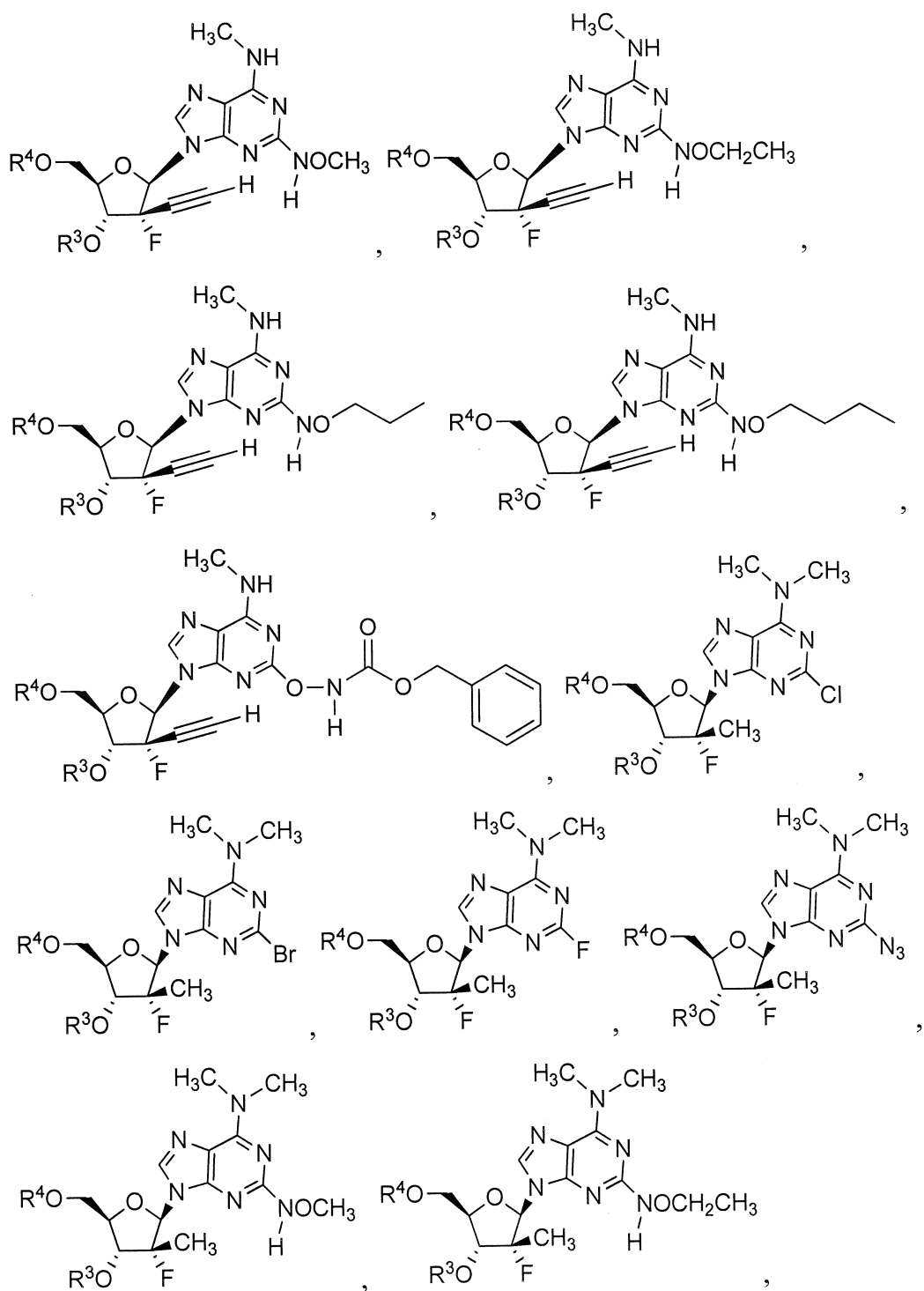
và

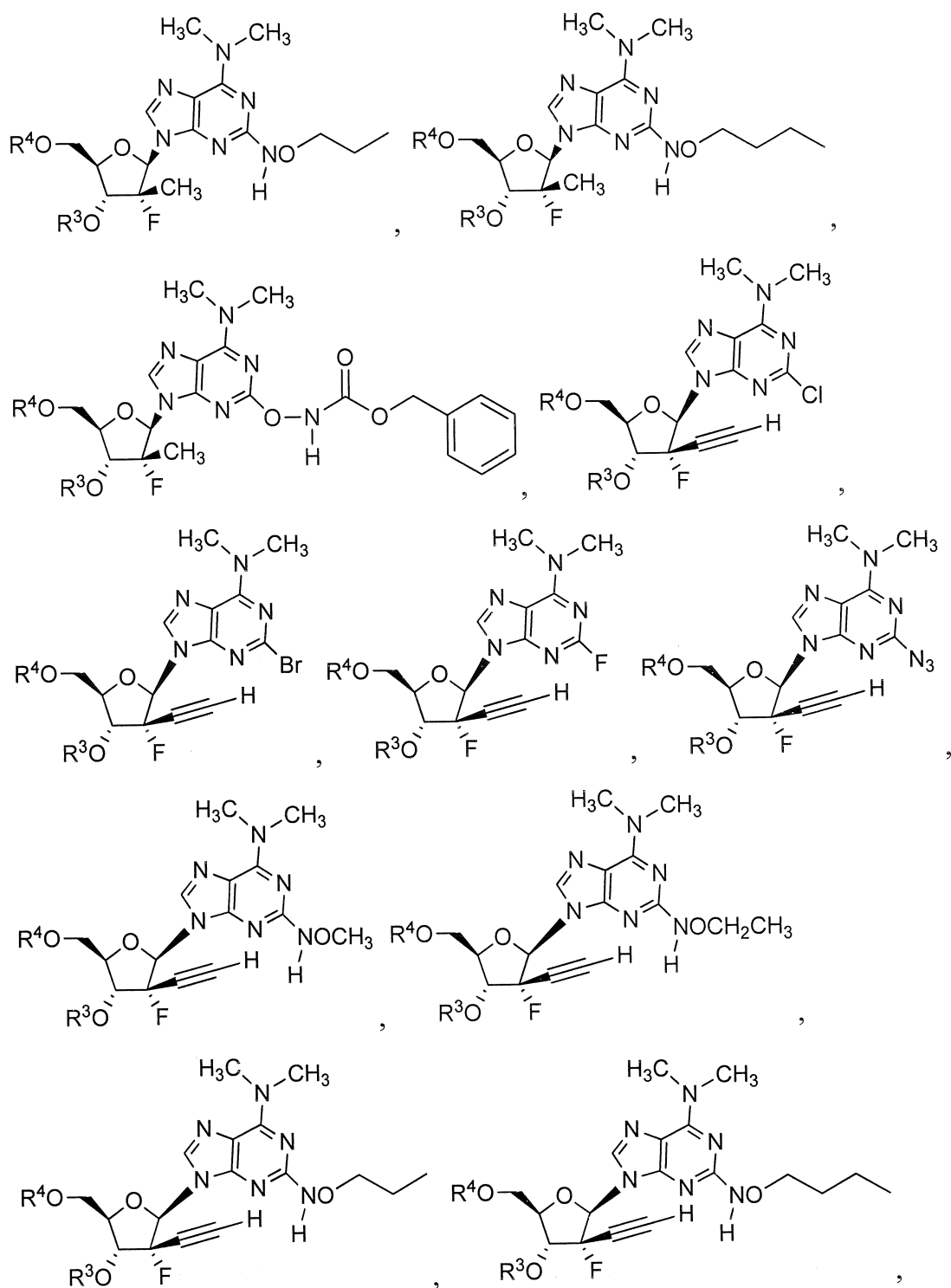


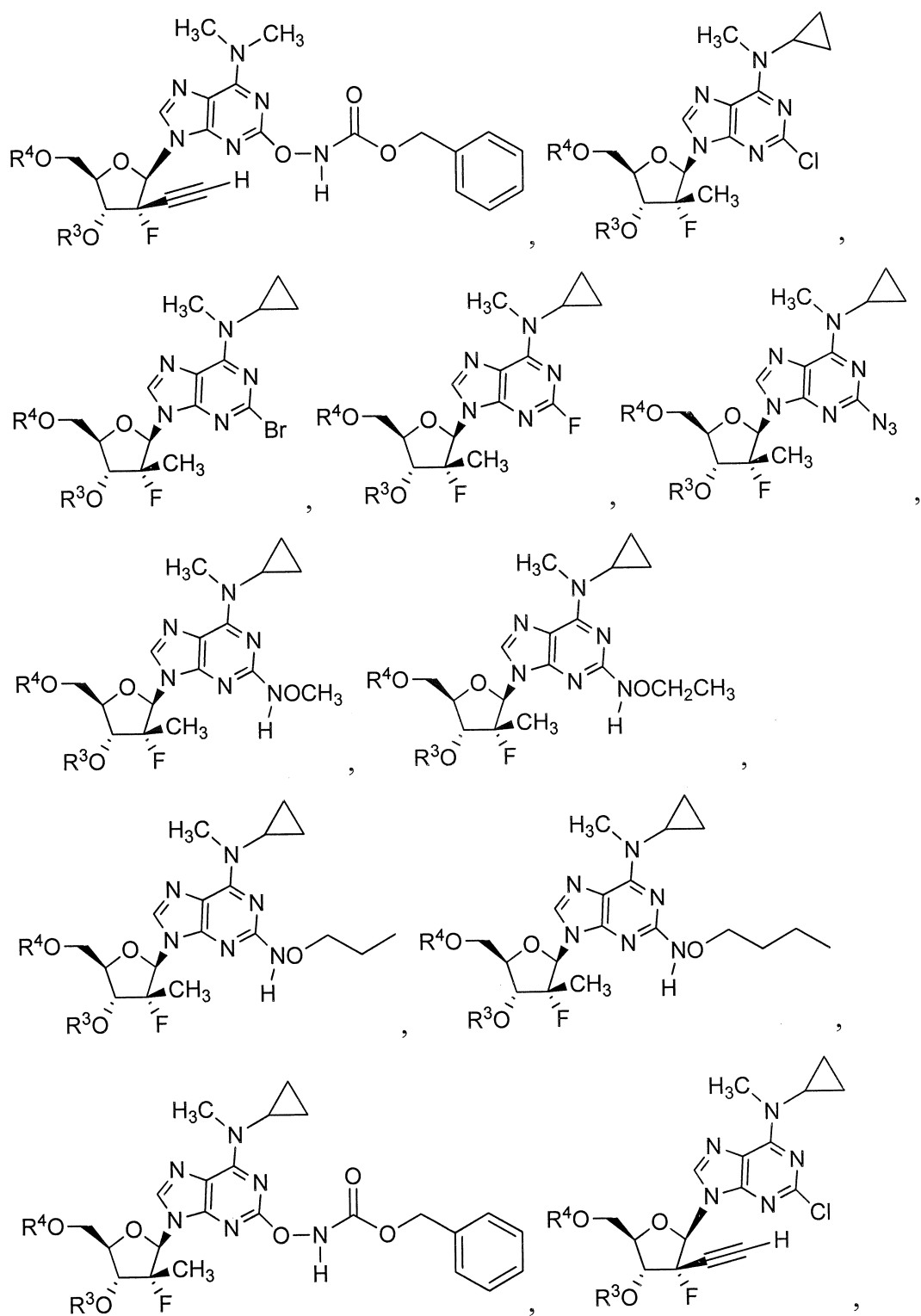
Theo một phương án, và R⁴ là

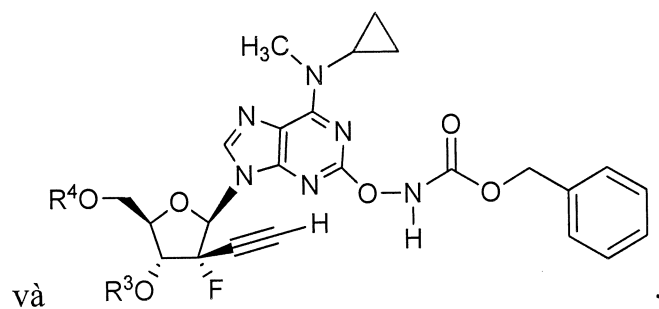
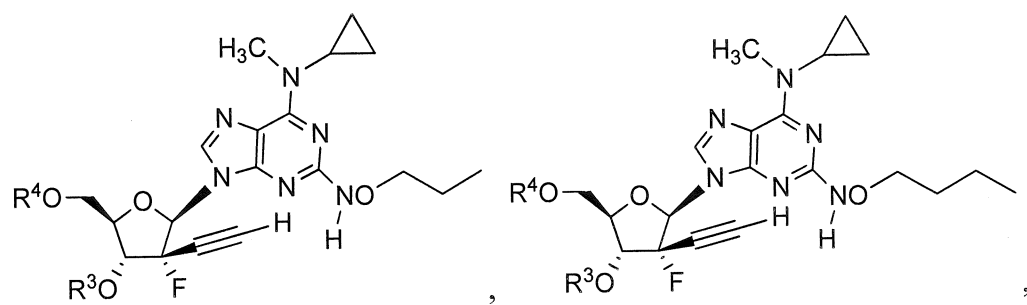
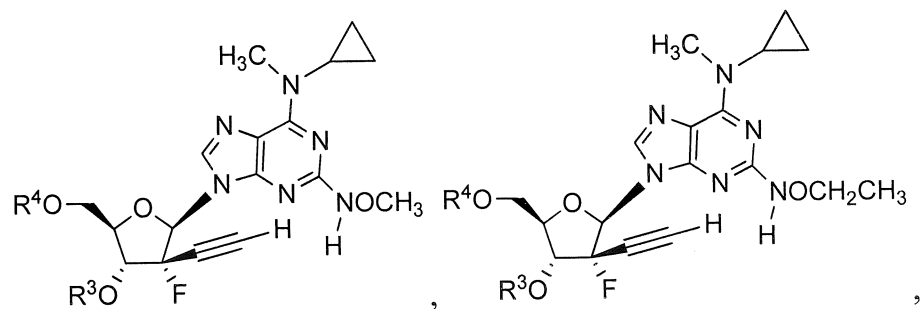
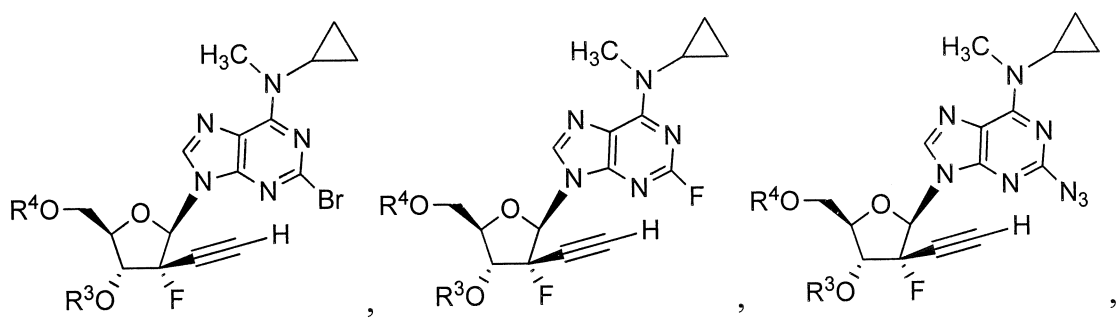
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II. Các ví dụ không giới hạn về các hợp chất có công thức II bao gồm:



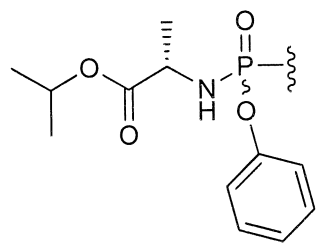




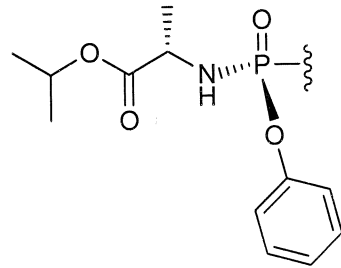




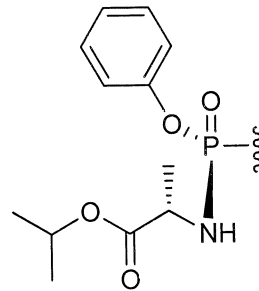
và



Theo một số phương án, R³ là H và R⁴ là

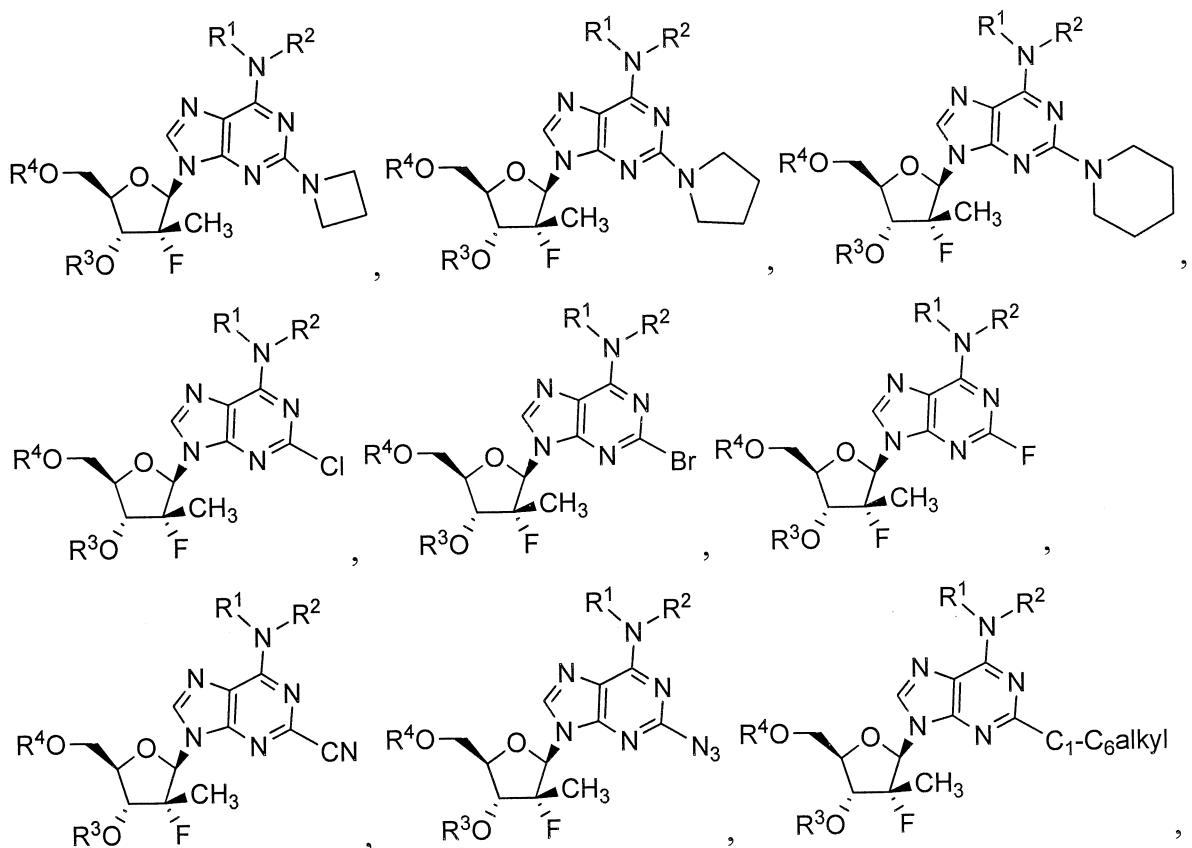


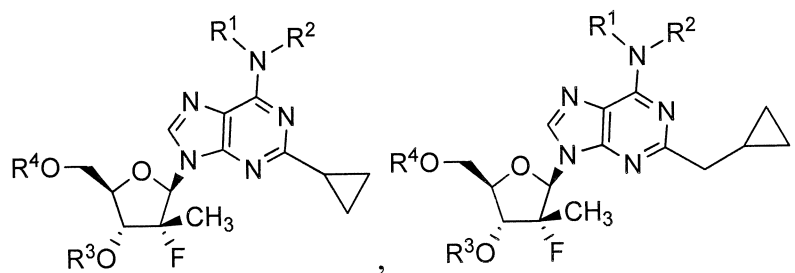
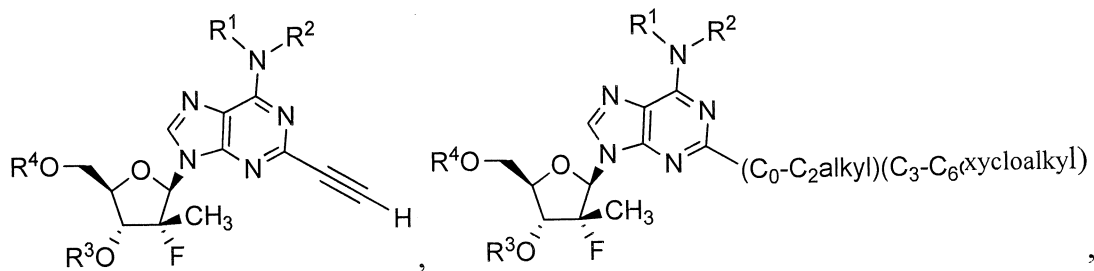
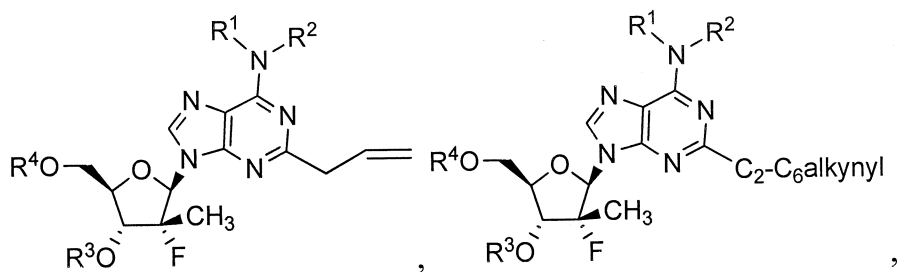
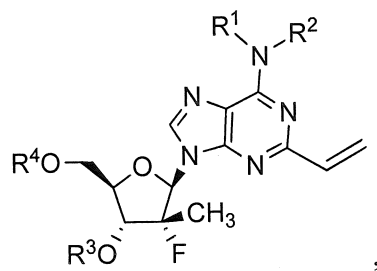
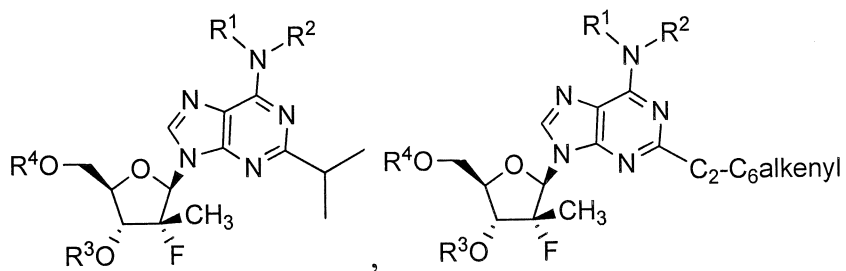
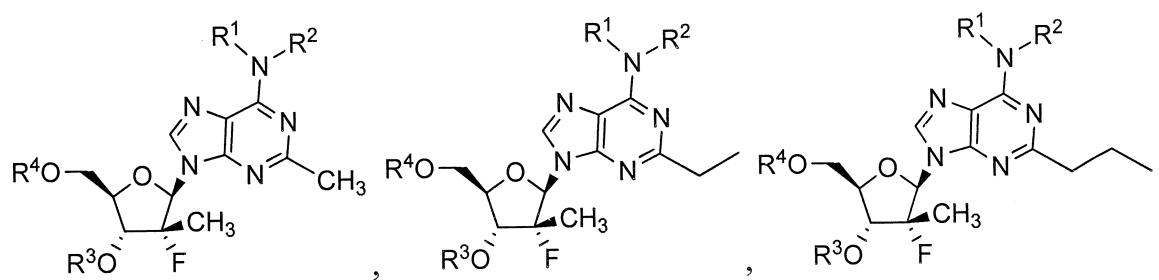
Theo một số phương án, R^3 là H và R^4 là

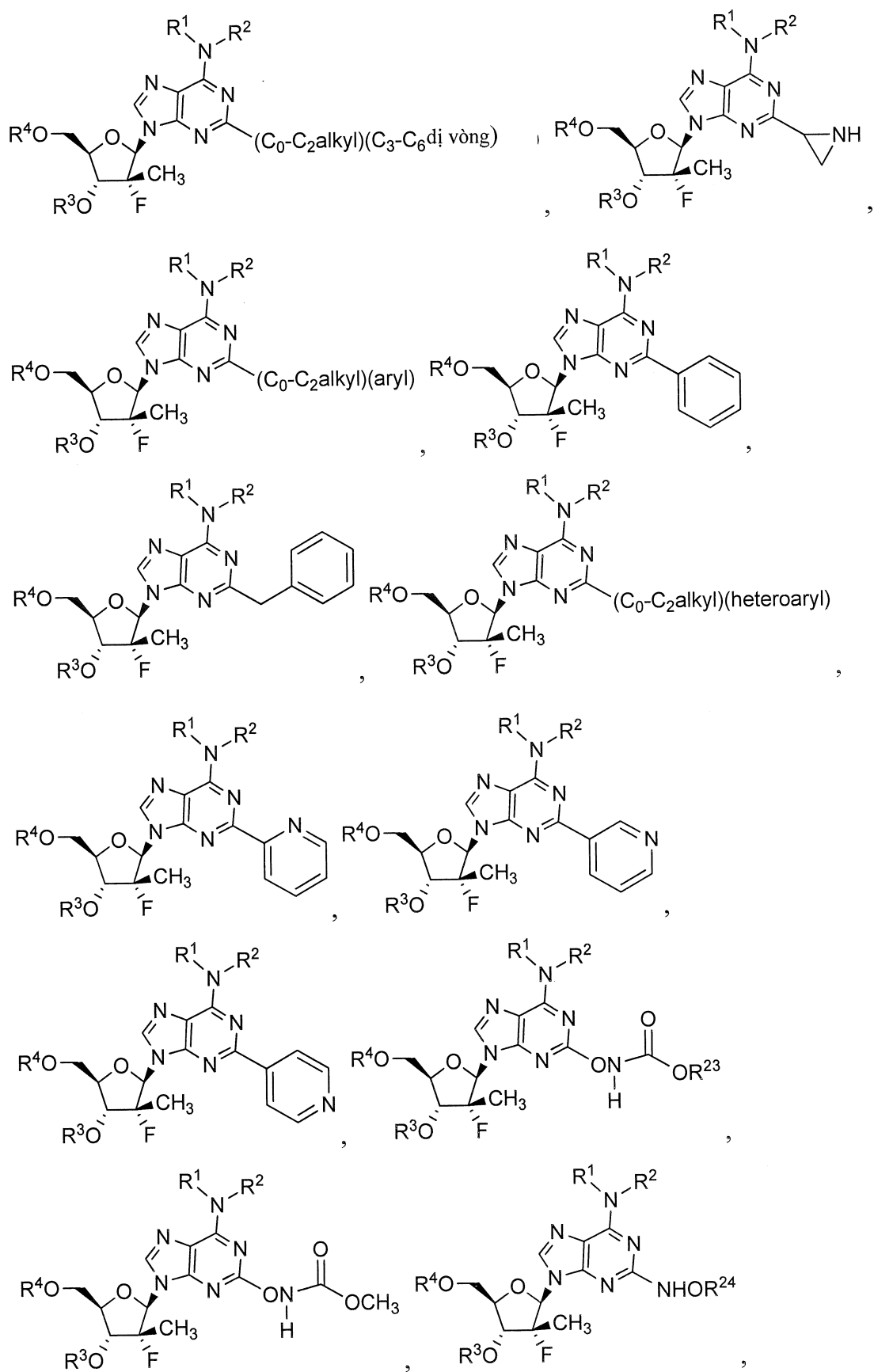


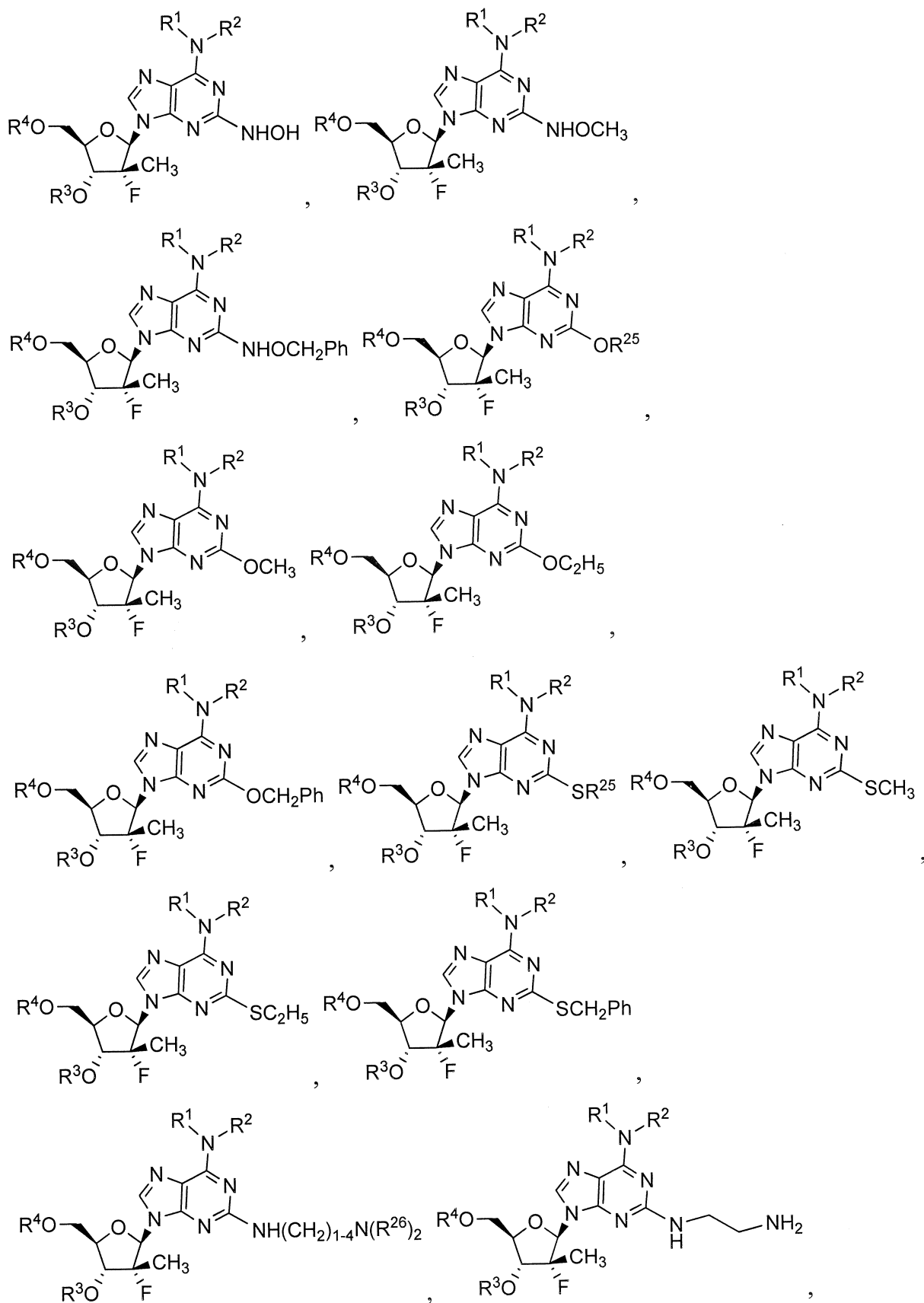
Theo một số phương án, R^3 là H và R^4 là

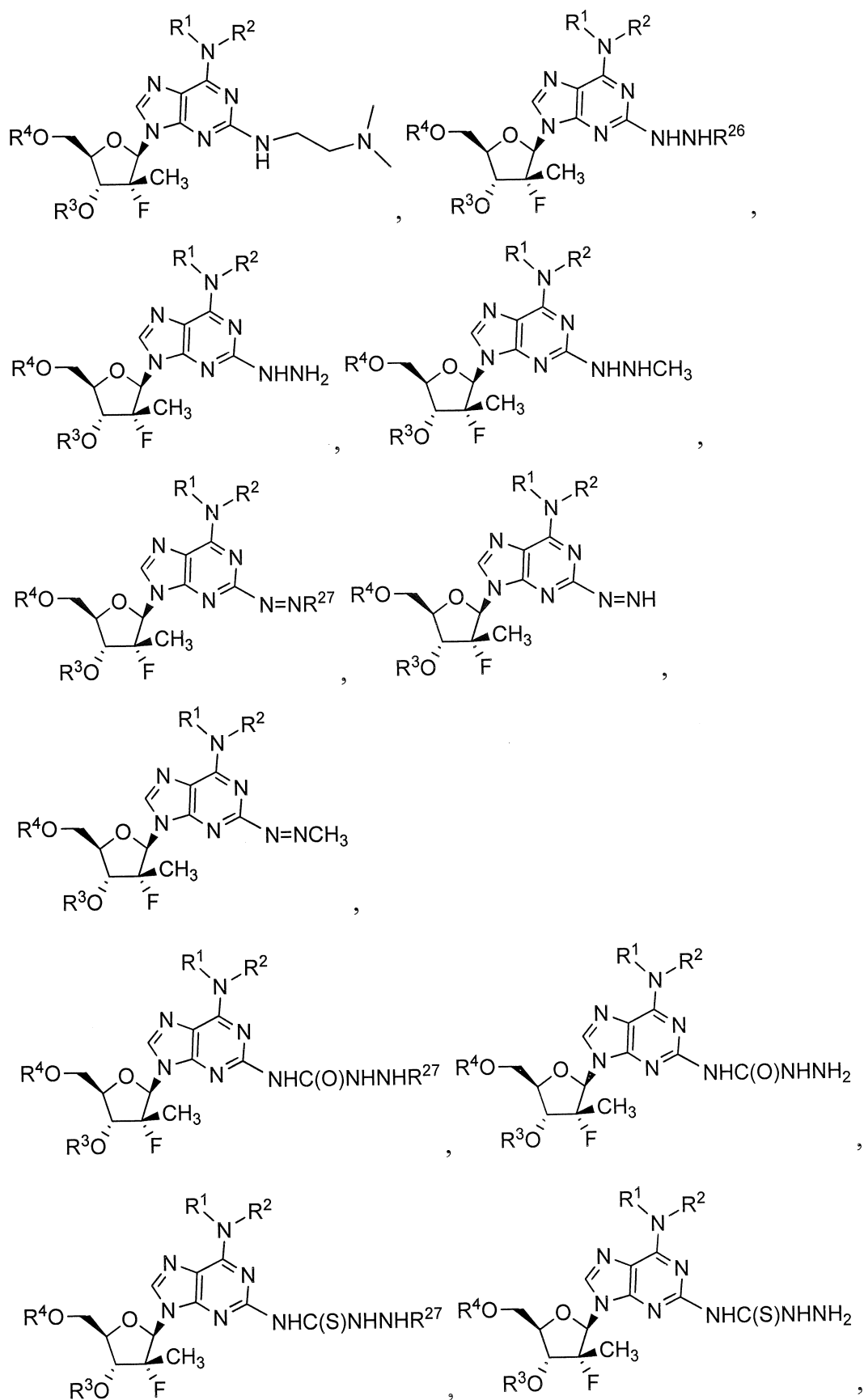
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II. Các ví dụ không giới hạn về các hợp chất có công thức II bao gồm:

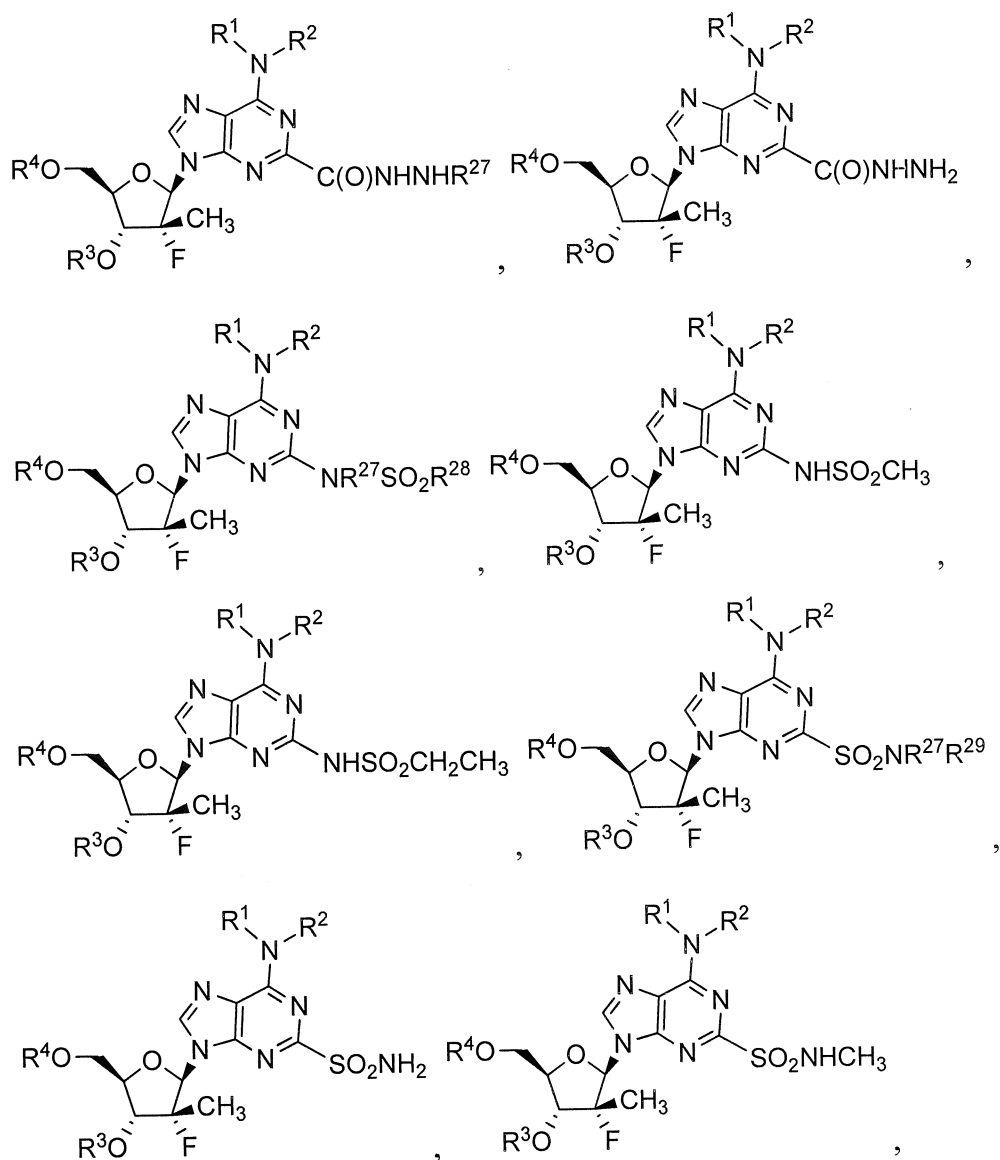


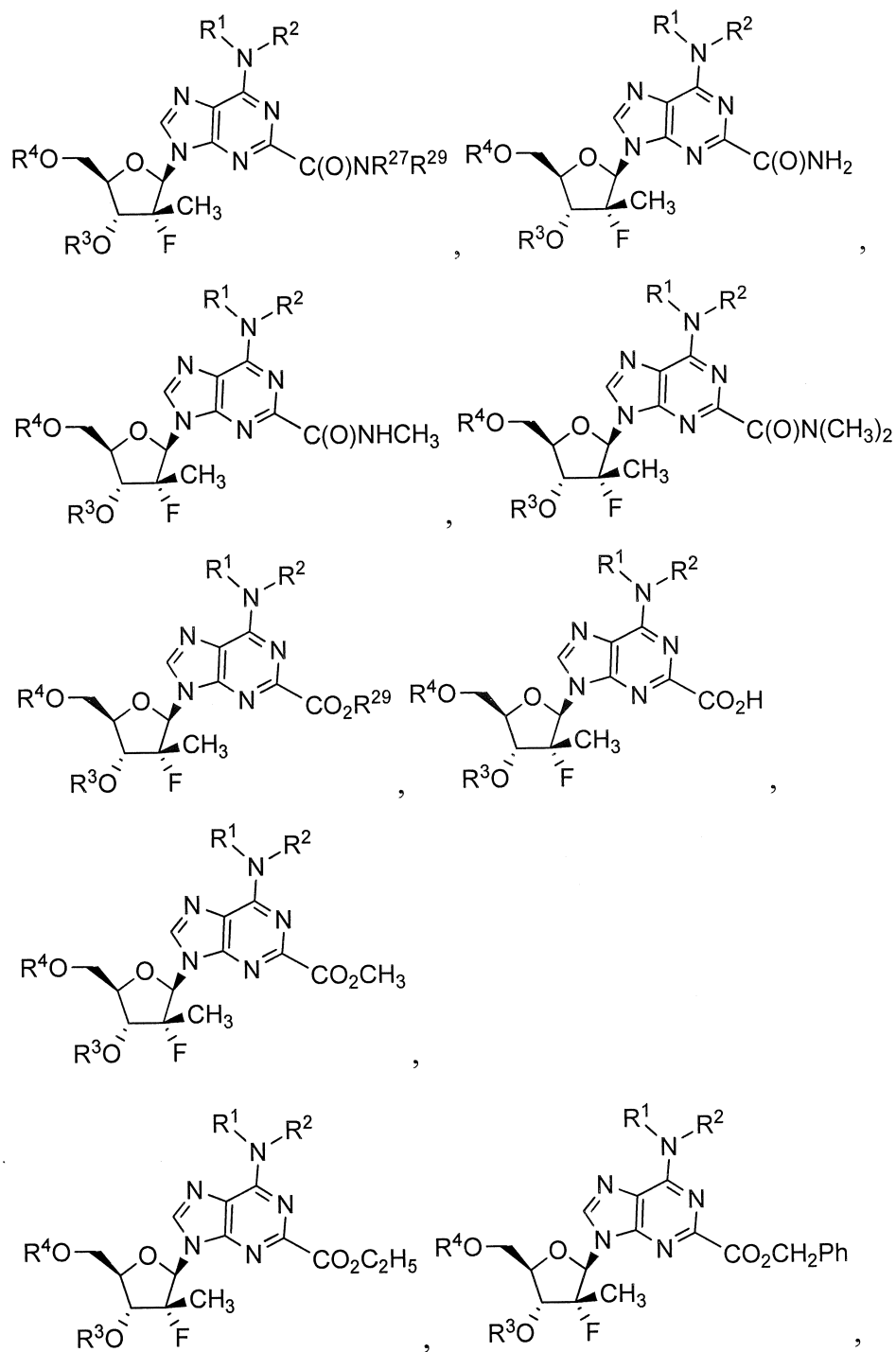


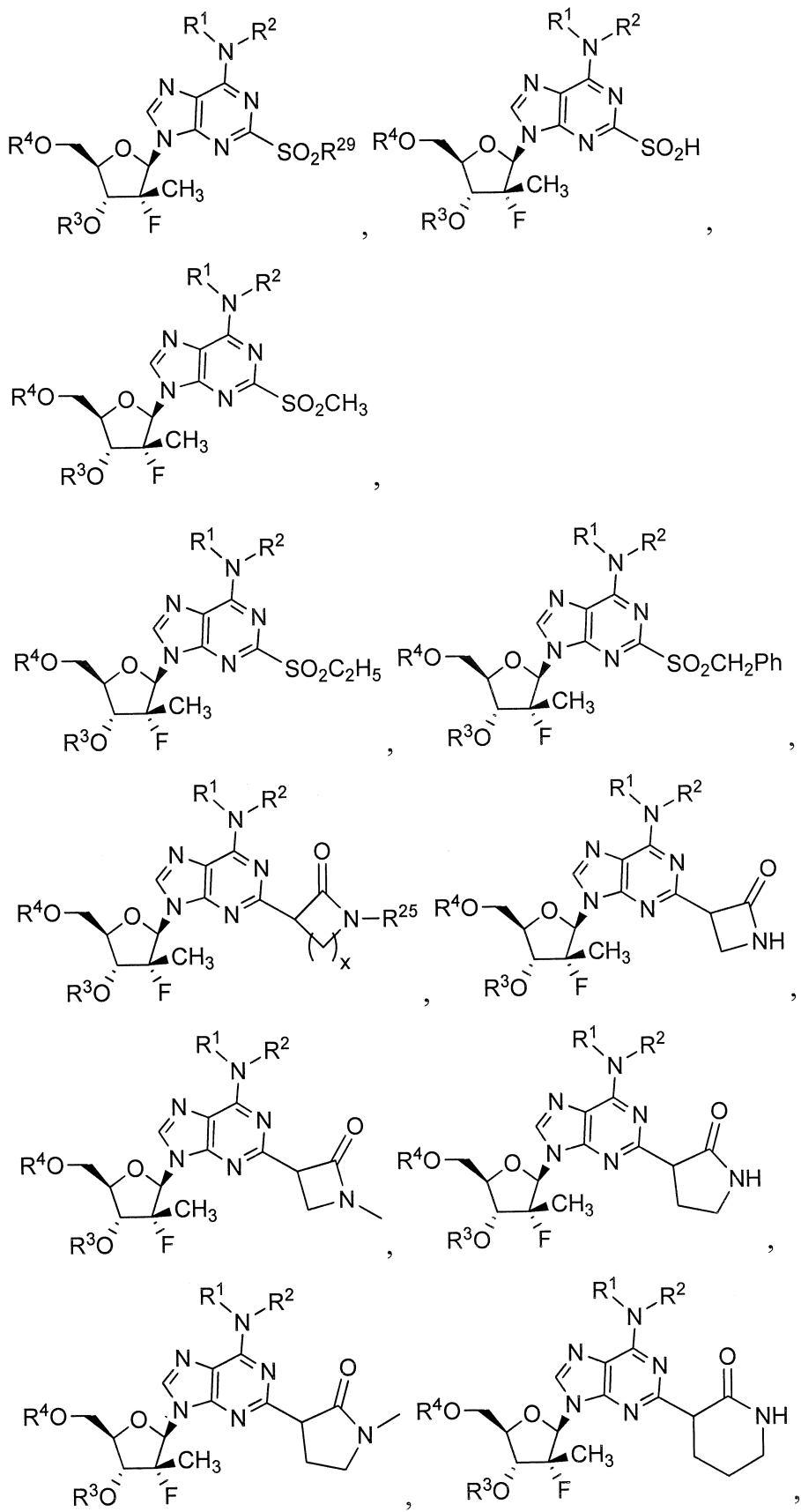


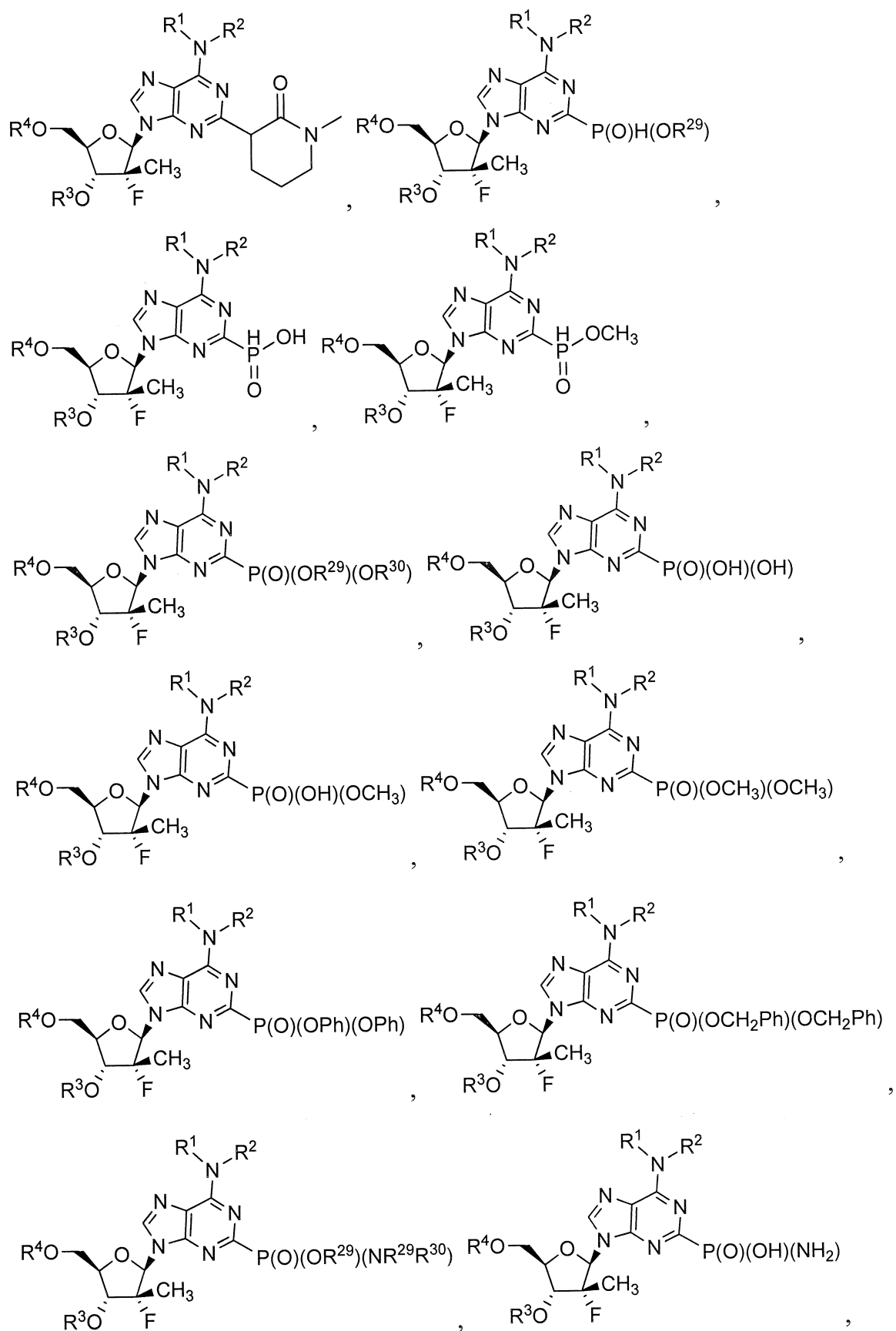


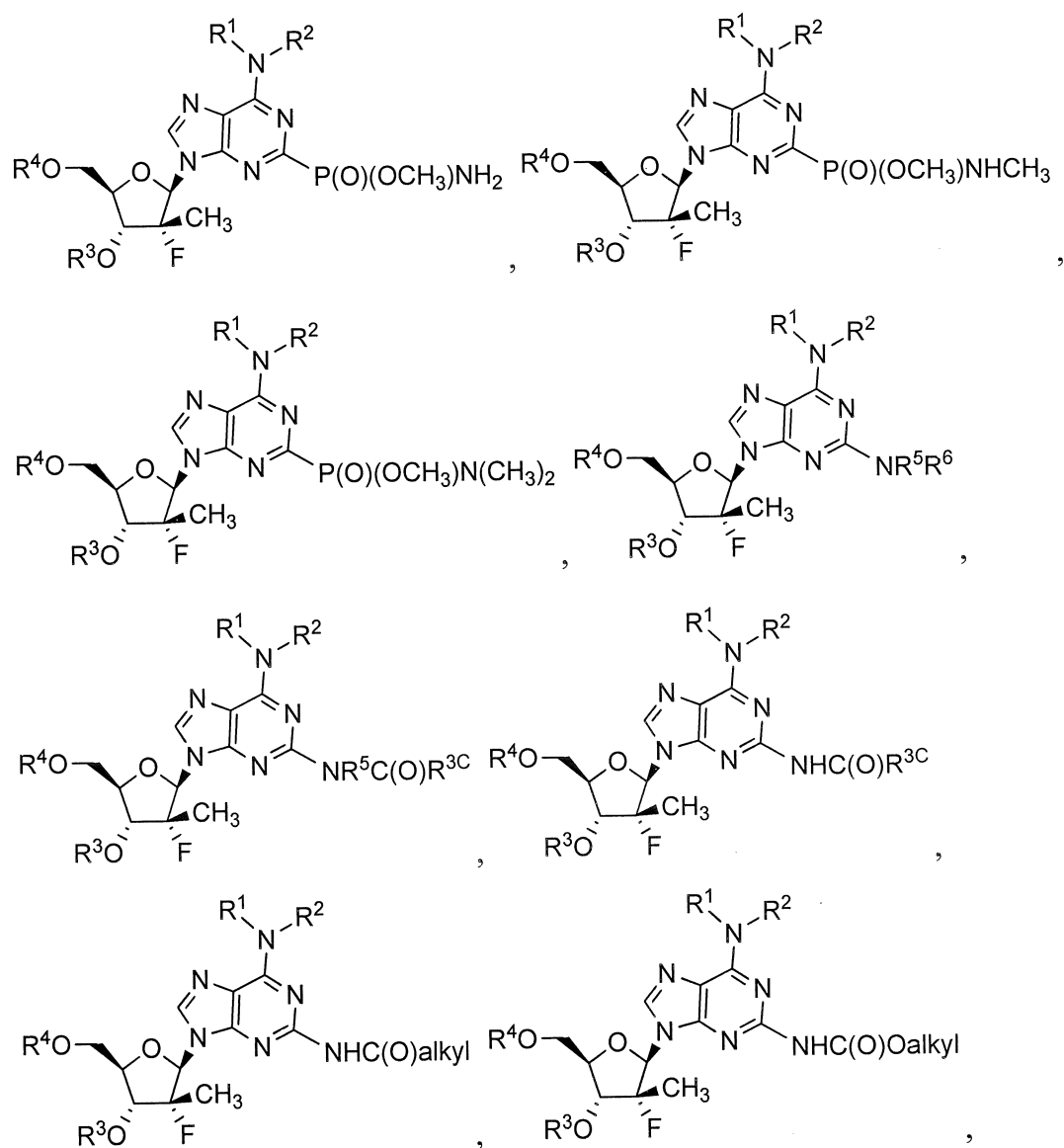


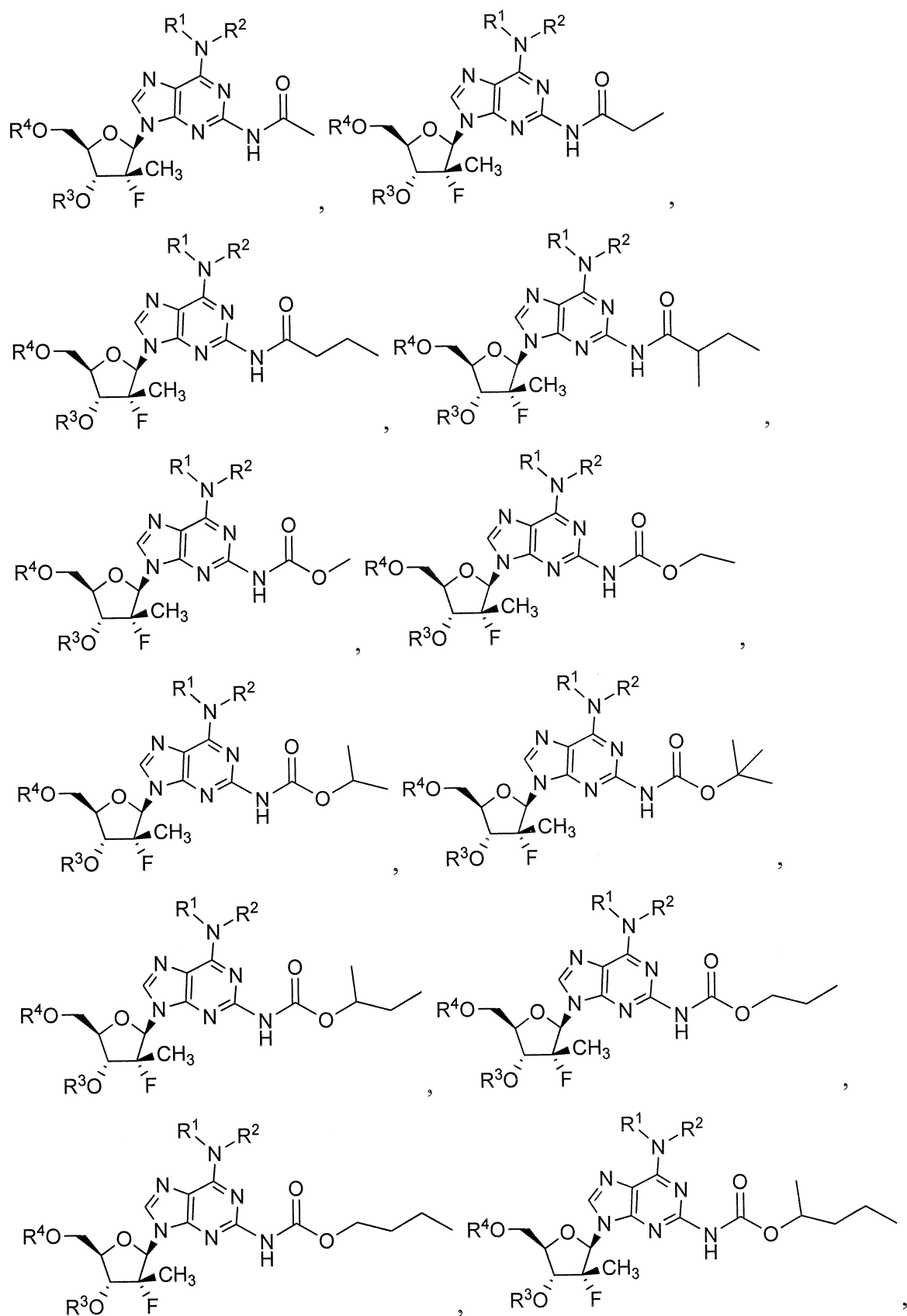


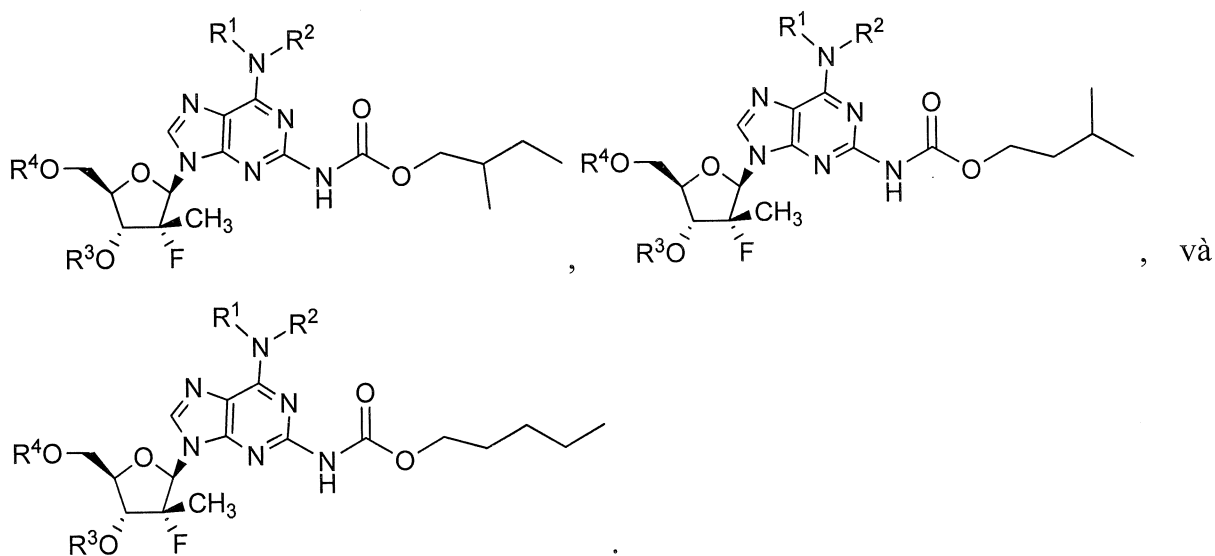




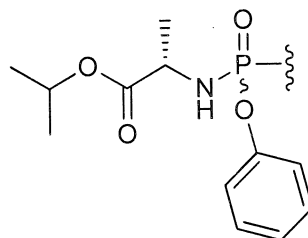




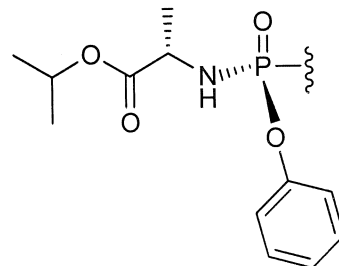




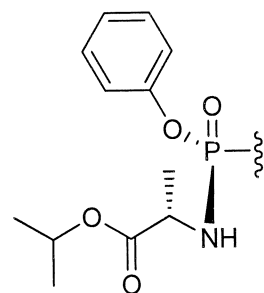
Theo một số phương án, R^3 là H và R^4 là



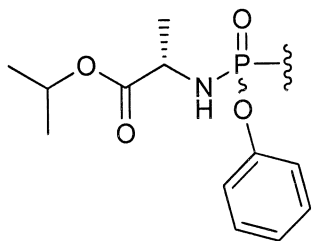
Theo một số phương án, R^3 là H và R^4 là



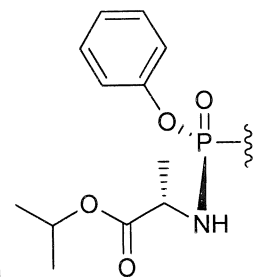
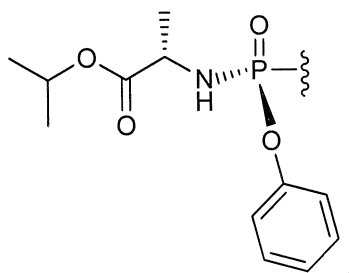
Theo một số phương án, R^3 là H và R^4 là



Theo một số phương án, R^1 là CH_3 , R^2 là H, R^3 là H và R^4 là

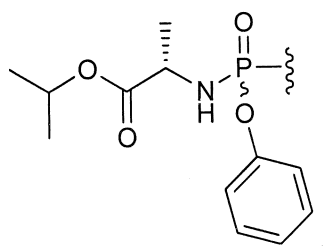


Theo một số phương án, R^1 là CH_3 , R^2 là H, R^3 là H và R^4 là

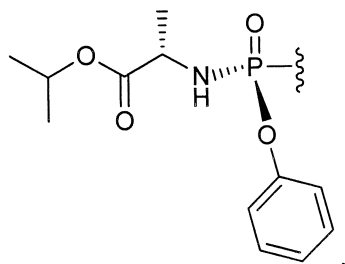


Theo một số phương án, R^1 là CH_3 , R^2 là H, R^3 là H và R^4 là

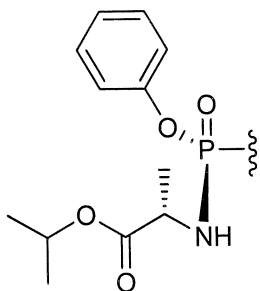
Theo một số phương án, R^1 là CH_3 , R^2 là CH_3 , R^3 là H và R^4 là



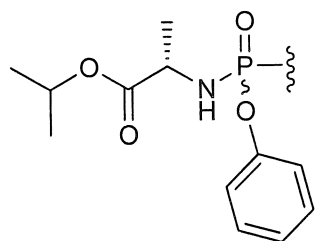
Theo một số phương án, R^1 là CH_3 , R^2 là CH_3 , R^3 là H và R^4 là



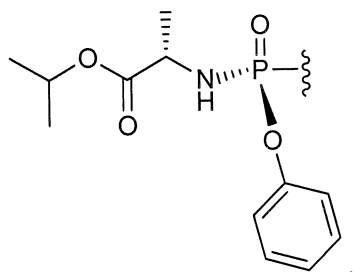
Theo một số phương án, R¹ là CH₃, R² là CH₃, R³ là H và R⁴ là



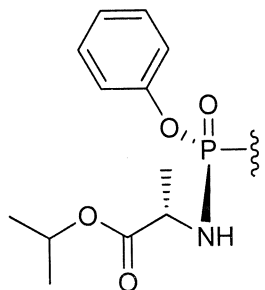
Theo một số phương án, R¹ là xyclopropyl, R² là CH₃, R³ là H và R⁴ là



Theo một số phương án, R¹ là xyclopropyl, R² là CH₃, R³ là H và R⁴ là



Theo một số phương án, R¹ là xyclopropyl, R² là CH₃, R³ là H và R⁴ là



II. Các định nghĩa

Các thuật ngữ sau được sử dụng để mô tả sáng chế. Trong các trường hợp trong đó thuật ngữ không được định nghĩa cụ thể ở đây, thuật ngữ đó được nêu ở nghĩa được nhận biết trong lĩnh vực đó bởi người có hiểu biết trung bình áp dụng thuật ngữ đó trong ngữ cảnh để sử dụng nó để mô tả sáng chế.

Thuật ngữ "alkyl" trong ngữ cảnh của nó có nghĩa là, gốc hydrocacbon no hoàn toàn mạch thẳng, hoặc mạch nhánh hoặc nhóm alkyl mà có thể tùy ý được thế (ví dụ, bằng halogen, bao gồm F). Ví dụ, nhóm alkyl có thể có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 nguyên tử cacbon (tức là, C₁-C₈ alkyl), 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon (tức là, C₁-C₆ alkyl) hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là, C₁-C₄ alkyl). Các ví dụ về nhóm alkyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, tert-pentyl, neopentyl, hexyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2,2-dimethylbutyl và 2,3-dimethylbutyl.

Thuật ngữ "alkenyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon không thơm chứa ít nhất một liên kết đôi giữa các nguyên tử cacbon liên kề và công thức cấu tạo tương tự với nhóm alkyl trừ khi được mô tả khác. Ví dụ, nhóm alkenyl có thể có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là, C₂-C₈ alkenyl), hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là, C₂-C₄ alkenyl). Các ví dụ về nhóm alkenyl thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl hoặc vinyl (-CH=CH₂), alyl (-CH₂CH=CH₂), 1-butenyl (-CH=CH-CH₂CH₃) và 2-butenyl (-CH₂CH=CHCH₃). Nhóm alkenyl có thể tùy ý được thế như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "alkynyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon không thơm chứa ít nhất một liên kết ba giữa các nguyên tử cacbon liên kề và công thức cấu tạo tương tự với nhóm alkyl trừ khi được mô tả khác. Ví dụ, nhóm alkynyl có thể có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon (tức là, C₂-C₈ alkynyl), hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon (tức là, C₂-C₄ alkynyl). Các ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetylenic hoặc etynyl và propargyl. Nhóm alkynyl có thể tùy ý được thế như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "axyl" dùng để chỉ gốc $-C(O)R$ trong đó gốc cacbonyl được liên kết với R, ví dụ, $-C(O)alkyl$. R có thể được chọn từ alkoxy, alkyl, xycloalkyl, alkyl bậc thấp (tức là, C_1-C_4); alkoxyalkyl, bao gồm metoxymetyl; aralkyl- bao gồm benzyl, aryloxyalkyl- như phenoxymetyl; aryl bao gồm phenyl tùy ý được thế bằng halogen, C_1 đến C_4 alkyl hoặc C_1 đến C_4 alkoxy. Theo một phương án, thuật ngữ "axyl" dùng để chỉ mono, di hoặc triphosphat.

Thuật ngữ "axyl bậc thấp" dùng để chỉ nhóm axyl trong đó gốc cacbonyl là alkyl bậc thấp (tức là, C_1-C_4).

Thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ nhóm $-OR'$ trong đó $-OR'$ là $-O-alkyl$, $-O-alkenyl$, $-O-alkynyl$, $-O-(C_0-C_2)(xycloalkyl)$, $-O-(C_0-C_2)(heteroxyclo)$, $-O-(C_0-C_2)(aryl)$, hoặc $-O-(C_0-C_2)(heteroaryl)$, mỗi nhóm có thể tùy ý được thế.

Thuật ngữ "amino" dùng để chỉ nhóm $-NH_2$.

Thuật ngữ "axit amin" hoặc "gốc axit amin" dùng để chỉ axit amin D hoặc L tự nhiên hoặc không có trong tự nhiên. Các axit amin tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alanin, β -alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, xystin, axit glutamic, glutamin, glyxin, phenylalanin, histidin, isoleuxin, lysin, leuxin, methionin, prolin, serin, threonin, valin, tryptophan, hoặc tyrosin, trong các axit amin khác.

Thuật ngữ "azido" dùng để chỉ nhóm $-N_3$.

Thuật ngữ "aryl" hoặc "thơm", trong ngữ cảnh, dùng để chỉ gốc thơm hóa trị một được thế (trừ khi được mô tả khác) hoặc không được thế có vòng đơn (ví dụ, phenyl hoặc benzyl) hoặc vòng ngưng tụ (ví dụ, naphtyl, anthraxenyl, phenanthrenyl, v.v..) và có thể được liên kết với hợp chất theo sáng chế ở vị trí ổn định sẵn có bất kỳ trên (các) vòng hoặc như được nêu khác đi trong công thức cấu tạo hóa học được thể hiện. Nhóm aryl có thể tùy ý được thế như được mô tả ở đây.

"Xycloalkyl", "vòng cacbon", hoặc "carboxyclyl" dùng để chỉ vòng no (tức là, xycloalkyl) hoặc không no một phần (ví dụ, xycloakenyl, xycloalkadienyl, v.v..) có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon dưới dạng một vòng. Vòng cacbon một vòng

có từ 3 đến 7 nguyên tử vòng, điển hình hơn nữa là 5 hoặc 6 nguyên tử vòng. Các ví dụ không giới hạn về nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, 1-xyclopent-1-enyl, 1-xyclopent-2-enyl, 1-xyclopent-3-enyl, xyclohexyl, 1-xyclohex-1-enyl, 1-xyclohex-2-enyl, và 1-xyclo-hex-3-enyl.

Thuật ngữ "xyano" dùng để chỉ nhóm –CN.

Thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" dùng để chỉ clo, brom, flo hoặc iot.

Hệ vòng heteroaryl là vòng no hoặc không no có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh trong vòng (một vòng) bao gồm nhưng không giới hạn ở imidazol, furyl, pyrol, furanyl, thien, thiazol, pyridin, pyrimidin, purin, pyrazin, triazol, oxazol, hoặc hệ vòng dung hợp như indol, quinolin, v.v., trong số các hệ vòng khác, mà có thể tùy ý được thế như được mô tả trên đây. Nhóm heteroaryl bao gồm nhóm heteroaryl chứa nitơ như pyrol, pyridin, pyridon, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, pyrazol, imidazol, triazol, triazin, tetrazol, indol, isoindol, indolizin, purin, indazol, quinolin, isoquinolin, quinolizin, phtalazin, naphthyridin, quinoxalin, quinazolin, xinnolin, pteridin, imidazopyridin, imidazotriazin, pyrazinopyridazin, acridin, phenanthridin, carbazol, carbazolin, perimidin, phenanthrolin, phenaxen, oxadiazol, benzimidazol, pyrolopyridin, pyrolopyrimidin và pyridopyrimidin; dị vòng thơm chứa lưu huỳnh như thiophen và benzothiophen; dị vòng thơm chứa oxy như furan, pyran, xyclopentapyran, benzofuran và isobenzofuran; và dị vòng thơm chứa hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ trong số nitơ, lưu huỳnh và oxy, như thiazol, thiadizol, isothiazol, benzoxazol, benzothiazol, benzothiadiazol, phenothiazin, isoxazol, furazan, phenoxazin, pyrazoloxazol, imidazothiazol, thienofuran, furopyrol, pyridoxazin, furopyridin, furopyrimidin, thienopyrimidin và oxazol, trong số các nhóm khác, tất cả các nhóm này có thể tùy ý được thế.

Thuật ngữ "dị vòng" hoặc "heteroxyclo" dùng để chỉ nhóm vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, tức là, O, N, hoặc S, và có thể là thơm (heteroaryl) hoặc không thơm. Các nhóm dị vòng không thơm lấy làm ví dụ để sử dụng theo sáng chế bao gồm, ví dụ, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, N-metylpiiperazinyl, imidazolinyl,

pyrazolidinyl, imidazolidinyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl, azetidiny, oxetanyl, oxathiolanyl, pyridon, 2-pyrrolidon, etyleneure, 1,3-dioxolan, 1,3-dioxan, 1,4-dioxan, phtalimit, và succinimit, trong số các nhóm khác, tất cả các nhóm đều có thể tùy ý được thế.

Thuật ngữ "hydroxyl" dùng để chỉ nhóm $-OH$.

Thuật ngữ "nitro" dùng để chỉ nhóm $-NO_2$.

Thuật ngữ "muối được dụng" hoặc "tiền chất thuốc" được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả để mô tả dạng được dụng bất kỳ (như este, phosphoramidat, thiophosphoramidat, phosphat este, muối của este, hoặc nhóm liên quan) của nucleotit purin được thế N^6 được cải biến ở vị trí 2 được thế β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C mà, khi dùng cho bệnh nhân, tạo ra hợp chất có hoạt tính mong muốn. Các ví dụ về các muối được dụng là muối cộng axit hữu cơ được tạo ra với axit, tạo ra anion sinh lý dụng, ví dụ, tosylat, metansulfonat, axetat, xitrat, malonat, tartrat, succinat, benzoat, ascorbat, α -ketoglutarat, và α -glyxerophosphat. Các muối vô cơ thích hợp cũng có thể được tạo ra, bao gồm muối sulfat, nitrat, bicacbonat, và cacbonat. Các muối được dụng có thể thu được bằng cách sử dụng các quy trình tiêu chuẩn đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, bằng cách cho hợp chất đủ bazơ như amin phản ứng với axit thích hợp để thu được anion sinh lý dụng. Muối kim loại kiềm (ví dụ, natri, kali, hoặc lithi) hoặc kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi) của axit carboxylic cũng có thể được tạo ra.

"Tiền chất thuốc được dụng" dùng để chỉ hợp chất được chuyển hóa, ví dụ, được thủy phân hoặc được oxy hóa, trong vật chủ để tạo ra hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ điển hình về các tiền chất thuốc bao gồm các hợp chất có nhóm bảo vệ không bền về mặt sinh học trên gốc chức của hợp chất có hoạt tính. Các tiền chất thuốc bao gồm các hợp chất có thể được oxy hóa, được khử, được amin hóa, được khử amin, được hydroxyl hóa, được khử hydroxyl, được thủy phân, được khử thủy phân, được alkyl hóa, được khử alkyl, được axyl hóa, khử axyl, được phosphoryl hóa, được khử phosphoryl, được thiophosphoramidat hóa, được khử thiophosphoramidat, được phosphoramidat hóa hoặc khử phosphoramidat để tạo ra hợp chất có hoạt tính. Các hợp chất theo sáng chế có hoạt

tính kháng virus kháng HCV, hoặc được chuyển hóa thành hợp chất biểu hiện hoạt tính này. Nucleosit purin được thế N^6 được cải biến ở vị trí 2 được thế β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C cũng có thể được dùng dưới dạng 5'-phosphoete lipid, bisphosphoramidat, 3',5'-phosphoramidat vòng, 3',5'-thiophosphoramidat vòng, thế tiếp hợp DTE, hỗn hợp dẫn xuất phosphoramidat-SATE hoặc dẫn xuất "SATE".

Thuật ngữ "axit phosphonic" dùng để chỉ nhóm $-P(O)(OH)_2$.

Theo một phương án, thuật ngữ purin hoặc pyrimidin bazơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, adenin, N^6 -alkylpurin, N^6 -axylpurin (trong đó axyl là $-C(O)alkyl$, $-C(O)(aryl)C_0-C_4alkyl$, hoặc $-C(O)(C_0-C_4alkyl)aryl$), N^6 -benzylpurin, N^6 -halopurin, N^6 -vinylpurin, N^6 -axetylenic purin, N^6 -axyl purin, N^6 -hydroxyalkyl purin, N^6 -thioalkyl purin, N^2 -alkylpurin, N^2 -alkyl-6-thiopurin, thymin, xytosin, 5-floxytosin, 5-metylxytosin, 6-azapyrimidin, bao gồm 6-azaxytosin, 2- và/hoặc 4-mercaptopyrimidin, uraxil, 5-halouraxil, bao gồm 5-flouraxil, C^5 -alkylpyrimidin, C^5 -benzylpyrimidin, C^5 -halopyrimidin, C^5 -vinylpyrimidin, C^5 -axetylenic pyrimidin, C^5 -axyl pyrimidin, C^5 -hydroxyalkyl purin, C^5 -amidopyrimidin, C^5 -xanopyrimidin, C^5 -nitropyrimidin, C^5 -aminopyrimidin, N^2 -alkylpurin, N^2 -alkyl-6-thiopurin, 5-azaxytidinyl, 5-azauraxilyl, triazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, và pyrazolo-pyrimidinyl. Purin bazơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, guanin, adenin, hypoxanthin, 2,6-diaminopurin, và 6-clopurin. Nhóm chức oxy và nitơ trên bazơ có thể được bảo vệ nếu cần hoặc nếu muốn. Các nhóm bảo vệ thích hợp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan, và bao gồm nhóm benzyl, trimetylsilyl, dimethylhexylsilyl, t-butyldimetylsilyl, t-butyldiphenylsilyl, trityl, alkyl, và nhóm axyl như axetyl và propionyl; metansulfonyl, và p-toluensulfonyl. Theo một cách khác, purin hoặc pyrimidin bazơ có thể tùy ý được thế sao cho nó tạo ra tiền chất thuốc khả thi, mà có thể được phân tách *in vivo*. Các ví dụ về các phần tử thế thích hợp bao gồm gốc axyl.

Thuật ngữ "được thế" hoặc "tùy ý được thế" chỉ ra rằng gốc có thể có ít nhất một phần tử thế bổ sung bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogen (F, Cl, Br, I), OH, phenyl, benzyl, N_3 , CN, axyl, alkyl, bao gồm metyl; alkenyl, alkynyl, alkoxy, haloalkyl;

bao gồm CHF_2 , CH_2F và CF_3 ; v.v. Theo một phương án, thuật ngữ "được thế" hoặc "tùy ý được thế" chỉ ra rằng gốc có thể có ít nhất một phần tử thế bổ sung bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azido, xyano, halogen (flo, clo, brom, hoặc iot), alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, dị vòng, aryl, heteroaryl, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, amino, - $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl không được thế})$, - $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl được thế})$, - $\text{NH}(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{xycloalkyl})$, - $\text{NH}(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{dị vòng})$, - $\text{NH}(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{aryl})$, - $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl không được thế})_2$, - $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl không được thế})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl được thế})$, - $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl được thế})_2$, - $\text{NH}(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{xycloalkyl})$, - $\text{NH}(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{dị vòng})$, - $\text{NH}(\text{C}_0\text{-C}_2\text{alkyl})(\text{aryl})$, axyl, nitro, axit sulfonic, sulfat, axit phosphonic, phosphat, phosphonat, hoặc thiol.

Thuật ngữ "sulfonat este", có công thức, $\text{R}^{14}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{15}$, bao gồm R^{14} trong đó R^{14} là alkyl, haloalkyl, aralkyl hoặc aryl. R^{15} là alkyl, aryl hoặc aralkyl.

Thuật ngữ "axit sulfonic" dùng để chỉ nhóm $-\text{SO}_2\text{OH}$.

Thuật ngữ "thiol" dùng để chỉ nhóm $-\text{SH}$.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ nitơ" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ gốc được gắn cộng hóa trị vào nitơ và có thể được loại bỏ, và thường được thay thế bằng hydro, khi thích hợp. Ví dụ, nhóm bảo vệ nitơ có thể là nhóm được loại bỏ *in vivo* sau khi dùng cho vật chủ, *in vitro* bởi tế bào, hoặc nó có thể được loại bỏ trong quy trình sản xuất. Các nhóm bảo vệ nitơ thích hợp hữu ích theo sáng chế được mô tả bởi Greene và Wuts trong *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991) New York, John Wiley and Sons, Inc.

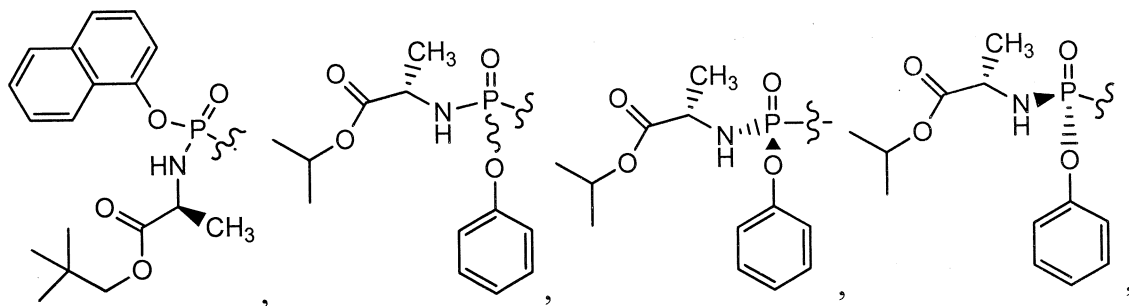
Thuật ngữ "nhóm bảo vệ oxy" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ gốc được gắn cộng hóa trị vào oxy và có thể được loại bỏ, và thường được thay thế bằng hydro, khi thích hợp. Ví dụ, nhóm bảo vệ oxy có thể là nhóm được loại bỏ *in vivo* sau khi dùng cho vật chủ, *in vitro* bởi tế bào, hoặc nó có thể được loại bỏ trong quy trình sản xuất. Các nhóm bảo vệ oxy thích hợp hữu ích theo sáng chế được mô tả bởi Greene và Wuts trong *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991) New York, John Wiley and Sons, Inc.

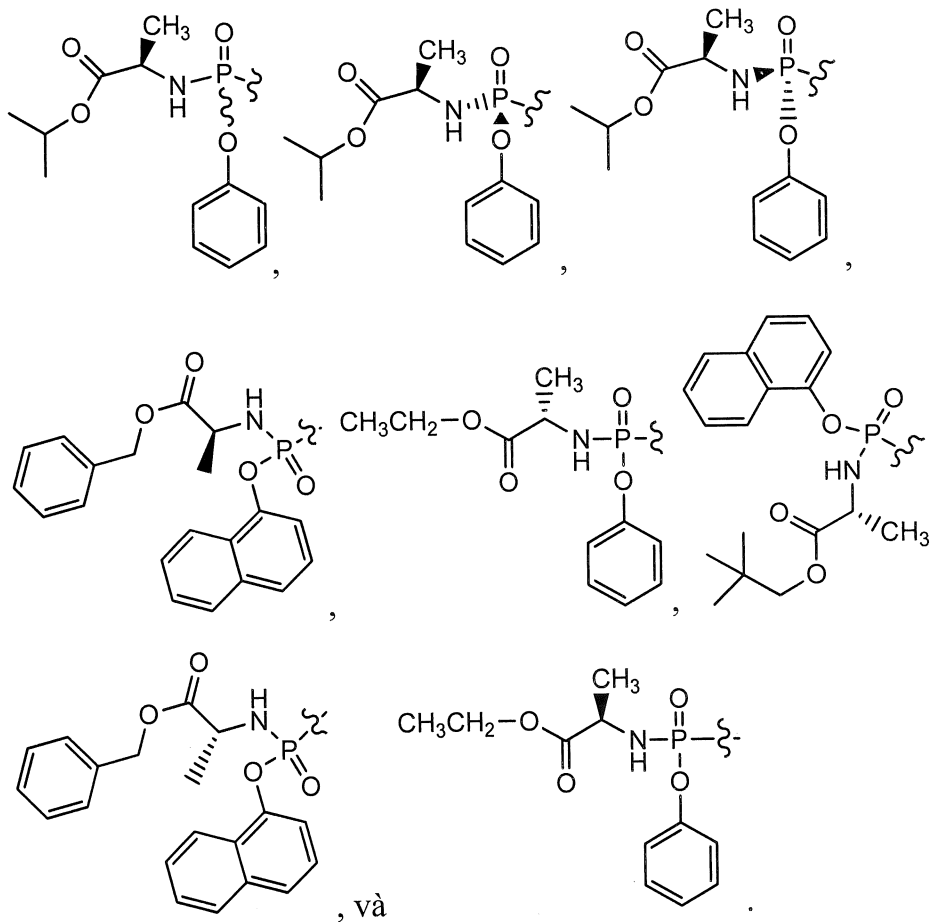
"Phosphat" dùng để chỉ nhóm $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$.

"Phosphat este" dùng để chỉ mono, di, và tri phosphat trừ khi có quy định khác.

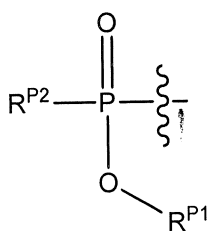
Thuật ngữ "phosphoramidat", "phosphoramidat", hoặc "phosphoroamidat" là gốc có phospho liên kết với ba nhóm oxy và amin (có thể tùy ý được thế). Các phosphoramidat thích hợp hữu ích theo sáng chế được mô tả bởi Madela, Karolina và McGuigan vào năm 2012, "Progress in the development of anti-hepatitis C virus nucleoside and nucleotide produgs", *Future Medicinal Chemistry* 4(5), trang 625-650 10:1021/jm300074y and Dominique, McGuigan and Balzarini vào năm 2004, "Aryloxy Phosphoramidate Triesters as Pro-Tides", *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 4(4), trang 371-381. Các phosphoramidat bổ sung hữu ích theo sáng chế được mô tả trong các patent Mỹ số 5,233,031, 7,115,590, 7,547,704, 7,879,815, 7,888,330, 7,902,202, 7,951,789, 7,964,580, 8,071,568; 8,148,349, 8,263,575, 8,324,179, 8,334,270, 8,552,021, 8,563,530, 8,580,765, 8,735,372, 8,759,318; EP 2120565; EP 1143995; 6,455,513; và 8,334,270. Các phosphoramidat khác được mô tả trong sáng chế về nucleosit được mô tả trong tình trạng kỹ thuật của sáng chế.

Nhóm phosphoramidat để sử dụng theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức cấu tạo:





Các phosphoramidat khác để sử dụng theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức cấu tạo:



trong đó:

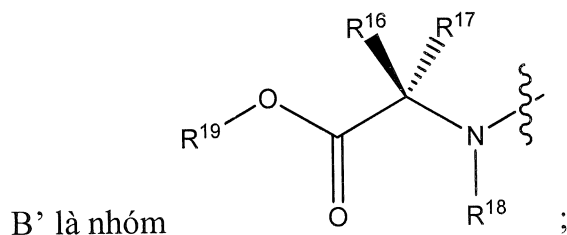
R^{P1} là nhóm alkyl tùy ý được thể mạch thẳng, phân nhánh, hoặc mạch vòng, hoặc nhóm aryl, heteroaryl hoặc nhóm dị vòng tùy ý được thể hoặc tổ hợp liên kết của chúng; và

R^{P2} là nhóm $-NR^{N1}R^{N2}$ hoặc nhóm B';

trong đó:

mỗi R^{N1} và R^{N2} độc lập là H, C_{1-8} alkyl, $(C_3-C_7\text{xycloalkyl})C_0-C_4\text{alkyl-}$, (aryl) $C_0-C_4\text{alkyl-}$, $(C_3-C_6\text{heteroxyclo})C_0-C_4\text{alkyl-}$, hoặc (heteroaryl) $C_0-C_4\text{alkyl-}$; có thể tùy ý được thế; hoặc

R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, nối để tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh;



trong đó:

R^{16} là hydro, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, $(C_3-C_8\text{xycloalkyl})C_0-C_4\text{alkyl-}$, (aryl) $C_0-C_4\text{alkyl-}$, $(C_3-C_6\text{heteroxyclo})C_0-C_4\text{alkyl-}$, (heteroaryl) $C_0-C_4\text{alkyl-}$, hoặc mạch bên của axit amin, ví dụ mạch bên của axit amin (trừ khi được mô tả khác) thường được chọn từ nhóm bao gồm alanin, β -alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, xystin, axit glutamic, glutamin, glyxin, phenylalanin, histidin, isoleuxin, lysin, leuxin, methionin, prolin, serin, threonin, valin, tryptophan, hoặc tyrosin (R^{16} thường là hydro, metyl, isopropyl, hoặc isobutyl);

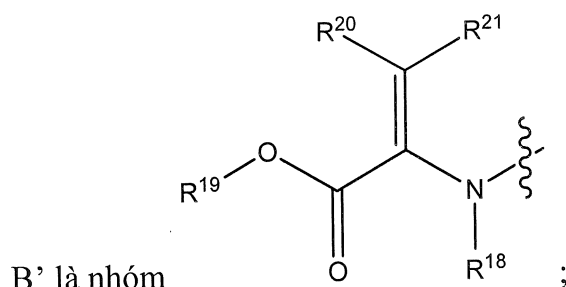
R^{17} là hydro, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, $(C_3-C_8\text{xycloalkyl})C_0-C_4\text{alkyl-}$, (aryl) $C_0-C_4\text{alkyl-}$, $(C_3-C_6\text{heteroxyclo})C_0-C_4\text{alkyl-}$, (heteroaryl) $C_0-C_4\text{alkyl-}$, hoặc mạch bên của axit amin, ví dụ mạch bên của axit amin (trừ khi được mô tả khác) thường được chọn từ nhóm bao gồm alanin, β -alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, xystin, axit glutamic, glutamin, glyxin, phenylalanin, histidin, isoleuxin, lysin, leuxin, methionin, prolin, serin, threonin, valin, tryptophan, hoặc tyrosin (R^{17} thường là hydro, metyl, isopropyl, hoặc isobutyl);

R^{18} là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl; hoặc

R^{16} và R^{17} có thể tạo ra (C₃-C₇)xycloalkyl hoặc nhóm (C₃-C₇)dị vòng; hoặc

R^{18} và R^{16} hoặc R^{17} có thể tạo ra nhóm (C₃-C₆)dị vòng; và

R^{19} là hydro, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₆)alkenyl, (C₃-C₆)alkynyl, (C₃-C₈xycloalkyl)C₀-C₄alkyl-, (aryl)C₀-C₄alkyl-, (C₃-C₆heteroxyclo)C₀-C₄alkyl-, (heteroaryl)C₀-C₄alkyl-; hoặc



trong đó:

R^{20} là hydro, (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₈xycloalkyl)C₀-C₄alkyl-, (aryl)C₀-C₄alkyl-, (C₃-C₆heteroxyclo)C₀-C₄alkyl-, hoặc (heteroaryl)C₀-C₄alkyl-;

R^{21} là hydro, (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₈xycloalkyl)C₀-C₄alkyl-, (aryl)C₀-C₄alkyl-, (C₃-C₆heteroxyclo)C₀-C₄alkyl-, hoặc (heteroaryl)C₀-C₄alkyl-; và

R^{18} và R^{19} là như được xác định trên đây.

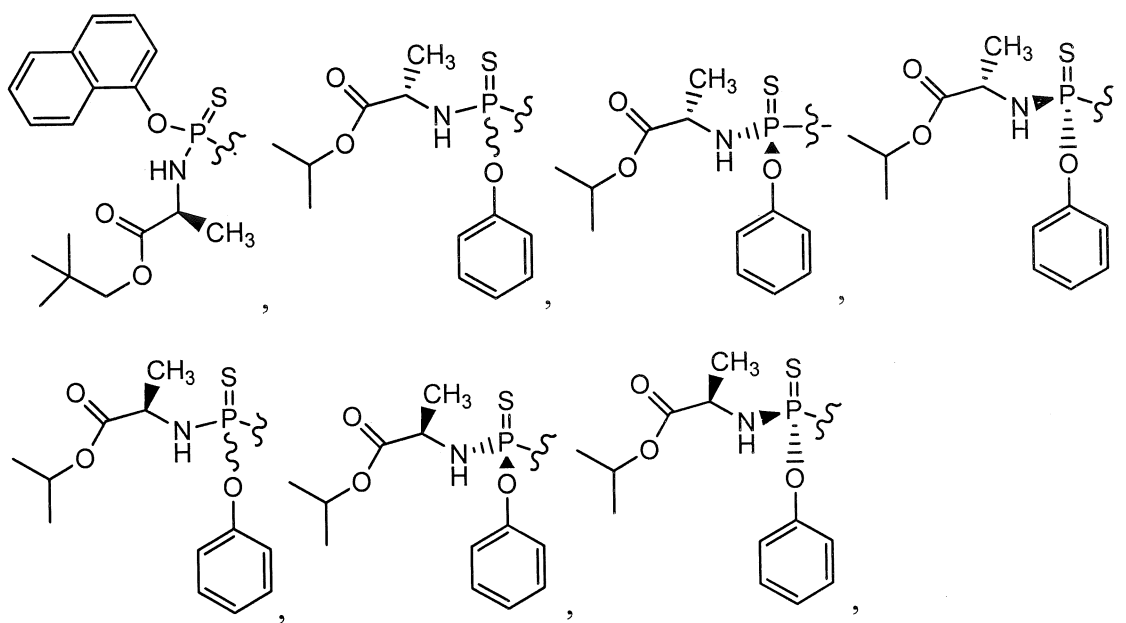
Nhóm R^{P1} được ưu tiên bao gồm nhóm phenyl, naphtyl, và nhóm heteroaryl một vòng tùy ý được thế, đặc biệt là các nhóm (đặc biệt là nhóm ura mỗ) làm tăng cường độ sinh khả dụng của các hợp chất trong các tế bào của bệnh nhân và cho thấy độc tính giảm, chỉ số trị liệu được tăng cường và dược động học được tăng cường (các hợp chất được chuyển hóa và bài tiết chậm hơn).

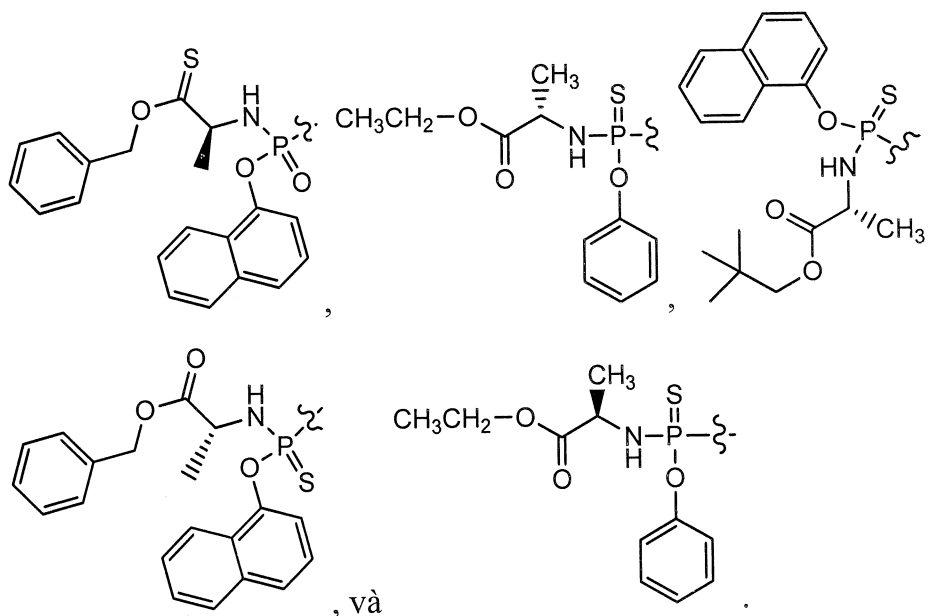
Thuật ngữ phosphoramidat được sử dụng trong cả bản mô tả để mô tả nhóm được tìm thấy ở vị trí 5' hoặc 3' của vòng furanoza của hợp chất nucleosit và tạo ra dạng tiền chất thuốc của hợp chất nucleosit này. Theo một phương án, phosphoramidat có thể được tìm thấy ở cả vị trí 5' và 3' của vòng furanoza của hợp chất nucleosit và tạo ra dạng tiền chất thuốc của hợp chất nucleosit này. Theo phương án khác, phosphoramidat

được tìm thấy ở vị trí 5' của vòng furanoza của nucleosit có thể tạo ra hợp chất phosphoramidat vòng bằng cách tạo ra liên kết với phần tử thế 3'-hydroxyl ở vị trí 3' của vòng furanoza của hợp chất nucleosit và tạo ra dạng tiền chất thuốc của hợp chất nucleosit này.

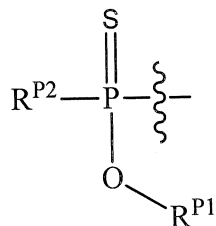
Thuật ngữ "thiophosphoamidat", "thiophosphoramidat", hoặc "thiophosphoroamidat" là gốc có phospho liên kết với lưu huỳnh, hai nhóm oxy và amin (có thể tùy ý được thế). Các thiophosphoramidat hữu ích theo sáng chế được mô tả trong patent Mỹ số 8,772,474 và WO 2012/040124.

Nhóm thiophosphoramidat để sử dụng theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức cấu tạo:





Các thiophosphoramidat khác bao gồm hợp chất có công thức cấu tạo:



trong đó:

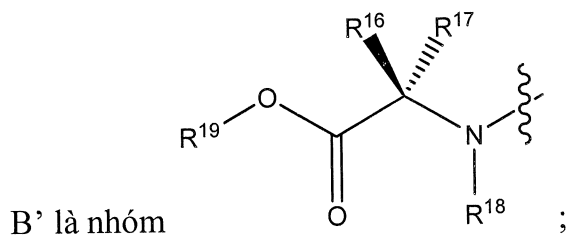
R^{P1} là nhóm alkyl mạch thẳng, phân nhánh, hoặc mạch vòng tùy ý được thế, hoặc nhóm aryl, heteroaryl hoặc nhóm dị vòng tùy ý được thế hoặc tổ hợp liên kết của chúng; và

R^{P2} là nhóm $-NR^{N1}R^{N2}$ hoặc nhóm B';

trong đó:

mỗi R^{N1} và R^{N2} độc lập là H, C_1 - C_8 alkyl, $(C_3$ - C_7 xycloalkyl) C_0 - C_4 alkyl-, (aryl) C_0 - C_4 alkyl-, $(C_3$ - C_6 heteroxyclo) C_0 - C_4 alkyl-, hoặc (heteroaryl) C_0 - C_4 alkyl-; hoặc

R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, nối để tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 7 cạnh;



trong đó:

R^{16} là hydro, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, C_0-C_4 alkyl-, (aryl) C_0-C_4 alkyl-, (C_3-C_6) heterocyclo C_0-C_4 alkyl-, (heteroaryl) C_0-C_4 alkyl-, hoặc mạch bên của axit amin, ví dụ mạch bên của axit amin (trừ khi được mô tả khác) thường được chọn từ nhóm bao gồm alanin, β -alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, xystin, axit glutamic, glutamin, glyxin, phenylalanin, histidin, isoleuxin, lysin, leuxin, methionin, prolin, serin, threonin, valin, tryptophan, hoặc tyrosin (R^{16} thường là hydro, metyl, isopropyl, hoặc isobutyl);

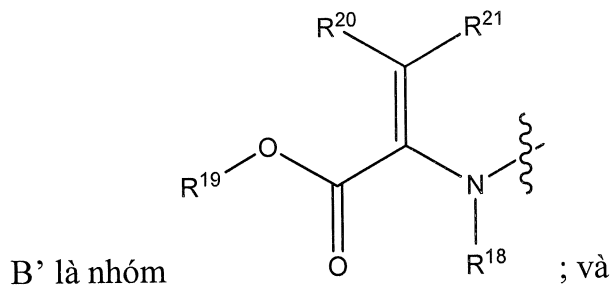
R^{17} là hydro, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, C_0-C_4 alkyl-, (aryl) C_0-C_4 alkyl-, (C_3-C_6) heterocyclo C_0-C_4 alkyl-, (heteroaryl) C_0-C_4 alkyl-, hoặc mạch bên của axit amin, ví dụ mạch bên của axit amin (trừ khi được mô tả khác) thường được chọn từ nhóm bao gồm alanin, β -alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, xystin, axit glutamic, glutamin, glyxin, phenylalanin, histidin, isoleuxin, lysin, leuxin, methionin, prolin, serin, threonin, valin, tryptophan, hoặc tyrosin (R^{17} thường là hydro, metyl, isopropyl, hoặc isobutyl);

R^{18} là hydro hoặc C_1-C_3 alkyl; hoặc

R^{16} và R^{17} có thể tạo ra (C_3-C_7) cycloalkyl hoặc nhóm (C_3-C_7) dị vòng; hoặc

R^{18} và R^{16} hoặc R^{17} có thể tạo ra nhóm (C_3-C_6) dị vòng; và

R^{19} là hydro, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) alkenyl, (C_3-C_6) alkynyl, (C_3-C_8) cycloalkyl, C_0-C_4 alkyl-, (aryl) C_0-C_4 alkyl-, (C_3-C_6) heterocyclo C_0-C_4 alkyl-, (heteroaryl) C_0-C_4 alkyl-; hoặc



R^{18} , R^{19} , R^{20} và R^{21} là như được xác định trên đây.

Nhóm R^{P1} được ưu tiên bao gồm nhóm phenyl, naphtyl, và heteroaryl một vòng tùy ý được thế, đặc biệt là các nhóm (đặc biệt là nhóm ưa mỡ) làm tăng cường độ sinh khả dụng của các hợp chất vào các tế bào của bệnh nhân và cho thấy độc tính giảm, chỉ số trị liệu được tăng cường và dược động học được tăng cường (các hợp chất được chuyển hóa và bài tiết chậm hơn).

Thiophosphoramidat có thể ở vị trí 5' hoặc 3' của vòng furanoza của hợp chất nucleosit để tạo ra dạng tiền chất thuốc của hợp chất nucleosit. Theo một phương án, thiophosphoramidat có thể được tìm thấy ở cả vị trí 5' và 3' của vòng furanoza của hợp chất nucleosit và tạo ra dạng tiền chất thuốc của hợp chất nucleosit. Theo phương án khác, thiophosphoramidat được tìm thấy ở vị trí 5' của vòng furanoza của nucleosit có thể tạo ra hợp chất thiophosphoramidat vòng bằng cách tạo ra liên kết với phần tử thế 3'-hydroxyl ở vị trí 3' của vòng furanoza của hợp chất nucleosit và tạo ra dạng tiền chất thuốc của hợp chất nucleosit.

Thuật ngữ "cấu hình D" như được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế dùng để chỉ cấu hình cơ bản bất chước cấu hình tự nhiên của các gốc đường trái ngược với nucleosit không có trong tự nhiên hoặc cấu hình "L". Thuật ngữ " β " hoặc " β anome" được sử dụng có tham khảo chất tương tự nucleosit trong đó nucleosit bazơ được tạo cấu hình (sắp xếp) trên mặt phẳng gốc furanoza trong chất tương tự nucleosit.

Thuật ngữ "cùng sử dụng" và "việc cùng sử dụng" hoặc liệu pháp kết hợp được sử dụng để mô tả việc dùng ít nhất một trong số các hợp chất 2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -C-nucleosit theo sáng chế kết hợp với ít nhất một hoạt chất khác, ví dụ, nếu thích hợp, ít

nhất một chất kháng HCV bổ sung, bao gồm các chất 2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -C-nucleosit khác được bộc lộ ở đây. Thời điểm cùng sử dụng được xác định tốt nhất bởi chuyên gia y tế điều trị cho bệnh nhân. Đôi khi ưu tiên rằng các chất được dùng đồng thời. Theo một cách khác, các thuốc được chọn cho liệu pháp kết hợp có thể được dùng ở các thời điểm khác nhau cho bệnh nhân. Đương nhiên, khi nhiều hơn một bệnh nhiễm virus hoặc bệnh nhiễm khác hoặc tình trạng bệnh lý khác có mặt, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất khác để điều trị bệnh nhiễm hoặc tình trạng bệnh lý khác này theo yêu cầu.

Thuật ngữ "vật chủ", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ sinh vật đơn bào hoặc đa bào trong đó virus HCV có thể sao chép, bao gồm các dòng tế bào và động vật, và điển hình là người. Thuật ngữ vật chủ cụ thể dùng để chỉ các tế bào bị lây nhiễm, các tế bào được chuyển nhiễm tất cả hoặc một phần bộ gen HCV, và các động vật, đặc biệt là, động vật linh trưởng (bao gồm tinh tinh) và người. Trong hầu hết các ứng dụng ở động vật theo sáng chế, vật chủ là người bệnh. Tuy nhiên, các ứng dụng trong thú y, trong một số chỉ định nhất định, được biết trước một cách rõ ràng bởi sáng chế (như tinh tinh). Vật chủ có thể là ví dụ, bò, ngựa, chim, chó, mèo, v.v.

Thay thế đồng vị

Sáng chế bao gồm các hợp chất và việc sử dụng các hợp chất với các thay thế đồng vị mong muốn của các nguyên tử, ở các lượng cao hơn độ giàu tự nhiên của các chất đồng vị, tức là, được làm giàu. Các chất đồng vị là các nguyên tử có cùng số lượng nguyên tử nhưng khác số khối, tức là, cùng số lượng proton nhưng khác số lượng neutron. Bằng cách ví dụ tổng quát và không giới hạn, các chất đồng vị của hydro, ví dụ, đoteri (^2H) và triti (^3H) có thể được sử dụng ở bất kỳ đâu trong các công thức cấu tạo được mô tả. Theo một cách khác hoặc ngoài ra, các chất đồng vị của cacbon, ví dụ, ^{13}C và ^{14}C , có thể được sử dụng. Thay thế đồng vị được ưu tiên là đoteri cho hydro ở một hoặc nhiều vị trí trên phân tử để cải thiện đặc tính của thuốc. Đoteri có thể được liên kết ở vị trí phá vỡ liên kết trong khi chuyển hóa (tác dụng chất đồng vị động học α -đoteri) hoặc kế tiếp hoặc gần vị trí phá vỡ liên kết (tác dụng chất đồng vị động học β -đoteri).

đoteri). Achillion Pharmaceuticals, Inc. (WO/2014/169278 và WO/2014/169280) mô tả việc đoteri hóa nucleotit để cải thiện dược động học hoặc dược lực học của chúng, bao gồm ở vị trí 5 của phân tử.

Thay thế bằng các chất đồng vị như đoteri có thể thu được một số tác dụng trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, như, ví dụ, làm tăng thời gian bán thải *in vivo* hoặc làm giảm nhu cầu về liều lượng. Thay thế đoteri cho hydro ở vị trí phá vỡ chuyển hóa có thể làm giảm tốc độ hoặc loại bỏ quá trình chuyển hóa ở liên kết này. Ở vị trí bất kỳ của hợp chất mà nguyên tử hydro có thể có mặt, nguyên tử hydro này có thể là chất đồng vị bất kỳ của hydro, bao gồm proti (^1H), đoteri (^2H) và triti (^3H). Vì vậy, bản mô tả viện dẫn đến hợp chất bao gồm tất cả các dạng đồng vị có thể có trừ khi ngữ cảnh chỉ ra rõ ràng theo cách khác.

Thuật ngữ chất tương tự "được đánh dấu đồng vị" dùng để chỉ chất tương tự là "chất tương tự được đoteri hóa", "chất tương tự được đánh dấu ^{13}C ," hoặc "chất tương tự được đoteri hóa/được đánh dấu ^{13}C ." Thuật ngữ "chất tương tự được đoteri hóa" có nghĩa là hợp chất được mô tả ở đây, nhờ đó chất đồng vị H, tức là, hydro/proti (^1H), được thế bằng chất đồng vị H, tức là, đoteri (^2H). Việc thay thế đoteri có thể là một phần hoặc hoàn toàn. Việc thay thế đoteri một phần có nghĩa là ít nhất một hydro được thế bằng ít nhất một đoteri. Theo một số phương án nhất định, chất đồng vị được làm giàu 90, 95 hoặc 99% hoặc nhiều hơn trong chất đồng vị ở vị trí bất kỳ đang quan tâm. Theo một số phương án, nó là đoteri được làm giàu 90, 95 hoặc 99% ở vị trí mong muốn. Trừ khi được chỉ ra ngược lại, việc đoteri hóa ít nhất là 80% ở vị trí được chọn. Việc đoteri hóa của nucleosit có thể xảy ra ở hydro thay thế được bất kỳ mà tạo ra kết quả mong muốn.

III. Phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa

Việc điều trị, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ việc dùng hợp chất có hoạt tính cho vật chủ bị nhiễm virus HCV.

Thuật ngữ “phòng ngừa” hoặc ngăn ngừa, khi được sử dụng, dùng để chỉ việc dùng hợp chất có hoạt tính để ngăn ngừa hoặc làm giảm khả năng xuất hiện rối loạn virus. Sáng chế bao gồm cả liệu pháp điều trị và phòng ngừa hoặc ngăn ngừa. Theo một phương án, hợp chất có hoạt tính được dùng cho vật chủ đã tiếp xúc và vì vậy có nguy cơ nhiễm bệnh do lây nhiễm virus viêm gan C.

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa virus viêm gan C, bao gồm các dạng kháng thuốc và kháng nhiều thuốc của HCV và các tình trạng bệnh liên quan, các tình trạng bệnh lý, hoặc biến chứng của bệnh nhiễm HCV, bao gồm xơ gan và các độc hại gan liên quan, cũng như các tình trạng bệnh lý khác là bệnh thứ phát đối với bệnh nhiễm HCV, như ồm yếu, ăn mất ngon, sút cân, nở ngực (đặc biệt là ở nam giới), phát ban (đặc biệt là trên gan bàn tay), khó đông máu, mạch máu như mạng nhện trên da, lẩn, hôn mê (bệnh não), gia tăng dịch thể trong khoang bụng (cổ trướng), giãn mạch thực quản, tăng huyết áp kịch phát, suy thận, lách to, giảm tế bào máu, thiếu máu, giảm lượng tiểu cầu, vàng da, và ung thư tế bào gan, trong số các tình trạng khác. Phương pháp này bao gồm bước cho vật chủ cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của ít nhất một nucleotit purin được thế N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thế β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C như được mô tả ở đây, tùy ý kết hợp với ít nhất một chất có hoạt tính sinh học bổ sung, ví dụ, chất kháng HCV bổ sung, kết hợp thêm với chất phụ gia chất mang và/hoặc tá dược được dùng.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm HCV hoặc tình trạng bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan hoặc tiếp đó, tình trạng bệnh lý hoặc biến chứng của bệnh nhiễm HCV, bao gồm xơ gan và các độc tính gan liên quan, ồm yếu, ăn mất ngon, sút cân, nở ngực (đặc biệt là ở nam giới), phát ban (đặc biệt là trên gan bàn tay), khó đông máu, mạch máu như mạng nhện trên da, lẩn, hôn mê (bệnh não), gia tăng dịch thể trong khoang bụng (cổ trướng), giãn mạch thực quản, tăng huyết áp kịch phát, suy thận, lách to, giảm tế bào máu, thiếu máu, giảm lượng tiểu cầu, vàng da, và ung thư tế bào gan (gan), trong số các tình trạng bệnh khác, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh dùng một

lượng hữu hiệu của ít nhất một hợp chất theo sáng chế như được mô tả trên đây kết hợp với chất mang, chất phụ gia, hoặc tá dược được dụng, tùy ý kết hợp với một chất kháng HCV khác. Theo phương án khác, các hợp chất có hoạt tính theo sáng chế có thể được dùng cho bệnh nhân sau khi cấy ghép gan liên quan đến bệnh viêm gan để bảo vệ cơ quan mới.

Nucleotit purin được thế N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thế β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C được làm ổn định ở 5' có thể được dùng nếu muốn dưới dạng muối hoặc tiền chất thuốc bất kỳ khi dùng cho đối tượng nhận có khả năng trực tiếp hoặc gián tiếp tạo ra hợp chất gốc, hoặc bản thân có hoạt tính đó. Các ví dụ không giới hạn là các muối được dụng và hợp chất, đã được cải biến ở nhóm chức, như nhóm chức hydroxyl hoặc amin, để cải biến hoạt tính sinh học, dược động học, thời gian bán thải, sự phân phối có kiểm soát, độ ưa mỡ, động học hấp thụ, dễ phosphoryl hóa thành 5'-triphosphat có hoạt tính hoặc hiệu quả phân phối bằng cách sử dụng đường dùng mong muốn của hợp chất. Phương pháp biến đổi các tính chất của hợp chất có hoạt tính để đạt được các tính chất đích là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan hoặc có thể dễ dàng được đánh giá bởi các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ, axyl hóa, phosphoryl hóa, thiophosphoramidat hóa, phosphoramidat hóa, phosphonat hóa, alkyl hóa, hoặc PEG hóa.

IV. Dược phẩm

Theo một khía cạnh của sáng chế, dược phẩm theo sáng chế chứa lượng hữu hiệu virus kháng HCV của ít nhất một trong các hợp chất nucleotit purin được thế N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thế β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C được làm ổn định ở vị trí 5' được mô tả ở đây, tùy ý kết hợp với chất mang, chất phụ gia, hoặc tá dược được dụng, tùy ý còn kết hợp hoặc thay thế bằng ít nhất một hợp chất có hoạt tính khác.

Theo một khía cạnh của sáng chế, dược phẩm theo sáng chế chứa lượng hữu hiệu kháng HCV của ít nhất một trong các hợp chất nucleotit purin được thế N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thế β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C có hoạt tính được mô tả ở đây, tùy ý kết

hợp với chất mang, chất phụ gia, hoặc tá dược được dụng, còn tùy ý kết hợp với ít nhất một kháng virus khác, như chất kháng HCV.

Sáng chế bao gồm dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm virus viêm gan C, của một trong số các hợp chất nucleotit purin được thể N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thể β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C theo sáng chế hoặc muối hoặc tiền chất thuốc của nó, trong chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để ngăn ngừa bệnh nhiễm virus viêm gan C, của một trong số các hợp chất nucleotit purin được thể N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thể β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C theo sáng chế hoặc muối hoặc tiền chất thuốc của nó, trong chất mang hoặc tá dược được dụng.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan sẽ nhận thấy rằng, lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh sẽ thay đổi tùy theo bệnh nhiễm hoặc tình trạng bệnh lý cần điều trị, mức độ nghiêm trọng của nó, chế độ điều trị được sử dụng, dược động học của chất được sử dụng, cũng như bệnh nhân hoặc đối tượng (động vật hoặc người) cần điều trị, và lượng trị liệu này có thể được xác định bởi bác sĩ theo dõi hoặc chuyên gia.

Các hợp chất nucleotit purin được thể N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thể β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C được làm ổn định ở vị trí 5' theo sáng chế có thể được phối trộn trong hỗn hợp với chất mang được dụng. Nhìn chung, tốt hơn là dùng dược phẩm ở dạng dùng qua đường miệng, nhưng một số dược phẩm có thể được dùng thông qua đường ngoài đường tiêu hóa, trong tĩnh mạch, trong cơ, khu trú, áp da, má, dưới da, thuốc đạn, hoặc đường khác, bao gồm xịt trong mũi. Dược phẩm dùng trong tĩnh mạch và trong cơ thường được dùng trong nước muối vô trùng. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan có thể biến đổi các dược phẩm để khiến chúng dễ tan hơn trong nước hoặc chất dẫn thuốc khác, ví dụ, điều này có thể được hoàn thành một cách dễ dàng bằng các biến đổi nhỏ (phối trộn muối, este hóa, v.v..) đã biết rõ đối với kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cũng đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình để

biến đổi đường dùng và chế độ liều lượng của hợp chất cụ thể để quản lý dược động học của hợp chất theo sáng chế để có tác dụng có lợi tối đa ở bệnh nhân.

Trong một số dạng liều lượng được, dạng tiền chất thuốc của các hợp chất, đặc biệt là bao gồm dẫn xuất được axyl hóa (được axetyl hóa hoặc dạng khác), và ete (alkyl và dạng liên quan), phosphat este, thiophosphoramidat, phosphoramidat, và các dạng muối khác nhau của các hợp chất theo sáng chế, được ưu tiên. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan sẽ nhận ra cách thức để dễ dàng biến đổi các hợp chất theo sáng chế thành dạng tiền chất thuốc để hỗ trợ cho việc phân phối các hợp chất có hoạt tính đến vị trí được hướng đích trong sinh vật chủ hoặc bệnh nhân. Người có hiểu biết trung bình cũng tận dụng các thông số dược động học ưu tiên của các dạng tiền chất thuốc, mà áp dụng được, trong phân phối các hợp chất theo sáng chế vào vị trí được hướng đích trong sinh vật chủ hoặc bệnh nhân để tối đa hóa các tác dụng được dự định của hợp chất.

Lượng hợp chất được chứa trong dược phẩm có hoạt tính trị liệu theo sáng chế là lượng hữu hiệu để điều trị bệnh nhiễm HCV, làm giảm khả năng nhiễm HCV hoặc ức chế, làm giảm, và/hoặc loại bỏ HCV hoặc các tác động thứ phát của nó, bao gồm các tình trạng bệnh, tình trạng bệnh lý, và/hoặc biến chứng xuất hiện thứ phát đối với HCV. Nhìn chung, lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế ở dạng liều lượng được thường nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg đến khoảng 100mg/kg mỗi ngày hoặc nhiều hơn, thường xuyên hơn, ít hơn một chút so với khoảng 0,1mg/kg đến nhiều hơn khoảng 25mg/kg mỗi ngày ở bệnh nhân hoặc đáng lưu ý hơn nữa, phụ thuộc vào hợp chất được sử dụng, tình trạng bệnh lý hoặc bệnh nhiễm được điều trị và đường dùng. Hợp chất nucleosit có hoạt tính theo sáng chế thường được dùng với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1mg/kg đến khoảng 15mg/kg mỗi ngày ở bệnh nhân, phụ thuộc vào dược động học của chất ở bệnh nhân. Khoảng liều lượng này thường tạo ra nồng độ trong máu hiệu quả của hợp chất có hoạt tính mà có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 đến khoảng 100, khoảng 0,05 đến khoảng 100 microgam/cc máu ở bệnh nhân.

Thông thường, để điều trị, ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát của các bệnh nhiễm này và/hoặc làm giảm khả năng nhiễm virus HCV, hoặc tình trạng bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc biến chứng thứ phát của HCV, dược phẩm được dùng ở dạng liều lượng dùng qua đường miệng với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 250 microgam lên đến khoảng 500mg hoặc nhiều hơn ít nhất một lần một ngày, ví dụ, ít nhất 25, 50, 100, 150, 250 hoặc 500 miligam, lên đến bốn lần một ngày. Các hợp chất theo sáng chế thường được dùng qua đường miệng, nhưng cũng có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa, khu trú, hoặc ở dạng thuốc đạn, cũng như dùng trong mũi, dưới dạng xịt mũi hoặc trừ khi được mô tả khác.

Trong trường hợp sử dụng đồng thời các hợp chất theo sáng chế kết hợp với một hợp chất kháng HCV khác trừ khi được mô tả khác, lượng hợp chất theo sáng chế được dùng nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg ở bệnh nhân đến khoảng 500mg/kg hoặc nhiều hơn ở bệnh nhân hoặc đáng kể hơn nữa, phụ thuộc vào chất thứ hai được cùng sử dụng và hoạt lực kháng virus của nó, tình trạng bệnh lý của bệnh nhân và độ nghiêm trọng của bệnh hoặc bệnh nhiễm cần điều trị và đường dùng. Chất kháng HCV còn lại có thể ví dụ, được dùng với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,01mg/kg đến khoảng 500mg/kg. Theo một số phương án được ưu tiên, các hợp chất này có thể thường được dùng với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5mg/kg đến khoảng 50mg/kg hoặc nhiều hơn (thường lên đến khoảng 100mg/kg), thường phụ thuộc vào dược động học của hai chất ở bệnh nhân. Các khoảng liều lượng này thường tạo ra nồng độ trong máu hiệu quả của hợp chất có hoạt tính ở bệnh nhân.

Nhằm mục đích của sáng chế, lượng hữu hiệu phòng ngừa hoặc ngăn ngừa của dược phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng nồng độ giống như nêu trên đối với lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh và thường giống như lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh.

Việc dùng hợp chất có hoạt tính có thể nằm trong khoảng từ dùng liên tục (nhỏ giọt trong tĩnh mạch) đến một vài lần dùng qua đường miệng hoặc trong mũi mỗi ngày (ví dụ, Q.I.D.) hoặc dùng áp da và có thể bao gồm dùng qua đường miệng, khu trú, ngoài

đường tiêu hóa, trong cơ, trong tĩnh mạch, dưới da, áp da (có thể bao gồm chất tăng cường thẩm thấu), má, và thuốc đạn, trong số các đường dùng khác. Viên nén bao dùng qua đường miệng tan trong ruột cũng có thể được sử dụng để làm tăng cường độ sinh khả dụng của các hợp chất cho đường dùng qua đường miệng. Dạng liều lượng hiệu quả nhất phụ thuộc vào độ sinh khả dụng/được động học của chất cụ thể được chọn cũng như độ nghiêm trọng của bệnh ở bệnh nhân. Các dạng liều lượng dùng qua đường miệng đặc biệt được ưu tiên, do dễ dùng và việc tuân thủ thuận lợi về sau của bệnh nhân.

Để bào chế được phẩm theo sáng chế, lượng hữu hiệu cho tác dụng điều trị bệnh của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế thường được trộn kỹ với chất mang được dùng theo kỹ thuật kết hợp được phẩm thông thường để tạo ra liều. Chất mang có thể có nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng được phẩm được mong muốn để dùng, ví dụ, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Trong bào chế được phẩm ở dạng liều lượng dùng qua đường miệng, môi trường được thông thường bất kỳ có thể được sử dụng. Vì vậy, đối với được phẩm lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, cồn ngọt, và dung dịch, chất mang và chất phụ gia thích hợp bao gồm nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương vị, chất bảo quản, chất tạo màu, và chất tương tự có thể được sử dụng. Đối với được phẩm rắn dùng qua đường miệng như bột, viên nén, viên nang, và đối với được phẩm rắn như thuốc đạn, chất mang và chất phụ gia thích hợp bao gồm tinh bột, chất mang đường, như dextroza, manifold, lactoza, và các chất mang liên quan, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất bôi trơn, chất gắn kết, chất phân rã, và chất tương tự có thể được sử dụng. Nếu muốn, viên nén hoặc viên nang có thể được bao tan trong ruột hoặc giải phóng duy trì bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn. Việc sử dụng các dạng liều lượng này có thể tăng cường đáng kể độ sinh khả dụng của các hợp chất ở bệnh nhân.

Đối với được phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường bao gồm nước vô trùng hoặc dung dịch natri clorua trong nước, mặc dù các thành phần khác, bao gồm các thành phần hỗ trợ phân tán, cũng có thể được bao gồm. Tất nhiên, trong đó nước vô trùng được sử dụng và được duy trì dưới dạng vô trùng, được phẩm và chất mang cũng

phải được vô trùng. Hỗn dịch tiêm cũng có thể được bào chế, trong trường hợp đó các chất mang lỏng thích hợp, chất tạo hỗn dịch, và chất tương tự có thể được sử dụng.

Hỗn dịch liposom (bao gồm liposom được hướng đích đến kháng nguyên virus) cũng có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường để tạo ra chất mang được dùng. Hỗn dịch này có thể thích hợp để phân phối các nucleosit tự do, axyl/alkyl nucleosit hoặc dạng tiền chất thuốc phosphat este của hợp chất nucleosit theo sáng chế.

Theo các phương án điển hình theo sáng chế, các hợp chất và dược phẩm được sử dụng để điều trị, ngăn ngừa hoặc trì hoãn bệnh nhiễm HCV hoặc tình trạng bệnh thứ phát, tình trạng bệnh lý hoặc biến chứng của HCV.

V. Liệu pháp kết hợp và thay thế

Cũng đã nhận ra rõ ràng là các biến thể kháng thuốc của virus có thể xuất hiện sau quá trình điều trị kéo dài bằng chất kháng virus. Sự kháng thuốc xảy ra điển hình nhất là do đột biến gen mã hóa enzym được sử dụng trong sao chép virus. Hiệu quả của thuốc kháng bệnh nhiễm HCV, có thể được kéo dài, gia tăng, hoặc khôi phục bằng cách dùng hợp chất kết hợp hoặc thay thế với một hợp chất kháng virus khác, và thậm chí có thể là hai hoặc ba hợp chất kháng virus khác mà cảm ứng đột biến khác hoặc tác động qua con đường khác với đột biến hoặc con đường khác của thuốc cơ sở. Theo cách khác, dược động học, phân bố sinh học, thời gian bán thải, hoặc thông số khác của thuốc có thể được biến đổi bằng liệu pháp kết hợp này (có thể bao gồm liệu pháp thay thế nếu được cân nhắc phối hợp). Do nucleotit purin được thế N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thế β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C đã bộc lộ là chất ức chế NS5B polymeraza, nó có thể hữu ích để dùng hợp chất cho vật chủ kết hợp với, ví dụ:

- (1) chất ức chế proteaza, như chất ức chế NS3/4A proteaza;
- (2) chất ức chế NS5A;
- (3) Chất ức chế NS5B polymeraza khác;
- (4) Chất ức chế không phải cơ chất NS5B;

- (5) Interferon alfa-2a, có thể được PEG hóa hoặc được cải biến theo cách khác, và/hoặc ribavirin;
- (6) Chất ức chế nền không phải cơ chất;
- (7) Chất ức chế helicaza;
- (8) Oligodeoxynucleotit đối nghĩa (S-ODN);
- (9) Aptame;
- (10) Ribozym kháng nucleaza;
- (11) ARN thông tin (iRNA), bao gồm microRNA và SiRNA;
- (12) Kháng thể, kháng thể một phần hoặc kháng thể miễn đối với virus, hoặc
- (13) Kháng nguyên virus hoặc kháng nguyên một phần kích thích đáp ứng kháng thể chủ.

Các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về chất kháng HCV mà có thể được dùng kết hợp với nucleotit purin được thể N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thể β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C theo sáng chế là:

- (i) chất ức chế proteaza như telaprevir (Incivek[®]), boceprevir (Victrelis[™]), simeprevir (Olysio[™]), paritaprevir (ABT-450), ACH-2684; AZD-7295; BMS-791325; danoprevir; Filibuvir; GS-9256; GS-9451; MK-5172; Setrobuvir; Sovaprevir; Tegobuvir; VX-135; VX-222 và ALS-220;
- (ii) Chất ức chế NS5A như ACH-2928, ACH-3102, IDX-719, daclatasvir, ledipasvir và Ombitasvir (ABT-267);
- (iii) Chất ức chế NS5B như ACH-3422; AZD-7295; Clemizole; ITX-5061; PPI-461; PPI-688, Sovaldi[®], MK-3682, và mericitabine;
- (iv) Chất ức chế NS5B như ABT-333, MBX-700; và,
- (v) Kháng thể như GS-6624.

Nếu nucleotit purin được thể N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thể β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C được dùng để điều trị virus viêm gan C tiến triển dẫn đến ung thư gan hoặc xơ gan, theo một phương án, hợp chất này có thể được dùng kết hợp hoặc thay thế bằng một thuốc khác thường được sử dụng để điều trị carcinom tế bào gan (HCC), ví dụ, như được mô tả bởi Andrew Zhu trong "New Agents on the Horizon in Hepatocellular Carcinoma" *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, V 5(1), January 2013, 41-50. Các ví dụ về hợp chất thích hợp cho liệu pháp kết hợp trong đó vật chủ có hoặc có nguy cơ mắc HCC bao gồm chất chống tạo mạch, sunitinib, brivanib, linifanib, ramucirumab, bevacizumab, cediranib, pazopanib, TSU-68, lenvatinib, kháng thể kháng EGFR, chất ức chế mTor, chất ức chế MEK, và chất ức chế histon dexethylase.

Thuốc hiện được cấp phép cho bệnh cúm là Amantadine, Rimantadine và Oseltamivir. Thuốc bất kỳ trong các thuốc này có thể được sử dụng kết hợp hoặc thay thế bằng hợp chất có hoạt tính được đề xuất ở đây để điều trị bệnh nhiễm virus mãn tính với hợp chất này. Ribavirin được sử dụng để điều trị bệnh sởi, cúm A, cúm B, á cúm, viêm tiểu phế quản RSV nghiêm trọng và SARS cũng như các bệnh nhiễm virus khác, và do đó đặc biệt hữu ích khi kết hợp với hợp chất theo sáng chế để điều trị vật chủ nhiễm virus ARN sợi đơn. Palivizumab được chấp thuận để sử dụng ở trẻ sơ sinh có nguy cơ nhiễm RSV cao.

Hiện nay, không có thuốc được cấp phép cho virus West Nile. Các bác sĩ được khuyến nghị là cung cấp liệu pháp hỗ trợ chuyên sâu, có thể bao gồm nhập viện, truyền dịch trong tĩnh mạch, sử dụng máy hô hấp nhân tạo để hỗ trợ thở, thuốc để kiểm soát tai biến ngập máu, phù não, buồn nôn và nôn, và sử dụng các chất kháng sinh để ngăn ngừa nhiễm vi khuẩn khiến cho bệnh thậm chí còn nặng hơn. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của các hợp chất theo sáng chế cho liệu pháp điều trị virus.

VI. Quy trình điều chế nucleotit purin được thể N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thể β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C theo sáng chế

Các phương pháp tổng quát để tạo ra các hợp chất theo sáng chế đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được mô tả ở đây. Quy trình tổng hợp 2'-clo nucleotit được

mô tả trong US 20150366888, WO 2014058801; WO 2015/066370 và WO 2015200219.

Các ký hiệu viết tắt sau được sử dụng trong sơ đồ tổng hợp.

CBr_4 : Cacbon tetrabromua

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DCM: Diclometan

THF: Tetrahydrofuran (THF), khan

EtOAc: Etyl axetat

EtOH: Etanol

$\text{Li}(\text{OtBu})_3\text{AlH}$: Lithi tri-tert-butoxyaluminum hydrua

Na_2SO_4 : Natri sulphat (khan)

MeCN: Axetonitril

MeNH_2 : Metylamin

MeOH: Metanol

Na_2SO_4 : Natri sulfat

NaHCO_3 : Natri bicacbonat

NH_4Cl : Amoni clorua

NH_4OH : Amoni hydroxit

PE: Ete dầu mỏ

Ph_3P : Triphenylphosphin

Silica gel (từ 230 đến 400 mắt lưới, Sorbent)

$t\text{-BuMgCl}$: *t*-Butyl magie clorua

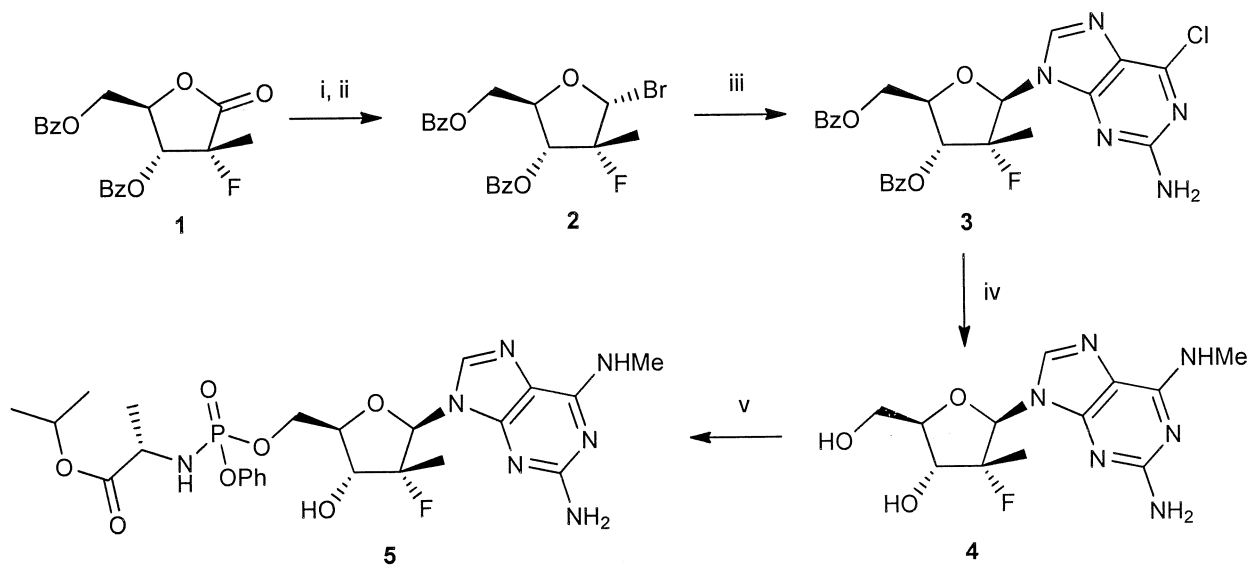
$t\text{-BuOK}$: Natri tert-butoxit

t-BuOH: Tert-butanol

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phương pháp tổng quát

Phổ NMR ^1H , ^{19}F và ^{31}P được ghi trên máy đo phổ 300 MHz Fourier transform Brücker. Phổ thu được từ các mẫu được chuẩn bị trong ống có đường kính 5mm trong CDCl_3 , CD_3OD hoặc $\text{DMSO}-d_6$. Đa bội xoay được nêu bằng ký hiệu s (mức đơn), d (mức đôi), t (mức ba), m (đa bội) và, br (độ rộng). Hằng số kết hợp (J) được báo cáo theo Hz. Phổ MS thu được bằng cách sử dụng kỹ thuật ion hóa tia điện (ESI) trên thiết bị MS bốn cực Agilent Technologies 6120. Các phản ứng thường được tiến hành trong môi trường nitơ khô bằng cách sử dụng dung môi khan Sigma-Aldrich. Tất cả các hóa chất thông thường được mua từ các nguồn thương mại.



i) $\text{Li}(\text{OtBu})_3\text{AlH}$, THF, $-30\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -15\text{ }^\circ\text{C}$; ii) PPh_3 , CBr_4 , DCM, $-20\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$; iii) 2-amino-6-chloropurin, $t\text{BuOK}$, $t\text{BuOH}/\text{MeCN}$ 9:1, $65\text{ }^\circ\text{C}$; iv) MeNH_2 (33%), MeOH, $85\text{ }^\circ\text{C}$; v) Isopropyl ((*R,S*)-(pentaflophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat, $t\text{BuMgCl}$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ nhiệt độ trong phòng

Ví dụ 1. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R,3R,4R,5R*)-5-(2-amino-6-(methylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat

Bước 1. Điều chế ((2*R,3R,4R,5R*)-3-(benzoyloxy)-5-brom-4-flo-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)methyl benzoat (**2**).

Bổ sung nhỏ giọt lithi tri-*tert*-butoxyaluminum hydrua (1,0M trong THF, 22,6mL, 22,6mmol) vào dung dịch chứa (2*R*)-3,5-di-*O*-benzoyl-2-flo-2-*C*-metyl-D-ribono- γ -lacton (24,8g, 66,6mmol) trong THF khô (333mL), trong môi trường nitơ và được làm lạnh xuống nhiệt độ -30°C. Sau khi kết thúc quá trình bổ sung, làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng lên đến -15°C trong 90 phút sau đó bổ sung EtOAc (300mL) vào và làm nguội hỗn hợp bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước (200mL). Lọc dung dịch thu được trên Celite® và chiết dịch lọc hai lần bằng EtOAc. Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp (Na₂SO₄), lọc và cô. Đưa phần còn lại vào trong DCM khô (225mL) trong môi trường nitơ, làm lạnh xuống nhiệt độ -20°C, sau đó bổ sung PPh₃ (19,1g, 72,8mmol) vào. Sau 10 phút khuấy ở nhiệt độ -20°C, bổ sung CBr₄ (26,0g, 78,4mmol) vào và làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng lên đến nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Rót hỗn hợp thu được lên trên cột silica gel và rửa giải bằng PE/EtOAc (gradient từ 100:0 đến 80:20). Gom các phần chứa α -bromofuranosit và cô để thu được sản phẩm **2** (18,1g, 41,3mmol, 62% trong hai bước) dưới dạng dầu đặc không màu.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15-8,11 (m, 2H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,51-7,41 (m, 4H), 6,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 5,5, 3,1 Hz, 1H), 4,89-4,85 (m, 1H), 4,78 (dd, *J* = 12,5, 3,2 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 12,5, 4,5 Hz, 1H), 1,72 (d, *J* = 21,6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -150,0.

Bước 2. Điều chế (2*R,3R,4R,5R*)-5-(2-amino-6-clo-9*H*-purin-9-yl)-2-(benzoyloxymethyl)-4-flo-4-metyltetrahydrofuran-3-yl benzoat (**3**).

2-Amino-6-clopurin (2,63g, 15,5mmol) được tạo hỗn dịch trong *t*-BuOH (54mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 30°C, sau đó bổ

sung kali *tert*-butoxit (1,69g, 15,1mmol) vào. Sau 45 phút, bổ sung dung dịch chứa bromofuranosit **2** (2,24g, 5,12mmol) được hòa tan trong MeCN khan (6mL) vào, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 65°C trong 16 giờ sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước (70mL) vào và chiết dung dịch thu được bằng EtOAc (3 x 60mL). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp (Na₂SO₄), lọc và cô. Tinh sạch phần còn lại hai lần bằng sắc ký cột (gradient PE/EtOAc từ 80:20 đến 0:100 sau đó là từ 60:40 đến 20:80) để thu được sản phẩm **3** (1,56g, 2,96mmol, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05-8,02 (m, 2H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,53-7,41 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 2H), 6,43 (dd, *J* = 22,6, 9,1 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 18,3 Hz, 1H), 5,34 (br s, 2H), 5,00 (dd, *J* = 11,9, 4,5 Hz, 1H), 4,79-4,73 (m, 1H), 4,60 (dd, *J* = 11,9, 5,3 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 22,6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -157,0. MS (ESI) *m/z* được tính toán cho C₂₅H₂₂FN₅O₅ [M+H]⁺ 526,9; được phát hiện là 527,0.

Bước 3. Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(metylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluor-2-(hydroxymetyl)-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (**4**).

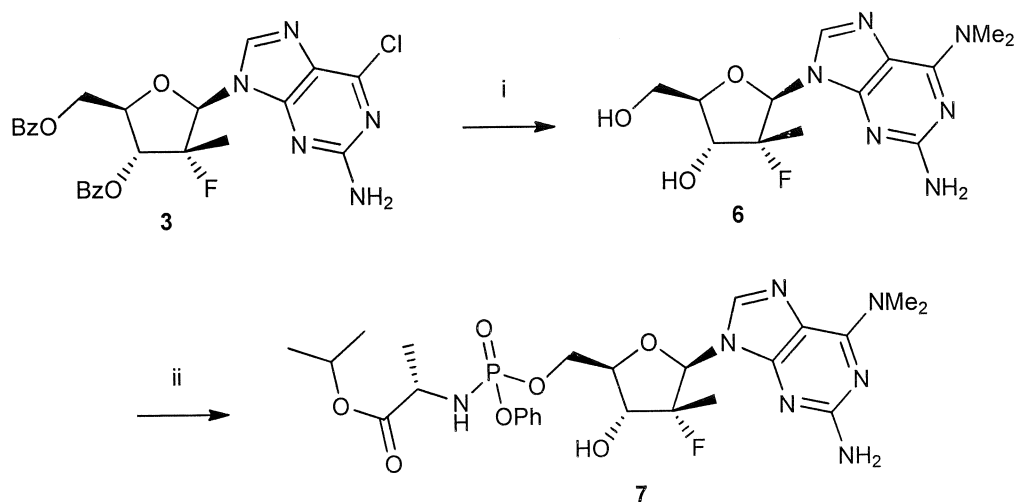
Metylamin (33% trong EtOH tuyệt đối, 1,7mL, 1,81mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất **3** (575mg, 1,09mmol) trong MeOH (9mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 85°C trong ống bịt kín trong 16 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 85:15) sau đó là sắc ký cột pha đảo (gradient H₂O/MeOH từ 100:0 đến 0:100) để thu được sản phẩm **4** (286mg, 0,91mmol, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 6,11 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 24,4, 9,1 Hz, 1H), 4,07-4,01 (m, 2H), 3,86 (dd, *J* = 12,9, 3,3 Hz, 1H), 3,04 (br s, 3H), 1,16 (d, *J* = 22,3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -163,7. MS (ESI) *m/z* được tính toán cho C₁₂H₁₉FN₆O₃ [M+H]⁺ 313,1; được phát hiện là 313,2.

Bước 4. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(methylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (**5**).

Bổ sung nhỏ giọt *t*-butyl magie clorua (1,0M trong THF, 0,66mL, 660μmol) vào dung dịch chứa hợp chất **4** (114mg, 365μmol) trong THF khô (4mL), trong môi trường nitơ và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat, Ross, B.S., Reddy, P.G., Zhang, H.R., Rachakonda, S., and Sofia, M.J., J. Org. Chem., (2011), (253mg, 558μmol) được hòa tan trong THF khô (1mL) vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút sau đó là 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó dùng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước (4mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp, lọc (Na₂SO₄) và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) sau đó là sắc ký cột pha đảo (gradient H₂O/MeOH từ 100:0 đến 0:100) để thu được sản phẩm **5** (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, 101mg, 174μmol, 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (s, 0,55H), 7,82 (s, 0,45H), 7,38-7,16 (m, 5H), 6,15 (d, *J* = 18,5 Hz, 0,45 H), (d, *J* = 18,8 Hz, 0,55 H), 4,99-4,88 (được xen phủ với H₂O, m, 1H), 4,65-4,36 (m, 3H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,05 (br s, 3H), 1,32-1,28 (m, 3H), 1,25-1,15 (m, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -162,8 (s), -163,3 (s). ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ 4,10 (s), 3,99 (s). MS (ESI) *m/z* được tính toán cho C₂₄H₃₄FN₇O₇P [M+H]⁺ 582,2; được phát hiện là 582,2.



i) $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$, DBU, MeOH, 85 °C; v) Isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phosphoryl)-*L*-alaninat-, $t\text{BuMgCl}$, THF, 0 °C.

Ví dụ 2. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-Amino-6-(dimethylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (7).

Bước 1. Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(dimethylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)-4-methyltetrahydrofuran-3-ol (6).

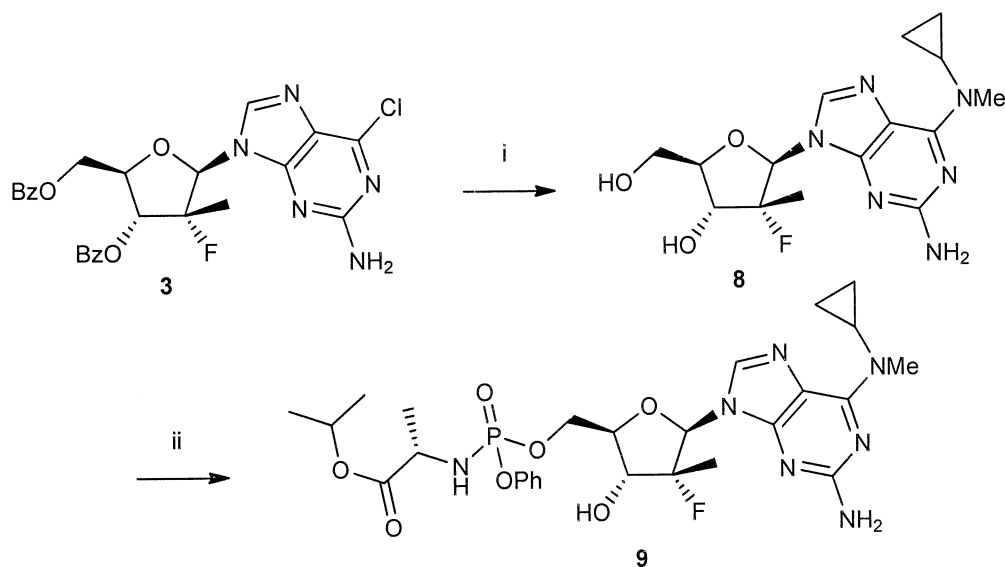
Bổ sung dimethylamin hydroclorua (783mg, 9,6mmol) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,43mL, 9,6mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3, từ Ví dụ 1, (500mg, 0,95mmol) trong MeOH (6mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85°C trong ống bịt kín trong 6 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 85:15) sau đó bằng sắc ký cột pha đảo (gradient H_2O /MeOH từ 100:0 đến 0:100) để thu được sản phẩm 6 (200mg, 0,61mmol, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 6,14 (d, $J = 18,1$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 24,4, 9,2$ Hz, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,87 (dd, $J = 12,8, 2,9$ Hz, 1H), 3,42 (br s, 6H), 1,16 (d, $J = 22,0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -163,8. MS (ESI) m/z được tính toán cho $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327,2; được phát hiện là 327,2.

Bước 2. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(dimethylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (7).

Bổ sung từng giọt *tert*-butyl magie clorua (1,0M trong THF, 0,64mL, 640μmol) vào dung dịch chứa hợp chất **6** (80mg, 245μmol) trong THF khô (4mL), trong môi trường nitơ và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C sau đó bổ sung từng giọt dung dịch chứa isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (167mg, 367μmol) được hòa tan trong THF khô (4mL) vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl trong nước (4mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp, lọc (Na₂SO₄) và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) và sau đó bằng sắc ký cột pha đảo (gradient H₂O/MeOH từ 100:0 đến 0:100) để thu được sản phẩm **7** (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, 35mg, 58μmol, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (s, 0,5H), 7,82 (s, 0,5H), 7,34-7,16 (m, 5H), 6,15 (d, *J* = 18,7 Hz, 0,5 H), 6,13 (d, *J* = 18,8 Hz, 0,5 H), 4,99-4,85 (được xen phủ với H₂O, m, 1H), 4,65-4,26 (m, 3H), 4,27-4,12(m, 1H), 3,99-3,81 (m, 1H), 3,42, 3,41 (2br s, 6H), 1,36-1,25 (m, 3H), 1,24-1,11 (m, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -162,7 (s), -163,2 (s). ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ 4,08 (s), 4,00 (s). MS (ESI) *m/z* được tính toán cho C₂₅H₃₆FN₇O₇P [M+H]⁺ 596,5; được phát hiện là 596,2.



i) a) *N*-metylxyclopropylamin hydroclorua, Et₃N, MeOH, 100°C; b) NH₄OH, MeOH, 100°C; ii) isopropyl ((*R,S*-(pentaflorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat, tBuMgCl, THF, 0°C

Ví dụ 3. Điều chế Isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(*N*-metylxyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (9).

Bước 1. Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-Amino-6-(*N*-metylxyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymetyl)-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (8).

Bổ sung *N*-metylxyclopropylamin hydroclorua (366mg, 3,40mmol) và trietylamin (470μL, 3,40mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3** (600mg, 1,14mmol) trong MeOH (10mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong ống bịt kín trong 15 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch trong nước chứa NH₄OH 30% (4mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong ống bịt kín trong 2 giờ, làm nguội và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) để thu được sản phẩm **8** (351mg, 0,99mmol, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

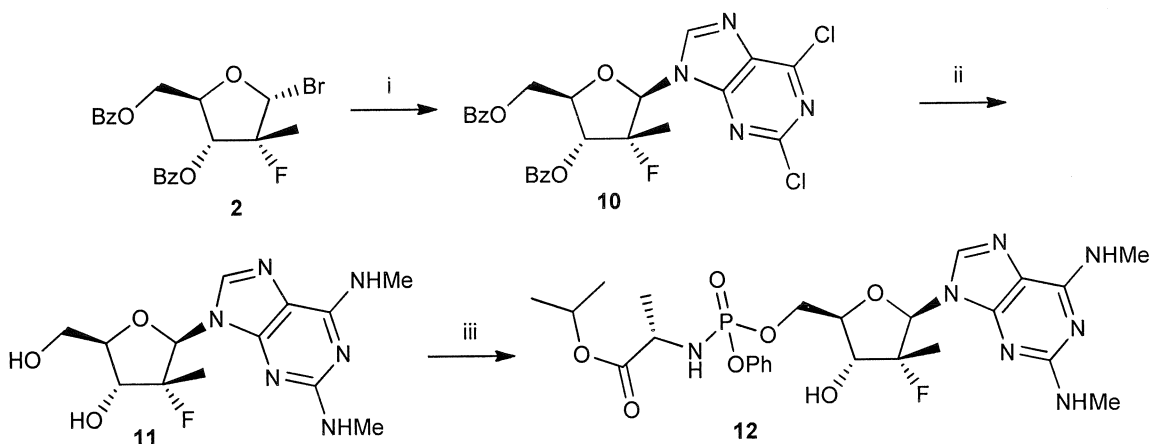
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (s, 1H), 6,15 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 24,3, 9,0 Hz, 1H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,32 (m, 3H), 3,18-3,11 (m,

1H), 1,16 (d, $J = 22,2$ Hz, 3H), 0,96-0,89 (m, 2H), 0,74-0,69 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -163,8. MS (ESI) m/z được tính toán cho $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,2; được phát hiện là 353,2.

Bước 2. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(*N*-methyl-xyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (**9**).

Bổ sung nhỏ giọt *tert*-butyl magie clorua (1,0M trong THF, 680 μL , 0,68mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **8** (200mg, 0,57mmol) trong THF khô (15mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (283mg, 0,62mmol) được hòa tan trong THF khô (4mL) vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl trong nước (4mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp trên Na_2SO_4 và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) và sau đó bằng sắc ký cột pha đảo (gradient H_2O /MeOH từ 100:0 đến 0:100) để thu được sản phẩm **9** (hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang, 160mg, 0,26mmol, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (m, 1H), 7,38-7,16 (m, 5H), 6,18 (d, $J = 18,6$ Hz) và 6,16 (d, $J = 18,9$ Hz, 1H), 4,95-4,90 (được xen phủ với H_2O , m, 1H), 4,58-4,47 (m, 3H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,36-3,34 (được xen phủ với MeOH, m, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 12H), 0,96-0,89 (m, 2H), 0,74-0,69 (m, 2H). ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ 4,11 (s), 4,02 (s). MS (ESI) m/z được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{FN}_7\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 622,2; được phát hiện là 622,2.



i) 2,6-diclopurin, *t*BuOK, *t*BuOH/MeCN, 65°C; ii) MeNH₂, MeOH, 130°C; iii) isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat, *t*BuMgCl, THF, 0°C đến nhiệt độ trong phòng

Ví dụ 4. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,6-*bis*-metylamino-9*H*-purin-9-yl)-4-*flo*-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (12).

Bước 1. Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,6-diclo-9*H*-purin-9-yl)-2-(benzoyloxymetyl)-4-*flo*-4-metyltetrahydrofuran-3-yl benzoat (10).

Tạo huyền phù hợp chất 2,6-diclopurin (1,30g, 6,86mmol) trong *t*-BuOH (25mL) trong môi trường nitơ. Bổ sung từng phần kali *tert*-butoxit (778mg, 6,92mmol) vào sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, bổ sung dung dịch chứa bromofuranosit **2** (1,0g, 2,29mmol) được hòa tan trong MeCN khan (20mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65°C qua đêm và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch bão hòa NH₄Cl trong nước vào và chiết dung dịch thu được bằng EtOAc (3 lần). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp trên Na₂SO₄ và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradien PE/EtOAc từ 100:0 đến 0:100) để thu được sản phẩm **10** (148mg, 0,27mmol, 12%) dưới dạng chất rắn dính.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (s, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 8,02-7,99 (m, 2H), 7,64-7,39 (m, 6H), 6,38 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 6,02 (dd, *J* = 21,2, 8,9 Hz, 1H), 4,90-4,68 (m, 3H), 1,33 (d, *J* = 22,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -158,0. MS (ESI) *m/z* được tính toán cho C₂₅H₂₀Cl₂FN₄O₅ [M+H]⁺ 546,4; được phát hiện là 546,3.

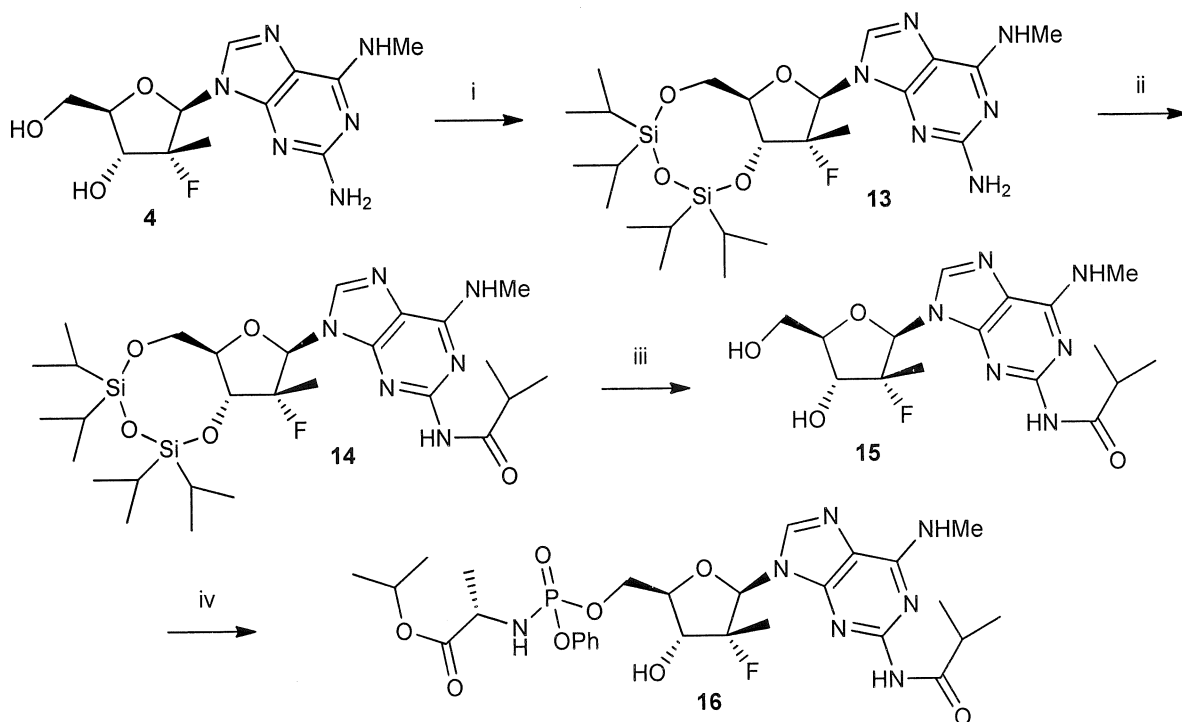
Bước 2. Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,6-*bis*-metylamino-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-2-(hydroxymetyl)-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (**11**).

Gia nhiệt dung dịch chứa hợp chất **10** (148mg, 0,27mmol) trong metylamin (33% trong EtOH, 30mL) ở nhiệt độ 130°C trong ống bịt kín trong 4 ngày, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 50:50) sau đó bằng sắc ký cột pha đảo (gradient H₂O/MeOH từ 100:0 đến 0:100) để thu được sản phẩm **11** (33mg, 0,10mmol, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 6,12 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 24,4, 9,5 Hz, 1H), 4,06-3,85 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,20 (d, *J* = 22,4 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -163,2. MS (ESI) *m/z* được tính toán cho C₁₃H₂₀FN₆O₃ [M+H]⁺ 327,2; được phát hiện là 327,2.

Bước 3. Điều chế isopropyl (((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,6-*bis*-metylamino-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (**12**).

Bổ sung nhỏ giọt *tert*-butyl magie clorua (1M trong THF, 304μL, 0,30mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **11** (55mg, 0,17mmol) trong THF khô (2mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C và sau đó 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa isopropyl ((*R,S*)-(pentaflorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (115mg, 0,25mmol) được hòa tan trong THF khô (1mL) vào trong 10 phút. Làm ấm từ từ hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 ngày. Dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl trong nước và chiết bằng EtOAc (3 lần). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp trên Na₂SO₄ và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 50:50) để thu được sản phẩm **12** (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, 13mg, 0,02mmol, 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,35-7,12 (m, 5H), 6,13 (d, *J* = 19,1 Hz, 0,53H), 6,10 (d, *J* = 19,2 Hz, 0,47H), 4,99-4,78 (được xen phủ với H₂O, m, 1H), 4,72-4,46 (m, 3H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,79-3,92 (m, 1H), 3,02 (br s, 3H), 2,92 (s+s, 3H), 1,29-1,11

(m, 12H). ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -162,0 (s), -162,3 (s). ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ 3,97 (s), 3,89 (s). MS (ESI) m/z được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FN}_7\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 596,6; được phát hiện là 596,2.



i) TIPDSCl_2 , imidazol, DMF; ii) isobutyryl clorua, pyridin; iii) TBAF, THF; iv) isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat, tBuMgCl , THF, 0°C

Ví dụ 5. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-isobutyramido-6-methylamino-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (16).

Bước 1. Điều chế hợp chất 13.

Bổ sung 1,3-diclo-1,1,3,3-tetraisopropyldisiloxan (300 μL , 0,94mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4 (286mg, 0,92mmol) và imidazol (370mg, 5,43mmol) trong DMF khô (6mL) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc (50mL) và rửa huyền phù bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và nước muối (40mL mỗi dung dịch). Làm khô các chất hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient PE/EtOAc 7:3 đến 3:7) để thu được

sản phẩm **13** (283mg, 0,51mmol, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) m/z được tính toán cho $C_{24}H_{44}FN_6O_4Si_2$ $[M+H]^+$ 555,8; được phát hiện là 555,2.

Bước 2. Điều chế hợp chất **14**.

Bổ sung isobutyryl clorua (38 μ L, 0,36mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **13** (200mg, 0,36mmol) trong pyridin khô (3mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung nước (500 μ L). Cô hỗn hợp và làm bay hơi đồng thời với toluen (3 x 10mL). Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient PE/EtOAc 1:0 đến 1:1) để thu được sản phẩm **14** (99mg, 0,16mmol, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI) m/z được tính toán cho $C_{28}H_{50}FN_6O_5Si_2$ $[M+H]^+$ 625,9; được phát hiện là 625,3.

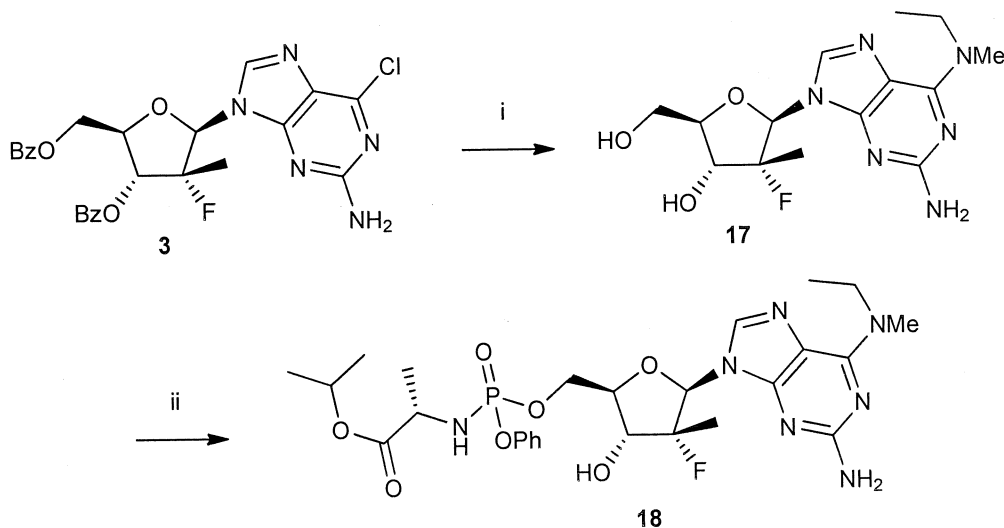
Bước 3. Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-isobutyramido-6-metylamino-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-2-(hydroxymetyl)-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (**15**).

Bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong THF, 38 μ L, 0,38mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **14** (90mg, 0,14mmol) trong THF khô (2mL). Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 10:0 đến 9:1) sau đó bằng sắc ký cột pha đảo (gradient H₂O/MeOH từ 100:0 đến 0:100) để thu được sản phẩm **15** (42mg, 0,11mmol, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,31 (s, 1H), 6,29 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 3,10 (br s, 3H), 2,87 (br s, 1H), 1,23-1,16 (m, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ -163,8. MS (ESI) m/z được tính toán cho $C_{16}H_{24}FN_6O_4$ $[M+H]^+$ 383,4; được phát hiện là 383,2.

Bước 4. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-isobutyramido-6-metylamino-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (**16**).

Bổ sung nhỏ giọt *t*-butyl magie clorua (1,0M trong THF, 130 μ L, 0,13mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **15** (27mg, 0,07mmol) trong THF khô (1mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung

nhỏ giọt dung dịch chứa isopropyl ((*R,S*)-(pentaflorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (50mg, 0,11mmol) được hòa tan trong THF khô (1mL) vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút sau đó 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó làm nguội bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl trong nước (2mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp trên Na₂SO₄ và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 95:5) sau đó bằng sắc ký cột pha đảo (gradient H₂O/MeOH từ 100:0 đến 0:100) để thu được sản phẩm **16** (hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang, 25mg, 0,04mmol, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,33-7,13 (m, 5H), 6,27 (d, *J* = 18,6 Hz) và 6,21 (d, *J* = 19,1 Hz, 1H), 5,10-4,95 (m, 1H), 4,93-4,78 (được xen phủ với H₂O, m, 1H), 4,60-4,42 (m, 2H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,09 (br s, 3H), 2,84-2,80 (m, 1H), 1,33-1,15 (m, 18H). ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ 3,69 (s). ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ 4,11 (s), 3,99 (s). MS (ESI) *m/z* được tính toán cho C₂₈H₄₀FN₇O₈P [M+H]⁺ 652,6; được phát hiện là 652,3.



i) *N*-Metyletylamin, MeOH, 100°C; ii) isopropyl ((*R,S*)-(pentaflorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat, *t*BuMgCl, THF, 0°C

Ví dụ 6. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(*N*-metyl-etylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (**18**).

Bước 1. Điều chế (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(*N*-metyl-etylamin)-9H-purin-9-yl)-4-flo-2-(hydroxymetyl)-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (**17**).

Bổ sung *N*-metyletylamin (245 μ L, 2,90mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3** (150mg, 0,29mmol) trong MeOH (4mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong ống bít kín trong 15 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) để thu được sản phẩm **31** (89mg, 0,26mmol, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

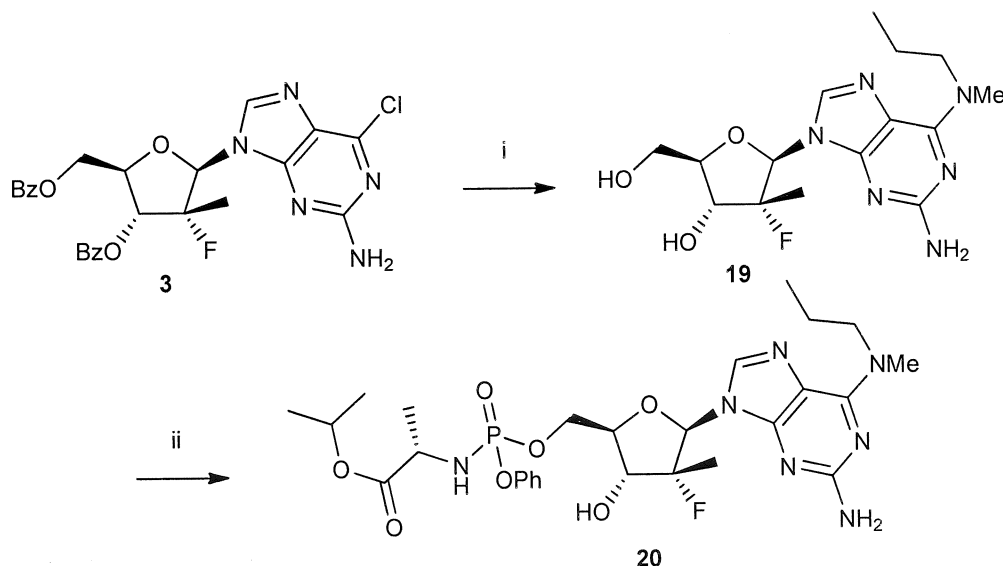
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 6,13 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 24,9, 8,7$ Hz, 1H), 4,11-4,01 (m, 4H), 3,98-3,83 (m, 1H), 3,34 (br. s, 3H), 1,24-1,11 (m, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -163,7. MS (ESI) m/z được tính toán cho $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,2; được phát hiện là 341,2.

Bước 2. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(*N*-metyl-etylamin)-9H-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (**18**).

Bổ sung nhỏ giọt *tert*-butyl magie clorua (1,0M trong THF, 110 μ L, 0,11mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **17** (30mg, 0,09mmol) trong THF khô (2mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa isopropyl ((*R,S*)-(pentaflorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (48mg, 0,11mmol) được hòa tan trong THF khô (1mL) vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl trong nước (4mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp trên Na_2SO_4 và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) để thu được sản phẩm **18** (hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang, 22mg, 0,04mmol, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (m, 1H), 7,26-7,04 (m, 5H), 6,05 (d, $J = 18,6$ Hz) và 6,03 (d, $J = 18,9$ Hz, 1H), 4,86-4,79 (được xen phủ với H_2O , m, 1H), 4,50-4,32 (m,

3H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,96-3,79 (m, 3H), 3,25 (br. s, 3H), 1,24-1,02 (m, 15H). ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ 4,07 (s), 4,00 (s). MS (ESI) m/z được tính toán cho $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{FN}_7\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 609,3; được phát hiện là 609,2.



i) *N*-Metylpropylamin, MeOH, 100°C; ii) isopropyl ((*R,S*-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat, *t*BuMgCl, THF, 0°C

Ví dụ 7. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(*N*-metyl-propylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (20).

Bước 1. Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(*N*-metyl-propylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymetyl)-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (19).

Bổ sung *N*-metylpropylamin (295 μL , 2,90 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3 (150 mg, 0,29 mmol) trong MeOH (4 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong ống bịt kín trong 15 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) sau đó bằng sắc ký cột pha đảo (gradient H_2O /MeOH từ 100:0 đến 0:100) để thu được sản phẩm 19 (80 mg, 0,23 mmol, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

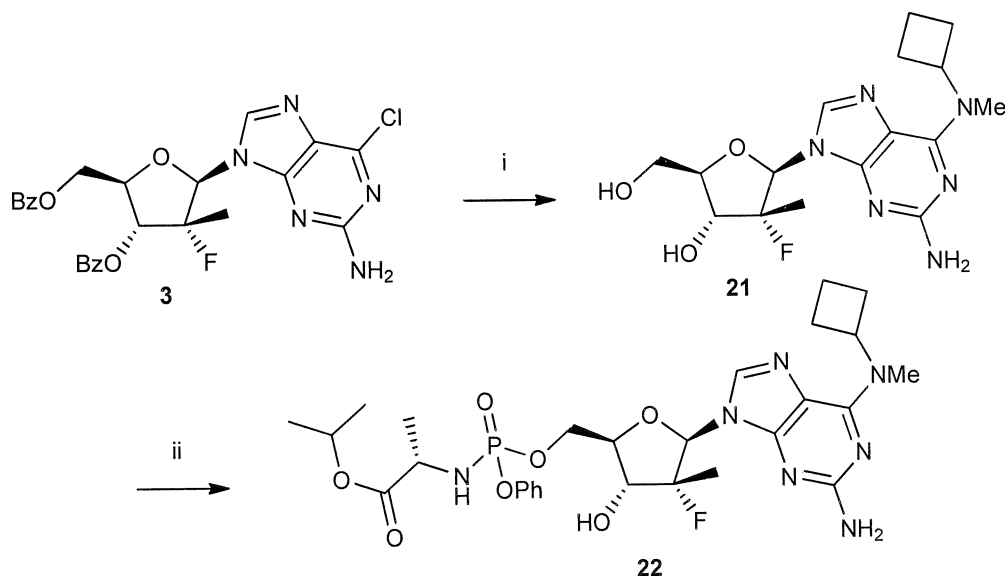
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 6,13 (d, $J = 18,3$, 1H), 4,40 (dd, $J = 24,2$, 9,2 Hz, 1H), m, 4,06-3,84 (m, 5H), 1,68 (sept, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,15 (d, $J = 22,2$ Hz,

3H), 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -163,8. MS (ESI) m/z được tính toán cho $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,2; được phát hiện là 355,2.

Bước 2. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(*N*-methyl-propylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (**20**).

Bổ sung nhỏ giọt *tert*-butyl magie clorua (1,0M trong THF, 110 μL , 0,11mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **19** (30mg, 0,09mmol) trong THF khô (2mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (46mg, 0,11mmol) được hòa tan trong THF khô (1mL) vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl trong nước (4mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp trên Na_2SO_4 và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) để thu được sản phẩm **20** (hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang, 22mg, 0,03mmol, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,78, 7,77 (s+s, 1H), 7,37-7,13 (m, 5H), 6,15 (d, $J = 18,6$ Hz) và 6,13 (d, $J = 18,9$ Hz, 1H), 4,97-4,89 (được xen phủ với H_2O , m, 1H), 4,63-4,30 (m, 3H), 4,22-4,14 (m, 1H), 4,02-3,84 (m, 2H), 1,74-1,63 (3H, m), 1,32-1,27 (m, 3H), 1,23-1,13 (m, 9H), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz) và 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ 4,05 (s), 4,00 (s). MS (ESI) m/z được tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{FN}_7\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 623,3; được phát hiện là 623,2.



i) a) *N*-Metylxyclobutylamin hydroclorua, Et₃N, MeOH, 100°C; b) NH₄OH, MeOH, 100°C; ii) isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat, tBuMgCl, THF, 0°C C

Ví dụ 8. Điều chế Isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(*N*-metylxyclobutylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (22).

Bước 1. Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(*N*-metylxyclobutylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymetyl)-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (**21**).

Bổ sung *N*-metylxyclobutylamin hydroclorua (105mg, 0,90mmol) và trietylamin (190μL, 1,00mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3** (150mg, 0,29mmol) trong MeOH (4mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong ống bật kín trong 15 giờ và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch trong nước chứa NH₄OH 30% (1mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong ống bật kín trong 2 giờ, làm nguội và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradien DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) để thu được sản phẩm **21** (90mg, 0,25mmol, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 6,14 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,38-2,19 (m, 4H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,17 (d, *J* = 22,2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ

-163,8. MS (ESI) m/z được tính toán cho $C_{16}H_{24}FN_6O_3$ $[M+H]^+$ 367,2; được phát hiện là 367,2.

Bước 2. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(*N*-metylxyclobutylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (**22**).

Bổ sung nhỏ giọt *tert*-butyl magie clorua (1,0M trong THF, 210 μ L, 0,21mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **21** (50mg, 0,14mmol) trong THF khô (2mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa isopropyl ((*R,S*)-(pentaflorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (74mg, 0,16mmol) được hòa tan trong THF khô (2mL) vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl trong nước (4mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp trên Na_2SO_4 và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) và sau đó bằng sắc ký cột pha đảo (gradient H_2O /MeOH từ 100:0 đến 0:100) để thu được sản phẩm **22** (hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang, 24mg, 0,04mmol, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (s, 0,2H), 7,77 (s, 0,8H), 7,38-7,12 (m, 5H), 6,18 (d, $J = 17,6$ Hz) và 6,16 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 4,95-4,81 (m, 2H), 4,62-4,43 (m, 3H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,96-3,83 (m, 1H), 3,38 (s) và 3,36 (s, 3H), 2,38-2,21 (m, 4H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,32-1,16 (m, 12H). ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ 4,04 (s), 3,97 (s). MS (ESI) m/z được tính toán cho $C_{28}H_{40}FN_7O_7P$ $[M+H]^+$ 636,3; được phát hiện là 636,2.

Cải biến gốc 2-amino trong các hợp chất có hoạt tính

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan có thể bổ sung phần tử thế vào gốc 2-amino purin bằng các phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Một quy trình không làm giới hạn phạm

vi của sáng chế được đề xuất ở đây, và các quy trình khác có thể dễ dàng được biến đổi thích hợp. ((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-(benzoyloxy)-5-brom-4-flo-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metyl benzoat, được xử lý bằng 2,6-diclopurin có bán trên thị trường, bazơ và hỗn hợp của các dung môi hữu cơ ở nhiệt độ gia tăng để tạo ra (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,6-diclo-9*H*-purin-9-yl)-2-(benzoyloxymetyl)-4-flo-4-metyltetrahydrofuran-3-yl benzoat. Theo một phương án, bazơ là kali tert-butoxit. Theo một phương án, hỗn hợp của các dung môi hữu cơ bao gồm tert-butanol và axetonitril. Hợp chất, (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2,6-diclo-9*H*-purin-9-yl)-2-(benzoyloxymetyl)-4-flo-4-metyltetrahydrofuran-3-yl benzoat được xử lý bằng amin, bazơ và dung môi hữu cơ ở nhiệt độ môi trường để tạo ra purin được thế 2-clo-N⁶. Theo một phương án, amin là metylamin. Theo một phương án, bazơ là trietylamin. Theo một phương án, dung môi hữu cơ là etanol. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan cũng nhận ra rằng khi xử lý bằng amin và bazơ, nhóm benzoat trên nucleosit được loại bỏ đồng thời để tạo ra gốc furanoza được khử bảo vệ. Purin được thế 2-clo-N⁶ sau đó có thể được xử lý bằng amin, và dung môi hữu cơ trong ống bít kín ở nhiệt độ gia tăng bằng khoảng 100°C để tạo ra nucleosit purin được thế đôi N²,N⁶ theo sáng chế. Theo một phương án, amin là metylamin. Theo một phương án, dung môi hữu cơ là etanol. Nucleosit purin được thế đôi N²,N⁶ theo sáng chế có thể được xử lý bằng bazơ, isopropyl ((*R,S*)-(pentaflorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat và dung môi hữu cơ ở nhiệt độ giảm để tạo ra các hợp chất có công thức I-V. Theo một phương án, bazơ là tert-butyl magie clorua. Theo một phương án, dung môi hữu cơ là tetrahydrofuran.

Điều chế chất đồng phân đối ảnh phospho cố định trong không gian

Một số hợp chất có hoạt tính được mô tả ở đây có gốc phospho không đối xứng. Hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có hoạt tính được mô tả ở đây có thể được tạo ra dưới dạng đồng phân đối ảnh phospho được phân tách, ví dụ, ít nhất 80, 90, 95 hoặc 98% chất đồng phân đối ảnh R hoặc S, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Ví dụ, có một số công bố đơn sáng chế mô tả cách thức để thu được các hợp chất như vậy, bao gồm nhưng

không giới hạn ở phương pháp sắc ký cột, ví dụ như được mô tả trong Ví dụ 17 dưới đây và các patent Mỹ số 8,859,756; 8,642,756 và 8,333,309 của Ross, et al.

Ví dụ 9. Tách các chất đồng phân lập thể của hợp chất 5.

Các chất đồng phân lập thể của hợp chất 5 được tách trên cột Phenominex Luna bằng cách sử dụng các điều kiện sau:

Cột: Phenominex Luna 5 micron C18 (2) 250 x 10 mm phần# OOG-4252-BO

Nồng độ mẫu: Khoảng 50mg/ml trong axetonitril

Thể tích bơm: 50µl

Pha động A: HPLC bậc nước

Pha động B: HPLC bậc axetonitril.

Tốc độ chảy: 5ml/phút

UV: 283nm

Gradient:

Thời gian	%B
0	2
40	50
41	50
41,1	2
45	2

Thời gian vận hành: 45 phút

Nhiệt độ cột: 40°C

Biểu đồ sắc ký mẫu khi vận hành bán điều chế được minh họa trên Fig.1.

Các phần đã kết hợp được đánh giá bằng cách sử dụng cột phân tích có các điều kiện sau:

Cột: Phenominex Luna 5 micron C18 (2) 250 x 2mm phần# OOG-4252-BO

Thể tích bơm: 10 μ l

Pha động A: HPLC bậc nước

Pha động B: HPLC bậc axetonitril.

Tốc độ chảy: 0,2ml/phút

UV: 283nm

Gradient:

Thời gian	%B
0	2
30	50
40	50
40,1	2
45	2

Thời gian vận hành: 45 phút

Nhiệt độ cột: 40°C

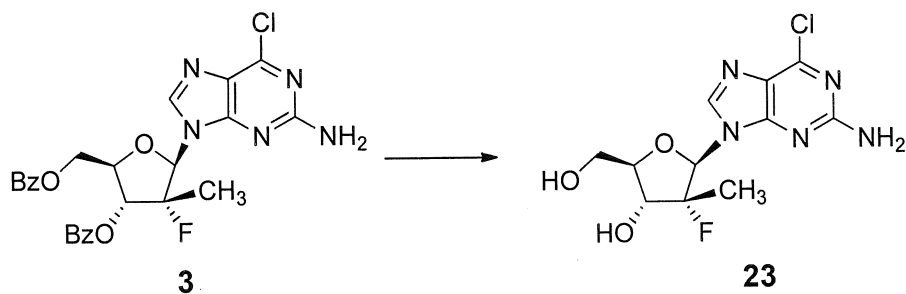
Các phần đã kết hợp cho từng chất đồng phân lập thể được làm bay hơi đến khô bằng cách sử dụng máy cô quay chân không có nhiệt độ bể là 30°C. Các chất rắn thu được được hòa tan trong 1ml axetonitril, được chuyển vào 1,7ml ống vi ly tâm và dung môi được làm bay hơi trên ly tâm chân không ở nhiệt độ là 30°C.

Dữ liệu trên các mẫu cuối cùng là như sau:

- Đỉnh vượt mức thứ nhất: Hợp chất 5 #1 (**5-1**) (21,7 mgs – 97,8% ee).
- Đỉnh vượt mức thứ hai: Hợp chất 5 #2 (**5-2**) (13,2 mgs – 95,9% ee).

Các trọng lượng cuối cùng của đỉnh thứ nhất và đỉnh thứ hai tương ứng đúng với phần trăm của chúng với hỗn hợp ban đầu. (lần lượt là 62,2% và 37,8%).

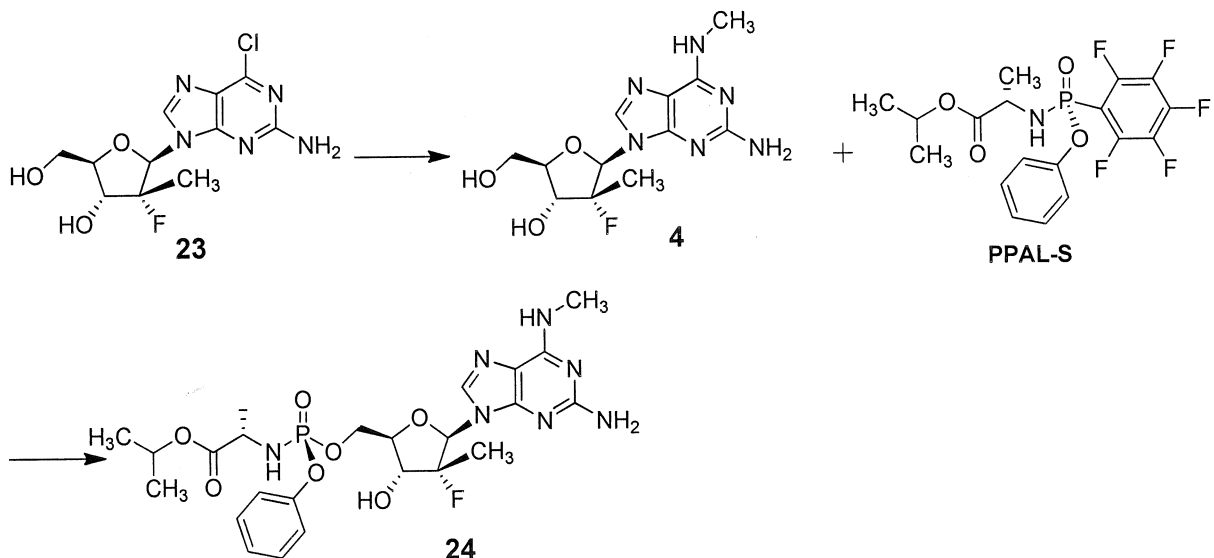
Tổng hợp cố định trong không gian các hợp chất có công thức I-VII



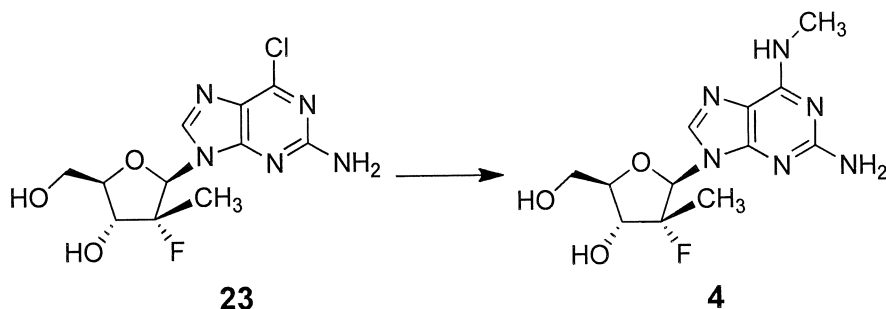
Ví dụ 10. Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-clo-9*H*-purin-9-yl)-2-(hydroxymetyl)-4-flo-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (**23**).

Bước 1. Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-clo-9*H*-purin-9-yl)-2-(hydroxymetyl)-4-flo-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (**23**).

Bổ sung hợp chất (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-clo-9*H*-purin-9-yl)-2-(benzoyloxymetyl)-4-flo-4-metyltetrahydrofuran-3-yl benzoat, **3**, (80g, 140mmol) vào dung dịch chứa trimetylamin trong metanol (7M, 800mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp và sau đó tinh sạch bằng sắc ký cột (DCM:MeOH = 100:1) để thu được (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-clo-9*H*-purin-9-yl)-2-(hydroxymetyl)-4-flo-4-metyl-tetrahydrofuran-3-ol (**23**) (40g, 90%).



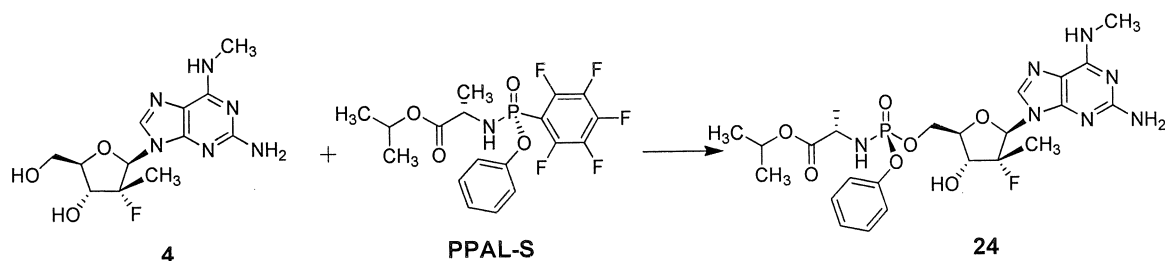
Ví dụ 11. Điều chế ((((*S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(methylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat.



Bước 1. Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(methylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (**4**).

Bổ sung dung dịch trong nước MeNH₂ (5,0 đương lượng) vào dung dịch chứa (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-clo-9*H*-purin-9-yl)-2-(hydroxymetyl)-4-flo-4-metyl-tetrahydrofuran-3-ol (2,0g, 1,0 đương lượng) trong dioxan (15mL). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, TLC cho thấy rằng vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Cô hỗn hợp và tinh sạch bằng sắc ký cột (DCM:MeOH = 40:1-30:1) để thu được (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(methylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-3-ol dưới dạng bột màu trắng (1,6g, 81,6%).

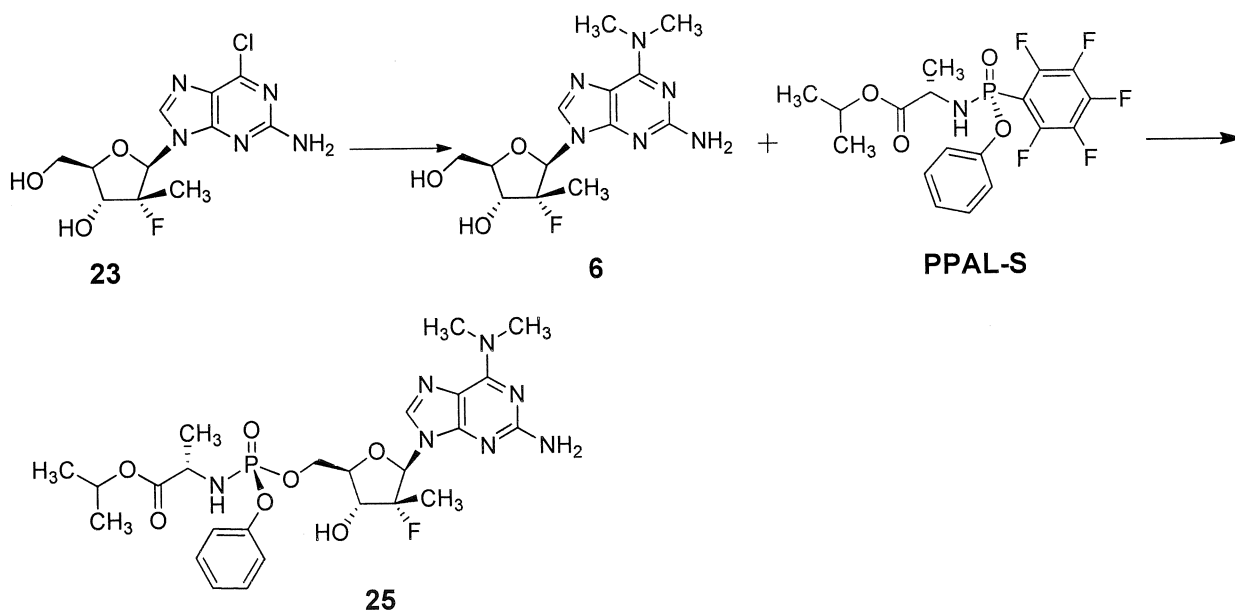
$[M+H]^+ = 313,5$



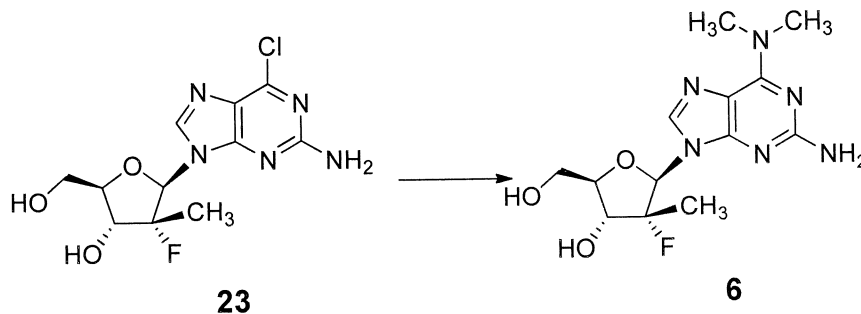
Bước 2. Điều chế ((((*S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(methylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat.

Hòa tan hợp chất (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(methylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (1,47g, 1,0 đương lượng) và **PPAL-S** (2,35g, 1,1 đương lượng) trong THF khan (29mL). Sau khi làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ -10°C, bổ sung từ từ *t*-BuMgCl (5,8mL, 1,7M, 2,1 đương lượng) vào dưới lớp phủ N₂. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, làm nguội hỗn hợp bằng NH₄Cl trong nước bão hòa, và chiết bằng EtOAc (20 mL × 3). Rửa các lớp hữu cơ liên kết bằng nước, nước muối (30mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (DCM:MeOH = 50:1- 20:1) để thu được ((((*S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(methylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyl-tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat dưới dạng bột màu trắng (1,1g, 40,3%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,33-7,16 (m, 5H), 6,10 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 4,90-4,84(m, 5H), 4,55-4,46 (m, 3H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,30-1,20(m, 12H). [M+H]⁺ = 582,8.



Ví dụ 12. Điều chế isopropyl (((*S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(dimethylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (25).

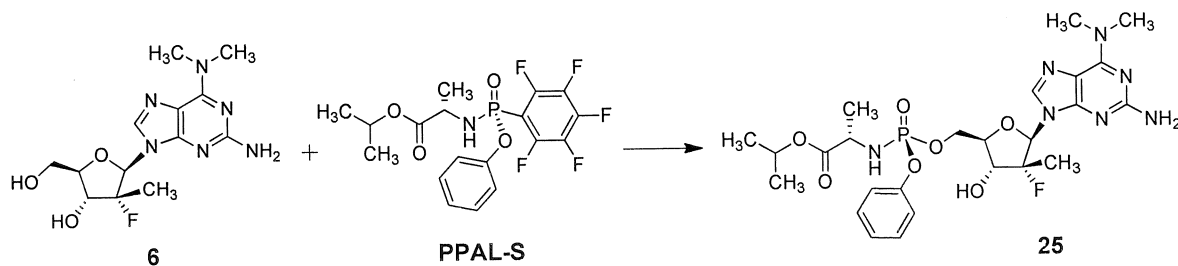


Bước 1. Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(dimethylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-3-ol.

Bổ sung dung dịch dimetylamin trong nước (5mL) vào dung dịch chứa (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-clo-9*H*-purin-9-yl)-2-(hydroxymetyl)-4-fluoro-4-methyl-tetrahydrofuran-3-ol (2,8g, 8mmol) trong dioxan (20mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, TLC cho thấy rằng vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Cô hỗn hợp và tinh sạch bằng sắc ký cột (DCM:MeOH = 60:1) để thu được (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-

amino-6-(dimethylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-3-ol (2,2 g).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 6,13 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 9,2, 9,2$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,18 (d, $J = 22$ Hz, 3H).



Bước 2. Điều chế isopropyl ((((*S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(dimethylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (**25**).

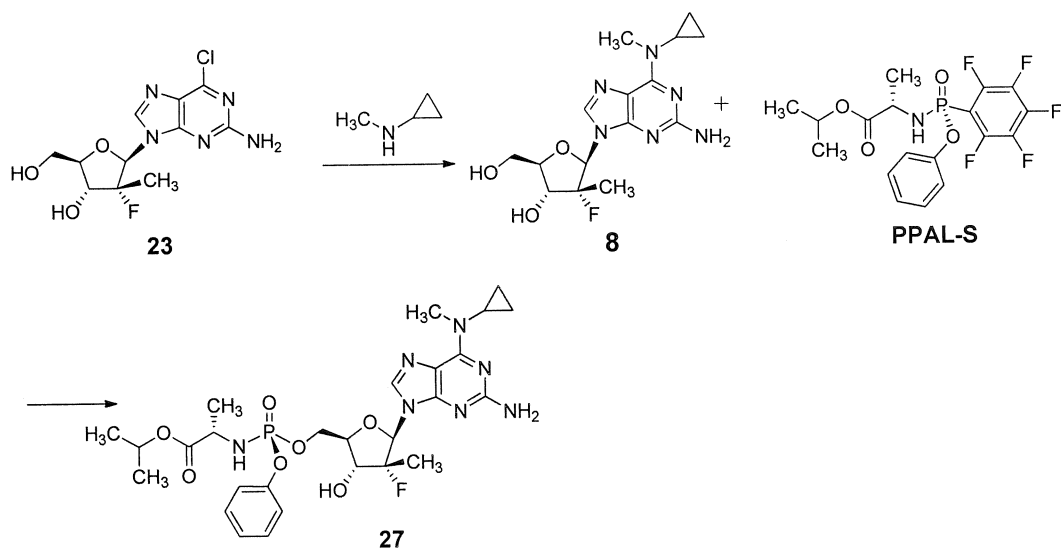
Hòa tan hợp chất (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(dimethylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-3-ol (8g, 1,0 đương lượng) và **PPAL-S** (11,1g, 1 đương lượng) trong THF khan (100mL). Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ từ -5 đến 0°C và bổ sung từ từ *t*-BuMgCl (30,5mL, 1,7M, 2,1 đương lượng) vào trong môi trường N_2 . Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, làm nguội hỗn hợp bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc ($70\text{ mL} \times 3$). Rửa các lớp hữu cơ liên kết bằng nước, nước muối (30mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (DCM:MeOH = 50:1) để thu được isopropyl ((((*S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(dimethylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat dưới dạng bột màu trắng (9,5g, 65%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81(s, 1H), 7,35-7,19 (m, 5H), 6,15 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 3H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,32(d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,24-1,17(m, 9H). ^{31}P NMR (160 MHz, CD_3OD) δ 3,89.

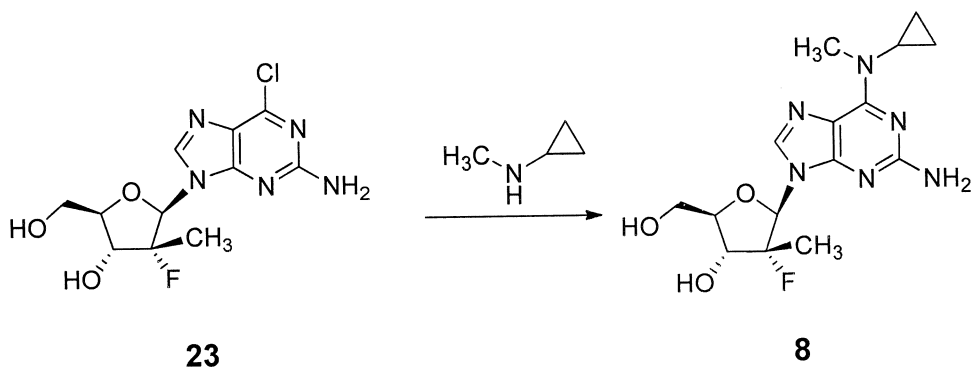


26

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,8(s, 1H), 7,35-7,29 (m, 5H), 6,18 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,51-4,23 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,44 (s, 6H), 1,29 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 1,22-1,16(m, 10H). ³¹P NMR (160 MHz, CD₃OD) δ 3,98.



Ví dụ 14. Điều chế isopropyl (((*S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(methylcyclopropanamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat.

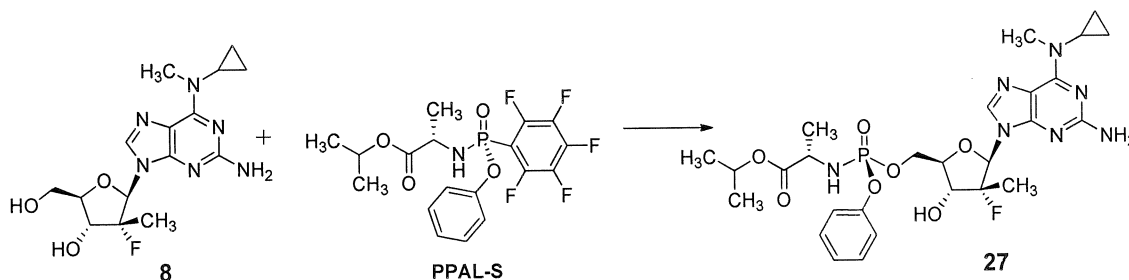


Bước 1: Điều chế (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(methylcyclopropanamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-3-ol (**8**).

Bổ sung K_2CO_3 (53g, 500mmol) vào N-methylcyclopropanamin hydroclorua trong dung dịch trong nước (100mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, bổ sung dung dịch chứa (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-clo-9*H*-purin-9-yl)-2-(hydroxymetyl)-4-fluoro-4-methyl-tetrahydrofuran-3-ol (35g, 109mmol) trong dioxan (300mL) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và HPLC chỉ ra rằng phản ứng hoàn thành. Cô hỗn hợp và tinh sạch bằng sắc ký cột (DCM:MeOH = 60:1)

đề thu được (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(metylxyclopropanamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (30g, 82%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 9,2, 9,2$ Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 22,4$ Hz, 3H), 0,94 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353,2$.

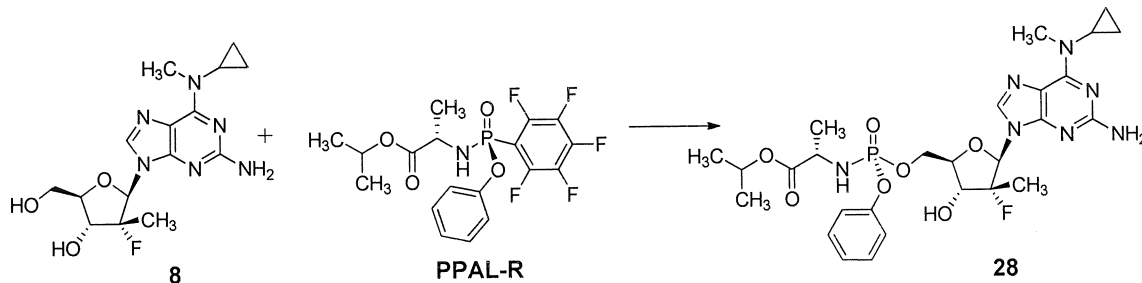


Bước 2: Điều chế isopropyl (((*S*)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(metylxyclopropanamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat.

Hòa tan hợp chất (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(metylxyclopropanamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (8g, 1,0 đương lượng) và **PPAL-S** (10,3g, 1 đương lượng) trong THF khan (100mL). Sau khi làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ từ -5 đến 0°C , bổ sung từ từ *t*-BuMgCl (28mL, 1,7M, 2,1 đương lượng) vào trong môi trường N_2 . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, và chiết bằng EtOAc ($70\text{ mL} \times 3$). Rửa các lớp hữu cơ liên kết bằng nước, nước muối (30mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (DCM:MeOH = từ 100:1 đến 50:1) để thu được isopropyl (((*S*)-((2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(metylxyclopropanamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat dưới dạng bột màu trắng (9,5g, 65%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,35-7,19 (m, 5H), 6,17 (d, $J = 19,2$ Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,21 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,16 (m, 1H),

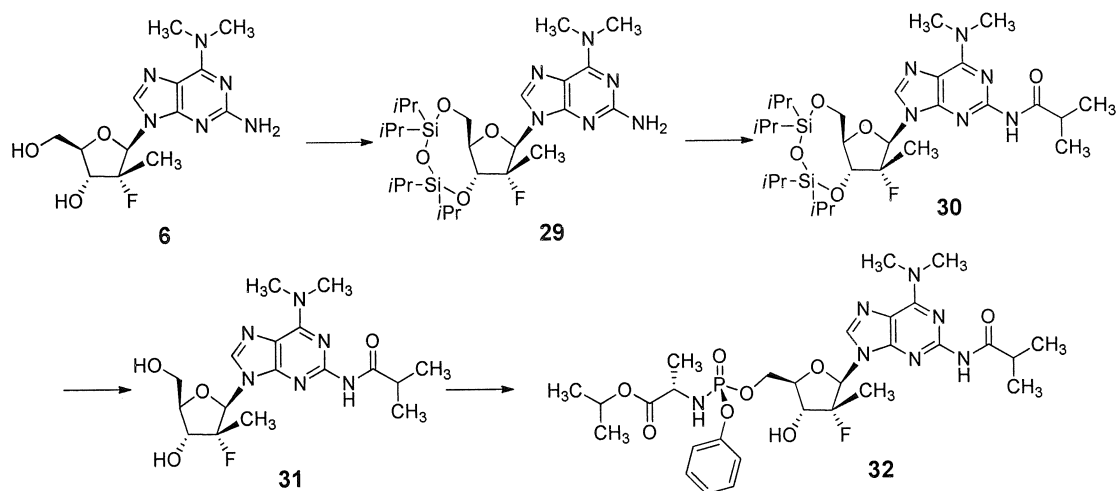
2,0 (s, 1H), 1,26-1,16 (m, 12H), 0,93 (m, 2H), 0,73 (m, 2H). ^{31}P NMR (160 MHz, CD_3OD) δ 3,90



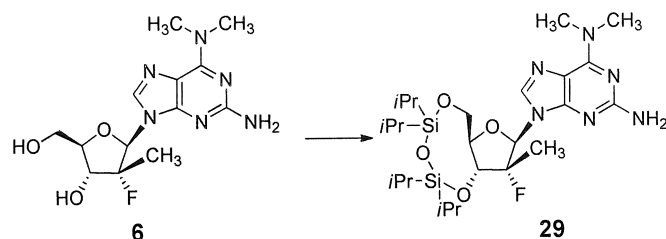
Ví dụ 15. Điều chế isopropyl ((((*R*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(metylcyclopropanamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat.

Hòa tan hợp chất (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(metylcyclopropanamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-flo-3-hydroxy-4-metyltetrahydrofuran-3-ol (3g, 1,0 đương lượng) và **PPAL-R** (2,8g, 1 đương lượng) trong THF khan (60mL). Sau khi làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ từ -5 đến 0°C, bổ sung từ từ *t*-BuMgCl (7,6mL, 1,7M, 2,1 đương lượng) vào trong môi trường N_2 . Sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, và chiết bằng EtOAc (50 mL $\times$ 3). Rửa các lớp hữu cơ liên kết bằng nước, nước muối (30mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (DCM:MeOH = 100:1 đến 50:1) để thu được sản phẩm dưới dạng bột màu trắng (3g, 55%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 5H), 6,16 (d, $J = 24,8$ Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,84-4,50 (m, 3H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,0 (s, 1H), 1,28-1,13 (m, 12H), 0,92 (m, 2H), 0,90 (m, 2H). ^{31}P NMR (160 MHz, CD_3OD) δ 3,99.

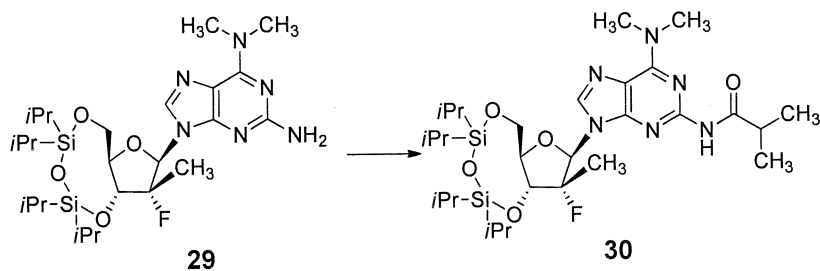


Ví dụ 16. Điều chế hợp chất **32**.



Bước 1. Điều chế hợp chất **29**.

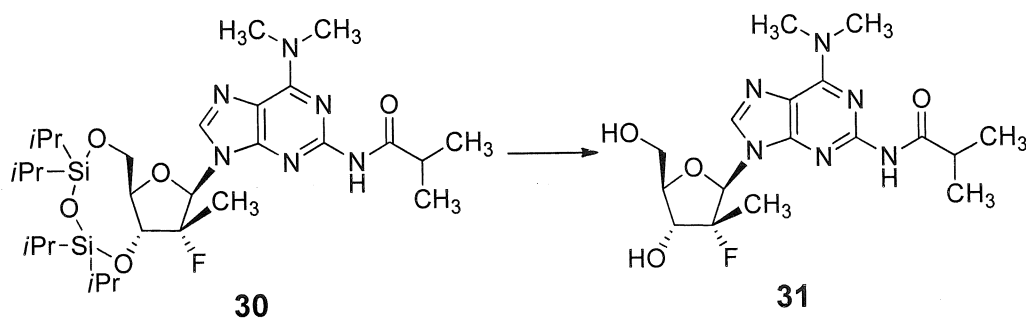
Bổ sung TIPDSCl₂ (4,35g, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa **6** (3,0g, 1,0 đương lượng) trong pyridin (30mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, TLC cho thấy rằng vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Pha loãng hỗn hợp với EtOAc, rửa bằng 1M dung dịch HCl trong nước, dung dịch trong nước NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô để thu được **29** dưới dạng dầu màu vàng (6,3g, 100%).



Bước 2. Điều chế hợp chất **30**.

Bổ sung isobutyryl clorua (209mg, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp của hợp chất **29** (800mg, 1,0 đương lượng), DMAP (16mg, 0,1 đương lượng), pyridin (1,6mL) và DCM (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, TLC cho thấy rằng vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Làm nguội hỗn hợp bằng nước, rửa bằng 1M dung dịch HCl trong nước, dung dịch trong nước NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm, **30**, dưới dạng dầu màu trắng (563mg, 62,3%).

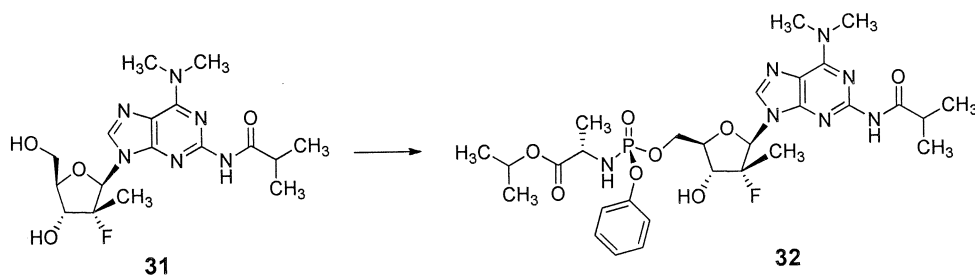
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,20 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,32-4,07 (m, 4H), 3,50 (s, 6H), 2,3 (m, 1H), 1,29-1,05 (m, 45H).



Bước 3. Điều chế hợp chất **31**.

Bổ sung Et₃N·3HF (706mg, 5 đương lượng) và Et₃N (890mg, 10 đương lượng) vào hỗn hợp của **30** (560mg, 1,0 đương lượng) trong THF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, TLC cho thấy rằng vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Cô hỗn hợp và tinh sạch bằng sắc ký cột để thu được **31** dưới dạng bột màu trắng (288mg, 83%).

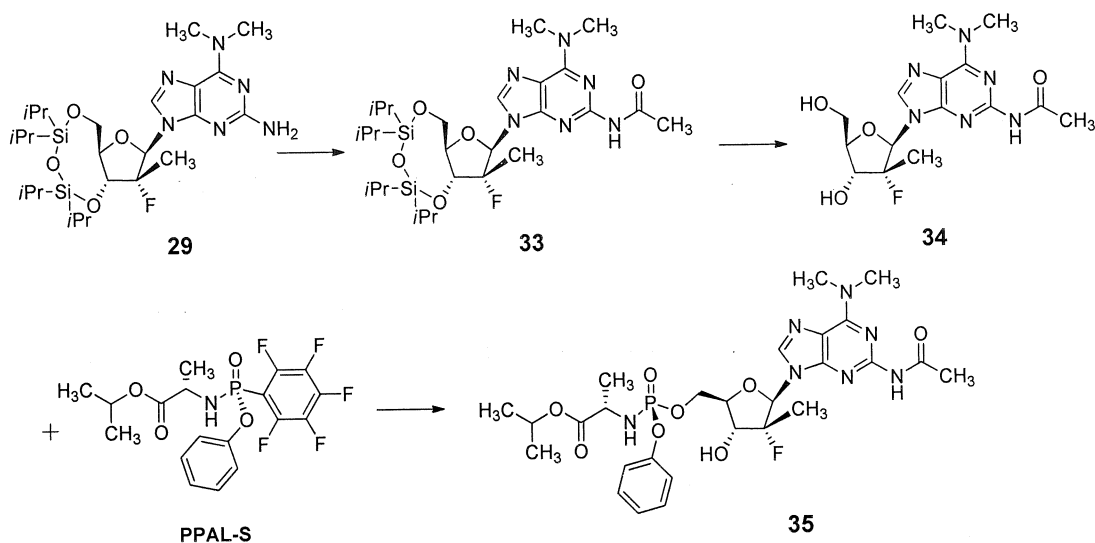
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 5,96 (d, *J* = 44,0 Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,13-3,99 (m, 4H), 3,42 (s, 6H), 2,83-2,63 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 9H).



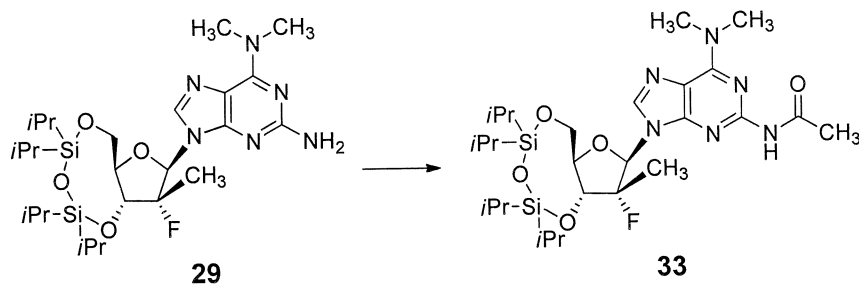
Bước 4. Điều chế hợp chất **32**.

Hòa tan hợp chất **31** (280mg, 1,0 đương lượng) và **PPAL-S** (320mg, 1 đương lượng) trong THF khan (10mL). Sau khi làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ -5°C , bổ sung từ từ $t\text{-BuMgCl}$ (0,87mL, 1,7M, 2,1 đương lượng) vào trong môi trường N_2 . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước, và chiết bằng EtOAc ($10\text{ mL} \times 3$). Rửa các lớp hữu cơ liên kết bằng nước, nước muối (20mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm dưới dạng bột màu trắng (260mg, 50%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,25 (m, 5H), 6,23 (d, $J = 18,8\text{ Hz}$, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,38 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,48 (s, 6H), 2,81 (m, 1H), 1,32 (m, 18H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 666,9$.



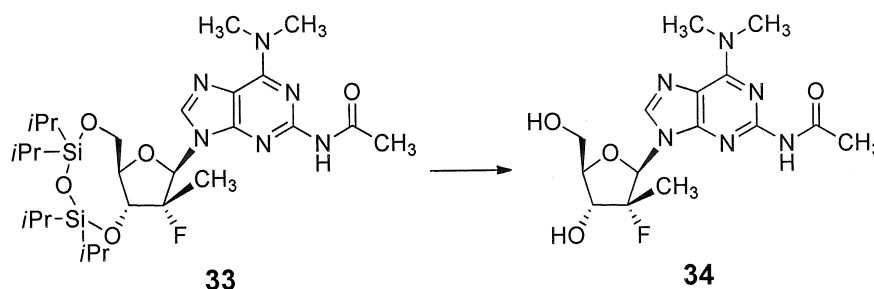
Ví dụ 17. Điều chế hợp chất **35**.



Bước 1. Điều chế hợp chất **33**.

Bổ sung AcCl (0,414g, 1,5 đương lượng) vào hỗn hợp của **29** (2,0g, 1,0 đương lượng), DMAP (0,04g, 0,1 đương lượng), pyridin (4mL) và DCM (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, TLC cho thấy rằng vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Làm nguội hỗn hợp bằng nước, rửa bằng 1M dung dịch HCl trong nước, dung dịch trong nước NaHCO₃ bão hòa sau đó nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm, **33**, dưới dạng dầu màu trắng (1,73g, 80,8%).

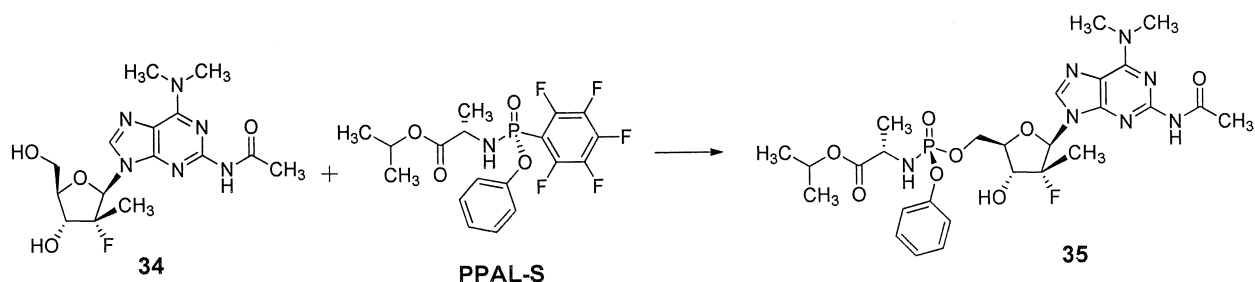
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,20 (d, *J* = 20,0 Hz, 1H), 4,33-4,11 (m, 4H), 3,50 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,3 (m, 1H), 1,26-1,05 (m, 29H). [M+H]⁺ = 611,9.



Bước 2. Điều chế hợp chất **34**.

Bổ sung Et₃N·3HF (2,1g, 5 đương lượng) và Et₃N (2,6g, 10 đương lượng) vào hỗn hợp của **33** (1,58g, 1,0 đương lượng) trong THF (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, TLC cho thấy rằng vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Cô hỗn hợp và tinh sạch bằng sắc ký cột để thu được **34** dưới dạng bột màu trắng (782mg, 82%).

[M+H]⁺ = 369,6.



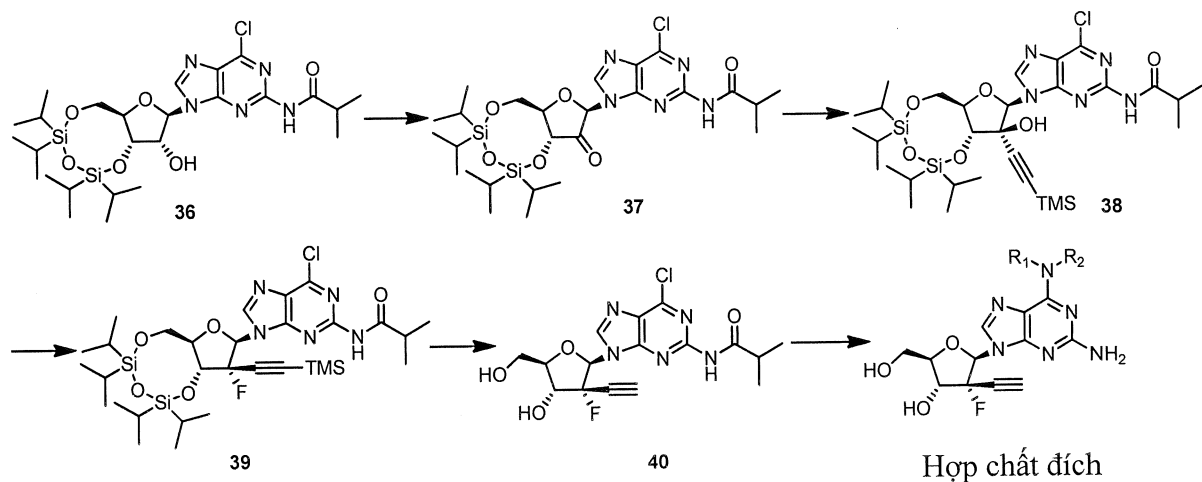
Bước 3. Điều chế hợp chất **35**.

Hòa tan hợp chất **34** (136mg, 1,0 đương lượng) và **PPAL-S** (184mg, 1,1 đương lượng) trong THF khan (3mL). Sau khi làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ -5°C , bổ sung từ từ $t\text{-BuMgCl}$ (0,5mL, 1,7M, 2,1 đương lượng) vào trong môi trường N_2 . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc ($10\text{ mL} \times 3$). Rửa các lớp hữu cơ liên kết bằng nước, nước muối (20mL), làm khô trên khan và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 50:1 - 20:1$) để thu được phosphoramidat **35** dưới dạng bột màu trắng (150mg, 63,8%).

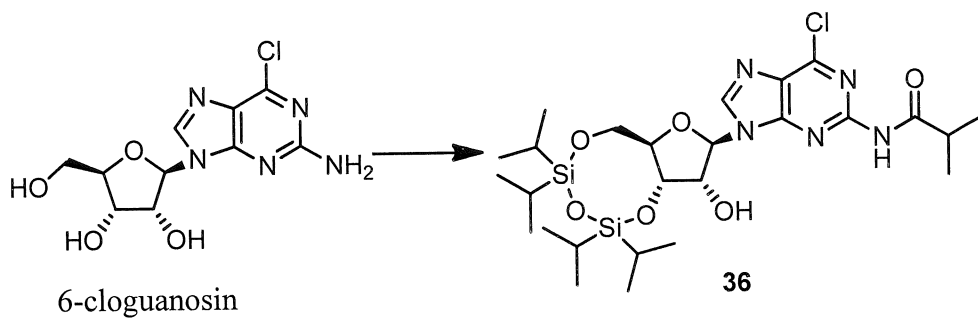
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,35-7,16 (m, 5H), 6,10 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 3H), 4,21 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 1,30-1,13 (m, 12H).

^{31}P NMR (160 MHz, CD_3OD) δ 3,84. ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -162,79.

Tổng hợp nucleotit 2,6-diaminopurin được thể $\beta\text{-D-2'-deoxy-2'-}\alpha\text{-flo-2'-}\beta\text{-etynyl-N}^6$



Ví dụ 18. Cách thức tổng quát để thu được nucleotit 2,6-diaminopurin được thể β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -etynyl-N⁶



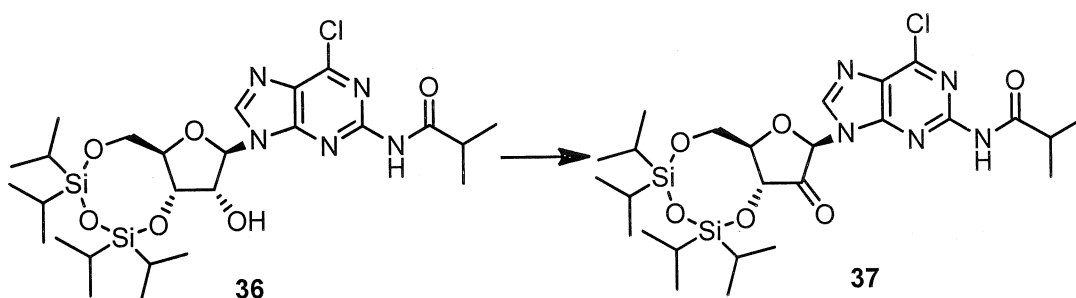
Bước 1. Điều chế hợp chất **36**.

Bổ sung nhỏ giọt TPDSCl₂ (110mL, 1,05 đương lượng) vào dung dịch chứa 6-cloguanosin (100g, 332mmol) trong pyridin (400mL) ở nhiệt độ từ -5~5°C trong môi trường N₂. Sau khi khuấy ở nhiệt độ đó trong 2 giờ, TLC cho thấy vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Bổ sung DCM (600mL) vào, và sau đó bổ sung nhỏ giọt TMSCl (85mL, 2 đương lượng) vào ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ đó trong 2 giờ, TLC cho thấy hợp chất trung gian được tiêu thụ.

Bổ sung nhỏ giọt isobutyryl clorua ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ đó trong 2 giờ, TLC cho thấy hợp chất trung gian được tiêu thụ. Bổ sung nước vào, và chiết thành phần này bằng DCM. Sau đó rửa pha hữu cơ bằng 0,5N HCl để loại bỏ pyridin.

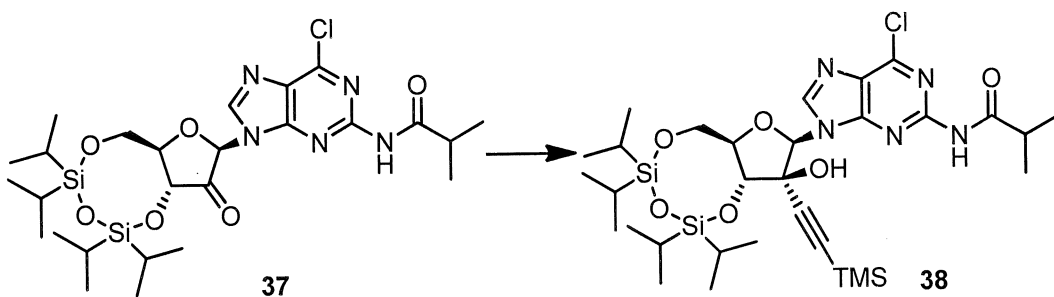
Sau khi độ *pH* của thành phần này được rửa đến 5~6, bổ sung *pTSA*·*H*₂*O* (9,2g, 484,5mmol) vào ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ đó trong 1 giờ, TLC cho thấy hợp chất trung gian được tiêu thụ. Sau đó bổ sung nước, và rửa pha hữu cơ bằng nước, *NaHCO*₃ trong nước bão hòa và nước muối. Sau khi làm khô trên *Na*₂*SO*₄, loại bỏ dung môi trong môi trường chân không. Sau đó tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (*PE/EA* = 100-10/1) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (82g, 40%).

¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 5,91 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,72 – 4,58 (m, 2H), 4,16 (dd, *J* = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 4,00 (ddd, *J* = 7,7, 4,8, 2,6 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 12,4, 2,7 Hz, 1H), 2,78 (h, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,26 – 1,12 (m, 3H), 1,10 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1,09 – 0,88 (m, 24H).



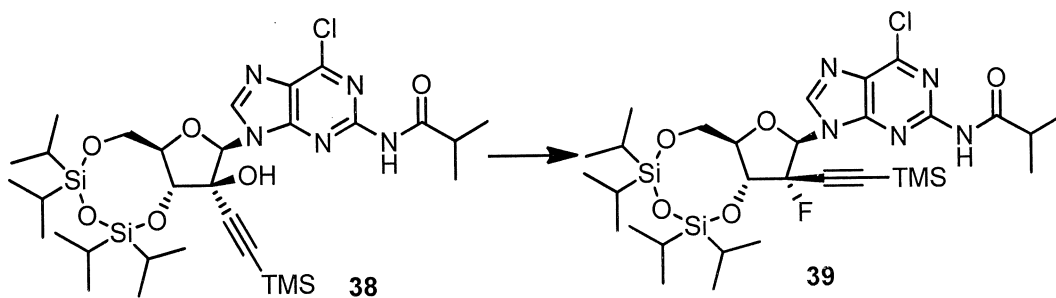
Bước 2. Điều chế hợp chất **37**.

Bổ sung Dess-Martin periodinan vào dung dịch chứa **36** (10,0g, 16,3mmol) trong *DCM* (100mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ. TLC cho thấy vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với *DCM* (200mL) và rửa bằng *Na*₂*S*₂*O*₃ trong nước bão hòa và nước muối. Sau đó làm khô pha hữu cơ trên *Na*₂*SO*₄ và cô để thu được sản phẩm thô **37** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (12g). Sản phẩm thô **53** có thể được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế.



Bước 3. Điều chế hợp chất **38**.

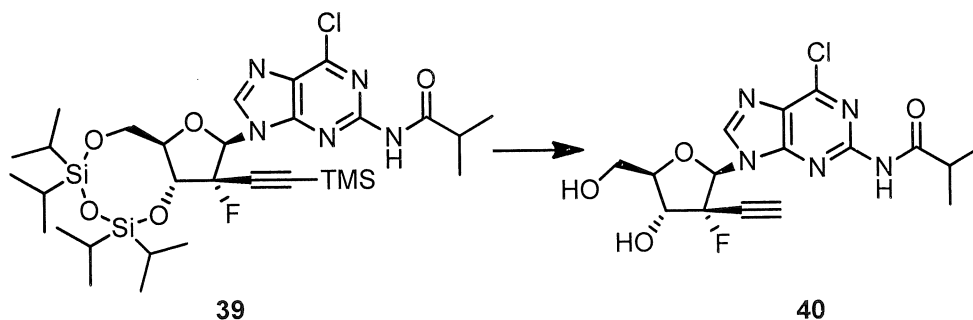
Bổ sung nhỏ giọt *n*-BuLi (46mL, 2,5M, 115,0mmol) vào dung dịch chứa etynyltrimetylsilan (18,6mL, 142,7mmol) trong THF (240mL) ở nhiệt độ từ -15 đến -20°C trong môi trường N₂. Sau khi khuấy trong 30 phút, làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -70°C, và bổ sung **37** (sản phẩm thô, 16,3mmol) trong THF (60mL) vào ở nhiệt độ đó. Sau đó làm ấm thành phần này đến 0°C. TLC cho thấy vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Bổ sung NH₄Cl bão hòa trong nước, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EA (100mL) ba lần. Kết hợp pha hữu cơ và sau đó rửa bằng nước muối, sau đó làm khô thêm trên Na₂SO₄. Sau khi cô trong môi trường chân không, tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (PE/EA = 100->10/1) để thu được chất rắn màu vàng nhạt (6,0g, 52%).



Bước 4. Điều chế hợp chất **39**.

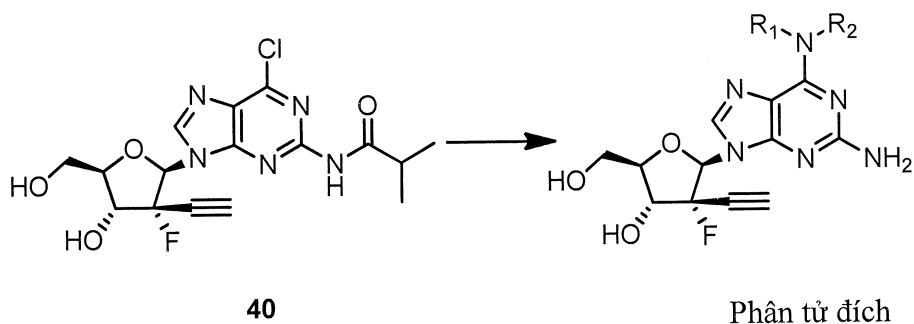
Bổ sung pyridin (4,2mL, 52,9mmol) vào dung dịch chứa **38** (6,0g, 8,4mmol) trong DCM (240mL) trong môi trường N₂. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -70°C, và bổ sung DAST (12mL, 90,4mmol) vào. Sau đó làm ấm thành phần này đến -30°C. TLC cho thấy rằng vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Rót hỗn hợp phản ứng vào NaHCO₃

trong nước bão hòa, và sau đó chiết bằng DCM (200mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 . Sau khi cô trong môi trường chân không, tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (PE/EA = 100->10/1) để thu được chất rắn màu vàng nhạt (3,8g, 63%).



Bước 5. Điều chế hợp chất **40**.

Bổ sung AcOH (1,3g, 22mmol) và TBAF (4,2g, 15,9mmol) vào dung dịch chứa **39** (3,8g, 5,3mmol) trong THF (120mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. TLC cho thấy vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Sau khi cô trong môi trường chân không, tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (EA) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (2,0g, 95%).

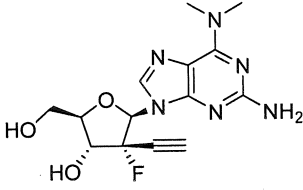
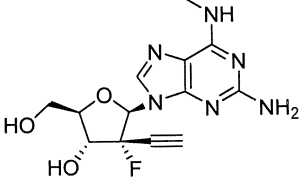
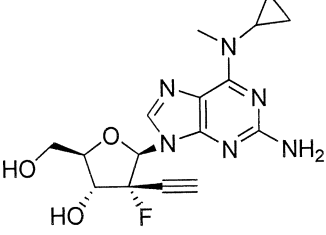


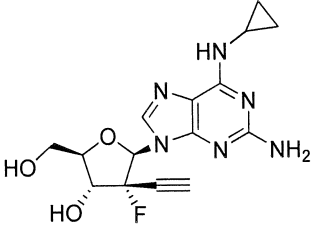
Quy trình tổng quát để dịch chuyển và khử bảo vệ amino:

Bổ sung metanol hoặc dung dịch nước chứa amin tương ứng (bazơ tự do hoặc muối ở dạng hydroclorua cộng DIEA) vào dung dịch chứa **40** (350mg, 0,88mmol) trong dioxan (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy thành phần này ở nhiệt độ trong phòng trong từ 1 đến 12 giờ. TLC cho thấy vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Sau khi cô trong môi trường chân không, phần còn lại được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà

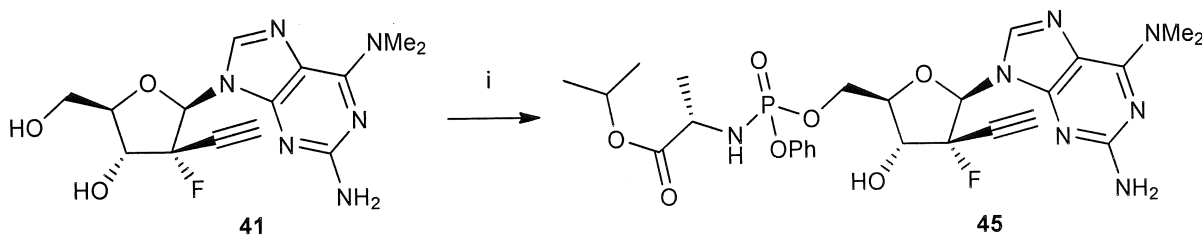
không tinh chế. Hòa tan phần còn lại nêu trên trong metanol (10mL). Bổ sung NaOH (2,5N, 10mL) trong nước. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, TLC cho thấy rằng vật liệu ban đầu được tiêu thụ. Điều chỉnh độ pH của thành phần này đến 7-8 bằng HCl 1N. Cô dung dịch và tinh sạch bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 100->20/1) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng đục (hiệu suất: 40-80% trong hai bước). Bảng 1 minh họa các công thức cấu tạo của các hợp chất **57-63** và phổ khối tương ứng và ^1H NMR cho các hợp chất tương ứng.

Bảng 1

Hợp chất số	Công thức cấu tạo	^1H NMR / MS
41		^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,05 (s, 1H), 6,27 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 21,7, 9,1 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 11,0, 2,4 Hz, 2H), 3,87 (dd, J = 13,1, 3,2 Hz, 1H), 3,42 (s, 6H), 3,37 (s, 2H), 3,18 (d, J = 5,4 Hz, 1H). [M+H] $^+$ = 336,9
42		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,20 – 6,09 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 5,33 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,57 (dt, J = 22,1, 8,0 Hz, 1H), 4,12 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,18 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 7,0 Hz, 3H). [M+H] $^+$ = 323,0
43		^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,11 (s, 1H), 6,29 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 21,7, 9,0 Hz, 1H), 4,10 – 4,01 (m, 2H), 3,87 (dd, J = 13,1, 3,1 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 1,00 – 0,87 (m, 2H), 0,74 (td, J = 4,6, 2,8 Hz, 2H). [M+H] $^+$ = 363,0

44		¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,07 (s, 1H), 6,26 (d, <i>J</i> = 16,9 Hz, 1H), 4,76 (dd, <i>J</i> = 21,8, 9,3 Hz, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 3,89 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 3,89 – 3,75 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,21 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 1,00 – 0,77 (m, 2H), 0,67 – 0,46 (m, 2H). [M+H] ⁺ = 348,8
----	---	--

Ví dụ 19. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-dimethylamino-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-etynyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat



i) isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat, *t*BuMgCl, THF, 0°C

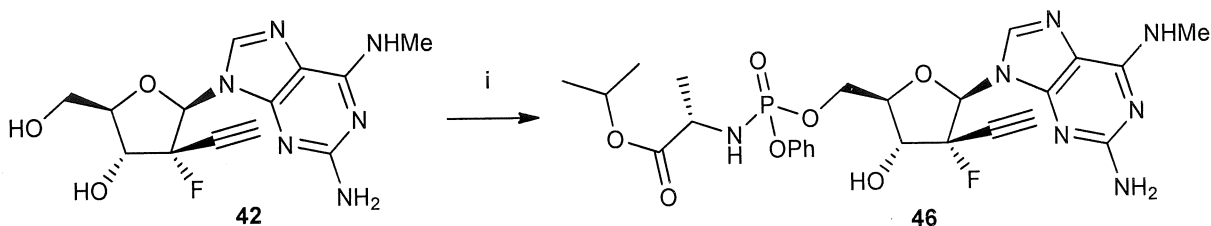
Bước 1. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-dimethylamino-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-etynyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat.

Bổ sung nhỏ giọt *tert*-butyl magie clorua (1,0M trong THF, 125μL, 0,13mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **41** (30mg, 0,09mmol) trong THF khô (2mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (49mg, 0,11mmol) được hòa tan trong THF khô (2mL) vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl trong nước (4mL) và chiết

bằng EtOAc (3 x 5mL). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp trên Na₂SO₄ và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) để thu được sản phẩm (hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang, 12mg, 0,02mmol, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,79 (s, 0,45H), 7,77 (s, 0,55H), 7,36-7,14 (m, 5H), 6,28 (d, J = 17,4 Hz) và 6,26 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,00-4,44 (m, 5H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,69-3,81 (m, 1H), 3,42 (bs, 3H), 3,40 (bs, 3H), 1,32-1,26 (m, 3H), 1,20-1,15 (m, 6H). ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ 4,04 (s), 3,98 (s). MS (ESI) m/z được tính toán cho C₂₆H₃₄FN₇O₇P [M+H]⁺ 606,2; được phát hiện là 606,2.

Ví dụ 20. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-methylamino-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-etynyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat.



i) isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat, *t*BuMgCl, THF, 0°C

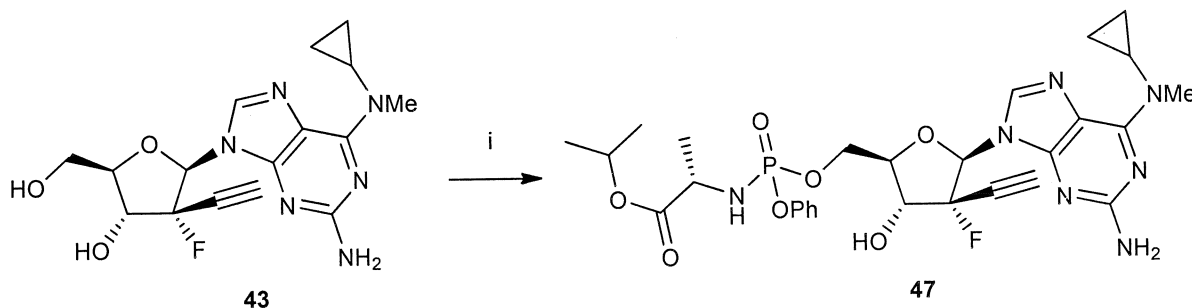
Bước 1. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-methylamino-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-etynyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat.

Bổ sung nhỏ giọt *tert*-butyl magie clorua (1,0M trong THF, 125 μ L, 0,13mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **42** (30mg, 0,09mmol) trong THF khô (2mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (49mg, 0,11mmol) được hòa tan trong THF khô (2mL) vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và 18 giờ ở nhiệt độ

trong phòng. Dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl trong nước (4mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp trên Na_2SO_4 và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) để thu được sản phẩm (hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang, 9mg, 0,02mmol, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,81, 7,79 (0,9s+0,1s, 1H), 7,36-7,14 (m, 5H), 6,26 (d, $J=17,4$ Hz, 0,1H) và 6,24 (d, $J=17,4$ Hz, 0,9H), 4,93-4,89 (được xen phủ với H_2O , m, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 2H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 3,04 (bs, 1H), 1,31-1,14 (m, 9H). ^{31}P NMR (121 MHz, CD_3OD) δ 4,06 (s), 3,97 (s). MS (ESI) m/z được tính toán cho $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_7\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 592,2; được phát hiện là 592,2.

Ví dụ 21. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(*N*-methylxyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-etynyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat



i) isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat, tBuMgCl , THF, 0°C

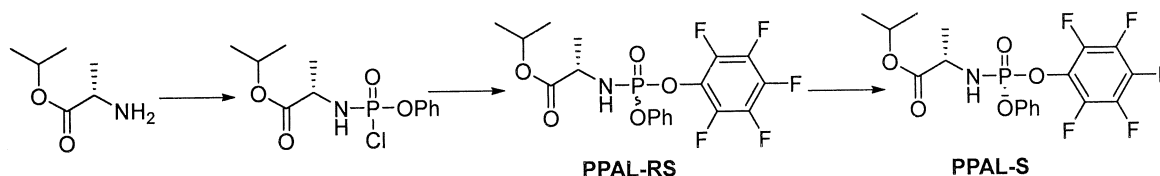
Bước 1. Điều chế isopropyl ((((*R,S*)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-amino-6-(*N*-methylxyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-etynyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat.

Bổ sung nhỏ giọt *tert*-butyl magie clorua (1,0M trong THF, 160 μL , 0,16mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **43** (40mg, 0,11mmol) trong THF khô (2mL) ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C sau đó 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 0°C và bổ

sung nhỏ giọt dung dịch chứa isopropyl ((*R,S*)-(pentafluorophenoxy)-phenoxy-phosphoryl)-*L*-alaninat (55mg, 0,12mmol) được hòa tan trong THF khô (2mL) vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút và 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dừng phản ứng bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl trong nước (4mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 5mL). Làm khô các chất hữu cơ đã kết hợp trên Na₂SO₄ và cô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký cột (gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 90:10) để thu được sản phẩm (hỗn hợp của 2 chất đồng phân không đối quang, 18mg, 0,03mmol, 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,84, 7,82 (s+s, 1H), 7,35-7,14 (m, 5H), 6,30 (d, J = 17,4 Hz) và 6,26 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,99-4,89 (được xen phủ với H₂O, m, 1H), 4,82-4,69 (m, 1H), 4,59-4,46 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,96-3,82 (m, 1H), 3,24-3,22 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H) 1,31-1,26 (m, 3H), 1,20-1,15 (m, 6H), 0,93-0,89 (m, 2H), 0,75-0,68 (m, 2H). ³¹P NMR (121 MHz, CD₃OD) δ 4,06 (s), 3,98 (s). MS (ESI) m/z được tính toán cho C₂₈H₃₆FN₇O₇P [M+H]⁺ 632,2; được phát hiện là 632,2.

Ví dụ 22. Điều chế PPAL-S



Bước 1. Điều chế PPAL raxemic

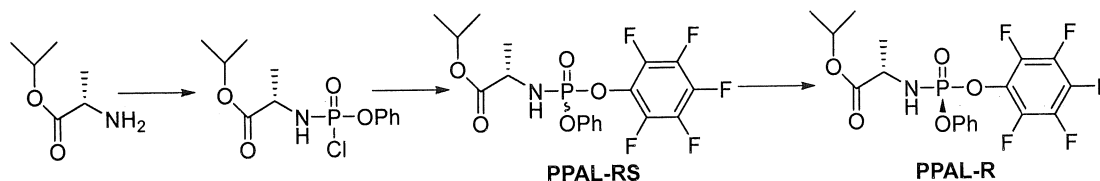
Bổ sung isopropyl *L*-alaninat (200g) trong triethylamin (120g) vào dung dịch được khuấy chứa phenyl diclophosphat (250g) trong EtOAc (800mL) ở nhiệt độ -10°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -10°C trong 1 giờ. Bổ sung hợp chất 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (220g) trong triethylamin (120g) và EtOAc (400mL) vào ở nhiệt độ -5°C và khuấy ở nhiệt độ đó trong 0,5 giờ. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 25°C và khuấy ở nhiệt độ đó trong 2 giờ. Lọc dung dịch và rửa bằng EtOAc (2 x 200mL), và làm bay hơi các pha hữu cơ đã kết hợp trong môi trường chân không để thu được chất rắn **PPAL-RS** (raxemat).

Bước 2. Điều chế PPAL-RS

Bổ sung 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (10,1g) trong triethylamin (6g) vào dung dịch được khuấy chứa **PPAL-RS** trong EtOAc (200mL) và *n*-heptan (1,4L), và tiếp tục khuấy trong khoảng 4-8 giờ. Sau khi chất đồng phân R của chất rắn ít hơn 0,5% thì lọc chất rắn. Hòa tan chất rắn trong EtOAc (4L), rửa bằng nước ($2 \times 100\text{mL}$), nước muối (1L), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và lọc. Loại bỏ dung môi trong môi trường chân không để thu được **PPAL-S** (350g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,42 – 7,40 (m, 2H), 7,24 – 7,22 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 14,1, 9,9 Hz, 1H), 4,90 – 4,84 (m, 1H), 3,94 – 3,88 (m, 1H), 1,27 (dd, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H), 1,15 (dd, J = 6,2, 1,2 Hz, 6H) ppm. ^{13}P NMR (160 MHz, DMSO- d_6) δ = 0,37 ppm.

Ví dụ 23. Điều chế PPAL-R

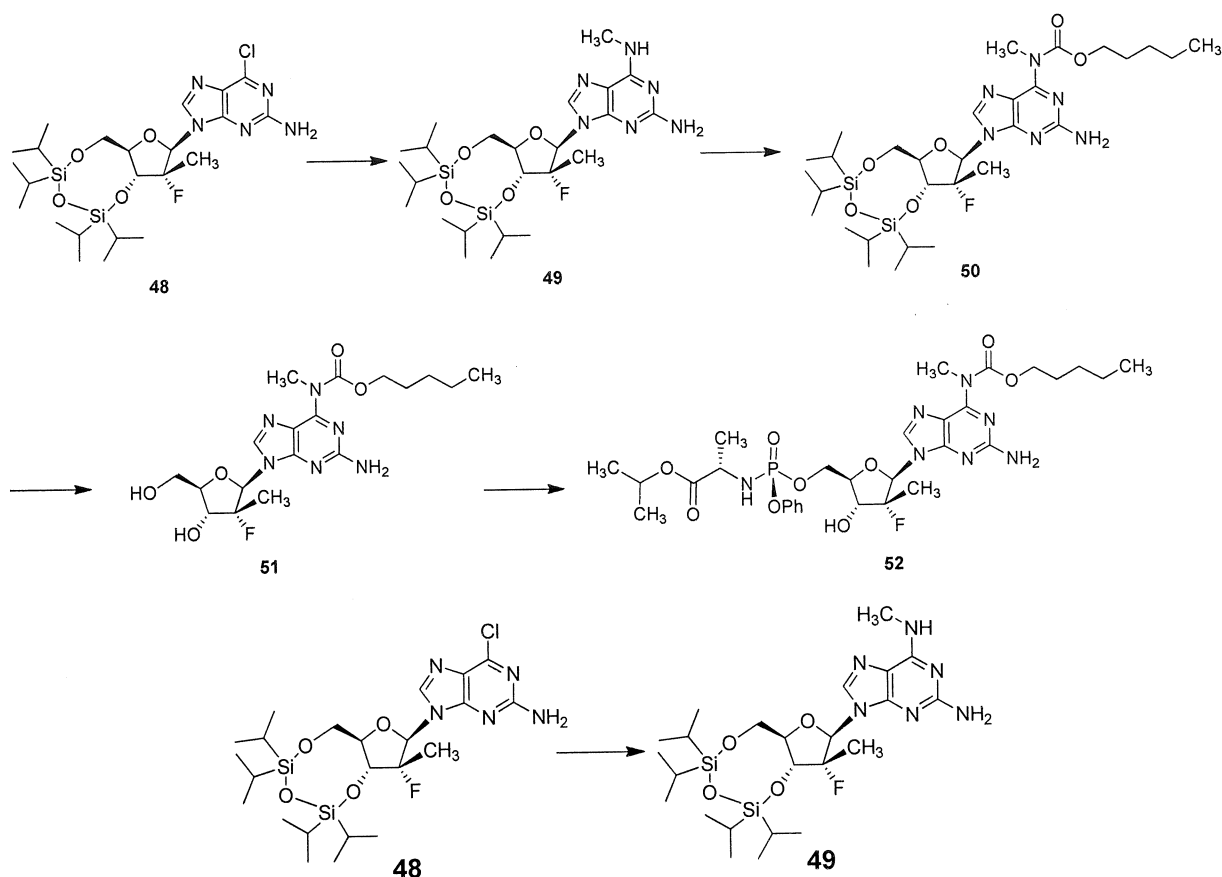


Bổ sung phenyl dicliphosphat (189,6g, 0,90mol) và EtOAc khan (750mL) vào bình ba cổ đáy tròn được lắp khớp với máy khuấy cơ học. Làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ -10°C trong môi trường nitơ. Bổ sung Iso-propyl L-alaninat (118g, 0,90mmol) và triethylamin (100g, 1,1 đương lượng) vào dung dịch nêu trên. Bổ sung hỗn hợp được làm lạnh từ trước (dưới 10°C) của 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (165g, 1 đương lượng) và triethylamin (90,5g, 1 đương lượng) trong EtOAc (300mL) vào hỗn hợp này thông qua phễu bổ sung ở nhiệt độ -5°C và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C trong 1 giờ. Lọc sạch chất kết tủa màu trắng ($\text{TEA}\cdot\text{HCl}$) và rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc trong môi trường áp suất giảm để thu được **PPAL-RS** khoảng 280g (S/R=1/1) dưới dạng chất rắn màu trắng. Nghiền nhỏ **PPAL-RS** (280g) trong 300mL heptan/EtOAc (20:1) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Lọc huyền phù màu trắng và rửa chất rắn bằng hỗn hợp của heptan/EtOAc (20:1). Làm lạnh dịch lọc xuống nhiệt độ 8°C và gom

chất rắn bằng cách lọc. Sản phẩm thô **PPAL-R** (10g) thu được với độ tinh khiết không đối xứng 95%. Tinh chế sản phẩm thô theo bước nêu trên. **PPAL-R** (5g) thu được với độ tinh khiết không đối xứng NLT 98%.

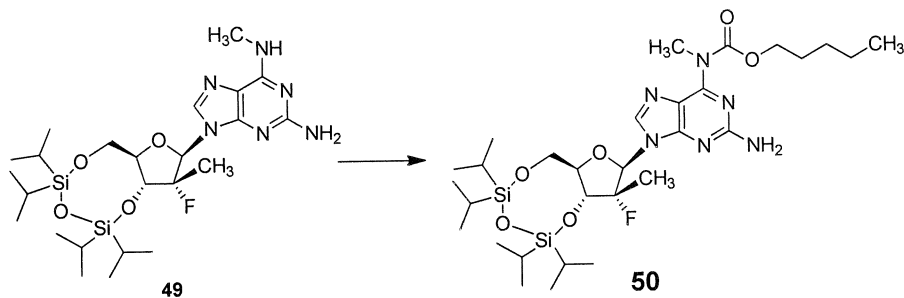
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,43 – 7,39 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 3H), 6,87 (dd, J = 14,1, 9,9 Hz, 1H), 4,89 – 4,85 (m, 1H), 3,95 – 3,90 (m, 1H), 1,27 (dd, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H), 1,14 (dd, J = 6,2, 1,2 Hz, 6H). ^{13}P NMR (160 MHz, DMSO- d_6) δ = 0,35.

Ví dụ 24: Điều chế hợp chất 52.



Bước 1. Điều chế hợp chất 49.

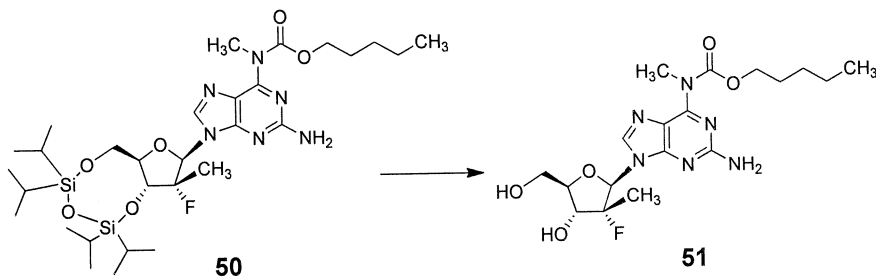
Bổ sung dung dịch trong nước CH_3NH_2 40% (16,2mmol) vào dung dịch chứa 48 (1,81g, 3,23mmol) trong dioxan (18mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp, pha loãng với EtOAc (50mL), rửa bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được chất rắn màu trắng 49 (1,66g, 92%).



Bước 2. Điều chế hợp chất **50**.

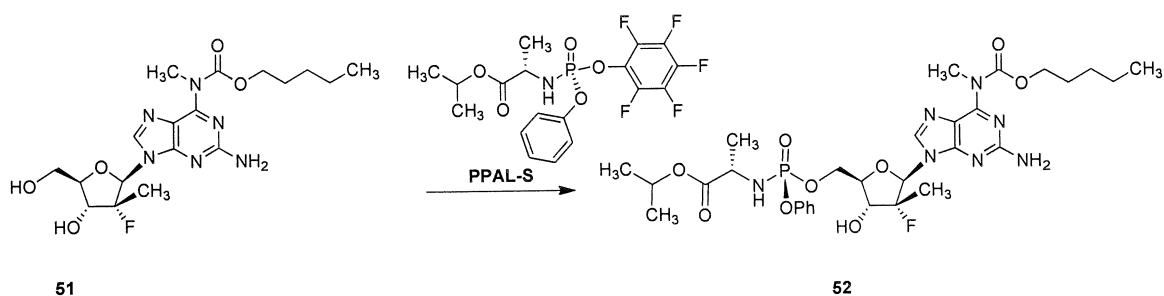
Bổ sung từ từ pentyl cloformat (547mg, 3,63mmol) vào dung dịch chứa **49** (1,34g, 2,42mmol) và 1-metylimidazol (794mg, 9,68mmol) trong DCM (14mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp, và tinh sạch bằng sắc ký cột (PE: EtOAc = 5:1 - 2:1) để thu được **50** (1,01g, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,06-6,10 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,09-4,30 (m, 2H), 3,97-4,09 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,0-1,2 (m, 35H), 0,73-0,76 (t, J = 8,0 Hz, 3H).



Bước 3. Điều chế hợp chất **51**.

Bổ sung Et_3N (2,0mL, 15mmol) và $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (1,21g, 7,5mmol) vào dung dịch chứa **50** (1,00g, 1,5mmol) trong THF (11mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Cô hỗn hợp, và tinh sạch bằng sắc ký cột (MeOH: CH_2Cl_2 = 50:1) để thu được **75** (460mg, 72,2%) dưới dạng bột màu trắng.

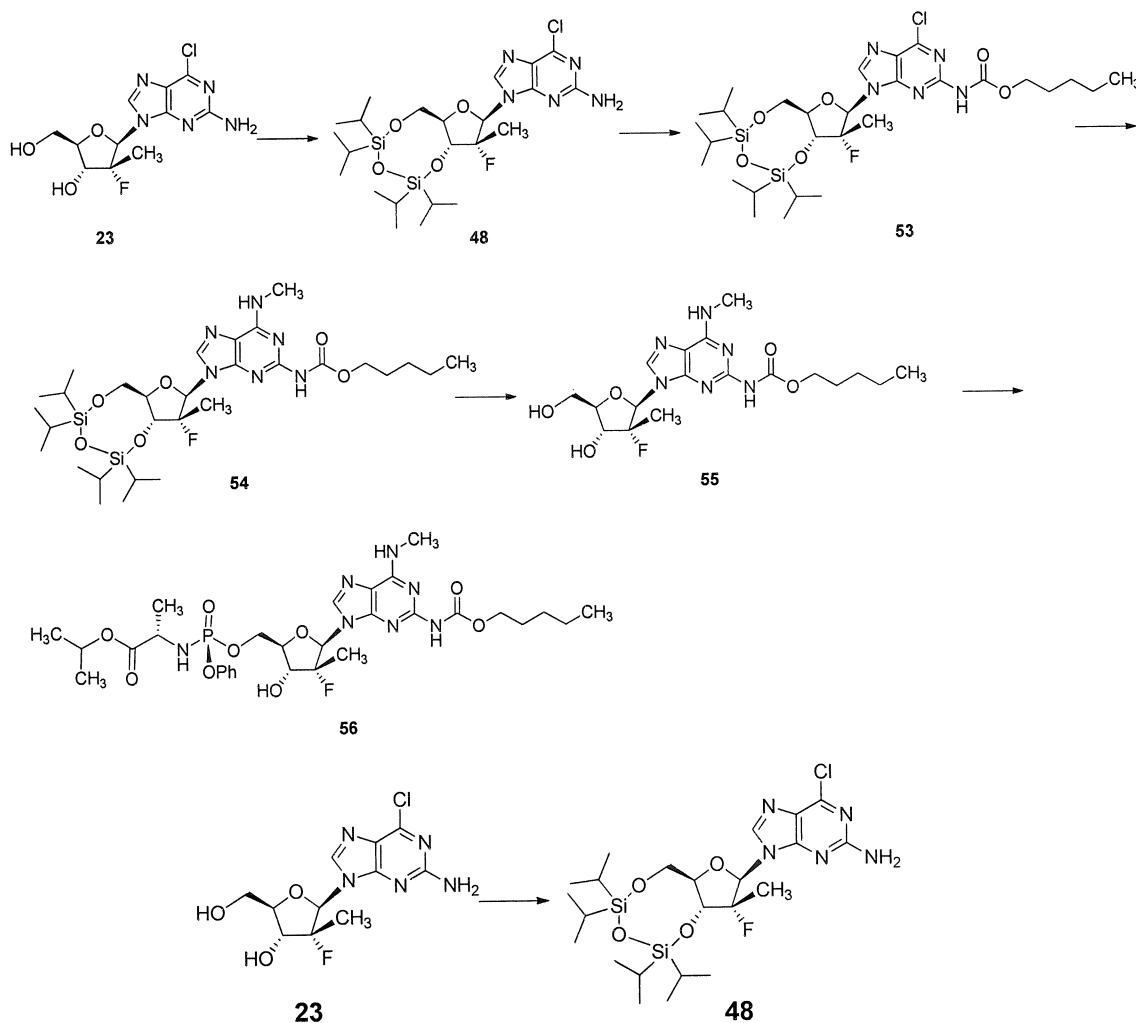


Bước 4. Điều chế hợp chất **52**.

Bổ sung từ từ *t*-BuMgCl (2,27mmol) vào dung dịch chứa **51** (460mg, 1,08mmol) và **PPAL-S** (538mg, 1,19mmol) trong THF khan (9mL) ở nhiệt độ từ 5 đến 10°C trong môi trường N₂. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Làm nguội hỗn hợp bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, chiết bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch trong nước K₂CO₃ 5% và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (CH₂Cl₂: MeOH = 15:1) để thu được **52** (280mg, 37,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

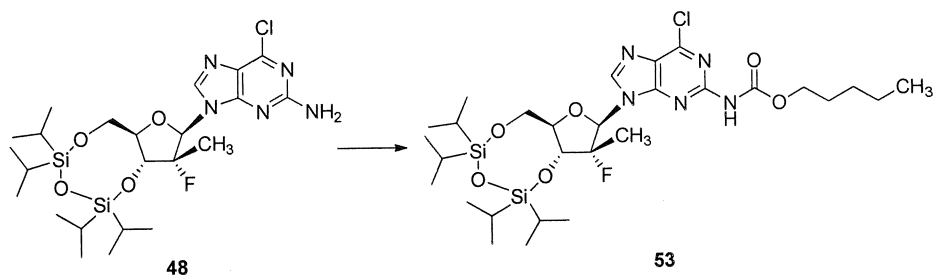
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,12 (s, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 3H), 6,74 (s, 2H), 6,11-6,16 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,99-6,05 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 4,77-4,81 (m, 1H), 4,30-4,41 (m, 3H), 4,03-4,11 (m, 3H), 3,78-3,80 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 1,44-1,51 (m, 2H), 1,00-1,21 (m, 16H), 0,76-0,80 (t, J = 8,0 Hz, 3H). [M+H]⁺ = 696,6.

Ví dụ 25: Điều chế hợp chất **56**.



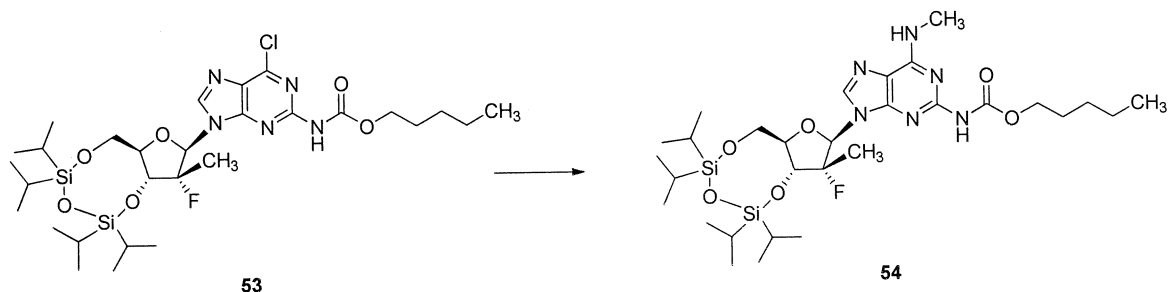
Bước 1. Điều chế hợp chất **48**.

Bổ sung TIPDSCl₂ (1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa **23** (600mg, 1 đương lượng) trong pyridin (30mL) ở nhiệt độ 0°C. Giữ yên dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp bằng nước đá và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng 1M dung dịch HCl trong nước, natri bicacbonat bão hòa trong nước và natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, và cô để thu được phần còn lại ở dạng thô. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký (MeOH: CH₂Cl₂ = 1:50) để thu được **48** (998mg, 94,4%) dưới dạng bột rắn màu trắng.



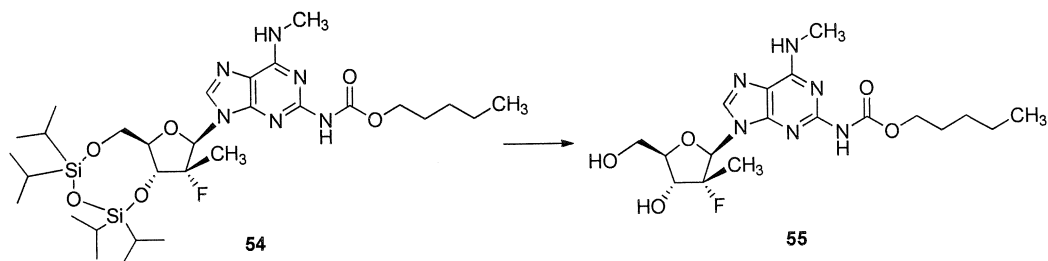
Bước 2. Điều chế hợp chất **53**.

Khuấy hỗn hợp của **48** (800mg, 1 đương lượng), pyridin (3,2mL), DMAP (34,9mg, 0,2 đương lượng) trong DCM (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nhỏ giọt N-amyl cloformat (3,2mL) vào ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Rửa lớp hữu cơ bằng 1M dung dịch HCl trong nước, natri bicacbonat trong nước bão hòa và natri clorua trong nước bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và làm bay hơi trong môi trường chân không. Tinh sạch phần còn lại bằng sắc ký trên silica gel (MeOH: CH₂Cl₂ = 1:50) để thu được **53** (255mg, 26%) dưới dạng bột rắn màu trắng.



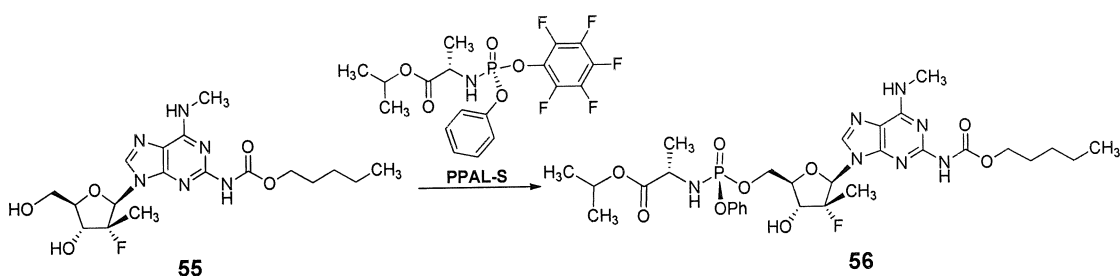
Bước 3. Điều chế hợp chất **54**.

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch trong nước CH₃NH₂ 40% (225,7mg, 5 đương lượng) vào dung dịch chứa **53** (270mg, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10mL). Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô trong môi trường chân không. Sắc ký phần còn lại trên silica gel (metanol: diclometan= 1:40) để thu được **54** (220mg, 81,7%) dưới dạng bột rắn màu trắng.



Bước 4. Điều chế hợp chất **55**.

Bổ sung triethylamin (1011,9mg, 10 đương lượng) và $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (806,05mg, 5 đương lượng) vào dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa **54** (668mg, 1 đương lượng) trong THF (10mL), khuấy hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp và sắc ký trên silica gel ($\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:30$) để thu được **55** (492mg, 84%) dưới dạng bột rắn màu trắng.



Bước 5. Điều chế hợp chất **56**.

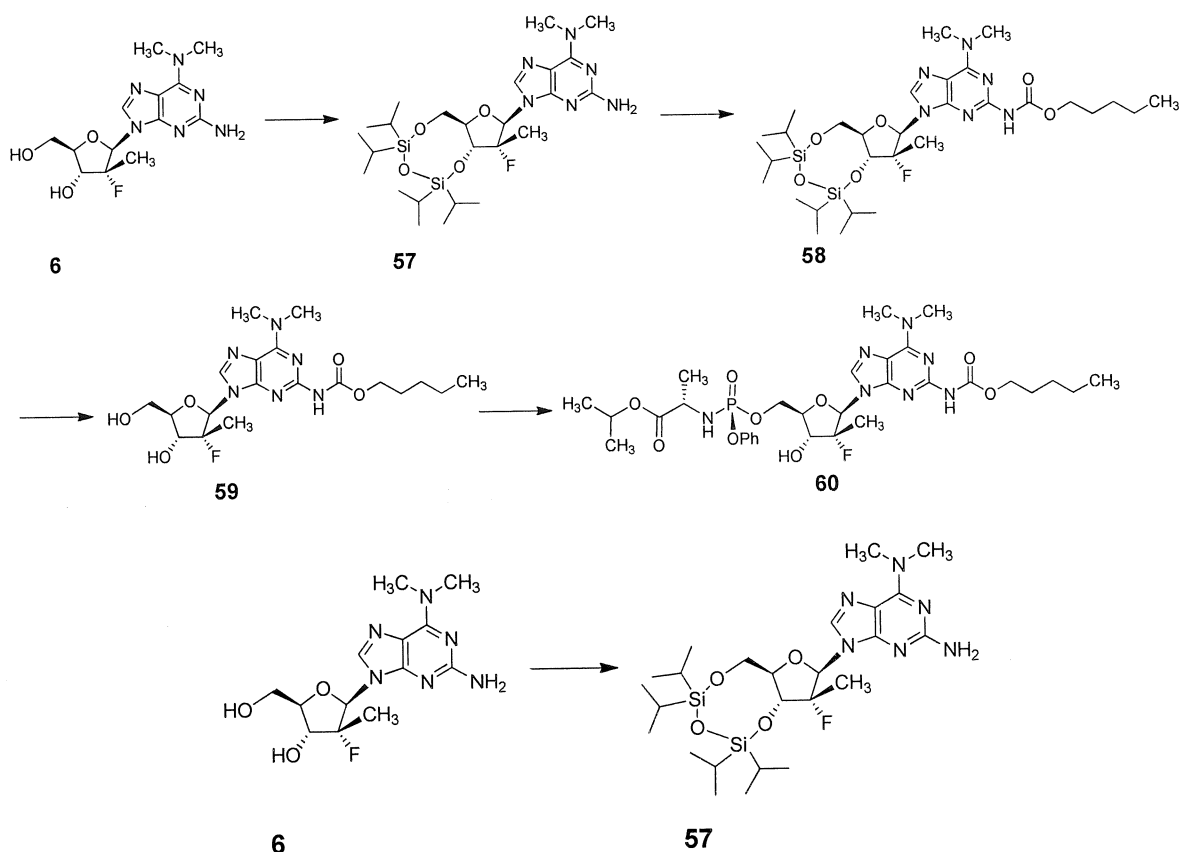
Bổ sung nhỏ giọt *t*-BuMgCl 1,7M trong THF (0,327mL, 2,1 đương lượng) vào hỗn hợp của **55** (113mg, 1 đương lượng) và **PPAL-S** (120mg, 1 đương lượng) trong THF (4mL) ở nhiệt độ -10°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó làm nguội bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl trong nước. Chiết pha nước bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô và cô để thu được phần còn lại ở dạng thô. Đưa phần còn lại này vào sắc ký nhanh để thu được **56** (126mg, 68,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,00 (s, 1H), 7,10-7,45 (m, 5H), 6,15-6,20 (d, $J = 20,0$ Hz, 1H), 5,00-5,25 (s, 1H), 4,80-4,86 (m, 1H), 4,45-4,70 (m, 2H), 4,12-4,19 (m, 3H),

3,80-3,85 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,60-1,75 (m, 2H), 1,10-1,40 (m, 16H), 0,76-0,80(t, J= 8,0 Hz, 3H).

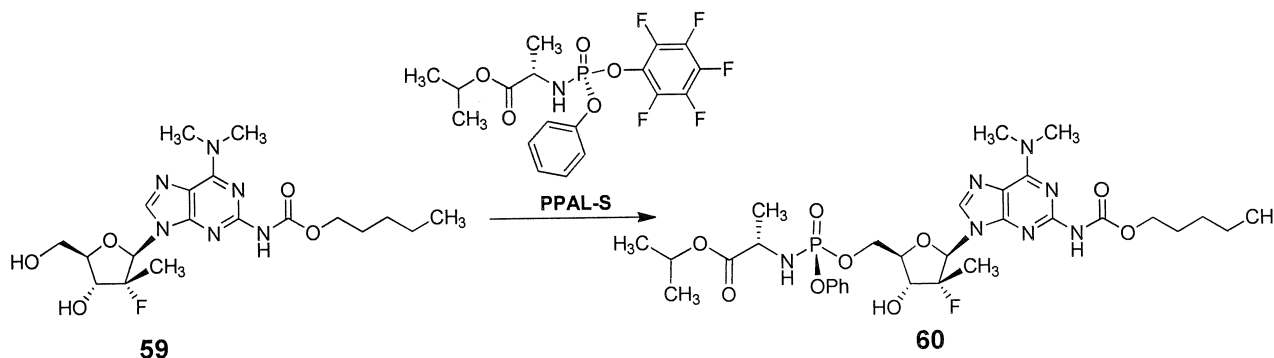
^{31}P NMR (160 MHz, DMSO) δ 3,57. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 696,5$.

Ví dụ 26: Điều chế hợp chất 60.



Bước 1. Điều chế hợp chất 57.

Bổ sung tuần tự imidazol (16,6g), TIPDS Cl_2 (28,9g, 1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 6 (20g, 1 đương lượng) trong CH_3CN (100mL) ở nhiệt độ $5\pm 5^\circ\text{C}$. Giữ yên dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp bằng nước đá và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, natri bicarbonat trong nước bão hòa và natri clorua trong nước bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô để thu được phần còn lại ở dạng thô (32g).



Bước 4. Điều chế hợp chất **60**.

Bổ sung nhỏ giọt *t*-BuMgCl 1,7M trong THF (5,6mL, 2,1 đương lượng) vào hỗn hợp của **59** (2g, 1 đương lượng) và **PPAL-S** (2,3g, 1,1 đương lượng) trong THF (40mL) ở nhiệt độ -5°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -20±5°C trong 1 giờ, và sau đó làm nguội bằng dung dịch bão hòa NH₄Cl trong nước. Chiết pha nước bằng EtOAc và rửa pha hữu cơ bằng nước muối, làm khô và cô để thu được phần còn lại ở dạng thô. Đưa phần còn lại này vào sắc ký nhanh để thu được **60** (1,5g, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,9 (s, 1H), 7,1~7,2 (m, 5H), 6,2 (d, J = 20 Hz, 1H), 5,1 (br, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,45 (br, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,26 (m, 4H), 1,20 (m, 6H), 1,14 (m, 6H), 0,93 (m, 3 H). [M+H]⁺ = 710,5.

Dữ liệu sinh học

Ví dụ 27. Phương pháp thử nghiệm và dữ liệu sinh học bổ sung

Tế bào Huh-7 luc/neo ET mang replicon báo cáo discistronic HCV genotyp 1b luciferaza được dàn trên đĩa ở 7,5 x 10³ tế bào/ml trong hai đĩa có 96 lỗ giống hệt để xác định song song hiệu quả kháng virus (EC₅₀) và tính gây độc tế bào (TC₅₀). Các đĩa được nuôi cấy trong 24 giờ trước khi bổ sung các hợp chất. Sáu phần pha loãng theo dãy với hệ số pha loãng là 10^{1/2} lần của vật phẩm thử nghiệm (nồng độ thử nghiệm cao bằng 100,0μM hoặc nồng độ thử nghiệm cao bằng 1,0μM) và interferon-alpha2b người (thử nghiệm cao 10,0U/ml) được chuẩn bị trong môi trường nuôi cấy tế bào và được bổ sung vào các tế bào được nuôi cấy trong ba lỗ giống hệt cho từng phần pha loãng. Sáu lỗ

trong đĩa thử nghiệm chỉ nhận một mình môi trường để làm đối chứng không được điều trị. Sau 72 giờ nuôi cấy khi có mặt hợp chất, một trong các đĩa được sử dụng để xác định tính gây độc tế bào bằng cách nhuộm với XTT và đĩa còn lại được sử dụng để xác định hiệu quả kháng virus bằng cách xác định hoạt tính của gen báo cáo luciferaza. Dữ liệu về tính gây độc tế bào và hiệu quả được thu thập và nhập vào sổ làm việc Excel thiết lập theo yêu cầu để xác định giá trị TC_{50} và EC_{50} . Dữ liệu về các hợp chất có công thức I-VII được minh họa trong bảng 7 dưới đây. Ngoài ra, Fig.2 minh họa đường cong ức chế sự sao chép HCV đối với Hợp chất 5-2 và Sofosbuvir. Như có thể được thấy trên Fig.2, hợp chất 5-2 có $EC_{50} = 4nM$, trong khi Sofosbuvir có $EC_{50} = 53nM$. Trục y là phần trăm kiểm soát virus và trục x là nồng độ của thuốc tính theo μM . Fig.3 minh họa đường cong ức chế sự sao chép HCV đối với hợp chất 25 và Sofosbuvir. Hợp chất 25 có $EC_{50} = 4nM$ và Sofosbuvir có $EC_{50} = 53nM$. Trục y là phần trăm kiểm soát virus và trục x là nồng độ của thuốc tính theo μM . Fig.4 minh họa so sánh thử nghiệm nội bộ về hoạt tính kháng HCV đối với các hợp chất 5-2, 25, 27 và Sofosbuvir. Trục y là phần trăm kiểm soát virus và trục x là nồng độ của thuốc tính theo μM .

Các genotyp HCV thu được từ bệnh nhân khác nhau chứa biến thể loại đại và biến thể kết hợp kháng được sử dụng để xác định độ nhạy sao chép tương đối của chúng với các hợp chất thử nghiệm. Vec-tơ thử nghiệm kháng replicon (RTV) chứa vùng bộ gen NS5B được chuẩn bị bằng cách sử dụng ARN virus được phân lập từ huyết tương của bệnh nhân HCV. Mỗi vùng NS5B được khuếch đại bằng phản ứng chuỗi polymeraza phiên mã ngược và được tách dòng vào HCV replicon RTV mà sau đó được truyền bằng điện di vào tế bào Huh-7. Sau khi ủ khi không có và có các hợp chất thử nghiệm đã pha loãng theo dãy trong từ 72 đến 96 giờ, mức sao chép virus được đo bằng hoạt tính luciferaza và nồng độ ức chế 50% (giá trị IC_{50}) được xác định.

Bảng 2 báo cáo giá trị IC_{50} và IC_{95} đối với hợp chất 25, 27, 5-2 và Sofosbuvir kháng các thể phân lập lâm sàng khác nhau chứa biến thể loại đại và biến thể kết hợp kháng.

Tất cả các hợp chất kháng sự sao chép HCV hữu hiệu hơn một cách đáng kể so với sofosbuvir và cả hợp chất 25, 27 hoặc 5-2 đều không cho thấy bằng chứng bất kỳ về sự kháng chéo với đột biến L159F, L159F và S282T, và C316N.

Bảng 2: Hoạt tính kháng virus của các hợp chất thử nghiệm trong genotyp HCV thu được từ bệnh nhân

HCV	NS5B	Thử nghiệm	Giá trị IC ₅₀	Giá trị IC ₉₅	Thay đổi gấp số lần IC ₅₀	Thay đổi gấp số lần IC ₉₅
Genotyp	Đột biến	Hợp chất	(nM)	(nM)	Từ Sofosbuvir	Từ Sofosbuvir
1a	không	sofosbuvir	62,7	507,7		
		25	4,4	31,3	14,2	16,2
		27	4,2	26,4	15,0	19,3
		5-2	10,5	60,8	6,0	8,4
1b	không	sofosbuvir	86,0	642,2	1,0	
		25	5,9	32,0	1,0	20,0
		27	5,0	28,9	0,9	22,2
		5-2	10,6	72,4	0,8	8,9
2a	không	sofosbuvir	22,5	195,1		
		25	2,7	22,2	8,4	8,8
		27	2,9	16,2	7,9	12,0
		5-2	6,2	45,4	3,6	4,3
2b	không	sofosbuvir	44,8	295,3		
		25	3,0	14,9	15,2	19,9
		27	3,1	14,7	14,4	20,1
		5-2	6,3	32,5	7,1	9,1
3a-1	không	sofosbuvir	125,9	689,8		
		25	5,1	27,8	24,5	24,8
		27	4,4	25,4	28,4	27,2
		5-2	11,8	59,3	10,7	11,6
3a-2	không	sofosbuvir	123,5	808,1		
		25	4,7	24,2	26,3	33,4
		27	4,5	23,3	27,5	34,6

		5-2	10,4	56,5	11,9	14,3
4a	không g	sofosbu vir	74,9	681,4		
		25	4,6	33,0	16,2	20,7
		27	3,6	38,1	20,7	17,9
		5-2	9,9	74,4	7,5	9,2
4d	không g	sofosbu vir	93,7	1019,7		
		25	5,9	44,2	16,0	23,1
		27	5,6	38,4	16,7	26,6
		5-2	14,0	79,9	6,7	12,8
1a	L159 F	sofosbu vir	114,7	1067,5		
		25	5,2	40,4	22,0	26,4
		27	5,1	36,2	22,3	29,5
		5-2	13,0	95,3	8,8	11,2
1a	L159 F và S282 T	sofosbu vir	1619,9	16950, 9		
		25	17,2	158,5	94,0	107,0
		27	14,9	141,6	108,4	119,7
		5-2	38,7	313,5	41,9	54,1
1b	C316 N	sofosbu vir	73,9	472,8		
		25	3,2	18,1	23,1	26,2
		27	3,1	16,5	23,5	28,7
		5-2	7,7	42,7	9,6	11,1

Thử nghiệm chuyển nhiễm tạm thời được thực hiện để xác định độ nhạy của thể đột biến S282T loại đại của HCV với các hợp chất thử nghiệm. Các tế bào Huh-7 được điện di khi có mặt ARN được phiên mã từ plasmit loại đại hoặc S282T HCV replicon từ gen khởi đầu T7. Các tế bào đã chuyển nhiễm được nuôi cấy vào đĩa có 96 lỗ ở $7,5 \times 10^3$ tế bào/lỗ trong môi trường Eagle đã cải biến Dulbecco. Sau 24 giờ ủ, môi trường được loại bỏ và thay thế bằng môi trường mới không chứa hoặc chứa các nồng độ khác nhau của các hợp chất thử nghiệm. Sau khi ủ trong 96 giờ nữa, hoạt tính kháng HCV được đo bằng điểm cuối luciferaza bằng bộ kit gen báo cáo phát quang Britelite™ Plus

(Perkin Elmer, Shelton, CT). Hai đĩa giống hệt được xử lý và được ủ để đánh giá song song về độc tính tế bào bằng cách nhuộm với thuốc nhuộm tetrazolium XTT.

Bảng 3 báo cáo các giá trị IC_{50} và IC_{95} đối với các hợp chất 25, 27, 5-2 và Sofosbuvir kháng replicon HCV loại đại và S282T.

Tất cả các hợp chất kháng sự sao chép HCV hữu hiệu hơn một cách đáng kể so với sofosbuvir và cả hợp chất 25, 27, và 5-2 đều không cho thấy bằng chứng bất kỳ về sự kháng chéo đối với biến thể S282T.

Bảng 3: Hoạt tính kháng virus của các hợp chất thử nghiệm trong thử nghiệm nhiễm tạm thời HCV

Hợp chất	Đột biến NS5B	Giá trị IC_{50} (nM)	Giá trị IC_{95} (nM)	Thay đổi gấp số lần IC_{50} từ Sofosbuvir	Thay đổi gấp số lần IC_{95} từ Sofosbuvir
5-2	Không S282T	1,4 2,8	9,98 20,6	26 99,3	22,2 > 48,5
25	Không S282T	< 1 < 1	2,7 9,4	> 36,4 > 278	80,7 > 106,4
27	Không S282T	< 1 < 1	4,1 11,8	> 36,4 > 278	53,2 > 84,7
Sofosbuvir	Không S282T	36,4 278	218 >1000		

Độ ổn định của các hợp chất được chọn lọc trong máu người tổng thể mới và trong phần S9 của gan người được xác định trong các phần ủ chứa 10 μ M hợp chất thử nghiệm. Sau khi ủ trong 0, 30, 60 phút, và lên đến 120 phút, các phần phân ước được loại bỏ và được chiết ngay bằng 3 thể tích của metanol lạnh như đá/axetonitril (1:1, thể tích/thể tích). Các chất chiết được ly tâm và các phần dịch nổi trên bề mặt được phân tích bằng LC-MS/MS đối với các nồng độ của hợp chất thử nghiệm không thay đổi và các chất chuyển hóa có thể có.

Fig. 5 minh họa độ ổn định ưu việt của hợp chất 5-2 và tất cả các dẫn xuất 2-amino trong máu người.

Thứ vị là, Fig.6 minh họa chu trình thời gian khử alkyl *in vitro* của 2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N²-metyl-N⁶-metyl-2,6-diaminopurin nucleosit phosphoramidat thành 2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-N⁶-metyl-2,6-diaminopurin nucleosit phosphoramidat với phần S9 của gan người. Ngoài ra, ngoài mong đợi, tốc độ phân tách mở rộng nhanh hơn, và lớn hơn của gốc carbamat bằng phần S9 của gan người được quan sát để so sánh với hợp chất 5-2 và các dẫn xuất 2-amino khác của nó (Fig. 7).

Ví dụ 28. Thử nghiệm HCV (gt1b) NS5B Polymeraza

Mức độ ức chế HCV (gt1b) NS5B polymeraza được xác định ba lần bằng cách đo mức polyme hóa *de novo* trong hỗn hợp phản ứng chứa các phần pha loãng theo dãy của TA, thể bổ sung ARN được phiên mã *in vitro* cho vùng 3'UTR vạch HCV (-), polymeraza, ribonucleotit được đánh dấu phóng xạ, 250 μ M rNTP không cạnh tranh, và 1 μ M rNTP cạnh tranh. Nồng độ TA tạo ra mức ức chế 50% (IC₅₀) được xác định từ đường cong ức chế thu được.

Ví dụ 29. Thử nghiệm tế bào nguyên bản tủy xương người

Các tế bào nguyên bản tủy xương người mới (Invitrogen) được tạo huyền phù trong môi trường nuôi cấy đặc hiệu BFU-E hoặc GM-CSF được bổ sung, ở 10⁵ tế bào/lỗ, vào ba phần pha loãng theo dãy giống hệt của TA trong đĩa có 6 lỗ. Sau 14 ngày ủ, số cụm được sử dụng để xác định giá trị CC₅₀. Các cụm BFU-E được xác nhận bằng cách sử dụng kỹ thuật benzydene.

Các hợp chất 25, 27 và 5-2 không cho thấy tính gây độc tế bào kháng tế bào mầm tủy xương *in vitro*.

Ví dụ 30. Thử nghiệm tế bào cơ tim iPS

Các tế bào cơ tim iPS (Cellular Dynamics) được nuôi cấy trong các đĩa dung tích microlit ở 1,5 x 10⁴ tế bào/lỗ. Sau 48 giờ ủ, các tế bào được rửa và môi trường duy trì

chứa TA được pha loãng theo dãy được bổ sung ba lần. Sau khi ủ trong 3 ngày nữa, mức sống sót của tế bào được đo bằng cách nhuộm với XTT và giá trị CC_{50} được tính.

Các hợp chất 25, 27 và 5-2 không cho thấy tính gây độc tế bào kháng các tế bào cơ tim iPS in vitro.

Ví dụ 31. Thử nghiệm ADN Polymeraza người

Mức độ ức chế ADN Polymeraza α , β và γ người (CHIMERx) được xác định ba lần trong hỗn hợp phản ứng của TA đã được pha loãng theo dãy, 0,05mM dCTP, dTTP, và dATP, 10 μ Ci [32 P]- α -dGTP (800 Ci/mmol), 20 μ g ADN tuyến ức bê đã hoạt hóa và các chất phản ứng bổ sung đặc hiệu đối với từng polymeraza. Sau 30 phút ủ, mức kết hợp của [α - 32 P]-GTP được đo và các đường cong ủ thu được được sử dụng để tính giá trị IC_{50} .

Triphosphat, β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-guanin triphosphat, cũng như chất tương tự triphosphat của các hợp chất 25, 27 và 5-2 không ức chế ADN Polymeraza α , β hoặc γ người.

Ví dụ 32. Nuôi cấy đồng thời tế bào gan người

Tính gây độc tế bào và độ khỏe của tế bào gan được đánh giá ba lần bằng cách đo hàm lượng rò ALT, sản sinh urê, tiết albumin và hàm lượng ATP tế bào trong các môi trường nuôi cấy đồng thời tế bào gan người được tạo vi mẫu (HepatoPac®, Hepregen Corporation) được tạo ra bằng cách nuôi cấy tế bào gan người nữ được bảo quản cryo (một chất cho) và nguyên bào sợi chuột nhất 3T3 J2 trong các đĩa vi chuẩn theo quy trình được thiết lập bởi Hepregen. Môi trường nuôi cấy được thay thế bằng môi trường mới chứa TA, vật phẩm thử nghiệm, (0, 1, 10 hoặc 30 μ M) mỗi 2 hoặc 3 ngày cho đến ngày 16. Môi trường nuôi cấy đã sử dụng được thử nghiệm về hàm lượng ALT và urê vào ngày 2, 5, 7, 9, 12, 16 và 21 và hàm lượng albumin vào ngày 2, 5, 7 và 9. Nồng độ ATP tế bào được đo vào ngày 9 và 21. Tín hiệu ATP trong môi trường nuôi cấy đối chứng chỉ có tế bào cơ chất (nguyên bào sợi 3T3 chuột) được trừ từ tín hiệu

trong môi trường nuôi cấy đồng thời HepatoPac ở người để thu được các tác dụng đặc hiệu tế bào gan. Xem, bảng 4, 5 và 6 dưới đây.

Hợp chất 5-2 ở các nồng độ lên đến 30 μ M, cho thấy không có tín hiệu về tính gây độc tế bào như được đo bằng hàm lượng rò ALT, tiết albumin, sản sinh urê và hàm lượng ATP tế bào khi được ủ lên đến 12 ngày với tế bào gan người được đồng nuôi cấy đã tạo vi mẫu. Các chỉ định nhỏ về tính gây độc tế bào được phát hiện bởi tiếp xúc kéo dài (lên đến 21 ngày nuôi cấy) ít hơn đáng kể so với các chỉ định được quan sát với sofosbuvir. Xem, bảng 4, 5 và 6 dưới đây.

INX-189 gây độc tế bào ở mức độ cao với tế bào gan người được nuôi cấy đồng thời, thể hiện sự bài tiết albumin giảm sớm vào ngày 2 và tính gây độc tế bào bằng tất cả các số đo. Sofosbuvir cho thấy tính gây độc tế bào lớn hơn so với AT-511 trong cùng điều kiện.

Bảng 4. Tác dụng của vật phẩm thử nghiệm đối với nồng độ ATP trong tế bào

Vật phẩm thử nghiệm	Nồng độ ức chế 50% (IC ₅₀) - μ M	
	Ngày 9	Ngày 21
Cmpd 5-2	>30	12,8
Sofosbuvir	8,6	2,3
INX-189	8,1	0,1

Bảng 5. Tác dụng của vật phẩm thử nghiệm đối với sự bài tiết albumin

Vật phẩm thử nghiệm	Nồng độ ức chế 50% (IC ₅₀) - μ M			
	Ngày 2	Ngày 5	Ngày 7	Ngày 9
Cmpd 5-2	>30	>30	>30	>30
Sofosbuvir	>30	19,5	10,9	9,3
INX-189	13,6	3,1	3,2	2,4

Bảng 6. Tác dụng của vật phẩm thử nghiệm đến sự bài tiết albumin

Vật phẩm thử nghiệm	Nồng độ ức chế 50% (IC ₅₀) - μ M						
	Ngày 2	Ngày 5	Ngày 7	Ngày 9	Ngày 12	Ngày 16	Ngày 21
Cmpd 5-2	>30	>30	>30	>30	>30	24,2	14,5
Sofosbuvir	>30	>30	>30	12,1	6,8	2,7	2,3
INX-189	>30	4,2	1,8	1,8	1,3	<<1	<<1

Ví dụ 33. Nghiên cứu chuyển hóa

Quá trình chuyển hóa các hợp chất 25, 27 và 5-2, ở nồng độ bằng 10 μ M, được nghiên cứu trong môi trường sơ cấp mới ở tế bào gan người, chó và chuột nhắt. Các tế bào gan đã được dãn trên đĩa có nguồn gốc từ người (XenoTech, giống trộn, được gom từ 10 đối tượng cho), chó đực Beagle (BioreclamationIVT), và chuột nhắt đực ICR/CD-1 (BioreclamationIVT, 8 đối tượng cho) trong đĩa có 6 lỗ bằng kỹ thuật phủ chông matrigel được ủ trong nhóm đơn với 10 μ M TA. Sau 2, 4, 6, 8 hoặc 24 giờ, hàm lượng các tiền chất thuốc nucleotit nội bào và các chất chuyển hóa có thể có của chúng (các tiền chất thuốc, monophosphat, triphosphat và nucleosit) được định lượng bằng LC-MS/MS. Các nồng độ thấp hơn cận dưới định lượng (1,5pmol/10⁶ tế bào đối với các tiền chất thuốc, monophosphat và nucleosit và 12pmol/10⁶ tế bào đối với triphosphat) được ngoại suy từ đường cong chuẩn.

Hợp chất β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-guanin triphosphat là chất chuyển hóa nổi bật của các hợp chất 25, 27 và 5-2 được quan sát trong tế bào gan người được nuôi cấy và là chất ức chế có hoạt lực của HCV (gt1b) NS5B polymeraza, với IC₅₀ bằng 0,15 μ M.

Fig. 8 thể hiện các chất chuyển hóa nổi bật của hợp chất 25 trong tế bào gan người.

Fig. 9 thể hiện các chất chuyển hóa nổi bật của hợp chất 27 trong tế bào gan người.

Fig. 10 thể hiện các chất chuyển hóa nổi bật của hợp chất 5-2 trong tế bào gan người.

Fig. 11 minh họa con đường hoạt hóa đối với các hợp chất 25, 27 và 5-2. Như có thể được thấy, các hợp chất 25, 27 và 5-2 được chuyển hóa thành các chất tương tự monophosphat tương ứng của chúng mà sau đó được chuyển hóa thành chất tương tự MP chung; β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-guanin monophosphat (Hợp chất 61).

Monophosphat sau đó được phosphoryl hóa từng bước thành triphosphat có hoạt tính: β -D-2'-deoxy-2'- α -flo-2'- β -metyl-guanin triphosphat (Hợp chất 62).

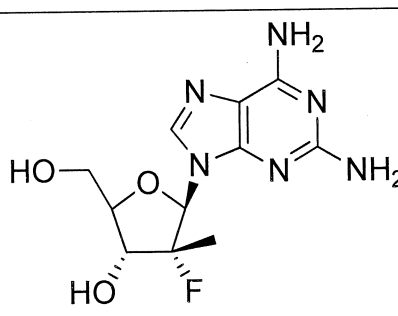
Ví dụ 34. Đối chứng

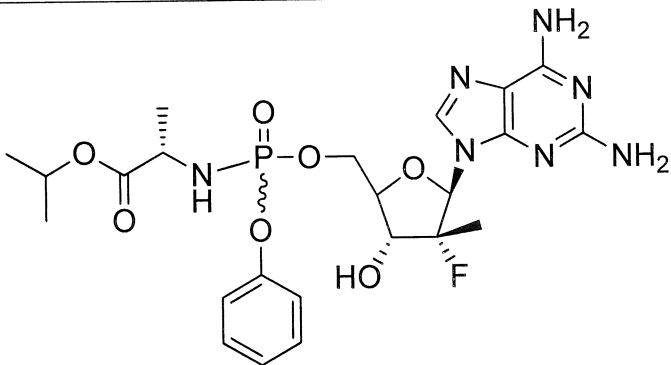
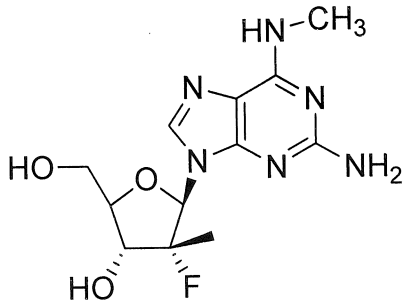
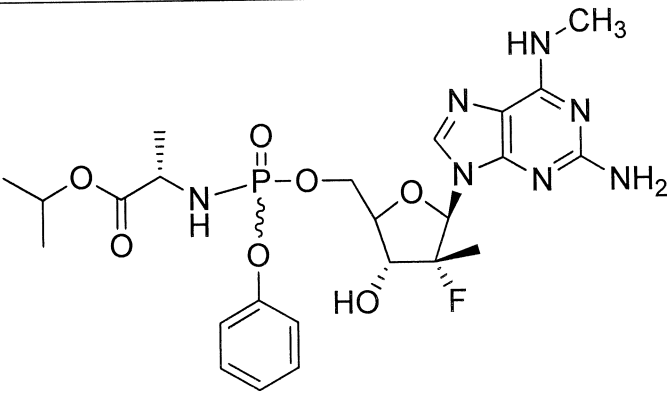
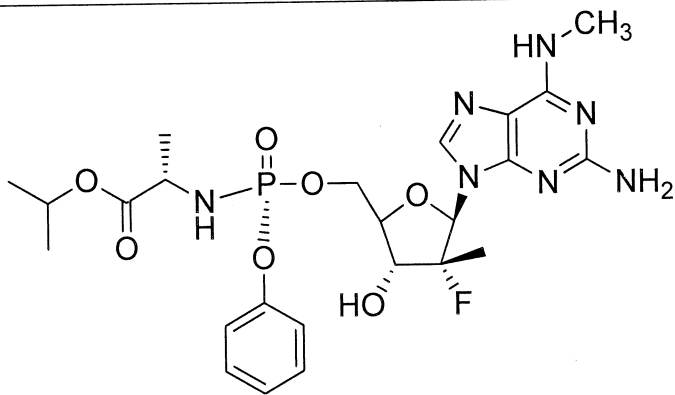
INX-189 (INX-08189/BMS-986094) và sofosbuvir được sử dụng làm đối chứng trong các Ví dụ trên đây.

Hai tiền chất thuốc nucleotit có hoạt lực nhất, hợp chất 25 và 27, cho thấy tính chọn lọc ưu việt, với giá trị CC_{50} lớn hơn $100\mu M$ ở tế bào Huh-7, tế bào mầm tủy xương người và tế bào cơ tim người. Không quan sát thấy có sự ức chế ADN polymeraza α , β hoặc γ người, không thấy có hoạt tính kháng các virus ARN hoặc ADN khác, và không có độc tính ở tất cả các dòng tế bào chủ ở nồng độ lên đến $100\mu M$.

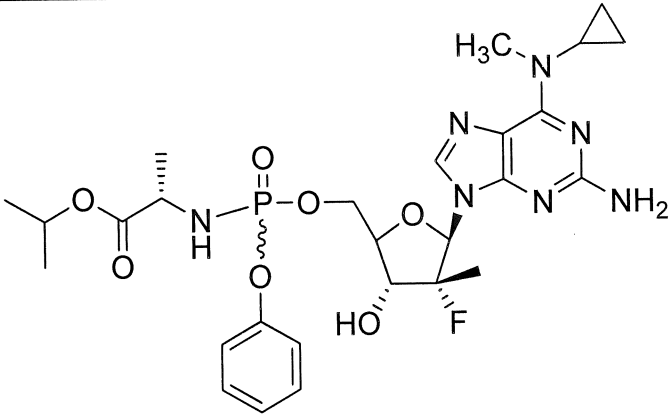
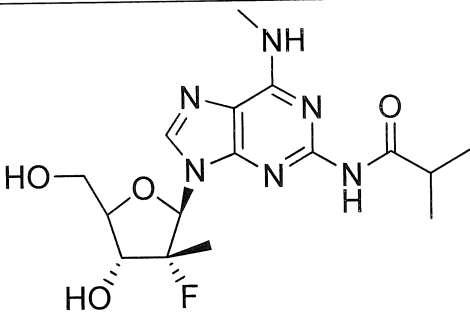
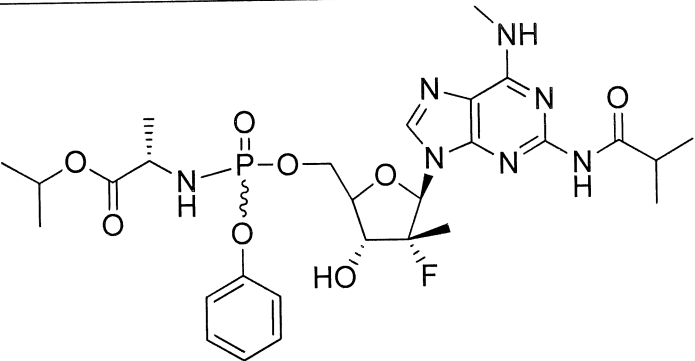
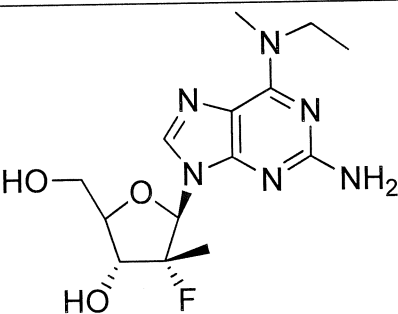
Bảng 7 là bảng minh họa các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm replicon HCV cùng với các kết quả EC_{50}/EC_{95} (μM) và CC_{50} (μM).

Bảng 7. Kết quả thử nghiệm replicon đối với các hợp chất được thử nghiệm

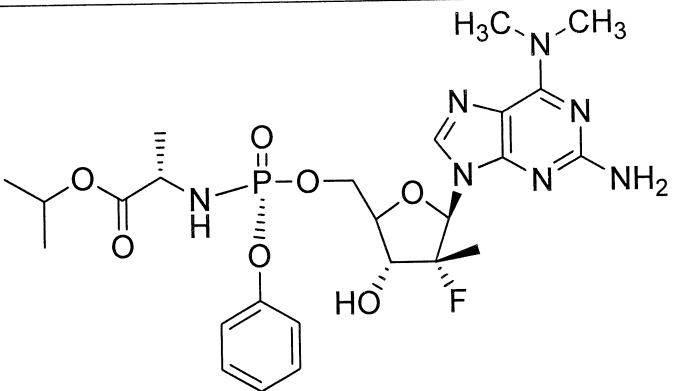
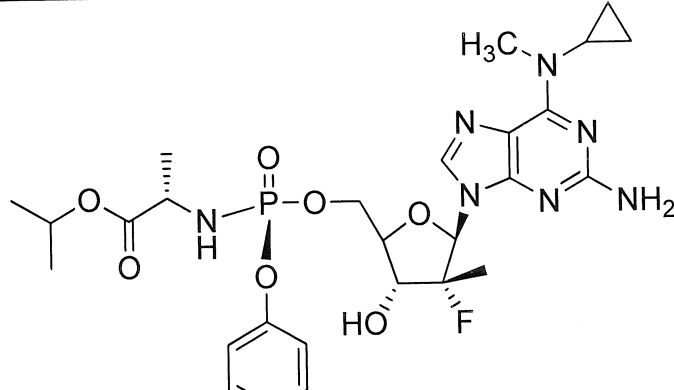
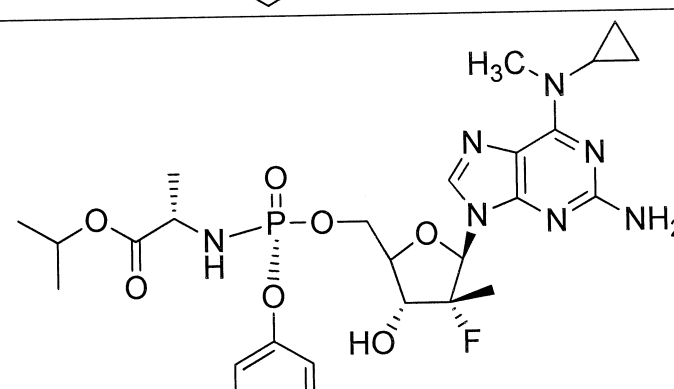
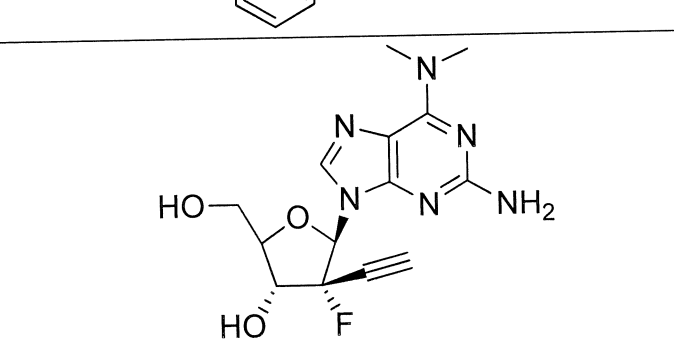
Hợp chất số	Công thức cấu tạo	HCV Replicon EC_{50}/EC_{95} (μM)	HCV Replicon CC_{50} (μM)	Tăng hoạt tính gấp số lần so với nucleoside gốc
		6,7	>100	

		2,1/9,04	>100	3
4		15,7	>100	
5		0,026/0,12 4	>100	> 600
5-1		0,0551/0,2 82	>100	>280

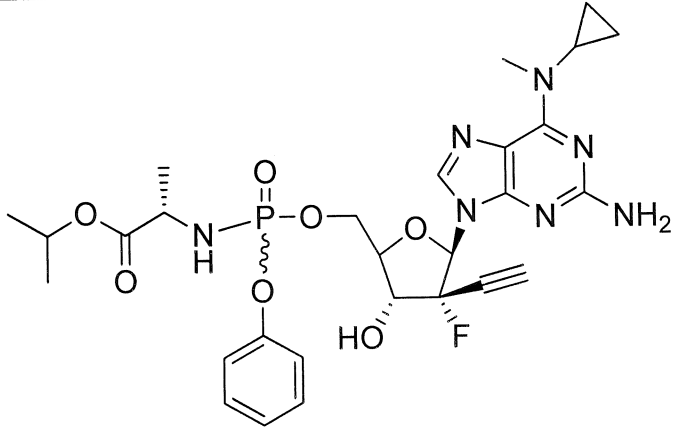
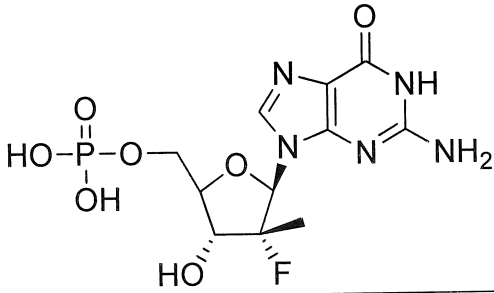
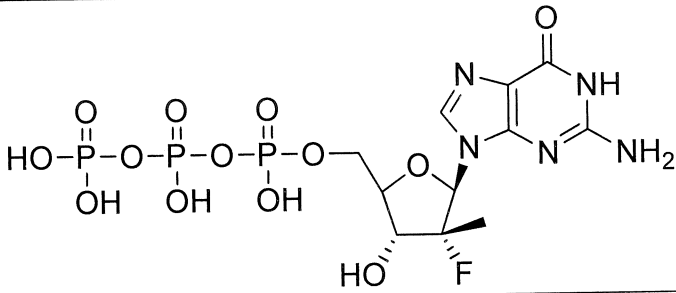
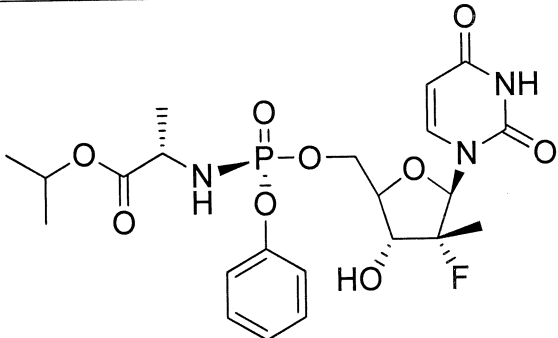
5-2		0,004/0,02 8	>100	>3,900
6		10,7	>100	
7		0,0121/0,0 71	>100	>890
8		5,56	>100	

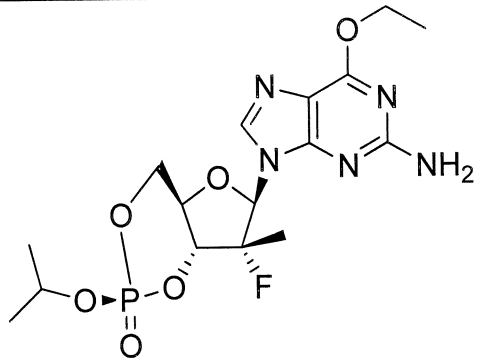
9		0,0091/0,054	>100	>600
15		>100	>100	
16		0,576/3,69	>100	
17		11,5/65,4	>100	

18		0,048/0,21 9	90,0	
19		7,47	>100	
20		0,073/0,31 5	>100	
25		0,004/0,01 9	>100	>2,600

26		0,0351/0,057	>100	
27		0,005/0,025	>100	>1,100
28		0,014/0,076	>100	
41		0,508/25,1	21,8	

42		4,18/20,4	>100	
43		6,43/24,7	21,6	
45		0,16/0,876	0,68	
46		0,224/0,96 1	>100	

47		0,338/1,72	1,68	
61				
62				
	 Sofosbuvir	0,052/0,31 0	>100	

	 PSI-352938	0,045/0,25 9	>100	
--	---	-----------------	------	--

Nucleotit purin được thế N⁶ được cải biến ở vị trí 2 được thế β -D-2'-D-2'- α -flo-2'- β -C được mô tả ở đây cho thấy hoạt tính đáng kể kháng virus HCV. Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm về hoạt tính tương ứng theo mong muốn bằng cách sử dụng các thử nghiệm đã được biết rõ và thông thường được tìm thấy trong tài liệu.

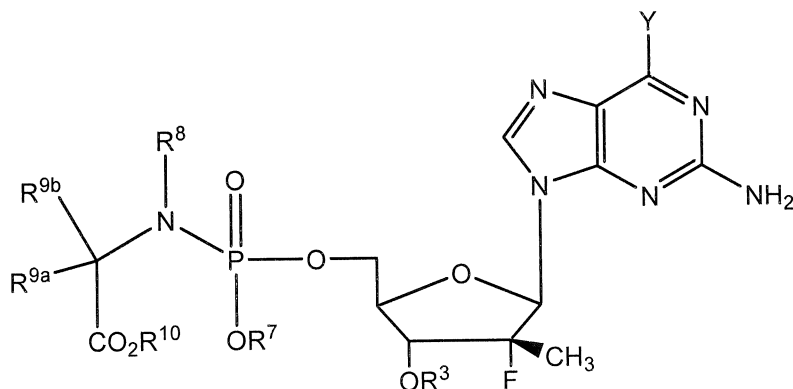
Ví dụ, hoạt tính kháng HCV và tính gây độc tế bào của các hợp chất có thể được đo trong hệ thử nghiệm replicon ARN bộ gen con HCV ở tế bào Huh7 ET. (Xem, Korba, et al., *Antiviral Research* **2008**, 77, 56). Các kết quả có thể được tóm tắt so sánh với đối chứng dương, 2'-C-Me-xytosin {2'-C-Me-C} (Pierra, et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 49, 6614).

Một thử nghiệm *in-vitro* khác về hoạt tính kháng virus viêm gan C được mô tả trong patent Mỹ số 7,718,790 bởi Stuyver, et al., và được quy định theo Pharmasset, Inc.

Bản mô tả này đã được mô tả có viện dẫn đến các phương án của sáng chế. Dựa vào phần hướng dẫn trong bản mô tả này, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật liên quan có thể biến đổi sáng chế nhằm mục đích mong muốn và các biến đổi như vậy được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức Ic:



hoặc muối được dụng của nó;

trong đó:

Y là NR^1R^2 ;

R^1 là methyl;

R^2 là hydro;

R^3 là hydro;

R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, heteroaryl, dị vòng, hoặc aryl;

R^8 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{9a} và R^{9b} :

(i) độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, xycloalkyl, $-(\text{CH}_2)_c(\text{NR}^{9'})_2$, C_{1-6} hydroxyalkyl, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_c\text{COR}^{9''}$, aryl và aryl(C_{1-3} alkyl)-; hoặc

(ii) đều là $(\text{CH}_2)_r$ để tạo ra vòng xoắn; hoặc

(iii) R^{9a} là hydro và R^{9b} và R^8 cùng là $(\text{CH}_2)_n$ để tạo ra nhân vòng bao gồm các nguyên tử N và C liên kề; hoặc

(iv) R^{9b} là hydro và R^{9a} và R^8 cùng là $(CH_2)_n$ để tạo ra nhân vòng mà bao gồm các nguyên tử N và C liên kề; hoặc

(v) R^{9a} là hydro và R^{9b} là $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$; hoặc

(vi) R^{9a} là $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ và R^{9b} là hydro;

R^9 độc lập được chọn từ hydro và $C_{1-6}alkyl$;

$R^{9''}$ là $-OR^{11}$;

R^{10} là hydro, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}haloalkyl$, $C_{3-7}xycloalkyl$, heteroxycloalkyl, aminoaxyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R^{11} là $C_{1-6}alkyl$, $xycloalkyl$, $C_{2-6}alkynyl$, $C_{2-6}alkenyl$, hoặc axyl;

c là từ 1 đến 6;

r là từ 2 đến 5; và

n là từ 2 đến 4.

2. Hợp chất theo điểm 1,

trong đó:

R^7 là aryl;

R^8 là hydro;

R^{9a} là C_1-C_6alkyl ;

R^{9b} là hydro; và

R^{10} là C_1-C_6alkyl .

3. Hợp chất theo điểm 2,

trong đó:

R^7 là phenyl;

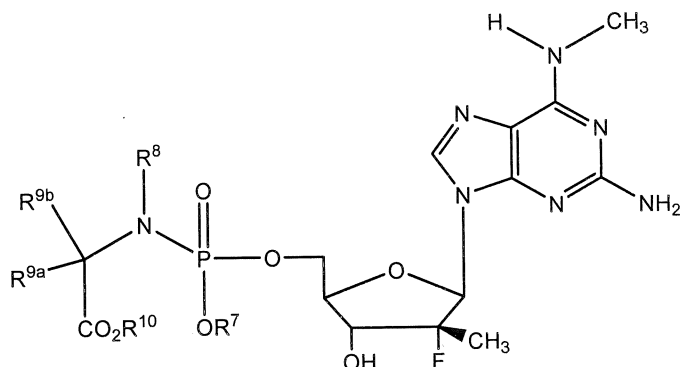
R^8 là hydro;

R^{9a} là metyl;

R^{9b} là hydro; và

R^{10} là iso-propyl.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^7 là phenyl.
5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^7 là naptyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc từ 4 đến 5, trong đó R^8 là hydro.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc từ 4 đến 5, trong đó R^8 là metyl.
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó cả R^{9a} và R^{9b} đều là C_1 -alkyl.
9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó R^{9a} và R^{9b} là metyl.
10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^{9a} là metyl và R^{9b} là hydro.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2, hoặc từ 4 đến 10, trong đó R^{10} là metyl, etyl, hoặc isopropyl.
12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R^{10} là isopropyl.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó đoteri được thế bằng hydro ở một hoặc nhiều vị trí trên phân tử.
14. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 trong chất mang dược dụng.
15. Hợp chất ở lượng hữu hiệu có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, tùy ý trong chất mang được dụng, để sử dụng trong điều trị HCV ở người cần điều trị:

trong đó:

R^7 là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, heteroaryl, heterocyclic, hoặc aryl;

R^8 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^{9a} và R^{9b} :

(i) độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, cycloalkyl, $-(CH_2)_c(NR^9)_2$, C_{1-6} hydroxyalkyl, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_cCOR^{9'}$, aryl và aryl(C_{1-3} alkyl)-; hoặc

(ii) cả $(CH_2)_r$ để tạo ra vòng spiro; hoặc

(iii) R^{9a} là hydro và R^{9b} và R^8 cùng là $(CH_2)_n$ để tạo ra nhân vòng gồm việc nối các nguyên tử N và C; hoặc

(iv) R^{9b} là hydro và R^{9a} và R^8 cùng là $(CH_2)_n$ để tạo ra nhân vòng gồm việc nối các nguyên tử N và C; hoặc

(v) R^{9a} là hydro và R^{9b} là $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$; hoặc

(vi) R^{9a} là $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ và R^{9b} là hydro;

R^9 độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl;

$R^{9'}$ là $-OR^{11}$;

R^{10} là hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{3-7} cycloalkyl, heteroxycloalkyl, aminoaxyl, aryl, hoặc heteroaryl;

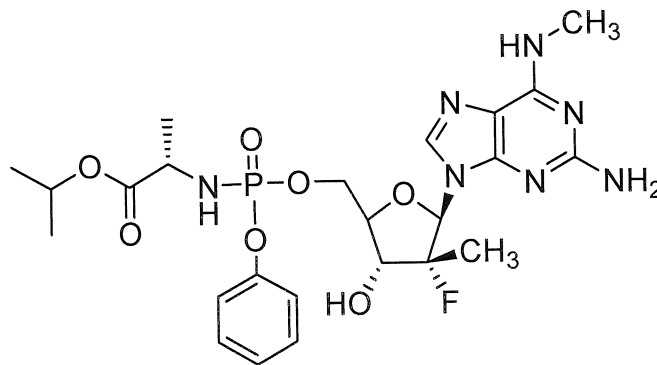
R^{11} là C_{1-6} alkyl, cycloalkyl, C_{2-6} alkynyl, C_{2-6} alkenyl, hoặc axyl;

c là từ 1 đến 6;

r là từ 2 đến 5; và

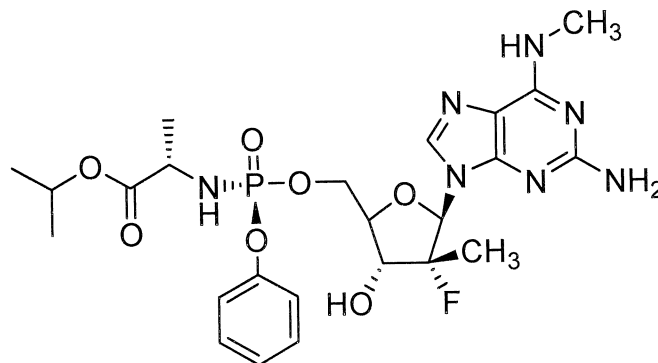
n là từ 2 đến 4.

16. Hợp chất có công thức:



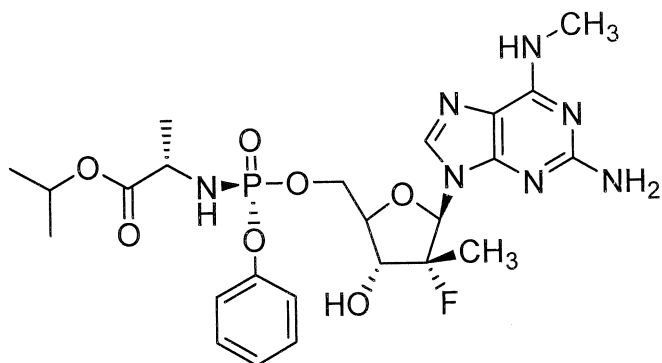
hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 16 có công thức:



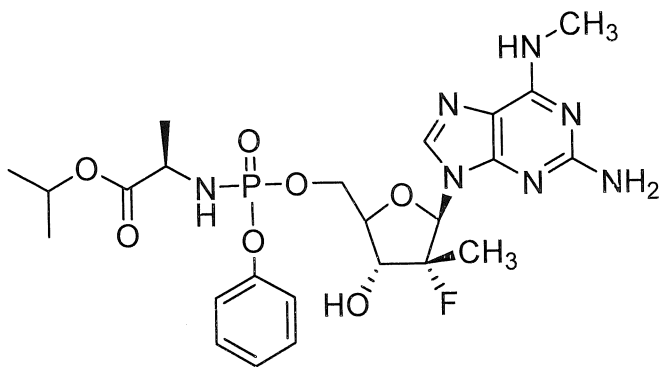
hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 16 có công thức:



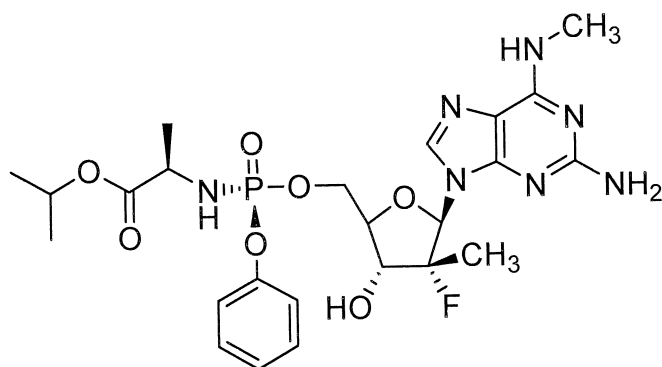
hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất có công thức:



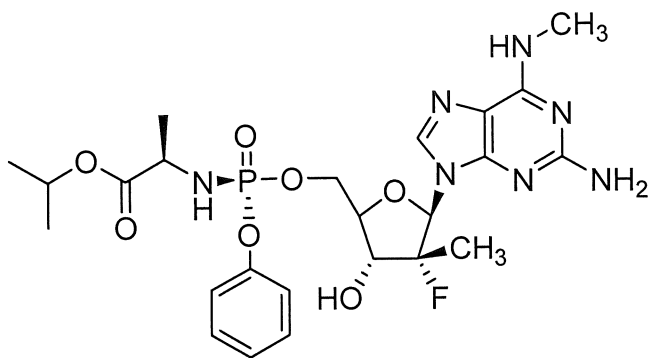
hoặc muối được dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm 19 có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

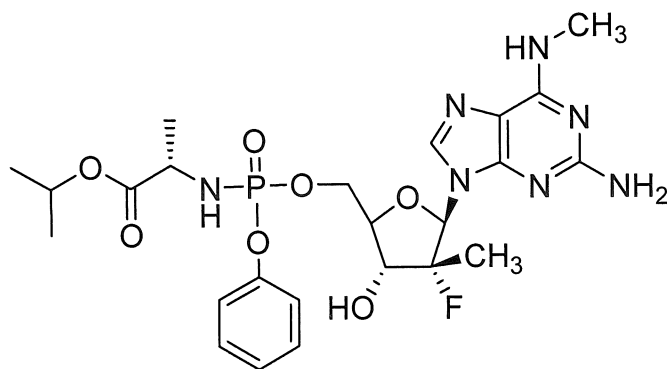
21. Hợp chất theo điểm 19 có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó.

22. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 16 đến 21 ở lượng hữu hiệu trong chất mang dược dụng.

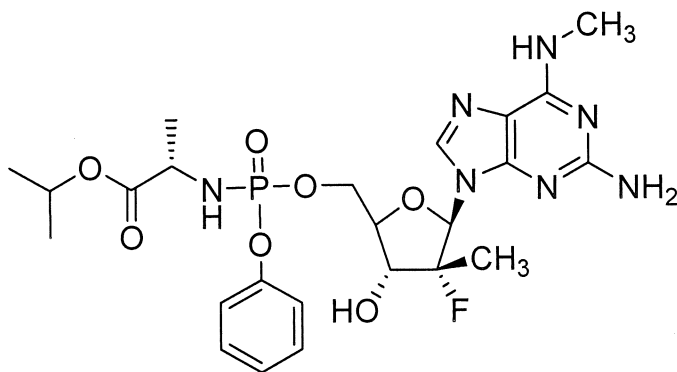
23. Hợp chất có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó, tùy ý trong chất mang dược dụng, để sử dụng để điều trị HCV ở người cần điều trị.

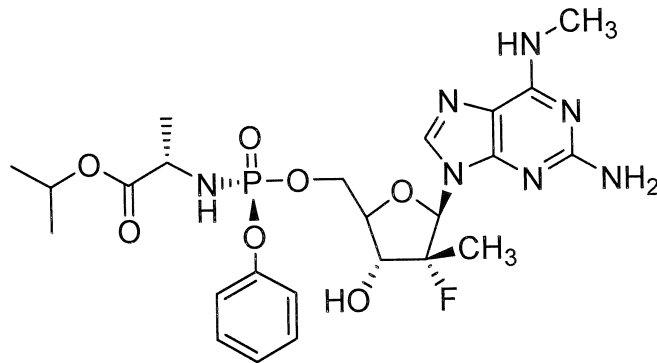
24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 16 đến 21, trong đó đoteri được thế bằng hydro ở một hoặc nhiều vị trí trên phân tử.

25. Hợp chất có công thức:



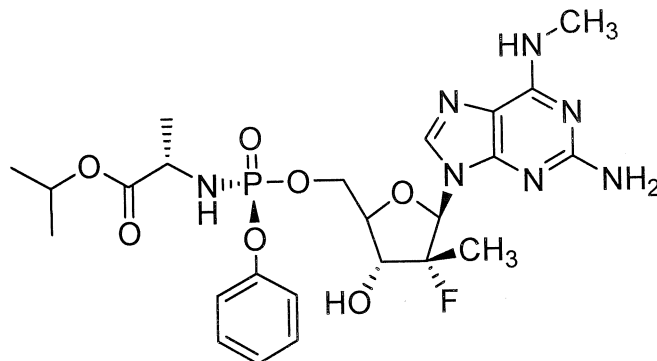
hoặc muối được dụng của nó, tùy ý trong chất mang được dụng, để sử dụng trong điều trị HCV ở người cần điều trị, trong đó HCV là genotyp 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a hoặc 4d.

26. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, tùy ý trong chất mang được dụng, để sử dụng trong điều trị HCV ở người cần điều trị.

27. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó, tùy ý trong chất mang được dụng, để sử dụng trong điều trị HCV ở người cần điều trị, trong đó HCV là genotyp 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, hoặc 4d.

28. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất có ít nhất 90% không có chất đồng chất đối ảnh R phospho đối.

29. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất có ít nhất 98% không có chất đồng chất đối ảnh R phospho đối.

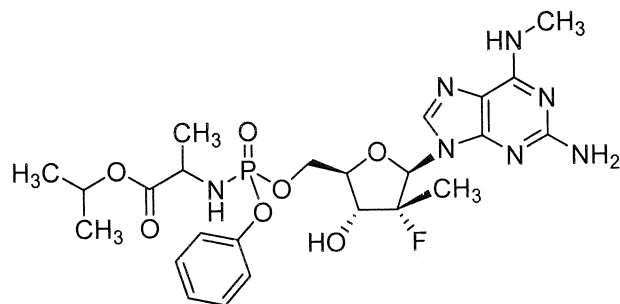
30. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất có ít nhất 99% không có chất đồng chất đối ảnh R phospho đối.

31. Hợp chất theo điểm 18, trong đó hợp chất có ít nhất 90% không có chất đồng chất đối ảnh S phospho đối.

32. Hợp chất theo điểm 18, trong đó hợp chất có ít nhất 98% không có chất đồng chất đối ảnh S phospho đối.

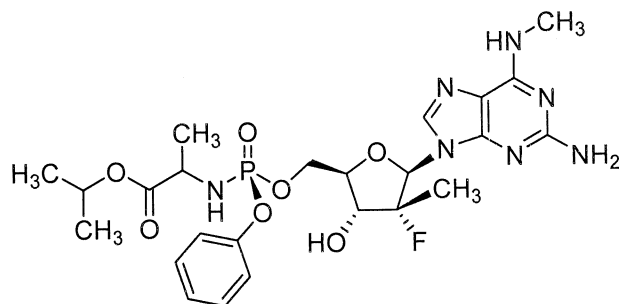
33. Hợp chất theo điểm 18, trong đó hợp chất có ít nhất 99% không có chất đồng chất đối ảnh S phospho đối.

34. Hợp chất có công thức:



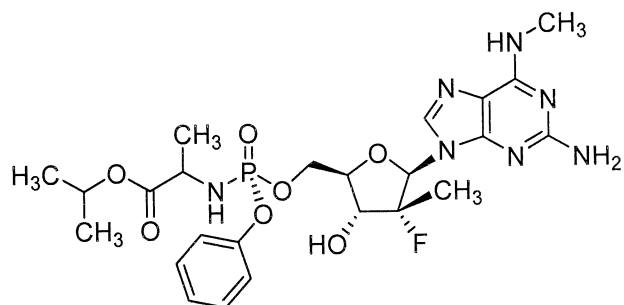
hoặc muối được dụng của nó.

35. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

36. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

37. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 16 ở lượng hữu hiệu trong chất mang được dụng.
38. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 17 ở lượng hữu hiệu trong chất mang được dụng.
39. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 18 ở lượng hữu hiệu trong chất mang được dụng.
40. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 34 ở lượng hữu hiệu trong chất mang được dụng.
41. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 35 ở lượng hữu hiệu trong chất mang được dụng.
42. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 36 ở lượng hữu hiệu trong chất mang được dụng.
43. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 14, 22, và từ 37 đến 42, ở dạng liều dùng qua đường miệng.
44. Dược phẩm theo điểm 43, trong đó dạng liều dùng qua đường miệng là dạng liều dùng rắn.
45. Dược phẩm theo điểm 44, trong đó dạng liều dùng rắn là viên nén hoặc viên nang.
46. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 14, 22, và từ 37 đến 42, trong đó dạng liều dùng qua đường miệng là dạng liều dùng lỏng.
47. Dược phẩm theo điểm 46, trong đó dạng liều dùng lỏng là hỗn dịch hoặc dung dịch.
48. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 14, 22, và từ 37 đến 42, ở dạng bào chế trong tĩnh mạch.
49. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 14, 22, và từ 37 đến 42, ở dạng bào chế ngoài đường tiêu hóa.

1/11

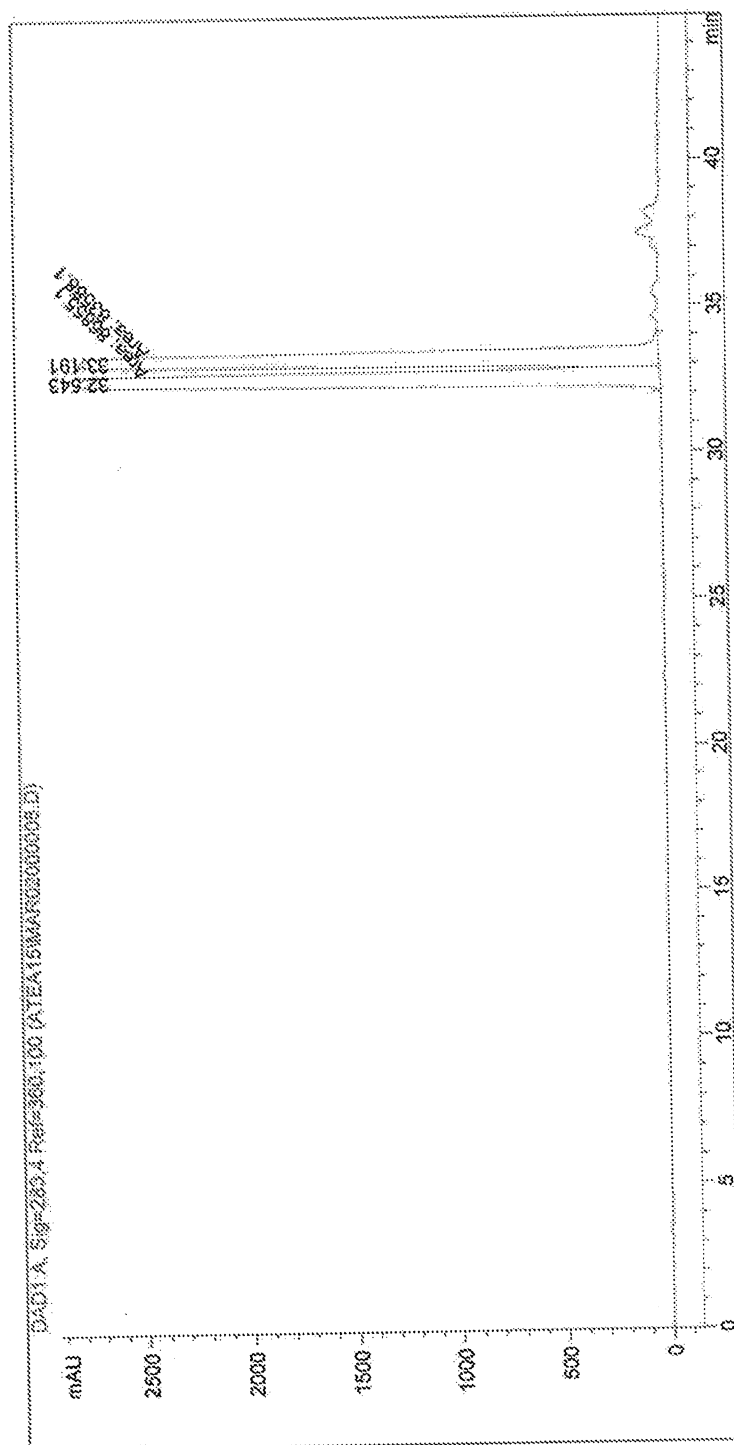


FIG. 1

2/11

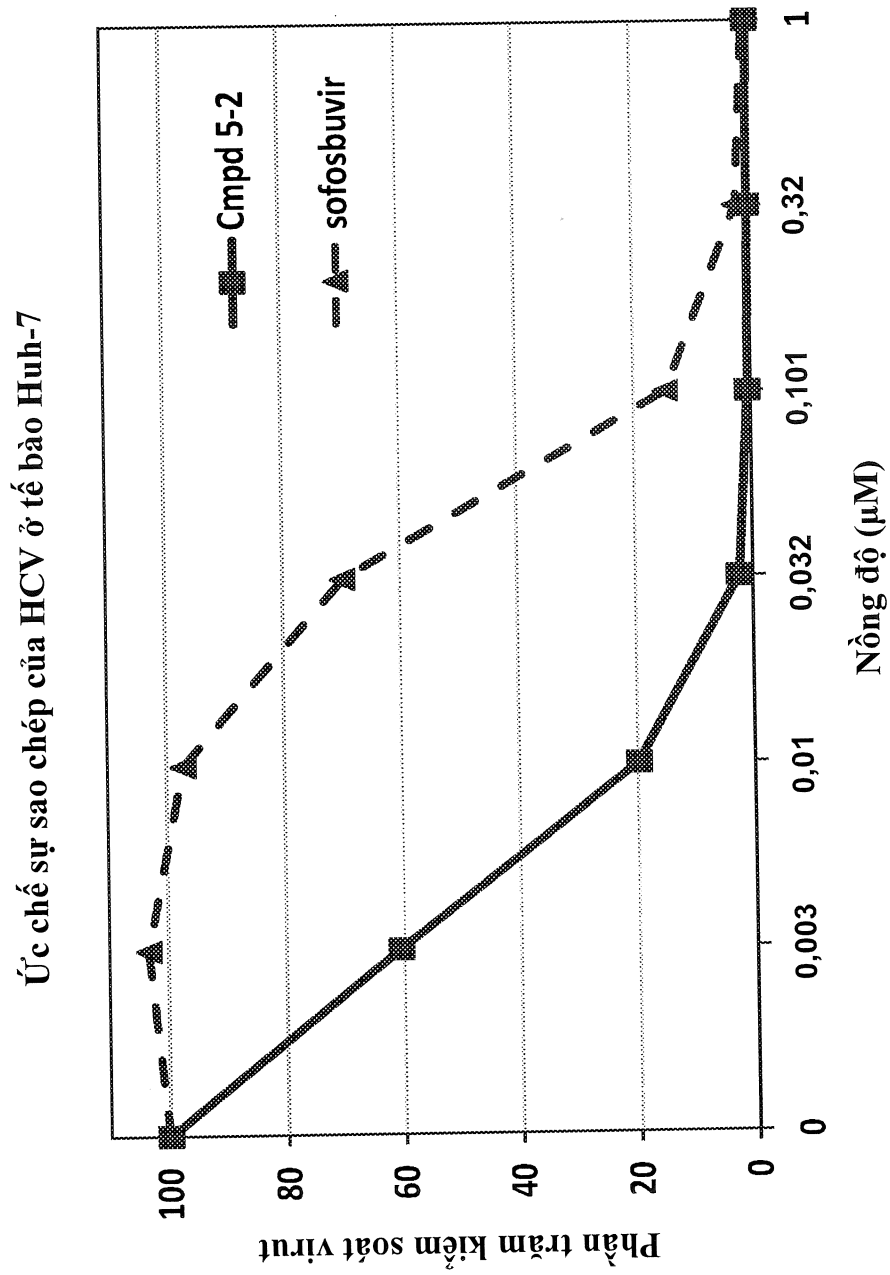


FIG. 2

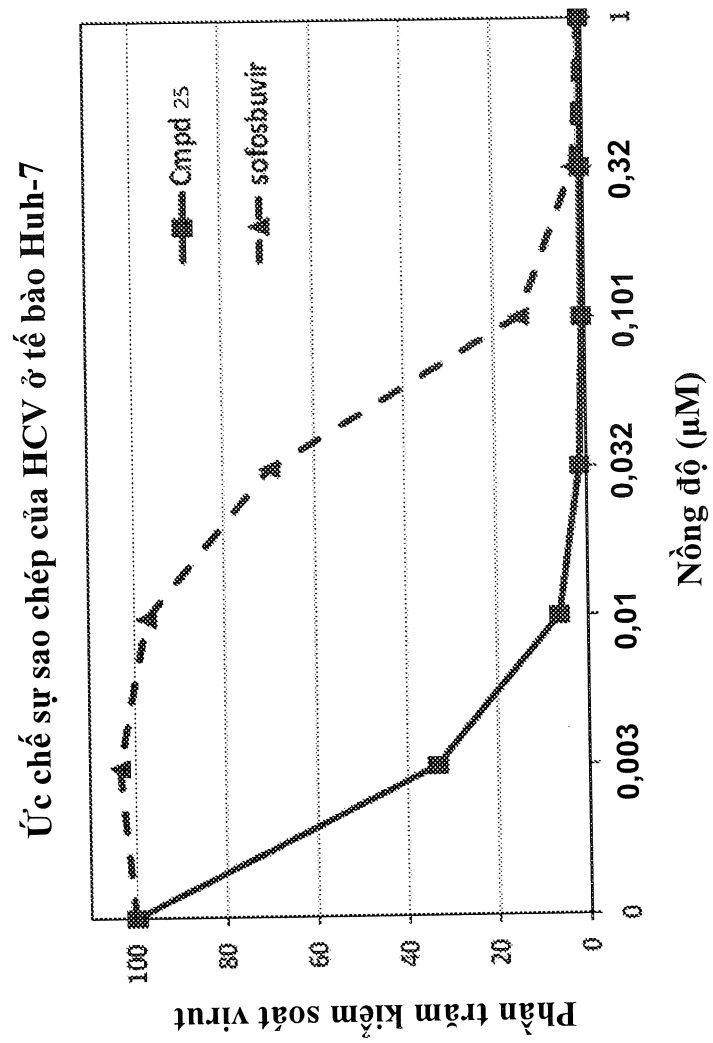


FIG. 3

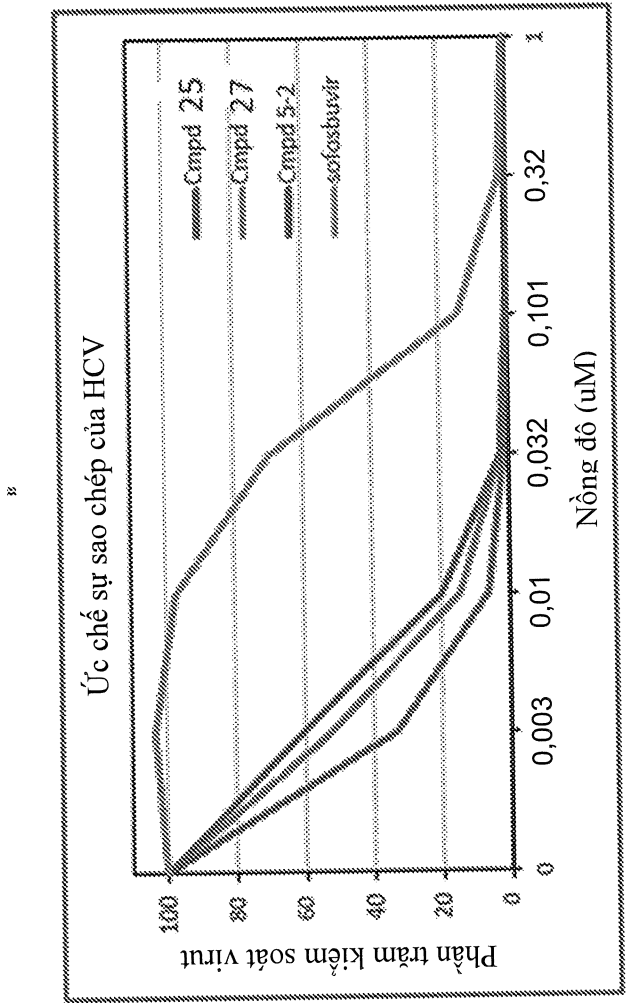


FIG. 4

5/11

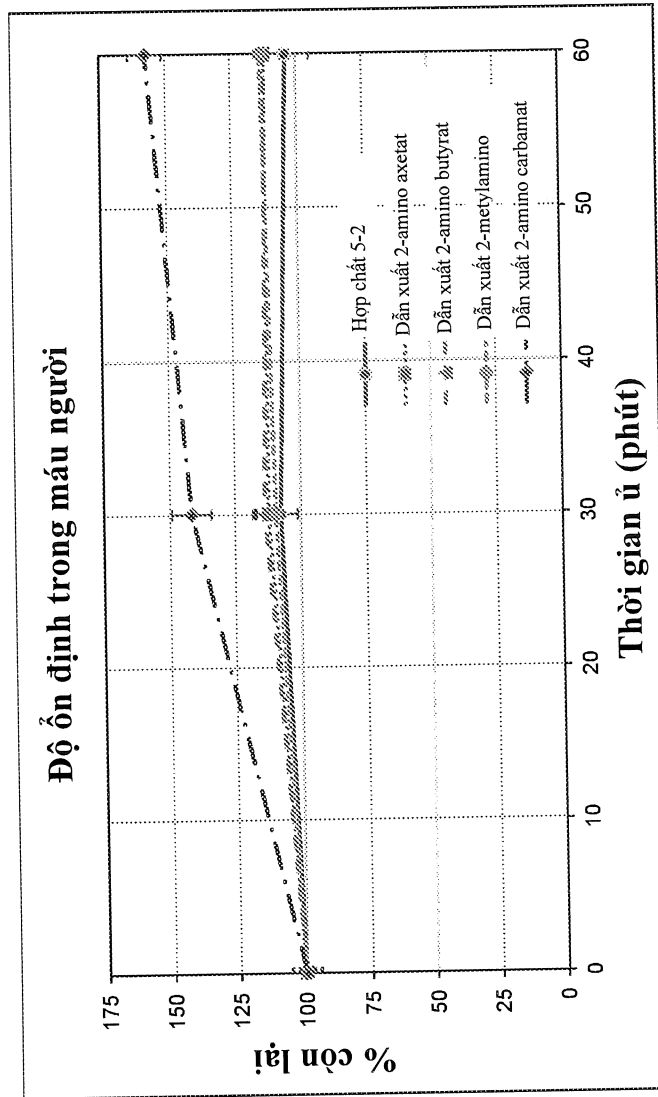


FIG. 5

6/11

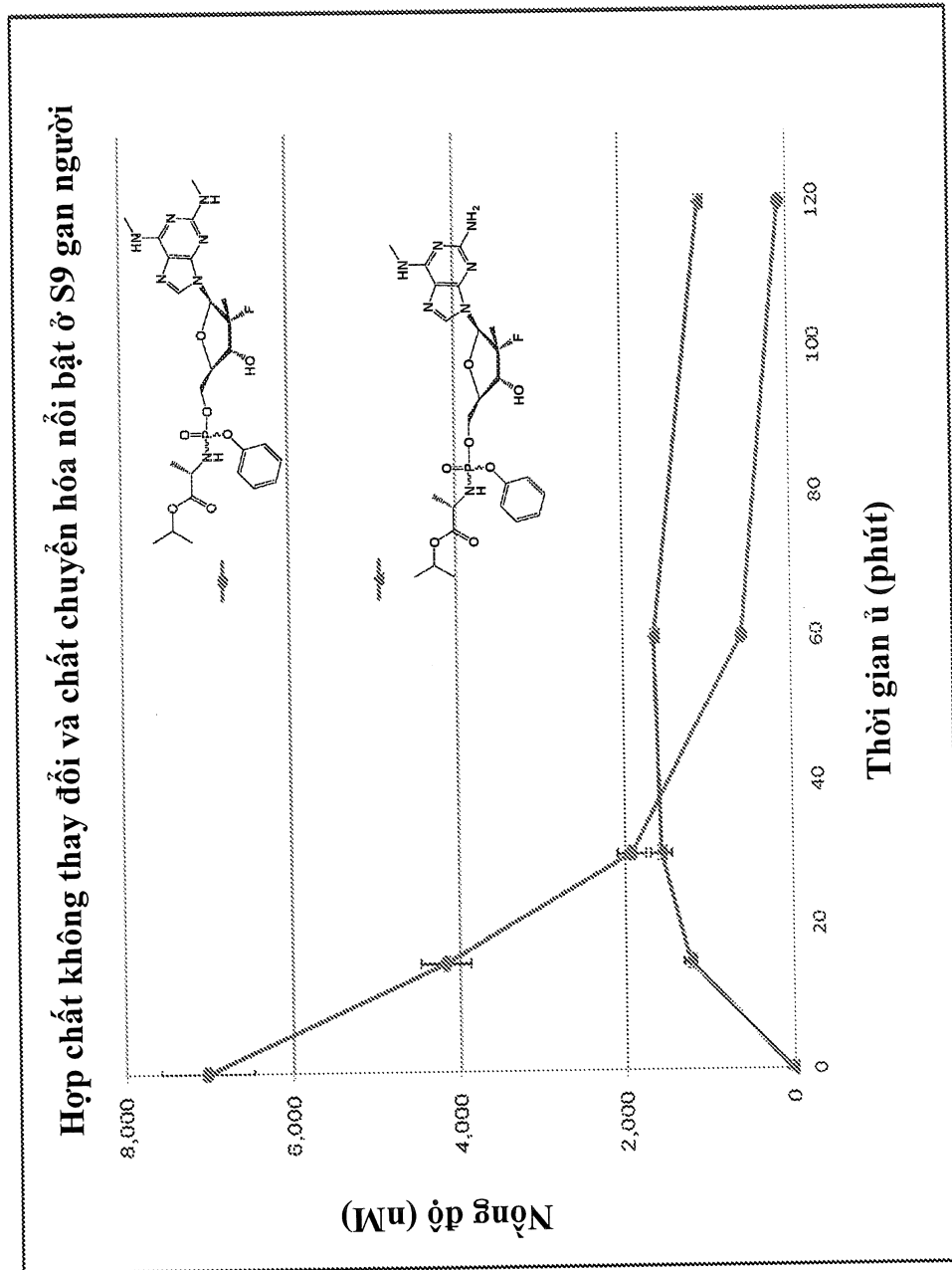


FIG. 6

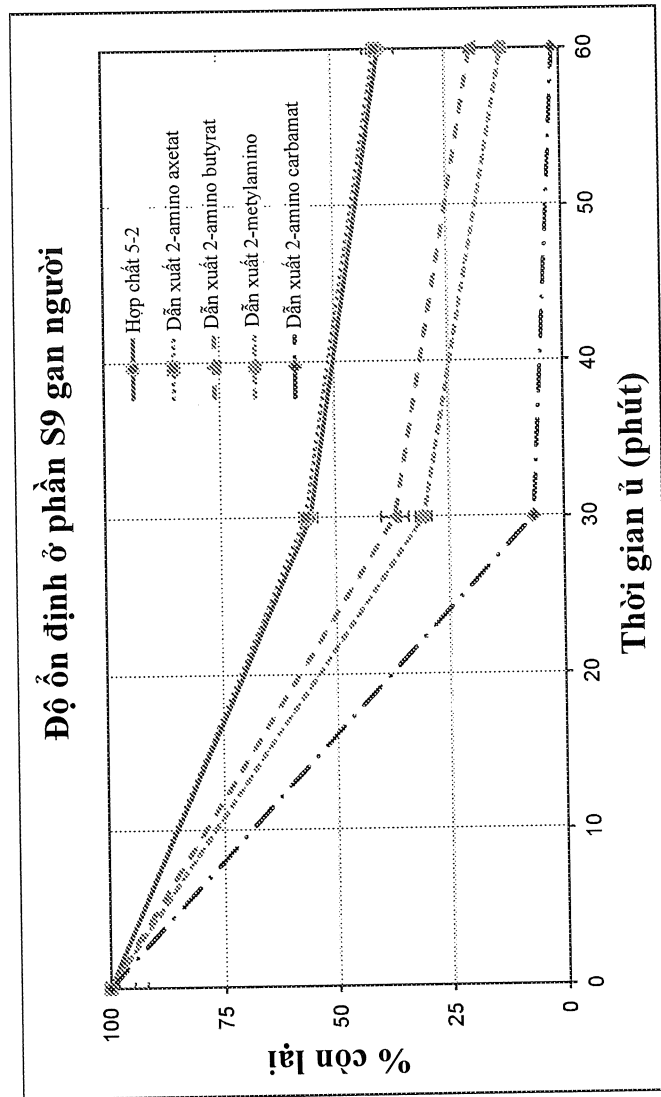


FIG. 7

8/11

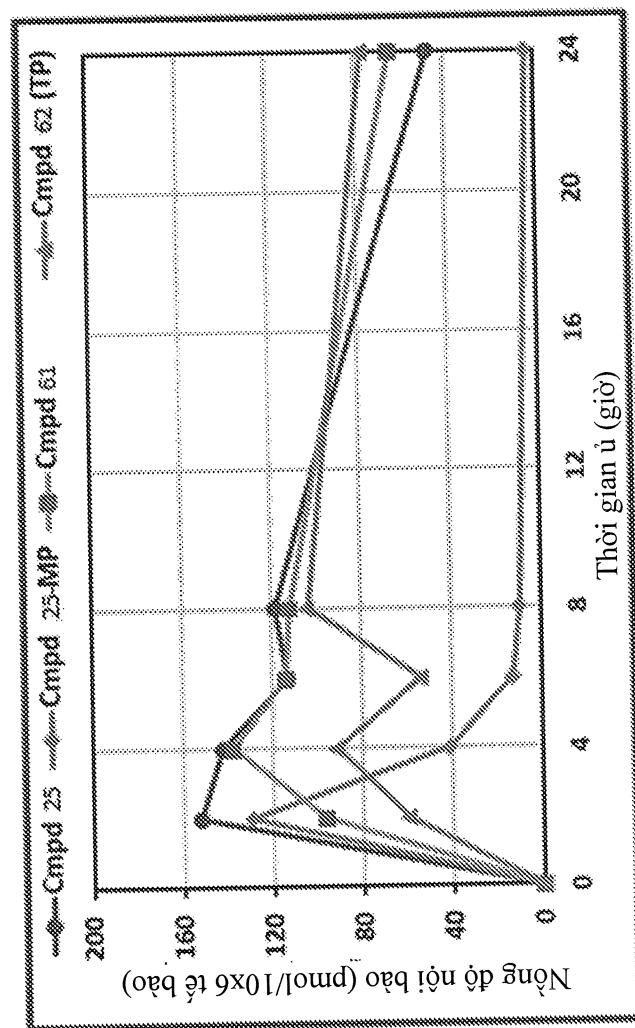


FIG. 8

9/11

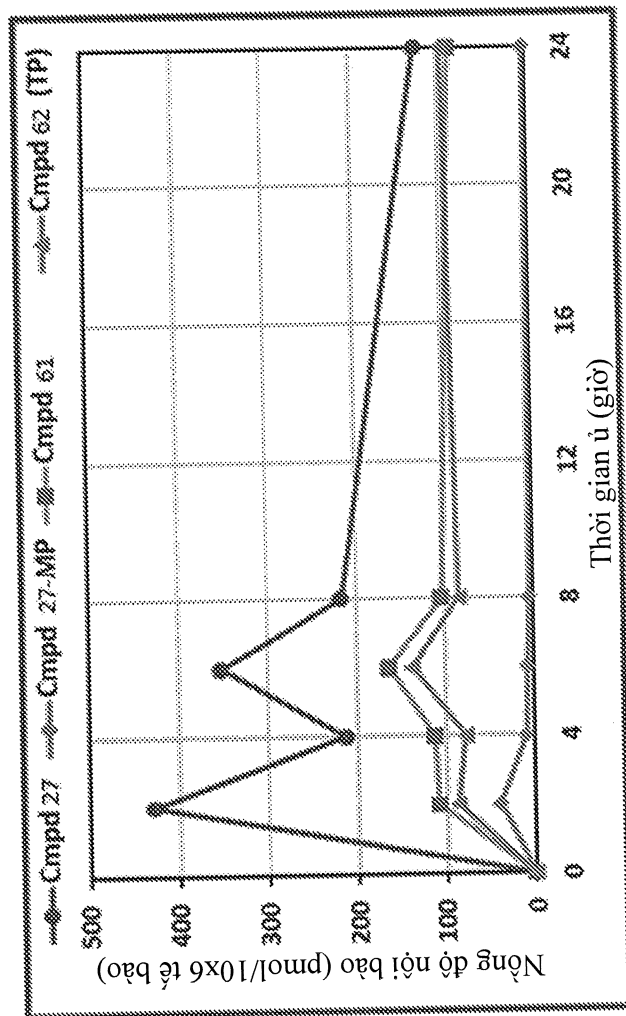


FIG. 9

10/11

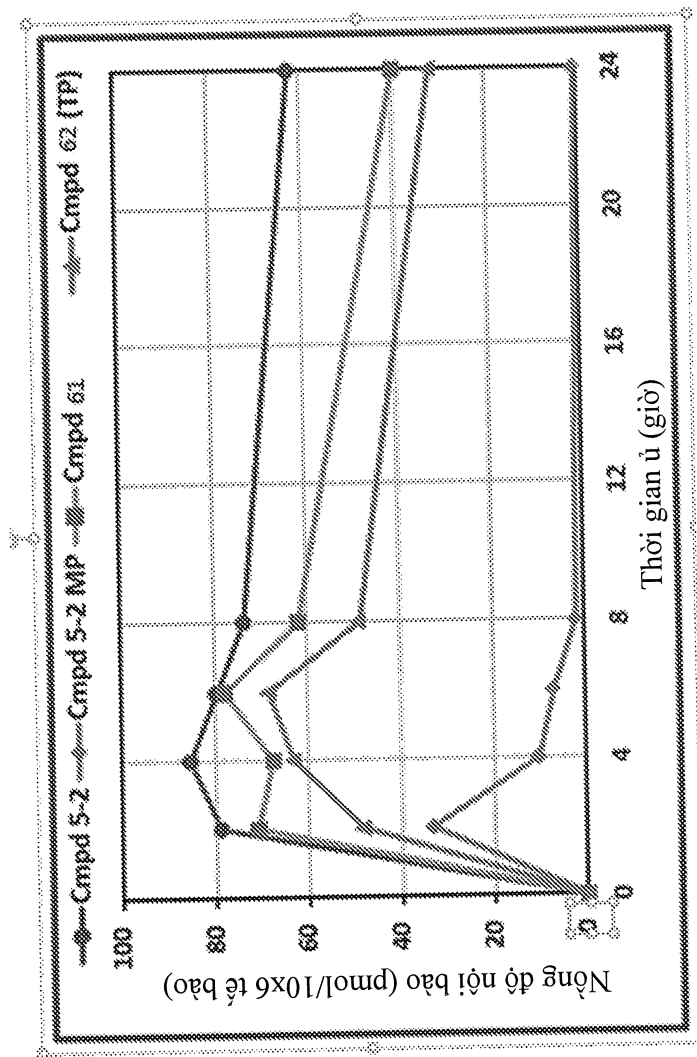


FIG. 10

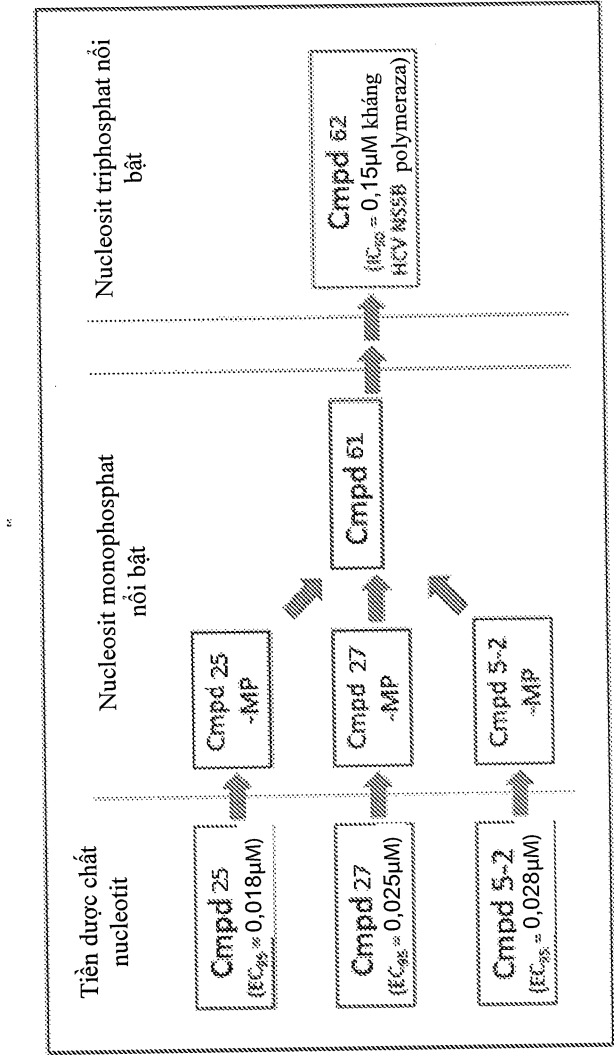


FIG. 11