



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07K 5/097; C07K 5/062; C07K 5/083; (13) B
A61K 38/21; C07K 5/08



1-0049016

-
- (21) 1-2013-01552 (22) 20/09/2011
(86) PCT/US2011/052304 20/09/2011 (87) WO 2012/040167 29/03/2012
(30) 61/385,058 21/09/2010 US; 61/499,994 22/06/2011 US; 61/504,616 05/07/2011 US
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/07/2013 304A
(73) ENANTA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
500 Arsenal Street Watertown, MA 02472, United States of America
(72) OR, Yat Sun (US); MA, Jun (US); WANG, Guoqiang (US); LONG, Jiang (US);
WANG, Bin (US).
(74) Công ty Luật TNHH quốc tế BMVN (BMVN INTERNATIONAL LLC)
-

- (54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ PROTEAZA CỦA VIRUT VIÊM GAN C VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2013-01552

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất trung gian dùng để tổng hợp chất ức chế serin proteaza của virus viêm gan C có công thức (I) hoặc các muối, este, hoặc tiền dược chất được dùng của chúng: hợp chất có công thức (I) ức chế hoạt tính serin proteaza, đặc biệt là hoạt tính NS3NS4A proteaza của virus viêm gan C (hepatitis C virus-HCV).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất ức chế proteaza virus viêm gan C (hepatitis C virus - HCV) mới, các phương pháp sử dụng hợp chất này để điều trị sự lây nhiễm HCV, cũng như các quy trình để điều chế các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

HCV là nguyên nhân chính của bệnh viêm gan không phải loại A, không phải loại B và là vấn đề sức khỏe cộng đồng ngày càng nghiêm trọng ở các nước đã và đang phát triển. Người ta dự tính rằng virus lây nhiễm trên 200 triệu người trên toàn thế giới, vượt quá số người bị lây nhiễm virus gây thiếu hụt miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus-HIV) gần gấp năm lần. Do số bệnh nhân bị lây nhiễm HCV ở mức độ cấp tính với tỷ lệ lớn, các bệnh nhân này sẽ có nguy cơ lớn mắc bệnh hoại tử gan, tiếp theo là ung thư tế bào gan và cuối cùng là bệnh gan. HCV là nguyên nhân tiềm ẩn nhất của bệnh ung thư tế bào gan và khiến các bệnh nhân cần phải cấy ghép gan ở vùng bán cầu Đông.

Có một số chướng ngại đáng kể cho việc nghiên cứu phương pháp điều trị chống HCV bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, tính sống dai dẳng của virus, sự đa dạng gen của virus trong quá trình sao chép ở vật chủ, tốc độ phát sinh cao của virus làm tăng các chủng đột biến kháng thuốc, và việc thiếu các hệ nuôi cấy virus lây nhiễm sinh sản được và các mô hình động vật nhỏ để sao chép HCV và sinh bệnh học. Trong phần lớn các trường hợp, mặc dù quá trình lây nhiễm nhẹ và hệ sinh học phức tạp của gan, nhưng cần phải xem xét kỹ về các thuốc chống virus, chúng có khả năng có các tác dụng phụ đáng kể.

Hiện nay, chỉ có hai liệu pháp điều trị lây nhiễm HCV được phê chuẩn. Chế độ điều trị ban đầu thường liên quan đến liệu trình tiêm interferon- α (IFN- α) trong ven trong thời gian từ 3-12 tháng, trong khi phương pháp điều trị thể hệ hai mới được phê chuẩn liên quan đến việc điều trị cùng với IFN- α và các giả nucleosit kháng virus tổng hợp như ribavirin. Cả hai phương pháp điều trị này đều có các tác dụng phụ liên quan đến interferon cũng như hiệu quả chống lây nhiễm HCV thấp. Do đó, có nhu cầu về việc nghiên cứu chất kháng virus hiệu quả để điều trị sự lây nhiễm HCV do sự dung nạp thấp và hiệu quả đáng thất vọng của các liệu pháp điều trị hiện có.

Trong tập hợp các bệnh nhân mà phần lớn bệnh nhân bị lây nhiễm cấp tính và không có triệu chứng bệnh và không biết các tiên lượng bệnh, thuốc hữu hiệu cần phải có các tác dụng phụ ít hơn đáng kể so với các liệu pháp điều trị hiện hành. Protein-3 không cấu trúc (structural protein-NS3) của virus viêm gan C là enzym thủy phân protein cần cho quá trình xử lý polyprotein của virus và do đó, cần cho sự sao chép virus. Mặc dù số

lớn các thể biến dị virus có liên quan đến sự lây nhiễm, vị trí hoạt động của proteaza NS3 vẫn còn được bảo tồn cao, do đó làm cho việc ức chế nó là cách thức can thiệp hấp dẫn. Thành công mới đây trong việc điều trị HIV bằng các chất ức chế proteaza trợ giúp cho quan điểm rằng sự ức chế NS3 là đích chính trong cuộc chiến chống lại HCV.

HCV là virus ARN kiểu flaviridae. Hệ gen HCV được bao và chứa phân tử ARN nhánh đơn bao gồm khoảng 9600 cặp bazơ. Nó mã hóa polypeptit bao gồm khoảng 3010 axit amin.

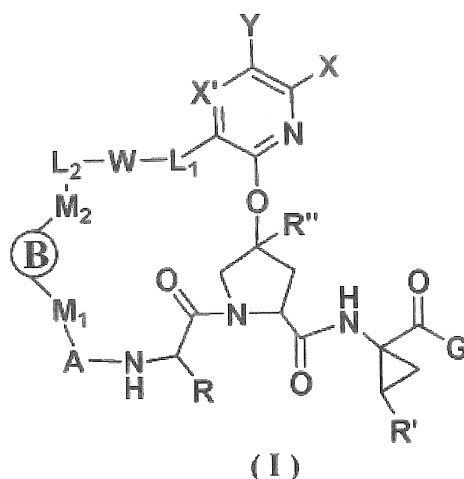
Polyprotein của HCV được xử lý bởi virus và peptidaza của vật chủ thành 10 peptit riêng biệt mà chúng có các chức năng khác nhau. Có ba protein cấu trúc là C, E1 và E2. Protein P7 có chức năng chưa được biết rõ và bao gồm trình tự biến đổi cao. Có sáu protein không có cấu trúc. NS2 là metaloproteinaza phụ thuộc kẽm mà nó hoạt động kết hợp với phần của protein NS3. NS3 kết hợp hai chức năng xúc tác (tách khỏi sự liên kết của nó với NS2): serin proteaza ở đầu tận cùng N mà nó cần NS4A làm đồng nhân tố, và chức năng helicaza phụ thuộc ATP-aza ở đầu tận cùng carboxyl. NS4A có liên quan chặt chẽ, nhưng không phải là đồng nhân tố không đồng hóa trị với serin proteaza.

NS3/4A proteaza chịu trách nhiệm phân cắt bốn vị trí trên polyprotein của virus. Sự phân cắt NS3-NS4A là tự xúc tác, xuất hiện ở vị trí cis. Tất cả ba protein thủy phân còn lại NS4A-NS4B, NS4B-NS5A và NS5A-NS5B đều xuất hiện ở vị trí trans. NS3 là serin proteaza được phân loại cấu trúc là proteaza kiểu chymotrypsin. Trong khi serin proteaza NS tự nó có hoạt tính thủy phân protein, enzym proteaza của HCV không phải là enzym hiệu quả về việc xúc tác quá trình phân cắt polyprotein. Người ta đã chứng minh rằng vùng kỵ nước trung tâm của protein NS4A là cần cho sự tăng cường này. Sự tạo phức của protein NS3 với NS4A dường như cần cho quá trình xử lý, tăng cường hiệu quả thủy phân protein tại tất cả các vị trí.

Chiến dịch chung để nghiên cứu thuốc chống virus là làm bất hoạt các enzym được mã hóa bởi virus, bao gồm NS3, mà các enzym này cần cho sự sao chép virus. Các cố gắng hiện nay hướng về việc phát hiện các chất ức chế proteaza NS3 được cân nhắc bởi S. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, Hepatitis C Therapeutics: Current Status and Emerging Strategies, *Nature Rev. Drug Discov.* **1**, 867-881 (2002).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I, hoặc các muối, este hoặc tiền dược chất được dùng của chúng:



trong đó

A không xuất hiện, hoặc là $-(C=O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=N-OR_1)-$ hoặc $-C(=N-CN)-$;

Ⓑ được chọn từ $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; $-C_3-C_{12}$ heteroxycloalkyl, và C_3-C_{12} heteroxycloalkyl được thế;

hoặc Ⓑ là , trong đó mỗi R₇ và R₈ độc lập là C₁-C₈ alkyl hoặc C₂-C₈ alkenyl và mỗi nhóm này độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

Mỗi M₁ và M₂ độc lập được chọn từ O và NR₁;

mỗi lần xuất hiện, R₁ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) hydro;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; heteroaryl được thế;

(iii) heteroxycloalkyl; heteroxycloalkyl được thế; và

(iv) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế;

Mỗi L₁ và L₂ độc lập được chọn từ $-C_1-C_8$ alkylen, $-C_2-C_8$ alkenylen, hoặc $-C_2-C_8$ alkynylen mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_1-C_8$ alkylen được thế, $-C_2-C_8$ alkenylen được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynylen được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkylen, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkylen được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenylen, hoặc $-C_3-$

C₁₂ xycloalkenylen được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N;

W không xuất hiện, hoặc được chọn từ -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, hoặc -C(O)N(Me)-;

X và Y, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm mạch vòng được chọn từ aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, dị vòng được thế, vòng cacbon và vòng cacbon được thế;

X' được chọn từ N hoặc -C(R₂)-, trong đó R₂ được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) hydro, halogen, CN, CF₃, NO₂, OR₃, SR₃, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅, NR₄R₅, CO₂R₃, COR₃, CONR₄R₅, N(R₁)COR₃; aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;

(ii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iii) -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế;

mỗi R₃ độc lập được chọn từ C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; và -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế; dị vòng; dị vòng được thế; aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;

mỗi R₄ và R₅ độc lập được chọn từ H và R₃, hoặc R₄ và R₅ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng;

mỗi R và R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₄-C₁₂ alkylxycloalkyl, -C₄-C₁₂ alkylxycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế; -C₄-C₁₂ alkylxycloalkenyl, hoặc -C₄-C₁₂ alkylxycloalkenyl được thế;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; heteroaryl được thế;

(iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

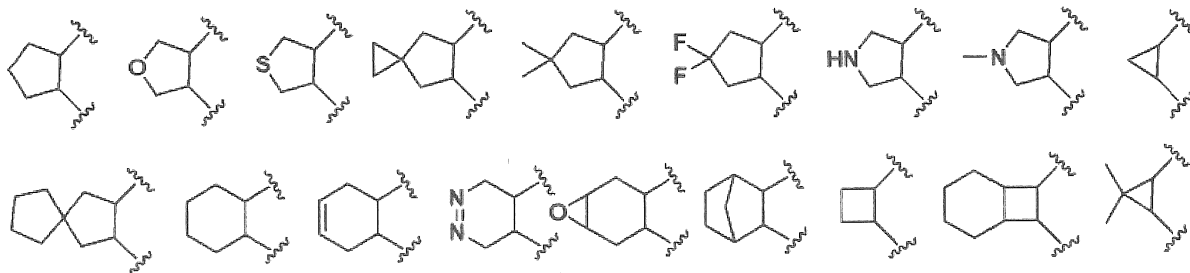
(iv) hydro hoặc đoteri;

G được chọn từ -OH, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅, và NR₄R₅; và

R'' được chọn từ hydro, metyl, etyl, và allyl.

Theo một phương án, **(B)** được chọn từ -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế; -C₃-C₁₂ heteroxycloalkyl, và -C₃-C₁₂ heteroxycloalkyl được thế.

Theo một phương án của sáng chế, **(B)** được chọn từ, tuy nhiên không giới hạn ở nhóm các vòng bao gồm:



Tốt hơn nếu X và Y cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành nhóm mạch vòng được chọn từ aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng và dị vòng được thế, tốt hơn nữa nếu aryl, aryl được thế, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế. Tốt nhất nếu X và Y cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng benzo hoặc vòng benzo được thế.

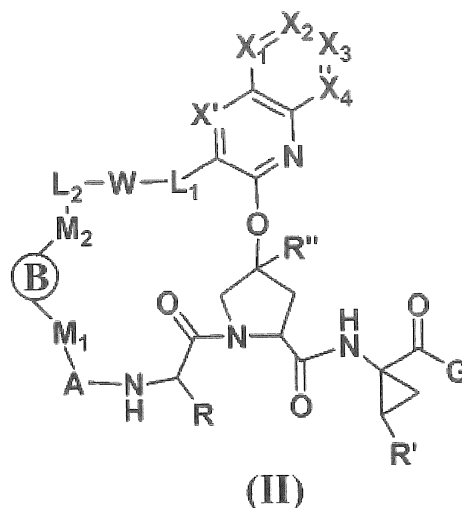
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất công thức I), hoặc muối, este hoặc tiền dược chất được dụng của chúng. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế với lượng có tác dụng điều trị (ví dụ, hợp chất công thức I), hoặc muối, este hoặc tiền dược chất được dụng của chúng, kết hợp với chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị sự lây nhiễm viêm gan C ở đối tượng cần sự điều trị như vậy bằng hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất công thức I), hoặc các dược phẩm nêu trên.

Các dấu hiệu, các mục đích và các ưu điểm khác của sáng chế sẽ rõ ràng hơn trong phần mô tả chi tiết sáng chế sau đây. Tuy nhiên, cần hiểu rằng phần mô tả chi tiết này trong khi nêu các phương án được ưu tiên của sáng chế theo cách để minh họa, chứ không làm giới hạn sáng chế. Các thay đổi và biến đổi khác nhau nằm trong phạm vi của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực sau khi đọc phần mô tả chi tiết này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương án thứ nhất của sáng chế là hợp chất có công thức I như được mô tả trên đây, hoặc muối, este hoặc tiền dược chất được dụng của chúng, riêng biệt hoặc kết hợp với chất mang hoặc tá dược được dụng.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức II:



hoặc muối, este hoặc tiền dược chất được dùng của chúng, riêng biệt hoặc kết hợp với chất mang hoặc tá dược được dùng, trong đó X_1 - X_4 độc lập được chọn từ $-CR_6$ và N, trong đó mỗi R_6 độc lập được chọn từ:

(i) hydro; halogen; $-NO_2$; $-CN$; hoặc N_3 ;

(ii) $-M-R_3$, trong đó M là O, S, hoặc NH;

(iii) NR_4R_5 ;

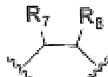
(iv) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế;

(v) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế; và

(vi) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế;

A không xuất hiện, hoặc là $-(C=O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=N-OR_1)-$ hoặc $-C(=N-CN)-$;

Ⓑ được chọn từ $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; $-C_3-C_{12}$ heteroxycloalkyl, và C_3-C_{12} heteroxycloalkyl được thế;

hoặc Ⓑ là , trong đó mỗi R_7 và R_8 độc lập là C_1-C_8 alkyl hoặc C_2-C_8 alkenyl và mỗi nhóm này độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

Mỗi M_1 và M_2 độc lập được chọn từ O và NR_1 ;

mỗi lần xuất hiện, R_1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) hydro;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;

(iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iv) -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂xycloalkenyl, hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế;

Mỗi L₁ và L₂ độc lập được chọn từ -C₁-C₈ alkylen, -C₂-C₈ alkenylen, hoặc -C₂-C₈ alkynylen, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₁-C₈ alkylen được thế, -C₂-C₈ alkenylen được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynylen được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkylen, hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkylen được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkenylen hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkenylen được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N;

W không xuất hiện, hoặc là -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, hoặc -C(O)N(Me)-;

X' được chọn từ N hoặc -C(R₂)-, trong đó R₂ được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) hydro, halogen, CN, CF₃, NO₂, OR₃, SR₃, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅, NR₄R₅, CO₂R₃, COR₃, CONR₄R₅, N(R₁)COR₃; aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;

(ii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iii) -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, hoặc -C₃-C₁₂xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế; mỗi R₃ độc lập được chọn từ C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂xycloalkenyl, -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế; dị vòng; dị vòng được thế; aryl; aryl được thế; heteroaryl; và heteroaryl được thế;

Mỗi R₄ và R₅ độc lập được chọn từ H và R₃, hoặc R₄ và R₅ kết hợp cùng với N mà chúng gắn vào để tạo thành vòng dị vòng;

Mỗi R và R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkyl, $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkenyl, hoặc $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkenyl được thế;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; heteroaryl được thế;

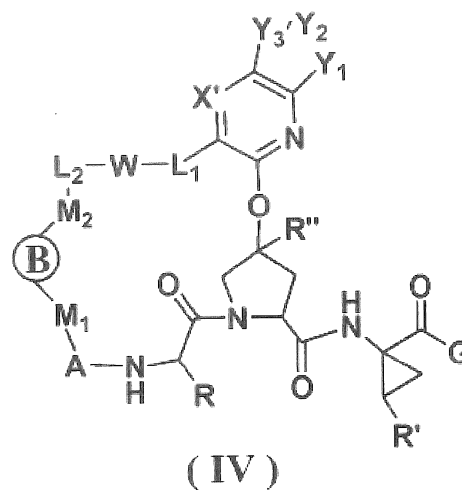
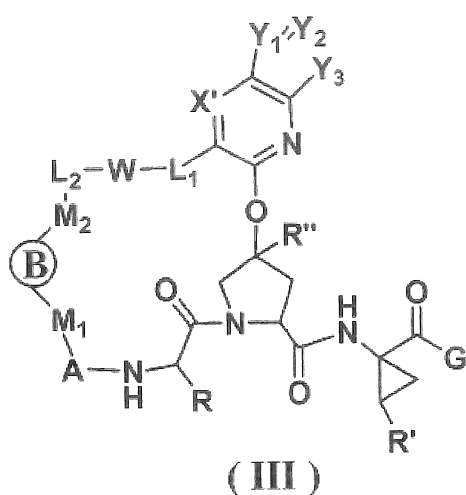
(iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iv) hydro; đơteri;

G được chọn từ $-OH$, $-NHS(O)_2-R_3$, $-NH(SO_2)NR_4R_5$, và NR_4R_5 ; và

R'' được chọn từ hydro, metyl, etyl, và allyl.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức III hoặc



hoặc muối, este hoặc tiền dược chất được dùng của chúng, riêng biệt hoặc kết hợp với chất mang hoặc tá dược được dùng, trong đó mỗi Y_1 và Y_2 độc lập được chọn từ CR_6 và N, và mỗi Y_3 độc lập được chọn từ NR_6 , S và O;

mỗi R_6 độc lập được chọn từ:

(i) hydro; halogen; $-NO_2$; $-CN$; hoặc N_3 ;

(ii) $-M-R_3$, trong đó M là O, S, hoặc NH;

(iii) NR_4R_5

(iv) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-$

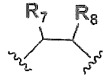
C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế;

(v) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế; và

(vi) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế;

A không xuất hiện, hoặc là -(C=O)-, -S(O)₂-, -C(=N-OR₁)- hoặc -C(=N-CN)-;

Ⓑ được chọn từ -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế; -C₃-C₁₂heteroxycloalkyl, và -C₃-C₁₂ heteroxycloalkyl được thế;

hoặc Ⓑ là , trong đó mỗi R₇ và R₈ độc lập là C₁-C₈ alkyl hoặc C₂-C₈ alkenyl và mỗi nhóm này độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

Mỗi M₁ và M₂ độc lập được chọn từ O và NR₁;

mỗi lần xuất hiện, R₁ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) hydro;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;

(iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iv) -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ được thế alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂xycloalkenyl, hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế;

Mỗi L₁ và L₂ độc lập được chọn từ -C₁-C₈ alkylen, -C₂-C₈ alkenylen, hoặc -C₂-C₈ alkynylen, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₁-C₈ alkylen được thế, -C₂-C₈ alkenylen được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynylen được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkylen, hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkylen được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkenylen, hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkenylen được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N;

W không xuất hiện, hoặc là -O-, -S-, -NH-, -N(Me)-, -C(O)NH-, hoặc -C(O)N(Me)-;

X' được chọn từ N hoặc -C(R₂)-, trong đó R₂ được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) hydro, halogen, CN, CF₃, NO₂, OR₃, SR₃, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅, NR₄R₅, CO₂R₃, COR₃, CONR₄R₅, N(R₁)COR₃; aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;

(ii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iii) -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế;

Mỗi R₃ độc lập được chọn từ C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế; dị vòng; dị vòng được thế; aryl; aryl được thế; heteroaryl; và heteroaryl được thế;

Mỗi R₄ và R₅ độc lập được chọn từ H và R₃, hoặc R₄ và R₅ kết hợp cùng với N mà chúng gắn vào để tạo thành vòng dị vòng;

Mỗi R và R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₄-C₁₂ alkylxycloalkyl, -C₄-C₁₂ alkylxycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế; -C₄-C₁₂ alkylxycloalkenyl hoặc -C₄-C₁₂ alkylxycloalkenyl được thế;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;

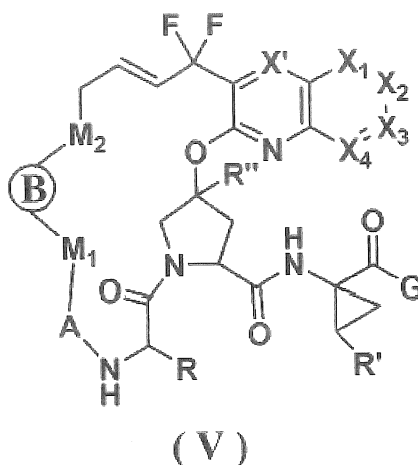
(iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iv) hydro hoặc đoteri;

G được chọn từ -OH, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅, và NR₄R₅; và

R'' được chọn từ hydro, metyl, etyl, và allyl.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức V:



hoặc muối, este hoặc tiền dược chất được dùng của chúng, riêng biệt hoặc kết hợp với chất mang hoặc tá dược được dùng, trong đó

X_1 - X_4 độc lập được chọn từ $-CR_6$ và N, trong đó mỗi R_6 độc lập được chọn từ:

(i) hydro; halogen; $-NO_2$; $-CN$; hoặc N_3 ;

(ii) $-M-R_3$, trong đó M là O, S, hoặc NH;

(iii) NR_4R_5 ;

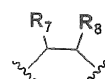
(iv) $-C_1$ - C_8 alkyl, $-C_2$ - C_8 alkenyl, hoặc $-C_2$ - C_8 alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, hoặc N; $-C_1$ - C_8 alkyl được thế, $-C_2$ - C_8 alkenyl được thế, hoặc $-C_2$ - C_8 alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3$ - C_{12} xycloalkyl, $-C_3$ - C_{12} xycloalkyl được thế; $-C_3$ - C_{12} xycloalkenyl, hoặc $-C_3$ - C_{12} xycloalkenyl được thế;

(v) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế; và

(vi) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế;

A không xuất hiện, hoặc là $-(C=O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(=N-OR_1)-$ hoặc $-C(=N-CN)-$;

Ⓑ được chọn từ $-C_3$ - C_{12} xycloalkyl, $-C_3$ - C_{12} xycloalkyl được thế; $-C_3$ - C_{12} xycloalkenyl, $-C_3$ - C_{12} xycloalkenyl được thế; $-C_3$ - C_{12} heteroxycloalkyl, và $-C_3$ - C_{12} heteroxycloalkyl được thế;

hoặc Ⓑ là , trong đó mỗi R_7 và R_8 độc lập là C_1 - C_8 alkyl hoặc C_2 - C_8 alkenyl và mỗi nhóm này độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

mỗi M_1 và M_2 độc lập được chọn từ O và NR_1 ;

mỗi lần xuất hiện, R_1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) hydro;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;

(iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iv) -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, hoặc N; -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế;

X' được chọn từ N hoặc -C(R₂)-, trong đó R₂ được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) hydro, halogen, CN, CF₃, NO₂, OR₃, SR₃, -NHS(O)₂-R₃, -NH(SO₂)NR₄R₅, NR₄R₅, CO₂R₃, COR₃, CONR₄R₅, N(R₁)COR₃; aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;

(ii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iii) -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, hoặc N; -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, hoặc -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế;

mỗi R₃ độc lập được chọn từ C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế; dị vòng; dị vòng được thế; aryl; aryl được thế; heteroaryl; và heteroaryl được thế;

mỗi R₄ và R₅ độc lập được chọn từ H và R₃, hoặc R₄ và R₅ kết hợp cùng với N mà chúng gắn vào để tạo thành vòng dị vòng;

mỗi R và R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) -C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₈ alkenyl, hoặc -C₂-C₈ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, hoặc N; -C₁-C₈ alkyl được thế, -C₂-C₈ alkenyl được thế, hoặc -C₂-C₈ alkynyl được thế. mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; -C₃-C₁₂ xycloalkyl, -C₃-C₁₂ xycloalkyl được thế; -C₄-C₁₂ alkylxycloalkyl, -C₄-C₁₂ alkylxycloalkyl được thế; -C₃-C₁₂ xycloalkenyl, -C₃-C₁₂ xycloalkenyl được thế; -C₄-C₁₂ alkylxycloalkenyl, hoặc -C₄-C₁₂ alkylxycloalkenyl được thế;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;

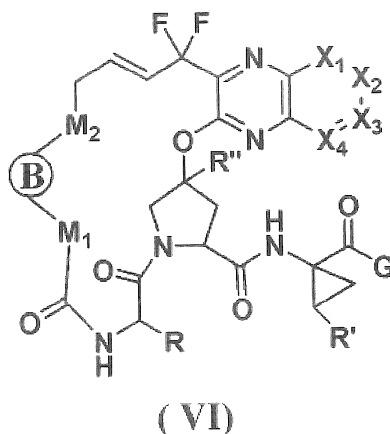
(iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iv) hydro; hoặc đoteri;

G được chọn từ $-\text{OH}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{-R}_3$, $-\text{NH}(\text{SO}_2)\text{NR}_4\text{R}_5$, và NR_4R_5 ; và

R'' được chọn từ hydro, metyl, etyl, và allyl.

Phương án khác của sáng chế hợp chất có công thức VI:



hoặc muối, este hoặc tiền dược chất được dùng của chúng, riêng biệt hoặc kết hợp với chất mang hoặc tá dược được dùng, trong đó

$\text{X}_1\text{-X}_4$ độc lập được chọn từ $-\text{CR}_6$ và N, trong đó mỗi R_6 độc lập được chọn từ:

(i) hydro; halogen; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; hoặc N_3 ;

(ii) $-\text{M-R}_3$, trong đó M là O, S, hoặc NH;

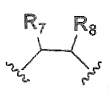
(iii) NR_4R_5

(iv) $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl, hoặc $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl được thế, $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl được thế, hoặc $-\text{C}_2\text{-C}_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xycloalkyl, $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xycloalkyl được thế; $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xycloalkenyl, hoặc $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xycloalkenyl được thế;

(v) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế; và

(vi) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế;

Ⓑ được chọn từ $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xycloalkyl, $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xycloalkyl được thế; $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xycloalkenyl, $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ xycloalkenyl được thế; $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ heteroxycloalkyl, và $-\text{C}_3\text{-C}_{12}$ heteroxycloalkyl được thế;

hoặc Ⓑ là , trong đó mỗi R_7 và R_8 độc lập là $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl hoặc $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkenyl và mỗi nhóm này độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

mỗi M_1 và M_2 độc lập được chọn từ O và NR_1 ;

mỗi lần xuất hiện, R_1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- (i) hydro;
- (ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;
- (iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và
- (iv) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế;

mỗi R_3 độc lập được chọn từ C_1-C_8 alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; dị vòng; dị vòng được thế; aryl; aryl được thế; heteroaryl; và heteroaryl được thế;

mỗi R_4 và R_5 độc lập được chọn từ H và R_3 , hoặc R_4 và R_5 kết hợp cùng với N mà chúng gắn vào để tạo thành vòng dị vòng;

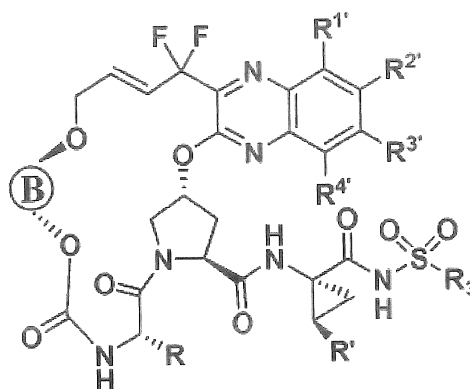
mỗi R và R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- (i) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkyl, $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkenyl, hoặc $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkenyl được thế;
- (ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;
- (iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và
- (iv) hydro; hoặc đoteri;

G được chọn từ $-OH$, $-NHS(O)_2-R_3$, $-NH(SO_2)NR_4R_5$, và NR_4R_5 ; và

R'' được chọn từ hydro, metyl, etyl, và allyl.

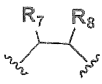
Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức VII và các muối, este và tiền dược chất được dựng của chúng:



(VII)

trong đó mỗi $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ và $R^{4'}$ độc lập là R_6 , hoặc $R^{1'}$ và $R^{2'}$, $R^{2'}$ và $R^{3'}$, hoặc $R^{3'}$ và $R^{4'}$ kết hợp cùng với các nguyên tử cacbon gắn vào mỗi nhóm này, tạo thành vòng thơm, dị vòng thơm, vòng mạch hoặc dị vòng;

Ⓑ được chọn từ $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; $-C_3-C_{12}$ heteroxycloalkyl, và $-C_3-C_{12}$ heteroxycloalkyl được thế;

hoặc Ⓑ là , trong đó mỗi R_7 và R_8 độc lập là C_1-C_8 alkyl hoặc C_2-C_8 alkenyl và mỗi nhóm này độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo; mỗi R_6 độc lập được chọn từ:

(i) hydro; halogen; $-NO_2$; $-CN$; hoặc N_3 ;

(ii) $-M-R_3$, trong đó M là O, S, hoặc NH;

(iii) NR_4R_5 ;

(iv) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế;

(v) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế; và

(vi) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế;

R_3 độc lập được chọn từ C_1-C_8 alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; dị vòng; dị vòng được thế; aryl; aryl được thế; heteroaryl; và heteroaryl được thế;

mỗi R_4 và R_5 độc lập được chọn từ H và R_3 , hoặc R_4 và R_5 kết hợp cùng với N mà chúng gắn vào để tạo thành vòng dị vòng;

mỗi R và R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkyl, $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkenyl, hoặc $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkenyl được thế;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;

(iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

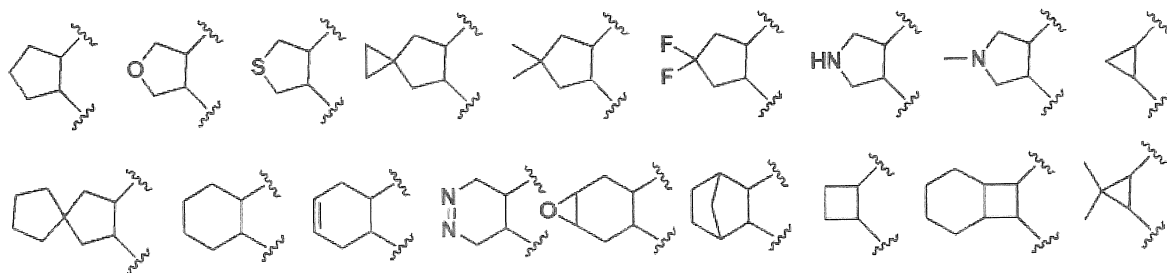
(iv) hydro; hoặc đoteri;

R'' được chọn từ hydro, metyl, etyl, và allyl.

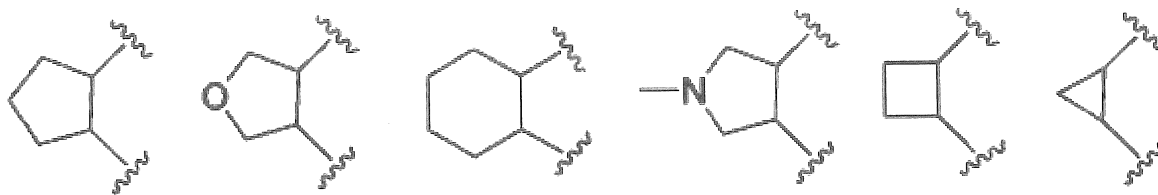
Theo một số phương án về các hợp chất có công thức I-VII, $\textcircled{B}$ được chọn từ $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; $-C_3-C_{12}$ heteroxycloalkyl, và $-C_3-C_{12}$ heteroxycloalkyl được thế;

Theo một số phương án, $\textcircled{B}$ trong các hợp chất có công thức I-VII là C_3-C_{12} cacboxycle hoặc dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_1-C_8 alkyl hoặc C_2-C_8 alkenyl. Ví dụ, $\textcircled{B}$ có thể là C_3-C_6 cacboxycle không thơm hoặc dị vòng không thơm có từ 4 đến 6 cạnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_1-C_6 alkyl hoặc C_2-C_6 alkenyl. Tốt hơn nữa nếu, $\textcircled{B}$ là C_4-C_6 cacboxycle no hoặc dị vòng no có từ 4 đến 6 cạnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_1-C_8 alkyl hoặc C_2-C_8 alkenyl.

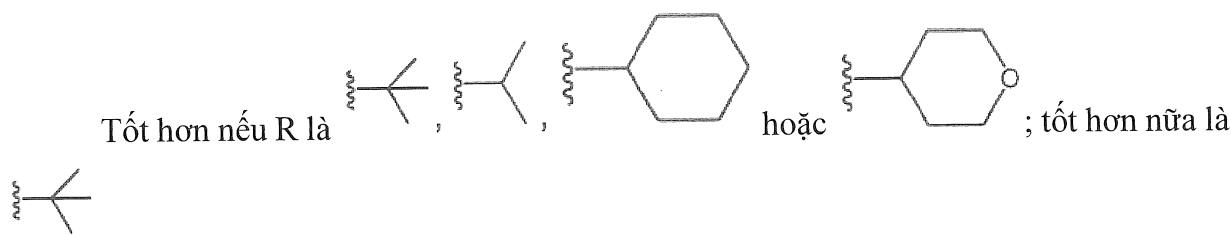
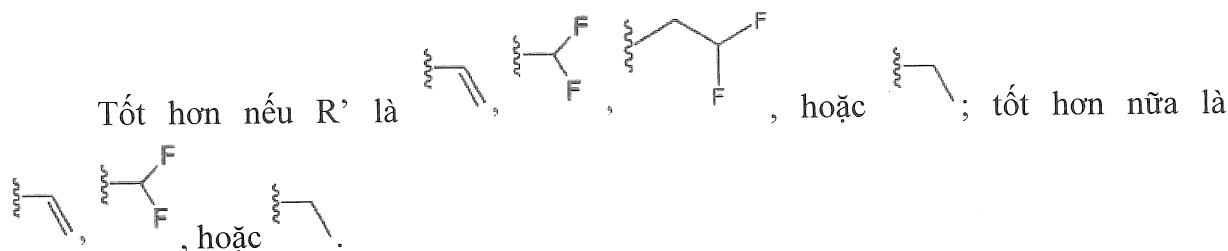
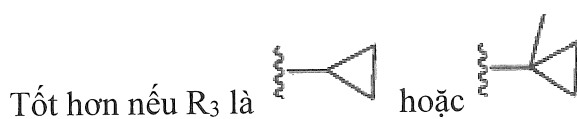
Theo một số phương án về các hợp chất có công thức I đến VII, $\textcircled{B}$ được chọn từ nhóm bao gồm:



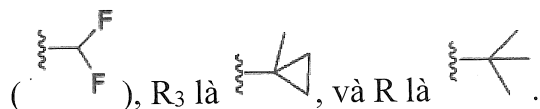
Tốt hơn, $\textcircled{B}$ được chọn từ nhóm sau:



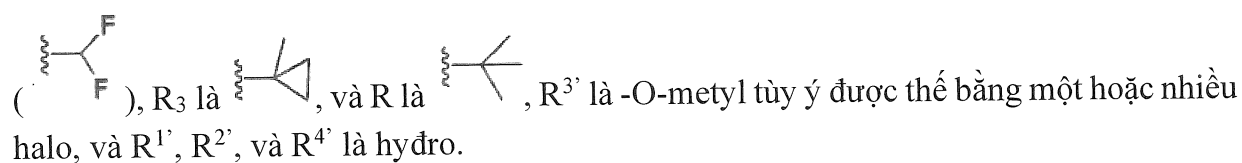
Tốt hơn nếu R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là hydro. Cũng tốt hơn nếu R^1 và R^4 là hydro; và một trong số R^2 và R^3 là hydro, và nhóm còn lại được chọn từ halo, methyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, hoặc -O-methyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo. Cũng tốt hơn nếu R^1 và R^2 , hoặc R^2 và R^3 , hoặc R^3 và R^4 , cùng với nguyên tử carbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng carbon hoặc dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, phenyl), và tốt hơn nếu nhóm còn lại trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là hydro.



Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức VII hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó $\textcircled{B}$ là , R' là vinyl () hoặc diflometyl



Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức VII hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó $\textcircled{B}$ là , R' là vinyl () hoặc diflometyl



Theo phương án được ưu tiên khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công

thức VII hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó $\textcircled{\text{B}}$ là , R' là vinyl ()

hoặc diflometyl () , R_3 là , và R là , và $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ và R^4 là hydro.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức VII hoặc các

muối được dụng của chúng, trong đó $\textcircled{\text{B}}$ là , R' là vinyl () hoặc diflometyl

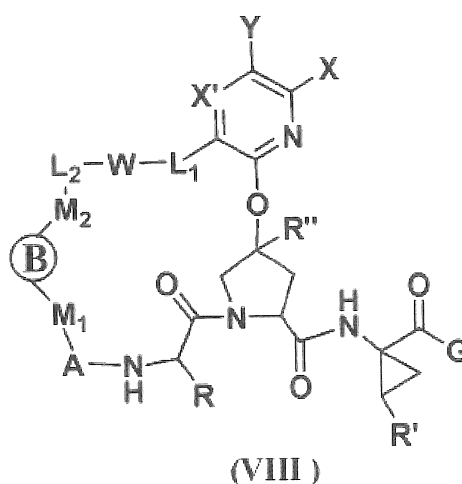
() , R_3 là , và R là , R^3 là halo (ví dụ, F), và R^1, R^2 , và R^4 là hydro.

Theo phương án được ưu tiên khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất có công

thức VII hoặc các muối được dụng của chúng, trong đó $\textcircled{\text{B}}$ là , R' là vinyl ()

hoặc diflometyl () , R_3 là , và R là , R^3 và R^4 kết hợp cùng với các nguyên tử cacbon gắn vào chúng tạo thành phenyl, và R^1 và R^2 là hydro.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VIII



trong đó,

A không xuất hiện, hoặc được chọn từ $-(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{=N}-\text{OR}_1)-$ và $-\text{C}(\text{=N}-\text{CN})-$;

$\textcircled{\text{B}}$ được chọn từ $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ xycloalkyl, $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ xycloalkyl được thế; $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ xycloalkenyl, $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ xycloalkenyl được thế; $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ heteroxycloalkyl, và $-\text{C}_3-\text{C}_{12}$ heteroxycloalkyl được thế;

mỗi M_1 và M_2 được chọn từ O và NR_1 ; trong đó mỗi lần xuất hiện, R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) hydro;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; heteroaryl được thế;

(iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iv) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế;

L_1 và L_2 độc lập được chọn từ $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N;

W không xuất hiện, hoặc được chọn từ $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(Me)-$, $-C(O)NH-$, và $-C(O)N(Me)-$;

X và Y, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm mạch vòng được chọn từ aryl, aryl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, dị vòng, và dị vòng được thế;

X' được chọn từ N và $-C(R_2)-$, trong đó R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) hydro, halogen, CN, CF_3 , NO_2 , OR_1 , SR_1 , $-NHS(O)_2-R_2$, $-NH(SO_2)NR_3R_4$, NR_3R_4 , CO_2R_1 , COR_1 , $CONR_1R_2$, $N(R_1)COR_2$;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; heteroaryl được thế;

(iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iv) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế;

Mỗi R và R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(i) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkyl, hoặc $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkenyl, hoặc $-C_4-C_{12}$ alkylxycloalkenyl được thế;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; heteroaryl được thế;

(iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và

(iv) hydro; đơteri;

G được chọn từ $-OH$, $-NHS(O)_2-R_3$, $-NH(SO_2)NR_4R_5$, và NR_4R_5 ;

R_3 được chọn từ:

(i) aryl; aryl được thế; heteroaryl; heteroaryl được thế

(ii) heteroxycloalkyl; heteroxycloalkyl được thế; và

(iii) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N, $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; dị vòng; dị vòng được thế;

R_4 và R_5 độc lập được chọn từ:

(i) hydro;

(ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; heteroaryl được thế;

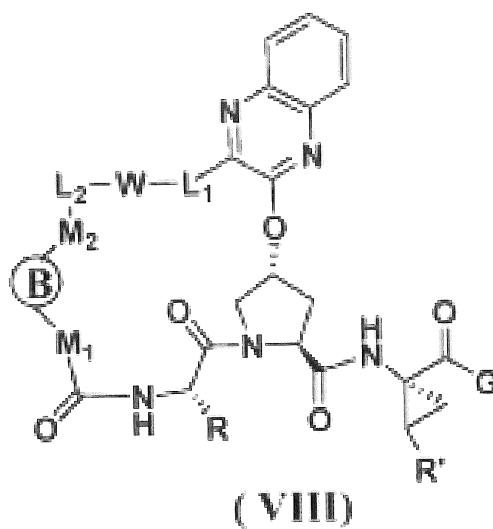
(iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế;

(iv) $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; dị vòng, hoặc dị vòng được thế; và

R'' được chọn từ hydro, metyl, etyl và allyl.

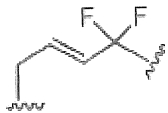
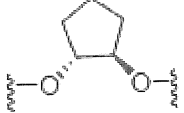
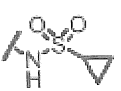
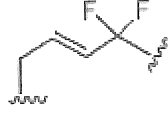
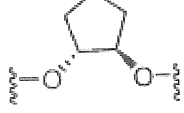
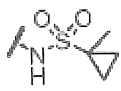
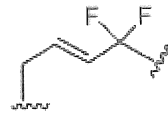
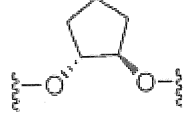
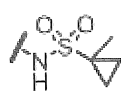
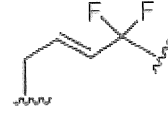
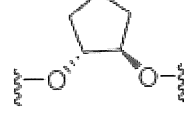
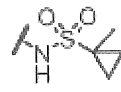
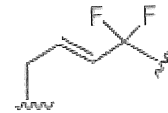
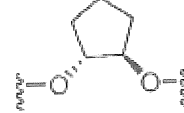
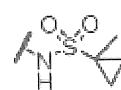
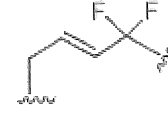
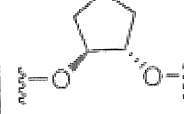
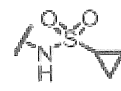
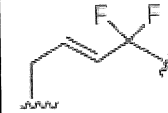
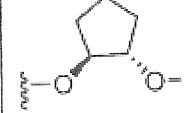
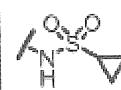
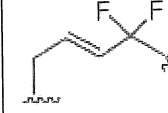
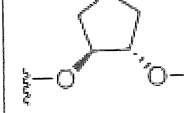
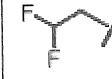
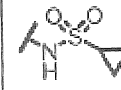
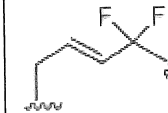
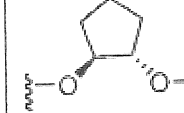
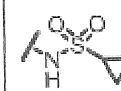
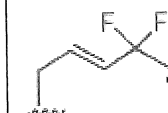
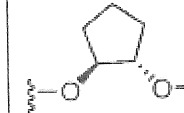
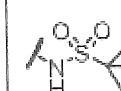
Các hợp chất đại diện theo sáng chế bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở các hợp chất có công thức VIII sau đây (ví dụ 1 đến ví dụ 256 trong Bảng 1) trong đó R, $-L_2-W$

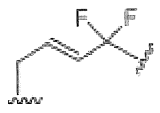
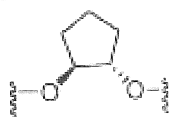
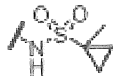
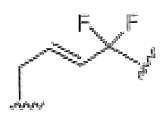
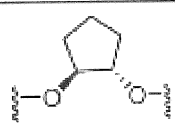
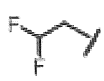
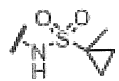
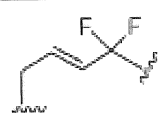
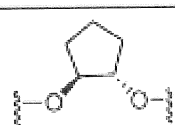
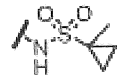
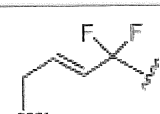
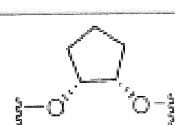
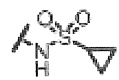
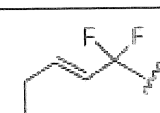
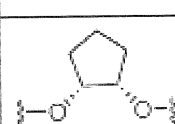
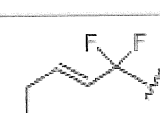
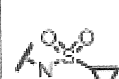
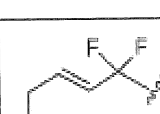
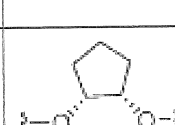
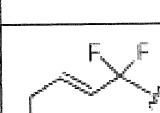
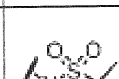
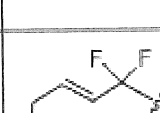
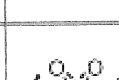
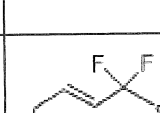
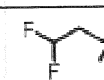
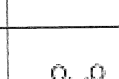
 L_1- , M_1 , M_2 , R' và G được mô tả trong mỗi ví dụ trong Bảng 1,

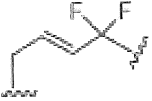
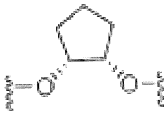
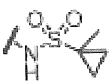
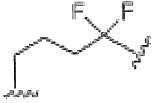
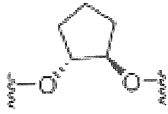
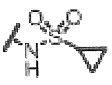
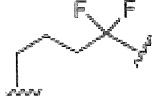
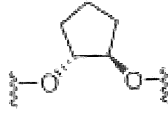
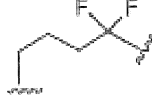
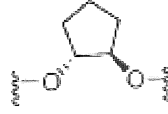
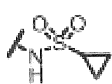
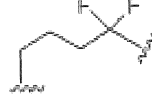
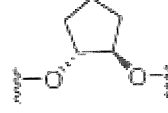
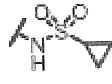
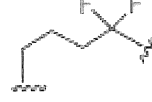
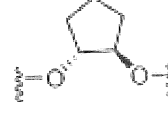
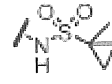
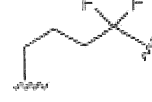
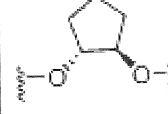
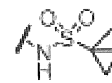
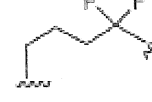
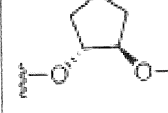
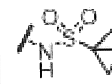
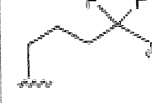
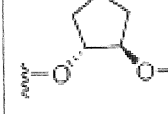
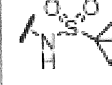
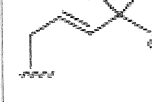
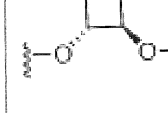
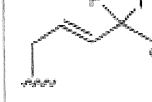
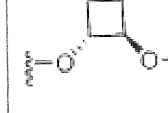
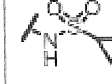


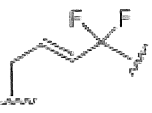
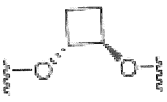
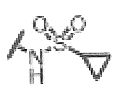
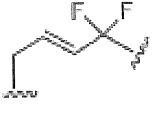
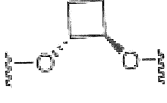
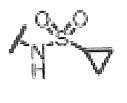
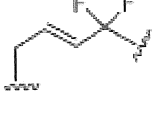
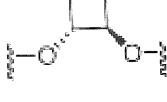
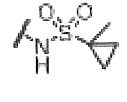
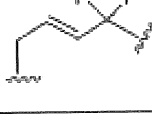
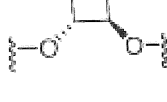
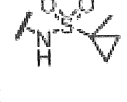
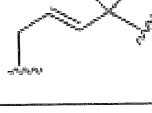
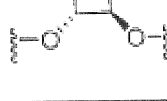
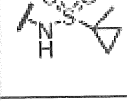
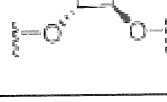
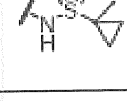
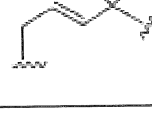
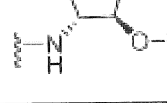
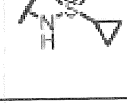
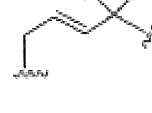
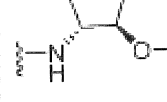
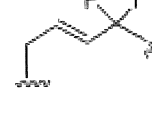
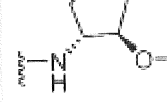
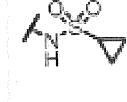
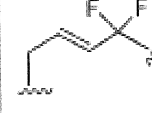
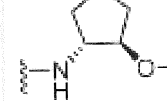
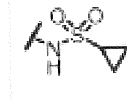
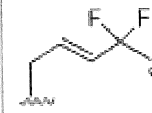
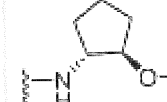
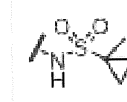
Bảng 1

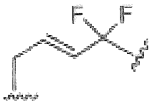
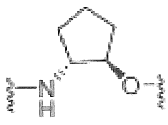
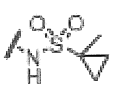
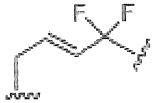
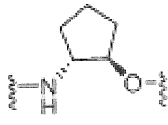
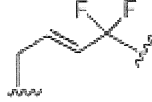
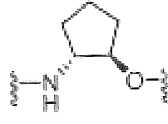
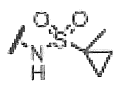
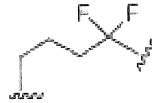
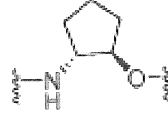
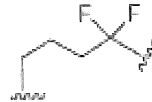
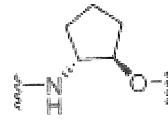
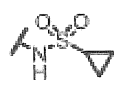
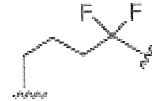
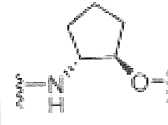
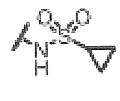
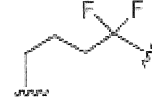
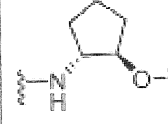
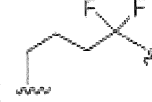
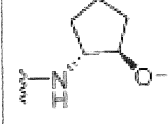
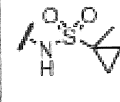
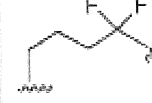
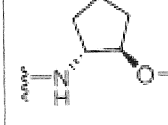
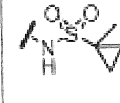
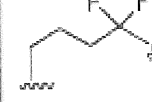
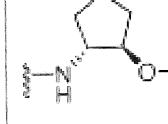
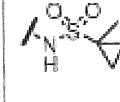
Ví dụ số #	R	$-L_2-W-L_1-$	M_1 (B) M_2	R'	G
1.					
2.					
3.					

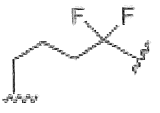
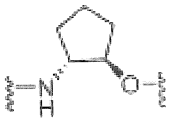
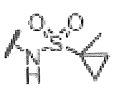
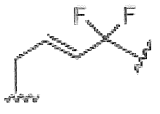
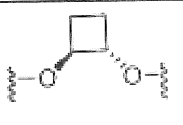
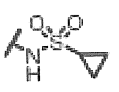
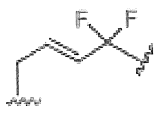
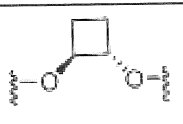
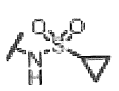
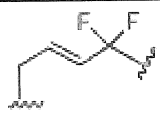
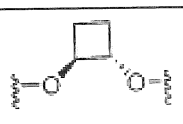
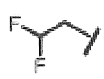
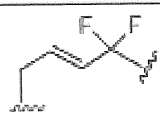
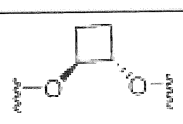
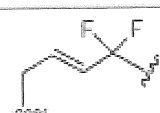
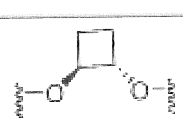
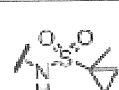
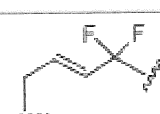
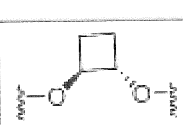
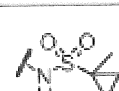
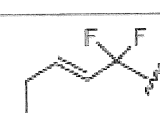
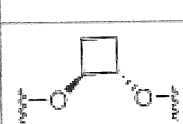
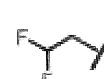
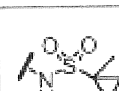
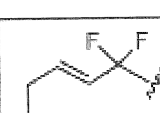
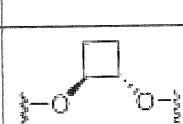
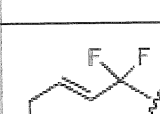
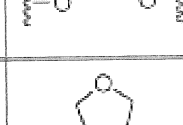
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					
12.					
13.					

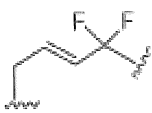
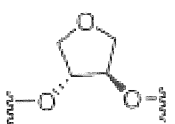
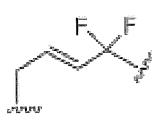
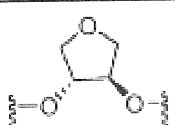
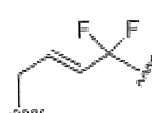
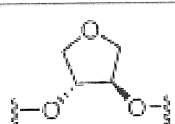
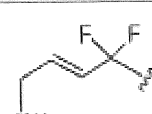
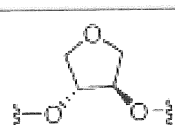
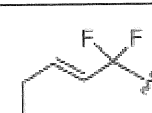
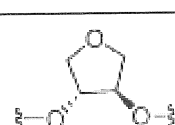
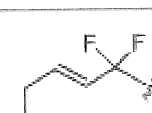
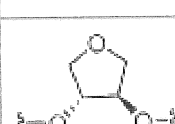
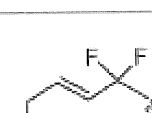
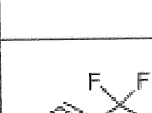
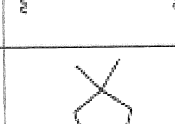
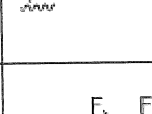
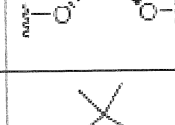
14.					
15.					
16.					
17.					
18.					
19.					
20.					
21.					
22.					
23.					

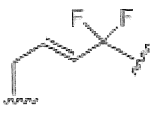
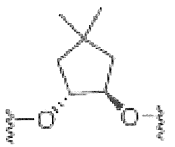
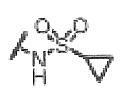
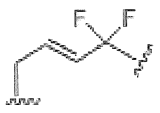
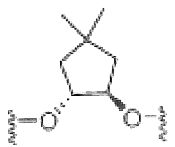
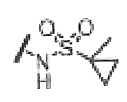
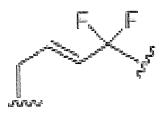
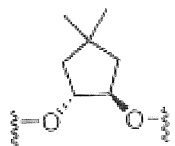
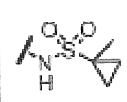
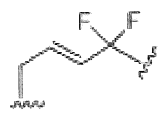
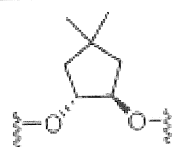
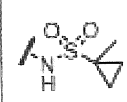
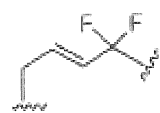
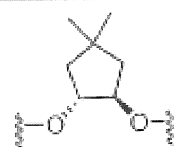
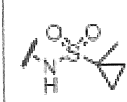
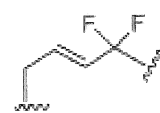
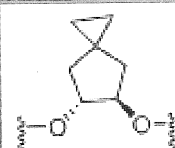
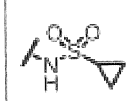
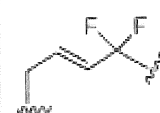
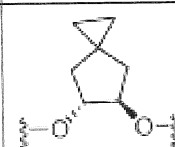
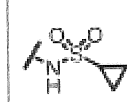
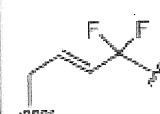
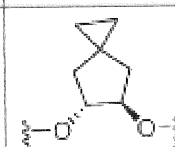
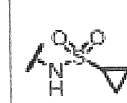
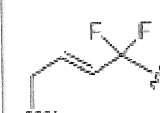
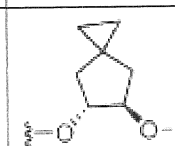
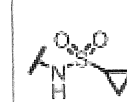
24.					
25.					
26.					
27.					
28.					
29.					
30.					
31.					
32.					
33.					
34.					

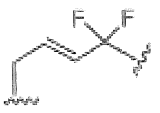
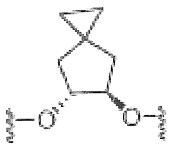
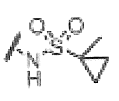
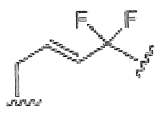
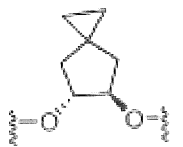
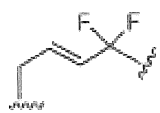
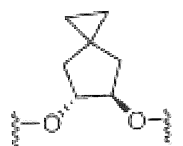
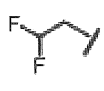
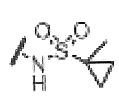
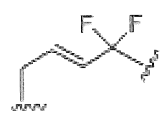
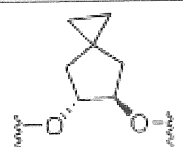
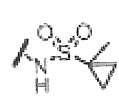
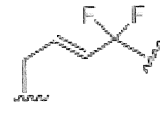
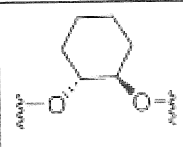
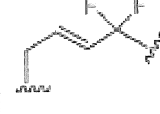
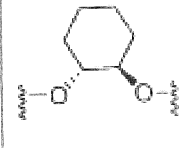
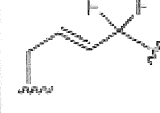
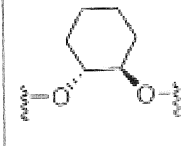
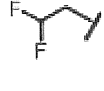
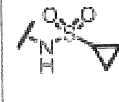
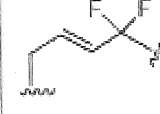
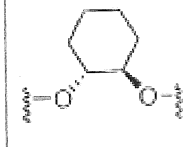
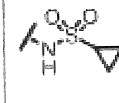
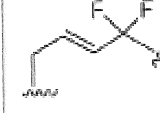
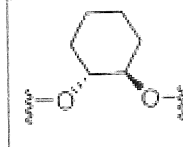
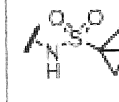
35.					
36.					
37.					
38.					
39.					
40.					
41.					
42.					
43.					
44.					
45.					

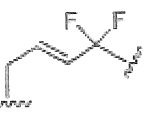
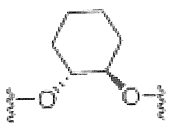
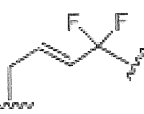
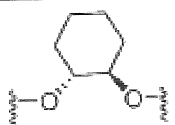
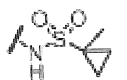
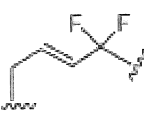
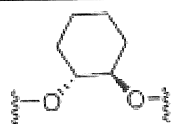
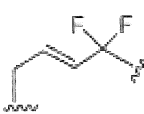
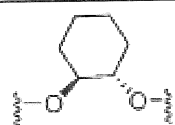
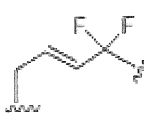
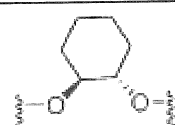
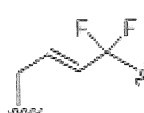
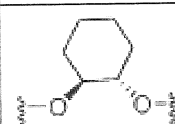
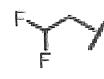
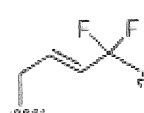
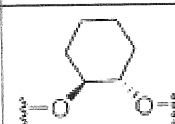
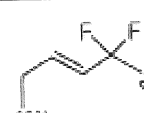
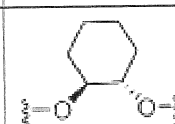
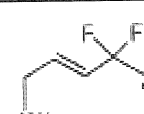
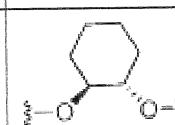
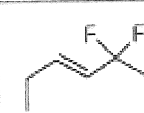
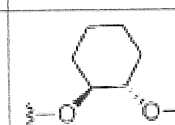
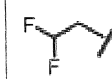
46.					
47.					
48.					
49.					
50.					
51.					
52.					
53.					
54.					
55.					

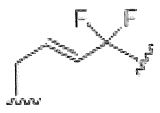
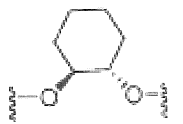
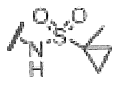
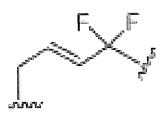
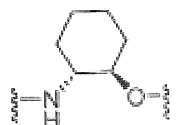
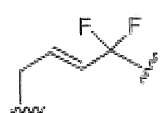
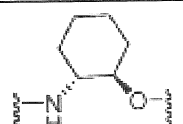
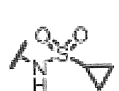
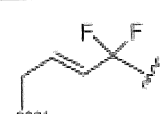
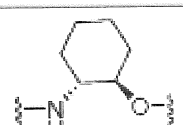
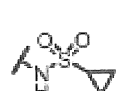
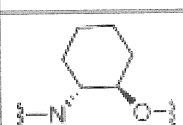
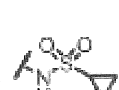
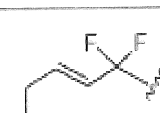
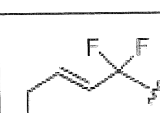
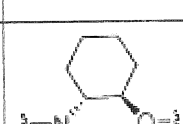
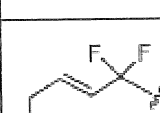
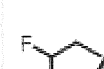
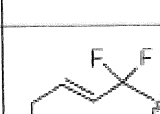
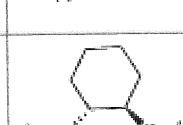
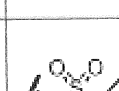
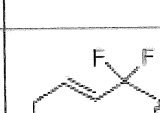
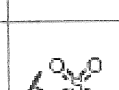
56.					
57.					
58.					
59.					
60.					
61.					
62.					
63.					
64.					
65.					
66.					

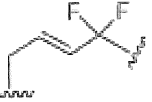
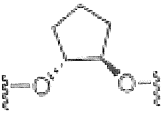
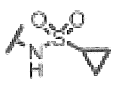
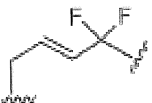
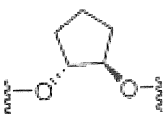
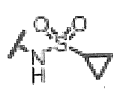
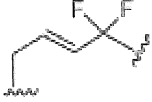
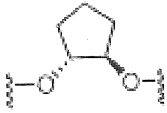
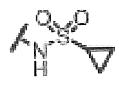
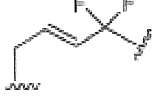
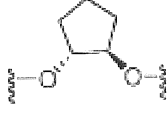
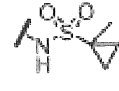
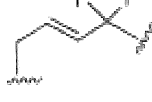
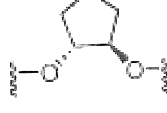
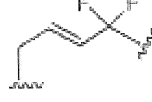
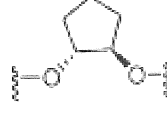
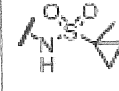
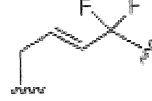
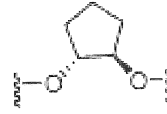
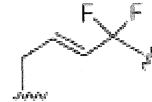
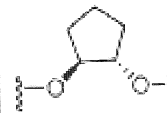
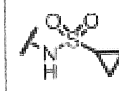
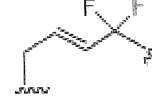
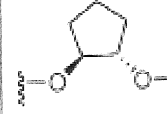
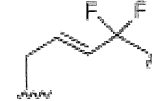
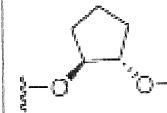
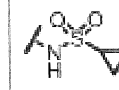
67.					
68.					
69.					
70.					
71.					
72.					
73.					
74.					
75.					

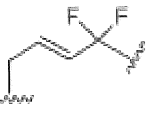
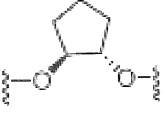
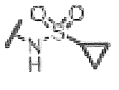
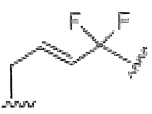
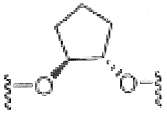
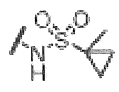
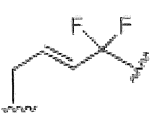
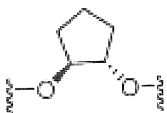
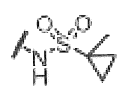
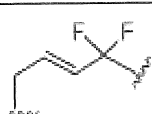
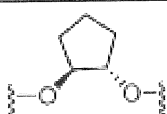
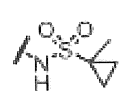
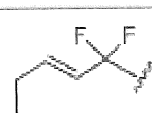
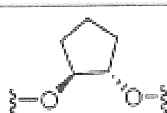
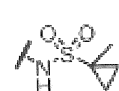
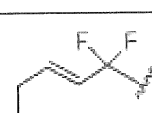
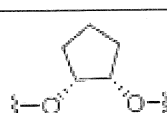
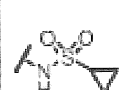
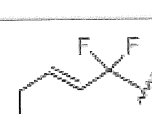
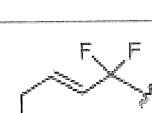
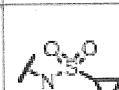
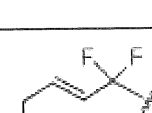
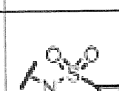
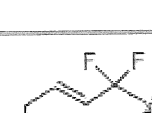
76.					
77.					
78.					
79.					
80.					
81.					
82.					
83.					
84.					

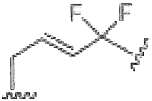
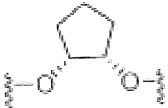
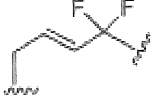
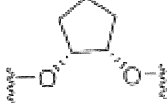
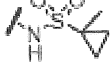
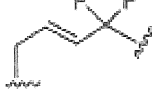
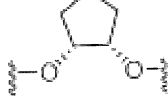
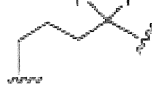
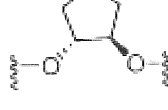
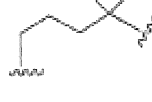
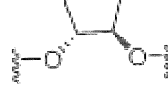
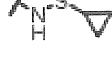
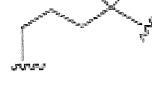
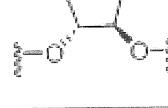
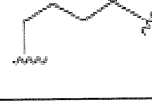
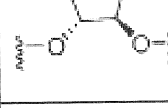
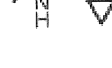
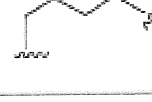
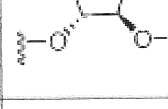
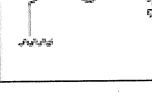
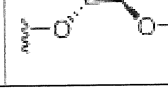
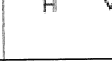
85.					
86.					
87.					
88.					
89.					
90.					
91.					
92.					
93.					

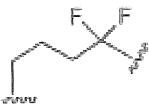
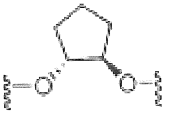
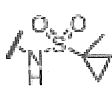
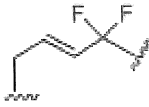
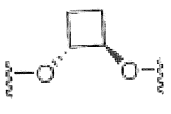
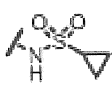
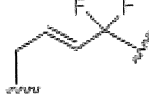
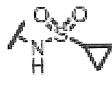
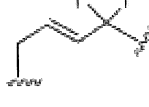
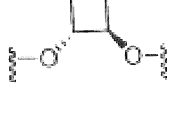
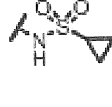
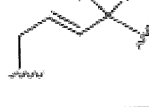
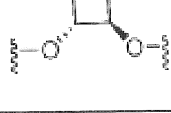
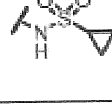
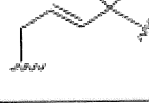
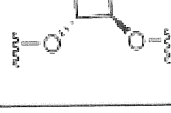
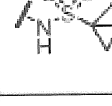
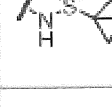
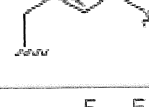
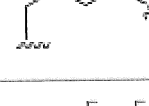
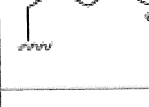
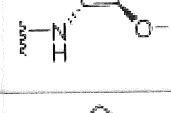
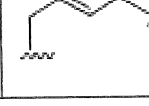
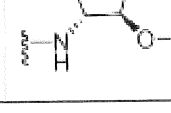
94.					
95.					
96.					
97.					
98.					
99.					
100.					
101.					
102.					
103.					

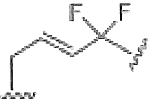
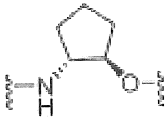
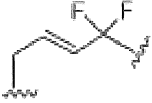
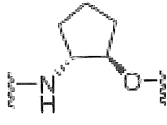
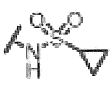
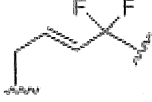
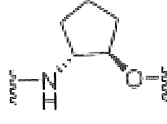
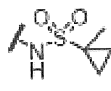
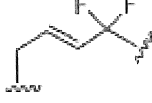
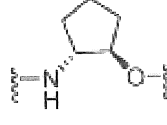
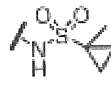
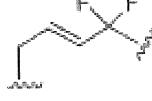
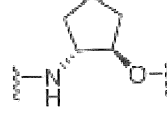
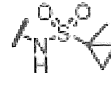
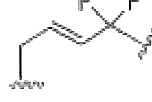
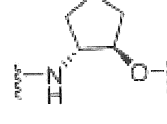
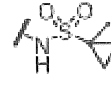
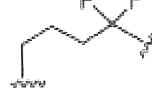
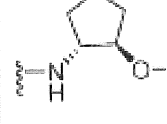
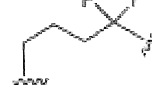
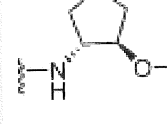
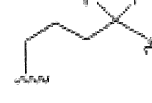
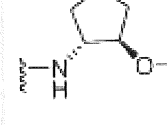
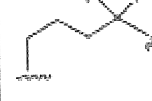
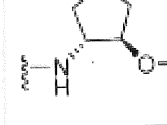
104.					
105.					
106.					
107.					
108.					
109.					
110.					
111.					
112.					
113.					

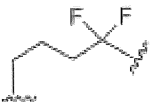
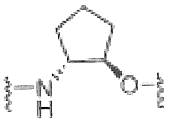
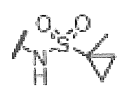
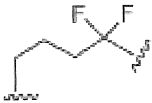
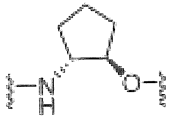
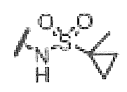
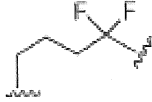
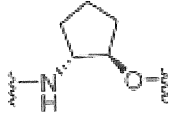
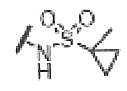
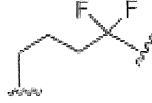
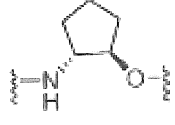
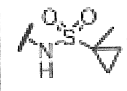
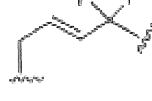
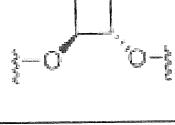
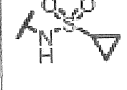
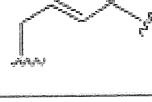
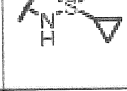
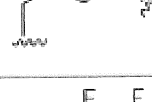
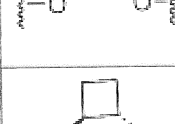
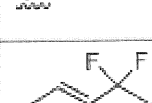
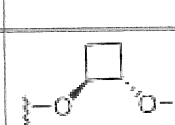
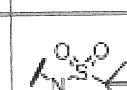
114.					
115.					
116.					
117.					
118.					
119.					
120.					
121.					
122.					
123.					

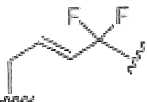
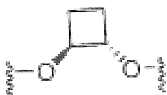
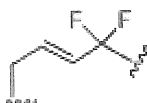
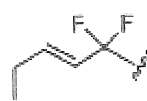
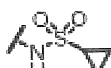
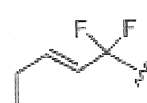
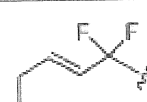
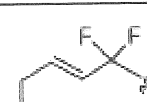
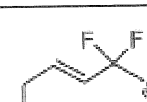
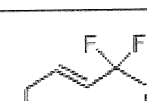
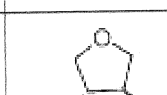
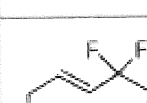
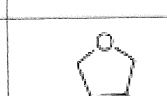
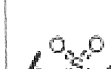
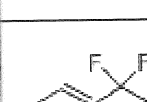
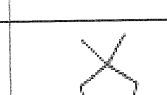
124.					
125.					
126.					
127.					
128.					
129.					
130.					
131.					
132.					
133.					

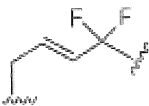
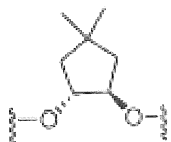
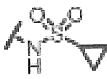
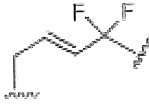
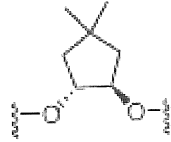
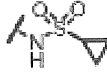
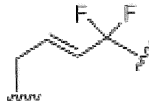
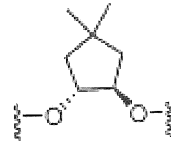
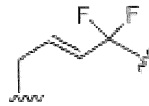
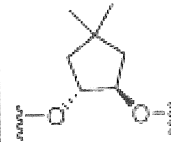
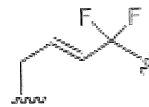
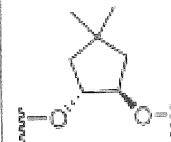
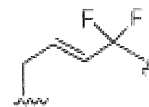
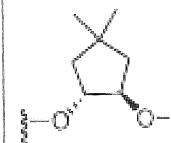
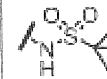
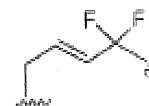
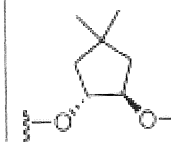
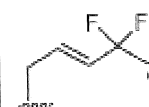
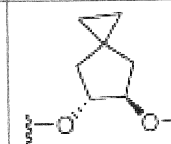
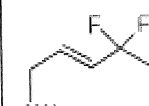
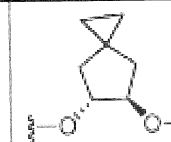
134.					
135.					
136.					
137.					
138.					
139.					
140.					
141.					
142.					
143.					

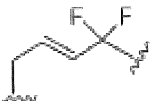
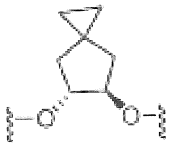
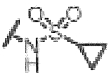
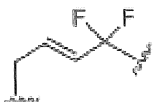
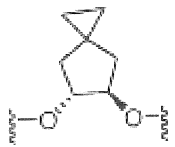
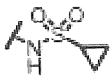
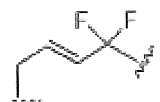
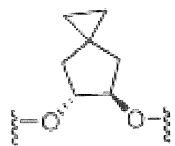
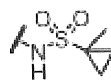
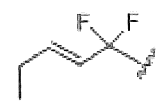
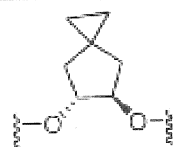
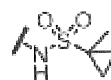
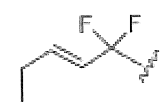
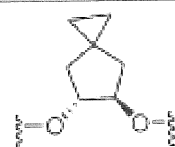
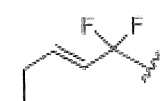
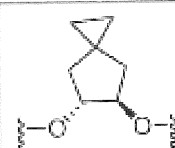
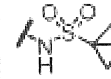
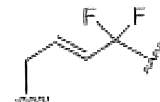
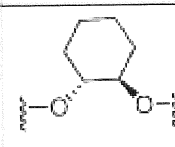
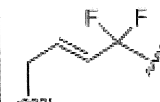
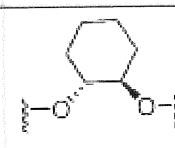
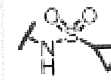
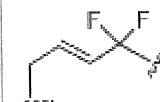
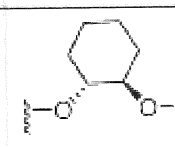
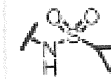
144.					
145.					
146.					
147.					
148.					
149.					
150.					
151.					
152.					
153.					
154.					

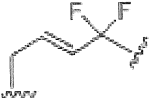
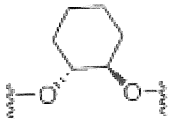
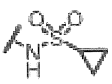
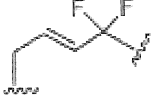
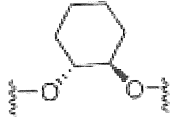
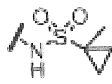
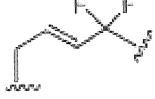
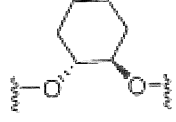
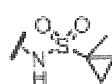
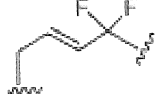
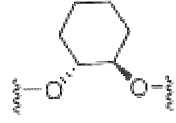
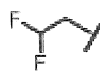
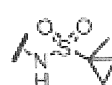
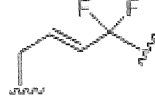
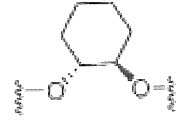
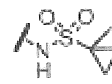
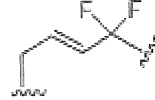
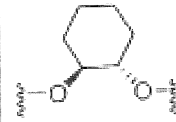
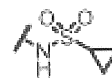
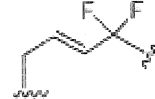
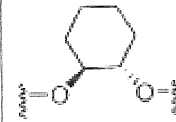
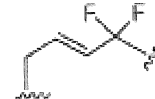
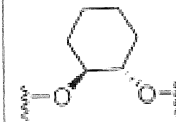
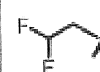
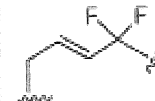
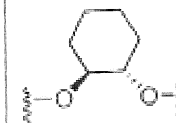
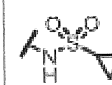
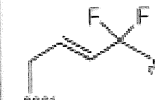
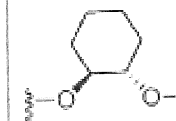
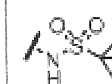
155.					
156.					
157.					
158.					
159.					
160.					
161.					
162.					
163.					
164.					

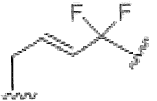
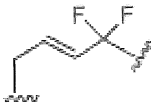
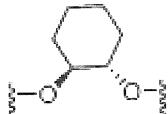
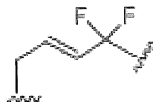
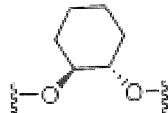
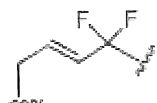
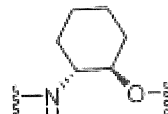
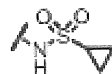
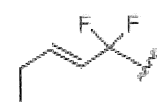
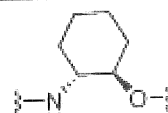
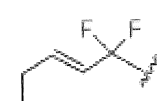
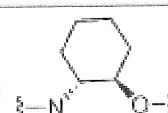
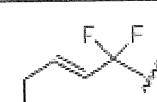
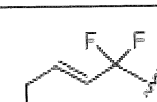
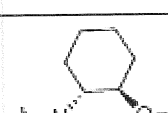
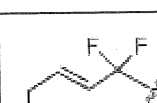
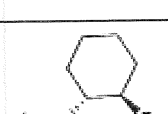
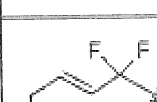
165.					
166.					
167.					
168.					
169.					
170.					
171.					
172.					
173.					
174.					
175.					

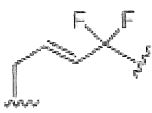
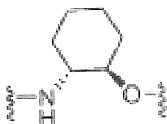
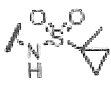
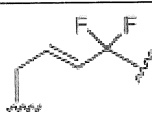
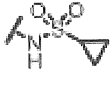
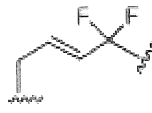
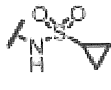
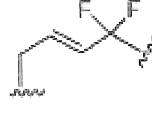
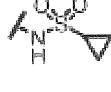
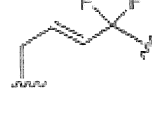
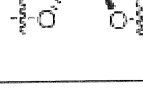
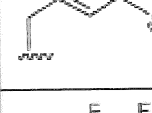
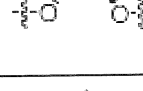
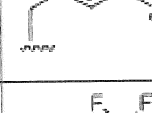
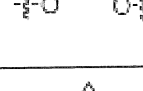
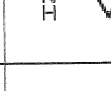
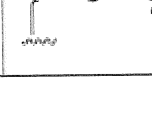
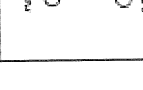
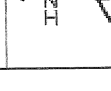
176.					
177.					
178.					
179.					
180.					
181.					
182.					
183.					
184.					
185.					

186.					
187.					
188.					
189.					
190.					
191.					
192.					
193.					
194.					

195.					
196.					
197.					
198.					
199.					
200.					
201.					
202.					
203.					

204.					
205.					
206.					
207.					
208.					
209.					
210.					
211.					
212.					
213.					

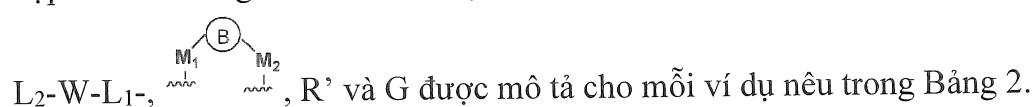
214.					
215.					
216.					
217.					
218.					
219.					
220.					
221.					
222.					
223.					

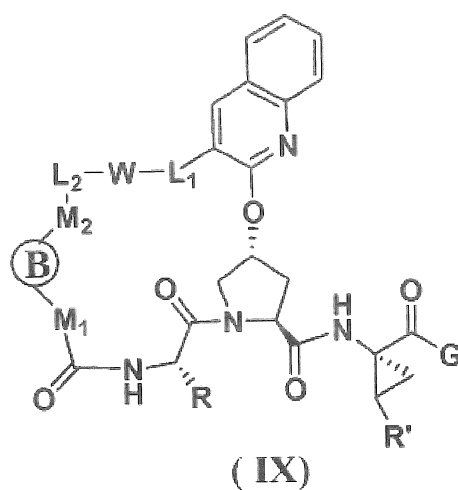
224.					
225.					
226.					
227.					
228.					
229.					
230.					
231.					
232.					
233.					
234.					

235.					
236.					
237.					
238.					
239.					
240.					
241.					
242.					
243.					
244.					
245.					

246.					
247.					
248.					
249.					
250.					
251.					
252.					
253.					
254.					
255.					
256.					

Các hợp chất đại diện theo sáng chế cũng bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở các hợp chất có công thức IX sau đây (ví dụ 257 đến ví dụ 264 trong Bảng 2) trong đó R, -





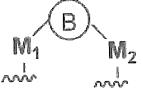
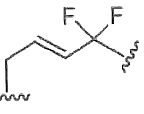
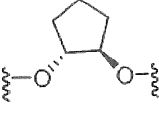
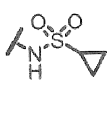
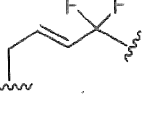
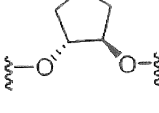
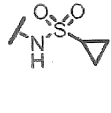
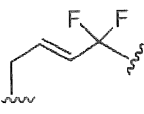
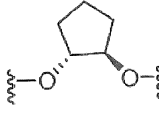
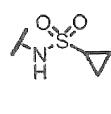
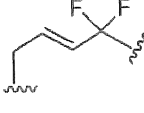
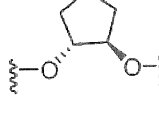
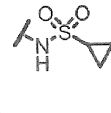
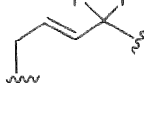
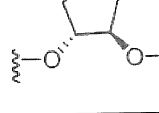
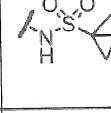
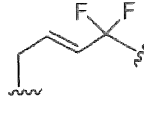
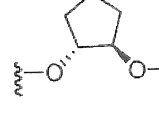
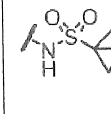
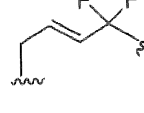
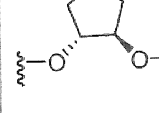
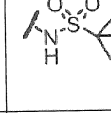
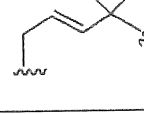
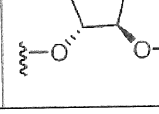
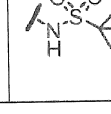
Bảng 2

Ví dụ số	R	-L ₂ -W-L ₁ -	M ₁ (B) M ₂	R'	G
257.					
258.					
259.					

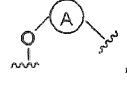
Các hợp chất đại diện theo sáng chế cũng bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở các hợp chất có công thức X sau đây (ví dụ 265 đến ví dụ 272 trong Bảng 3) trong đó R, -L2-

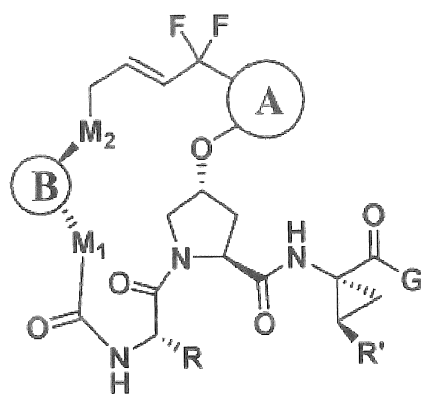
(X)

48

Ví dụ số	R	-L ₂ -W-L ₁ -		R'	G
265.					
266.					
267.					
268.					
269.					
270.					
271.					
272.					

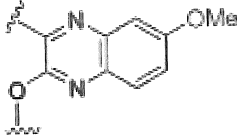
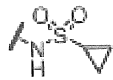
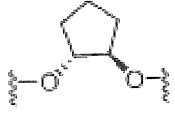
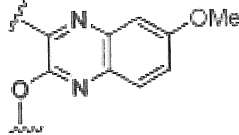
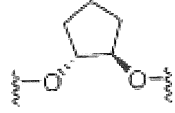
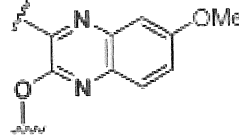
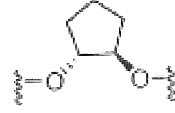
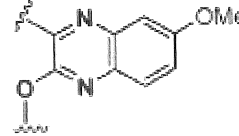
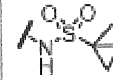
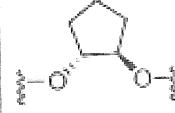
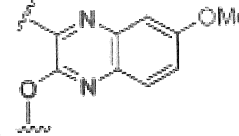
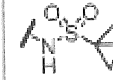
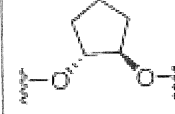
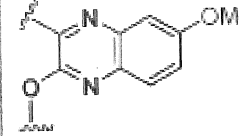
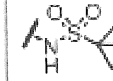
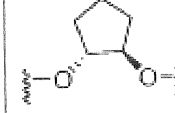
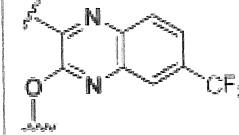
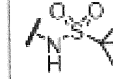
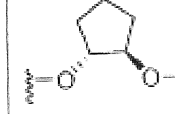
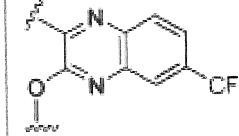
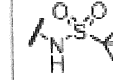
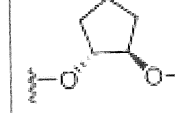
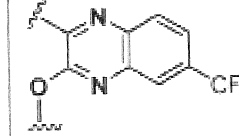
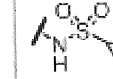
Ngoài ra, các hợp chất đại diện theo sáng chế cũng bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở các hợp chất có công thức XI sau đây (ví dụ 273 đến ví dụ 299 trong Bảng 4), trong

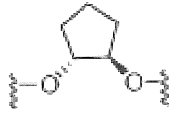
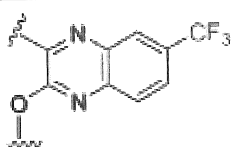
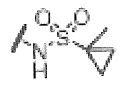
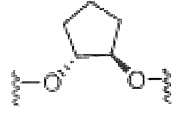
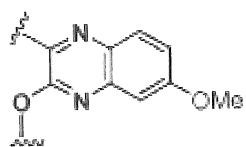
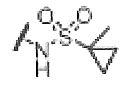
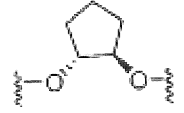
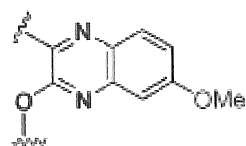
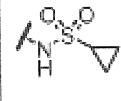
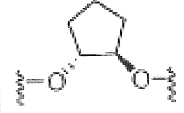
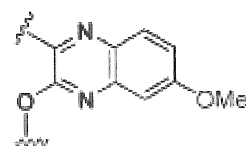
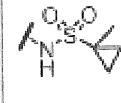
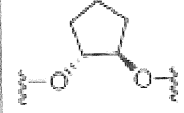
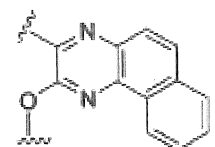
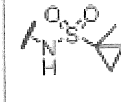
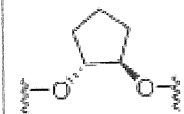
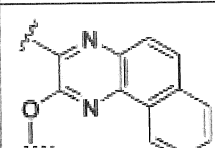
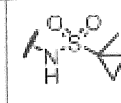
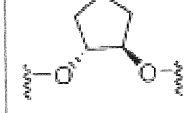
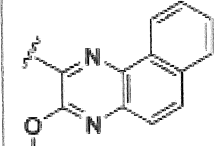
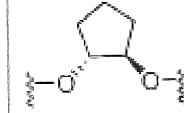
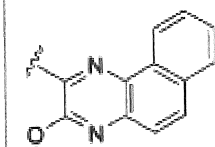
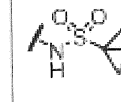
đó R, , R' và G được mô tả đối với mỗi ví dụ trong Bảng 4,

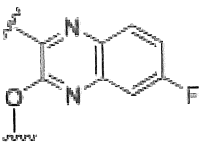
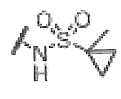
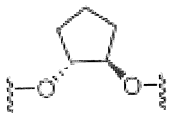
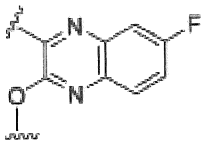
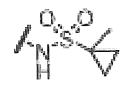
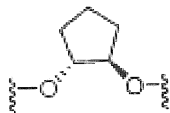
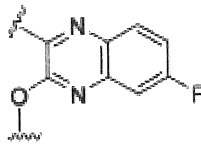
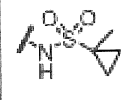
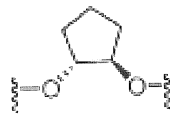
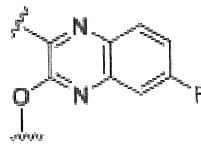
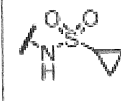
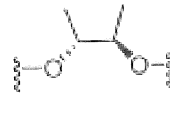
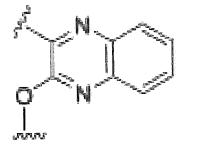
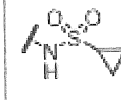
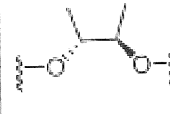
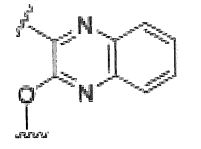
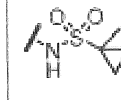


(XI)

Ví dụ số	R			R'	G
273.					
274.					
275.					
276.					

277.					
278.					
279.					
280.					
281.					
282.					
283.					
284.					
285.					

286.					
287.					
288.					
289.					
290.					
291.					
292.					
293.					

294.					
295.					
296.					
297.					
298.					
299.					

Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, este hoặc tiền dược chất được dùng của chúng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế với lượng có tác dụng điều trị, hoặc muối, este hoặc tiền dược chất được dùng của chúng, kết hợp với chất mang hoặc tá dược được dùng. Theo phương án khác, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh lây nhiễm virus viêm gan C ở đối tượng cần sự điều trị như vậy bằng dược phẩm nêu trên.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến các phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối được dùng của chúng để điều trị bệnh lây nhiễm HCV. Các phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân mắc bệnh HCV cần điều trị sử dụng lượng có tác dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của chúng.

Tốt hơn, hợp chất là hợp chất có công thức VII như được mô tả trên đây.

Người ta bất ngờ phát hiện rằng các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoặc ngăn chặn đáng kể một số biến thể HCV kiểu gen 1 và 3 (ví dụ, các biến thể kiểu gen 1a R155K, D168E hoặc D168V, các biến thể kiểu gen 1b R155K hoặc D168V, hoặc các biến thể kiểu gen 3a S138T, A166T hoặc Q168R). Các thử nghiệm lâm sàng và thử nghiệm tế bào replicon đã xác định các biến thể HCV kháng lại nhiều chất ức chế proteaza

đã biết. Ví dụ, biến thể R155K đã thể hiện có sức đề kháng mức thấp với telaprevir và boceprevir và có sức đề kháng mức cao với BILN 2061 và danoprevir (ITMN-191). Xem Bartels và các đồng tác giả, *THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES* 198:800-807 (2008). Cũng xem tài liệu của Lu và các đồng tác giả, *ANTIMICROBIAL AGENTS và CHEMOTHERAPY*, 48:2260-2266 (2004); và Zhou và các đồng tác giả, *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*, 282:22619-22628 (2007). Phản ứng bất lại sự tải nạp virus là phương pháp thường dùng để chứng tỏ sự điều trị thất bại, đã quan sát được ở các bệnh nhân được điều trị bằng danoprevir sau khi các biến thể R155K xuất hiện. Xem www.natap.org/2010/AASLD/AASLD_84.htm (61th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, MA, October 30-November 3, 2010). Tương tự, phản ứng bất lại sự tải nạp virus đã được phát hiện ở các bệnh nhân được điều trị bằng vaniprevir (MK-7009). Các biến chủng R155K hoặc D168V đã được phát hiện ở các bệnh nhân này, chứng tỏ sự đề kháng hoặc sự nhạy cảm giảm của các biến thể này đối với vaniprevir. Xem tài liệu www.natap.org/2009/EASL/EASL_27.htm (EASL 44th Annual Meeting, April 2009, Copenhagen, Denmark). Hơn nữa, các biến thể HCV chứa R155K đã được phát hiện là các loài không ổn định chiếm chủ yếu ở một số bệnh nhân điều trị ngay từ đầu. Xem tài liệu của Salloum và các đồng tác giả, *ANTIVIRAL RESEARCH* 87:272-275 (2010). Do đó, bằng hoạt tính ức chế được cải thiện đáng kể chống lại kiểu hoang cũng như các biến thể, các hợp chất theo sáng chế có thể điều trị các bệnh lây nhiễm HCV một cách hiệu quả và phổ rộng.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị các biến thể HCV. Các phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân bị lây nhiễm hoặc có chứa các biến chủng như vậy sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng với lượng có tác dụng. Các bệnh nhân này có thể là các bệnh nhân mới được điều trị hoặc đã được điều trị nhiều lần. Theo một phương án, bệnh nhân tiếp nhận việc điều trị theo khía cạnh này của sáng chế có chứa biến chủng được chọn từ các biến chủng kiểu gen 1a R155K, D168E hoặc D168V, các biến chủng kiểu gen 1b R155K hoặc D168V, hoặc các biến chủng kiểu gen 3a A166T hoặc Q168R. Theo phương án khác, bệnh nhân có chứa biến chủng HCV được chọn từ các biến chủng kiểu gen 1 R155K hoặc D168V hoặc các biến chủng kiểu gen 3 Q168R. Ví dụ, bệnh nhân có thể chứa biến chủng được chọn từ các biến chủng kiểu gen 1a R155K hoặc D168V, các biến chủng kiểu gen 1b R155K hoặc D168V, hoặc các biến chủng kiểu gen 3s Q168R. Theo phương án được ưu tiên khác nữa, bệnh nhân có chứa biến chủng được chọn từ các biến chủng kiểu gen 1 R155K hoặc D168V, ví dụ, các biến chủng kiểu gen 1a R155K hoặc D168V hoặc các biến chủng kiểu gen 1b R155K hoặc D168V. Theo một ví dụ, bệnh nhân có chứa biến chủng kiểu gen 1 R155K (ví dụ, biến chủng kiểu gen 1a hoặc 1b R155K). Theo ví dụ khác, bệnh nhân có chứa biến chủng kiểu gen 1 D168V (ví dụ, biến chủng kiểu gen 1a hoặc 1b D168V).

Bệnh nhân được điều trị theo khía cạnh này của sáng chế có thể đã được điều trị trước đây, tuy nhiên không đáp ứng chế độ điều trị gồm các chất ức chế HCV proteaza

khác. Chất ức chế HCV proteaza khác (các chất ức chế HCV proteaza khác) được sử dụng trong lần điều trị trước đó có thể được chọn từ, ví dụ và không bị giới hạn ở, telaprevir, boceprevir, danoprevir, vaniprevir, narlaprevir, TMC-435 (Tibotec), BILN 2061 (Boehringer Ingelheim), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), hoặc tổ hợp của chúng.

Tốt hơn, hợp chất được sử dụng theo khía cạnh này của sáng chế là hợp chất có công thức VII như được mô tả trên đây hoặc muối được dụng của chúng. Tốt hơn nữa nếu, hợp chất được sử dụng theo khía cạnh này của sáng chế được chọn từ các hợp chất theo ví dụ 1, 2, 4, 5, 6, 8, 34, 36, 40, 65, 89, 90, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, hoặc 297, hoặc các muối được dụng của chúng. Tốt hơn nữa, hợp chất được sử dụng theo khía cạnh này của sáng chế được chọn từ các hợp chất theo ví dụ 5, 6, 275, 276, 287, 288, 289, 294, 296 hoặc 297, hoặc các muối được dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị các bệnh nhân HCV mà trước đó đã sử dụng chế độ điều trị chứa chất ức chế HCV proteaza khác. Các phương pháp này bao gồm cho các bệnh nhân này sử dụng lượng có tác dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng. Không làm giới hạn sáng chế bởi bất kỳ lý thuyết cụ thể nào, các bệnh nhân đã được điều trị nhiều lần này có thể chứa các biến chủng có sức đề kháng hoặc úp sấp với các chủng đột biến HCV và, kết quả là phản ứng kém với các chất ức chế proteaza (ví dụ, telaprevir, boceprevir, danoprevir, vaniprevir, narlaprevir, TMC-435 (Tibotec), BILN 2061 (Boehringer Ingelheim), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), hoặc tổ hợp của chúng). Tốt hơn, hợp chất được sử dụng theo khía cạnh này của sáng chế là hợp chất có công thức VII như được mô tả trên đây hoặc muối được dụng của chúng. Tốt hơn nữa nếu, hợp chất được sử dụng theo khía cạnh này của sáng chế được chọn từ các hợp chất theo ví dụ 1, 2, 4, 5, 6, 8, 34, 36, 40, 65, 89, 90, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298 hoặc 299, hoặc các muối được dụng của chúng. Tốt hơn nữa, hợp chất được sử dụng theo khía cạnh này của sáng chế có thể được chọn từ các hợp chất theo ví dụ 5, 6, 275, 276, 287, 288, 289, 294, 296 hoặc 297, hoặc các muối được dụng của chúng.

Hơn nữa, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị các bệnh nhân HCV bị lây nhiễm vi rút HCV kiểu gen 3. Các phương pháp này dựa trên phát hiện bất ngờ rằng các hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế virus HCV kiểu gen 3 bao gồm một số biến chủng (ví dụ, các biến chủng A166T, Q168R hoặc S138T). Các phương pháp này bao gồm việc cho các bệnh nhân này sử dụng lượng có tác dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng. Tốt hơn, hợp chất được sử dụng theo khía cạnh này của sáng chế là hợp chất có công thức VII như được mô tả trên đây hoặc muối được dụng của chúng. Tốt hơn nữa nếu, hợp chất được sử dụng theo khía cạnh này của sáng chế được chọn từ các hợp chất theo ví dụ 1, 2, 4, 5, 6, 8, 34, 36, 40, 65, 89, 90, 273, 274, 275, 276,

277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298 hoặc 299, hoặc các muối được dụng của chúng.

Tốt hơn nữa, hợp chất được sử dụng theo khía cạnh này của sáng chế có thể được chọn từ các hợp chất theo ví dụ 5, 6, 275, 276, 287, 288, 289, 294, 296 hoặc 297, hoặc các muối được dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, để bào chế thuốc để điều trị các biến thể HCV. Ví dụ, các bệnh nhân đang được điều trị có thể bị lây nhiễm hoặc chứa biến chủng được chọn từ các biến chủng kiểu gen 1a R155K, D168E hoặc D 168V, các biến chủng kiểu gen 1b R155K hoặc D168V, hoặc các biến chủng kiểu gen 3a A166T hoặc Q168R. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, để bào chế thuốc để điều trị các bệnh nhân HCV đã được điều trị nhiều lần mà trước đó đã được cho sử dụng nhưng không đáp ứng phương pháp điều trị chứa chất ức chế HCV proteaza khác (ví dụ, telaprevir, boceprevir, danoprevir, vaniprevir, narlaprevir, TMC-435 (Tibotec), BILN 2061 (Boehringer Ingelheim), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), BMS-650032 (BMS), hoặc tổ hợp của chúng). Hơn nữa, sáng chế dự tính bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, để bào chế thuốc để điều trị các bệnh nhân HCV bị lây nhiễm HCV kiểu gen 3 (bao gồm các biến chủng kiểu gen 3, như các biến chủng kiểu gen 3s A166T, Q168R hoặc S138T).

Theo các phương pháp được mô tả ở đây, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng có thể được sử dụng riêng biệt, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân kháng HCV khác, như các chất ức chế HCV polymeraza, các chất ức chế HCV proteaza, các chất ức chế HCV NS5A, các chất ức chế CD81, các chất ức chế cyclophilin, các chất ức chế vị trí đầu vào ribosom nội mô (internal ribosome entry site -IRES) hoặc các tổ hợp bất kỳ của chúng. Interferon, ribavirin hoặc cả hai cũng có thể được dùng trong phương pháp điều trị. Ví dụ, các phương pháp được mô tả ở đây có thể còn bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng peginterferon-alpha và ribavirin. Các tác nhân khác nhau có thể được sử dụng đồng thời hoặc kế tiếp nhau. Cường độ liều của mỗi tác nhân trong chế độ điều trị có thể giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể định liều một lần một ngày, và ribavirin có thể được định liều hai lần một ngày.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm tác nhân được hoạt tính duy nhất, hoặc được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân để điều trị hoặc phòng ngừa các lây nhiễm viêm gan C hoặc các triệu chứng có liên quan đến bệnh lây nhiễm HCV. Các tác nhân khác có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất hoặc tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các liệu pháp điều trị bệnh do sự lây nhiễm HCV mà ức chế sự tái tạo virus HCV bởi các cơ chế trực tiếp hoặc gián tiếp. Các liệu pháp này bao gồm các tác nhân như các chất điều biến miễn dịch vật chủ (ví dụ, interferon-alpha, interferon-alpha được pegylat hóa, interferon-beta, interferon-gamma, các CpG oligonucleotit và các chất tương tự), các cyclophilin (ví dụ, Debio 025), hoặc các hợp chất kháng virus mà ức chế

các chức năng tế bào vật chủ như inosin monophosphat dehydroaza (ví dụ, ribavirin và các chất tương tự). Sáng chế cũng bao gồm các xytokin điều biến chức năng miễn dịch. Sáng chế cũng bao gồm các vaccin chứa các kháng nguyên HCV hoặc các tổ hợp trợ giúp kháng nguyên trực tiếp chống lại HCV. Sáng chế cũng bao gồm các tác nhân tương tác với các hợp phần tế bào vật chủ để ức chế sự tổng hợp protein của virus bởi việc ức chế vị trí đầu vào ribosom nội mô (internal ribosome entry site-IRES) khởi đầu bước dịch mã của sự sao chép virus HCV hoặc ức chế sự trưởng thành hạt virus và giải phóng bởi các tác nhân có đích là họ vioporphin của các protein màng, ví dụ như HCV P7 và các virus tương tự. Các tác nhân khác có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm tác nhân bất kỳ hoặc tổ hợp của các tác nhân mà chúng ức chế sự sao chép của HCV bởi các protein đích của bộ gen virus có liên quan đến sự sao chép virus. Các tác nhân này bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở các chất ức chế khác của ARN polymeraza phụ thuộc ARN HCV, ví dụ, các chất ức chế polymeraza kiểu nucleosit được mô tả trong Công bố đơn sáng chế quốc tế Công bố đơn sáng chế quốc tế WO0190121(A2), hoặc Patent Mỹ số 6,348,587B1 hoặc Công bố đơn sáng chế quốc tế WO0160315 hoặc Công bố đơn sáng chế quốc tế WO0132153 hoặc các chất ức chế không phải là nucleosit, ví dụ, các chất ức chế benzimidazol polymeraza được mô tả trong EP 1162196A1 hoặc Công bố đơn sáng chế quốc tế WO0204425 hoặc các chất ức chế của HCV proteaza, ví dụ như các chất ức chế kiểu peptidomimetic như BILN2061 và các chất tương tự hoặc các chất ức chế của HCV helicaza.

Các tác nhân khác được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm tác nhân bất kỳ hoặc tổ hợp của các chất ức chế sự sao chép của các virus khác đối với các bệnh nhân đồng lây nhiễm. Các tác nhân này bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở các liệu pháp điều trị các bệnh do sự lây nhiễm viêm gan B (hepatitis B-HBV) hoặc các liệu pháp điều trị cho các bệnh do sự lây nhiễm virus gây thiếu hụt miễn dịch ở người (HIV).

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm do virus chứa ARN gây ra bao gồm cho bệnh nhân cần sự điều trị như vậy đồng sử dụng một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến miễn dịch vật chủ và tác nhân chống virus thứ hai, hoặc tổ hợp của chúng, với lượng có tác dụng điều trị hợp chất hoặc tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, tautome, tiền dược chất, muối của tiền dược chất, hoặc tổ hợp của chúng. Ví dụ về chất điều biến miễn dịch vật chủ là, tuy nhiên không giới hạn ở, interferon-alpha, interferon-alpha được pegylat hóa, interferon-beta, interferon-gamma, xytokin, vaccin, và vaccin chứa kháng nguyên và tá dược, và tác nhân kháng virus thứ hai này ức chế sự sao chép của HCV bằng cách ức chế các chức năng tế bào vật chủ liên quan đến sự sao chép virus hoặc tạo đích các protein của hệ gen virus.

Khía cạnh khác của sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm do virus chứa ARN bao gồm việc cho bệnh nhân cần sự điều trị như vậy đồng sử dụng tác nhân hoặc tổ hợp của các tác nhân mà điều trị hoặc làm giảm bớt sự lây nhiễm

HCV bao gồm bệnh xơ gan và viêm gan, với lượng có tác dụng điều trị hợp chất hoặc tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, chất đồng phân lập thể, tautome, tiền được chất, muối của tiền được chất, hoặc tổ hợp của chúng. Khía cạnh khác nữa của sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm do virus chứa ARN bao gồm cho bệnh nhân cần sự điều trị như vậy đồng sử dụng một hoặc nhiều tác nhân mà chúng điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh do sự lây nhiễm viêm gan B (hepatitis B-HBV), với lượng có tác dụng điều trị hợp chất hoặc tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, chất đồng phân lập thể, tautome, tiền được chất, muối của tiền được chất, hoặc tổ hợp của chúng. Tác nhân điều trị các bệnh nhân mắc bệnh do lây nhiễm viêm gan B (hepatitis B-HBV) có thể là, ví dụ, tuy nhiên không giới hạn ở, L-deoxythymidin, adefovir, lamivudin hoặc tenfovir, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Ví dụ về virus chứa ARN bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các virus viêm gan C (hepatitis C virus-HCV).

Khía cạnh khác của sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm do virus chứa ARN bao gồm cho bệnh nhân cần sự điều trị như vậy đồng sử dụng một hoặc nhiều tác nhân mà chúng điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh do sự lây nhiễm virus gây thiếu hụt miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus-HIV), với lượng có tác dụng điều trị hợp chất hoặc tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng, chất đồng phân lập thể, tautome, tiền được chất, muối của tiền được chất, hoặc tổ hợp của chúng. Ví dụ về virus chứa ARN bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, virus viêm gan C (hepatitis C virus-HCV). Ngoài ra, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế, hoặc dạng muối được dụng, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome, tiền được chất, muối của tiền được chất, hoặc tổ hợp của chúng, và một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm chất điều biến miễn dịch vật chủ và tác nhân chống virus thứ hai, hoặc tổ hợp của chúng, để bào chế thuốc để điều trị sự lây nhiễm do virus chứa ARN ở bệnh nhân, đặc biệt là virus viêm gan C. Các ví dụ về chất điều biến miễn dịch vật chủ là, tuy nhiên không giới hạn ở, interferon-alpha, interferon-alpha được pegylat hóa, interferon-beta, interferon-gamma, xytokin, vacxin, và vacxin chứa kháng nguyên và tá được, và tác nhân kháng virus thứ hai này ức chế sự sao chép của HCV bằng cách ức chế các chức năng tế bào vật chủ liên quan đến sự sao chép virus hoặc tạo đích các protein của hệ gen virus.

Khi được sử dụng trong các điều trị nêu trên hoặc các điều trị khác, tổ hợp của hợp chất hoặc các hợp chất theo sáng chế, cùng với một hoặc nhiều tác nhân như được xác định trên đây, có thể được sử dụng ở dạng tinh khiết nếu các dạng này tồn tại, hoặc dạng muối được dụng, tiền được chất, muối của tiền được chất, hoặc tổ hợp của chúng. Tương tự, tổ hợp của các tác nhân điều trị như vậy có thể được sử dụng làm được phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị hợp chất hoặc tổ hợp của các hợp chất được quan tâm, hoặc dạng muối được dụng của chúng, các tiền được chất, hoặc các muối của tiền được chất, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân như được xác định ở trên, và chất mang được dụng. Các được phẩm như vậy có thể được sử dụng để ức chế sự sao chép của virus chứa ARN, đặc

biệt là virus viêm gan C (hepatitis C virus-HCV), bằng cách cho virus này tiếp xúc với dược phẩm nêu trên. Ngoài ra, các chế phẩm như vậy có tác dụng để điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm do virus chứa ARN, đặc biệt là virus viêm gan C (hepatitis C virus-HCV).

Do đó, khía cạnh khác của sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm do virus chứa ARN gây ra, đặc biệt là virus viêm gan C (hepatitis C virus-HCV), bao gồm việc cho bệnh nhân cần sự điều trị như vậy sử dụng dược phẩm chứa hợp chất hoặc tổ hợp của các hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hoặc tautome, tiền dược chất, muối của tiền dược chất, hoặc tổ hợp của chúng, một hoặc nhiều tác nhân như được xác định trên đây, và chất mang dược dụng.

Khi được sử dụng ở dạng tổ hợp, các tác nhân điều trị có thể được bào chế ở dạng các chế phẩm riêng biệt mà chúng được sử dụng cùng một lúc hoặc trong các khoảng thời gian định trước, hoặc các tác nhân điều trị có thể được đưa vào ở dạng một liều đơn vị riêng biệt.

Các tác nhân kháng virus dự kiến được sử dụng trong liệu pháp điều trị tổ hợp bao gồm các tác nhân (các hợp chất hoặc chất sinh học) có tác dụng ức chế sự tạo thành và/hoặc sự sao chép của virus ở động vật có vú, bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các tác nhân tương tác với các cơ chế vật chủ hoặc virus cần để hình thành và/hoặc sao chép virus ở động vật có vú. Các tác nhân như vậy có thể được chọn từ các tác nhân kháng HCV khác; chất ức chế HIV; chất ức chế HAV; và chất ức chế HBV.

Tác nhân kháng HCV khác bao gồm các tác nhân có tác dụng làm giảm hoặc phòng ngừa sự tiến triển của các triệu chứng hoặc bệnh liên quan đến viêm gan C. Các tác nhân như vậy bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở các tác nhân điều biến miễn dịch, các chất ức chế của HCV NS3 proteaza, các chất ức chế khác của HCV polymeraza, các chất ức chế của các đích khác trong chu trình sống của HCV và tác nhân kháng HCV khác, bao gồm tuy nhiên không giới hạn ở, ribavirin, amantadin, levovirin với và viremudin.

Các tác nhân điều biến miễn dịch bao gồm các tác nhân (các hợp chất hoặc các chất sinh học) có tác dụng làm tăng cường hoặc tạo khả năng cho phản ứng hệ miễn dịch ở động vật có vú.

Các tác nhân điều biến miễn dịch bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các chất ức chế inosin monophosphat dehydroaza, ví dụ như VX-497 (merimepodib, Vertex Pharmaceuticals), các interferon nhóm I, các interferon nhóm II, các interferon liên ứng, các asialo-interferon, các interferon được pegylat hóa và các interferon liên hợp, bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các interferon liên hợp với các protein khác bao gồm tuy nhiên không giới hạn ở, albumin người. Các interferon nhóm I là nhóm các interferon mà tất cả chúng liên kết với thụ thể type I, bao gồm các interferon nhóm I được tạo ra theo cách tự nhiên hoặc tổng hợp, trong khi tất cả các interferon nhóm II liên kết với thụ thể typ II. Ví dụ về các interferon nhóm I bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, [alpha]-,

[beta]-, [delta]-, [omega]-, và [tau] -interferon, trong khi các ví dụ về các interferon nhóm II bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các [gamma]-interferon.

Các chất ức chế của HCV NS3 proteaza bao gồm các tác nhân (các hợp chất hoặc các chất sinh học) có tác dụng ức chế chức năng của HCV NS3 proteaza ở động vật có vú. Các chất ức chế của HCV NS3 proteaza bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các hợp chất được mô tả trong Công bố đơn sáng chế quốc tế WO99/07733, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO99/07734, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO00/09558, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO00/09543, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO00/59929, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO03/064416, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO03/064455, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO03/064456, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/030670, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/037855, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/039833, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/101602, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/101605, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/103996, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2005/028501, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2005/070955, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2006/000085, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2006/007700 và Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2006/007708 (tất cả của Boehringer Ingelheim), Công bố đơn sáng chế quốc tế WO02/060926, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO03/053349, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO03/099274, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO03/099316, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/032827, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/043339, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/094452, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2005/046712, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2005/051410, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2005/054430 (tất cả của BMS), Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/072243, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/093798, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/113365, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2005/010029 (tất cả của Enanta), Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2005/037214 (Intermune) và Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2005/051980 (Schering), và các hợp chất ứng cử được xác định là VX-950, ITMN-191 và SCH 503034,

Các chất ức chế của HCV polymeraza bao gồm các tác nhân (các hợp chất hoặc các chất sinh học) có tác dụng ức chế chức năng của HCV polymeraza. Các chất ức chế như vậy bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các chất ức chế nucleosit và không phải nucleosit của HCV NS5B polymeraza. Ví dụ về các chất ức chế của HCV polymeraza bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở các hợp chất được mô tả trong: Công bố đơn sáng chế quốc tế WO02/04425, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO03/007945, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO03/010140, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO03/010141, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/064925, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/065367, Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2005/080388 và Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2006/007693 (tất cả của Boehringer Ingelheim), Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2005/049622 (Japan Tobacco), Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2005/014543 (Japan Tobacco), Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2005/012288 (Genelabs), Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2004/087714 (IRBM), Công bố đơn sáng chế quốc tế

WO03/101993 (Neogenesis), Công bố đơn sáng chế quốc tế WO03/026587 (BMS), Công bố đơn sáng chế quốc tế WO03/000254 (Japan Tobacco), và Công bố đơn sáng chế quốc tế WO01/47883 (Japan Tobacco), và các hợp chất đề cử lâm sàng XTL-2125, HCV 796, R-1626 và M 283,

Các chất ức chế đích khác trong chu trình sống HCV bao gồm các tác nhân (các hợp chất hoặc các chất sinh học) có tác dụng ức chế sự hình thành và/hoặc sao chép HCV không phải bởi sự ức chế chức năng của HCV NS3 proteaza. Các tác nhân như vậy có thể tương tác với các cơ chế vật chủ hoặc HCV virus cần để hình thành và/hoặc sao chép HCV. Các chất ức chế đích khác trong chu trình sống của HCV bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các chất ức chế đầu vào, các chất ức chế đích được chọn từ helicaza, NS2/3 proteaza và vị trí đầu vào ribosom nội mô (internal ribosome entry site-IRES) và các tác nhân tương tác với chức năng của các đích virus khác bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, NS5A protein và NS4B protein.

Có thể xuất hiện bệnh nhân có thể bị đồng lây nhiễm với virus viêm gan C và một hoặc nhiều virus khác, bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, virus gây thiếu hụt miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus - HIV), virus viêm gan A (hepatitis A virus - HAV) và virus viêm gan B (hepatitis B virus - HBV). Do đó, sáng chế cũng dự tính liệu pháp tổ hợp để điều trị sự đồng lây nhiễm bằng cách cho sử dụng đồng thời hợp chất theo sáng chế cùng với ít nhất một trong số chất ức chế HIV, chất ức chế HAV và chất ức chế HBV.

Theo phương án khác nữa, các dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm chất ức chế (các chất ức chế) các đích khác trong chu trình sống của HCV, bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, helicaza, polymeraza, metalloprotease, và vị trí đầu vào ribosom nội mô (internal ribosome entry site-IRES).

Theo phương án khác nữa, các dược phẩm của sáng chế có thể còn bao gồm các tác nhân kháng virus, kháng khuẩn, kháng nấm hoặc tác nhân chống ung thư, hoặc chất điều biến miễn dịch, hoặc tác nhân trị liệu khác.

Còn theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị sự lây nhiễm virus như, tuy nhiên không giới hạn ở, sự lây nhiễm viêm gan C ở đối tượng cần sự điều trị như vậy bằng cách cho đối tượng sử dụng lượng có tác dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng, este, hoặc tiền dược chất của chúng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị sự lây nhiễm viêm gan C ở đối tượng cần sự điều trị như vậy bằng cách cho đối tượng sử dụng dược phẩm theo sáng chế với lượng có tác dụng kháng virus HCV hoặc lượng có tác dụng ức chế virus HCV.

Theo phương án bổ sung, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị mẫu sinh học bằng cách cho mẫu sinh học tiếp xúc với các hợp chất theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các hợp chất được mô tả trên đây bằng cách sử dụng bất kỳ phương pháp tổng hợp được mô tả ở đây.

CÁC ĐỊNH NGHĨA

Sau đây là các định nghĩa về một số thuật ngữ được sử dụng để mô tả sáng chế này. Các định nghĩa này được áp dụng cho các thuật ngữ mà chúng được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, trừ khi bị giới hạn trong một số ví dụ cụ thể khác, cá thể độc lập hoặc một phần của nhóm lớn hơn.

Thuật ngữ “sự lây nhiễm virus” đề cập đến sự xâm nhập của virus vào các tế bào hoặc mô, ví dụ, virus viêm gan C (hepatitis C virus-HCV). Nói chung, sự xâm nhập của virus cũng liên quan đến sự sao chép. Sự lây nhiễm virus có thể được xác định bằng cách đo chuẩn độ kháng thể virus trong các mẫu thử dịch thể sinh học, như máu, bằng cách sử dụng, ví dụ, thử nghiệm miễn dịch enzym. Các phương pháp chẩn đoán thích hợp khác bao gồm các kỹ thuật trên cơ sở tế bào, như RT-PCR, thử nghiệm bắt lai trực tiếp, khuếch đại trên cơ sở trình tự axit nucleic, và các kỹ thuật tương tự. Virus có thể lây nhiễm bộ phận, ví dụ, gan, và gây bệnh, ví dụ, viêm gan, bệnh xơ gan, bệnh gan cấp tính và bệnh ung thư tế bào gan.

Thuật ngữ “tác nhân chống ung thư” đề cập đến hợp chất hoặc thuốc có khả năng phòng ngừa hoặc ức chế sự tiến triển của bệnh ung thư. Ví dụ về các tác nhân như vậy bao gồm cis-platin, actinomycin D, doxorubicin, vincristin, vinblastin, etoposid, amsacrin, mitoxantron, teniposid, taxol, colchicin, cyclosporin A, các phenothiazin hoặc thioxanther.

Thuật ngữ “tác nhân kháng nấm” sẽ được sử dụng để mô tả hợp chất mà chúng có thể được sử dụng để điều trị sự lây nhiễm nấm không phải là 3-AP, 3-AMP hoặc các tiền dược chất của 3-AP và 3-AMP theo sáng chế. Các tác nhân kháng nấm theo sáng chế bao gồm, ví dụ, terbinafine, fluconazol, itraconazol, posaconazol, clotrimazol, griseofulvin, nystatin, tolnaftat, caspofungin, amphotericin B, liposomal amphotericin B, và phức chất dạng lỏng amphotericin B.

Thuật ngữ “tác nhân kháng khuẩn” đề cập đến các chất kháng sinh có trong tự nhiên được tạo ra bởi các vi sinh vật để ức chế sự phát triển của các vi sinh vật khác, và các tác nhân được tổng hợp hoặc được biến đổi trong phòng thí nghiệm mà chúng có hoạt tính diệt vi khuẩn hoặc kìm hãm vi khuẩn, ví dụ, các tác nhân kháng khuẩn β -lactam, các glycopeptid, các macrolid, các quinolon, các tetracyclin, và các aminoglycosit. Nói chung, nếu tác nhân kháng khuẩn là chất kìm hãm vi khuẩn, có nghĩa là tác nhân chủ yếu làm ngừng sự phát triển tế bào vi khuẩn (chứ không tiêu diệt vi khuẩn); nếu tác nhân là chất diệt vi khuẩn, có nghĩa là tác nhân tiêu diệt tế bào vi khuẩn (và có thể làm ngừng sự phát triển của vi khuẩn trước khi tiêu diệt).

Thuật ngữ “chất điều biến miễn dịch” đề cập đến hợp chất bất kỳ làm biến đổi hoạt động của hệ miễn dịch ở người hoặc tế bào của đối tượng. Chất điều biến miễn dịch như

vậy bao gồm các chất ức chế tình trạng viêm do tế bào lớn, các interferon, interleukin, các prostaglandin, các steroid, các cortico-steroid, các yếu tố kích thích miễn dịch, các yếu tố theo hóa chất, v.v..

Thuật ngữ “C₁-C₆ alkyl,” hoặc “C₁-C₈ alkyl” như được sử dụng ở đây, chỉ các gốc hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc mạch phân nhánh chứa số nguyên tử cacbon lần lượt nằm trong khoảng một và sáu, hoặc một và tám nguyên tử. Ví dụ về các gốc C₁-C₆ alkyl bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, neopentyl, n-hexyl radicals; và ví dụ về các gốc C₁-C₈ alkyl bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các gốc methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, neopentyl, n-hexyl, heptyl, octyl.

Thuật ngữ “C₂-C₆ alkenyl,” hoặc “C₂-C₈ alkenyl,” như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm hóa trị một được tạo ra từ nhóm hydrocarbon bởi việc loại bỏ một nguyên tử hydro trong đó nhóm hydrocarbon có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và chứa lần lượt từ hai đến sáu, hoặc hai đến tám nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenyl bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, ví dụ, ethenyl, propenyl, butenyl, 1-methyl-2-buten-1-yl, heptenyl, octenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₂-C₆ alkynyl,” hoặc “C₂-C₈ alkynyl,” như được sử dụng ở đây, có nghĩa là nhóm hóa trị 1 được tạo thành từ nhóm hydrocarbon bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro trong đó nhóm hydrocarbon có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon và chứa lần lượt từ hai đến sáu, hoặc hai đến tám nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl đại diện bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, ví dụ, ethynyl, 1-propynyl, 1-butylnyl, heptynyl, octynyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “vòng cacbon” đề cập đến hệ vòng không chứa nguyên tử khác loại trong vòng no, (ví dụ, “xycloalkyl”), vòng no một phần (ví dụ, “xycloalkenyl” hoặc “xycloalkynyl”) hoặc vòng không no hoàn toàn (ví dụ, “aryl”). “Các nguyên tử của vòng” hoặc “các phần tử của vòng” là các nguyên tử liên kết với nhau để tạo thành vòng hoặc các vòng. Trong đó nhóm vòng cacbon là nhóm hóa trị hai liên kết hai thành phần khác nhau trong cấu trúc hóa học đã được mô tả (như Z trong công thức IA), nhóm vòng cacbon có thể được gắn vào hai thành phần khác qua hai nguyên tử của vòng có thể được bất kỳ. C₄-C₆ cacboxycle có 4-6 nguyên tử của vòng.

Thuật ngữ “C₃-C₈-xycloalkyl,” hoặc “C₃-C₁₂-xycloalkyl,” như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm hóa trị 1 được tạo ra từ hợp chất vòng cacbon no một vòng hoặc đa vòng bởi việc loại bỏ một nguyên tử hydro trong đó hợp chất vòng cacbon no lần lượt có số nguyên tử vòng nằm trong khoảng từ 3 đến 8, hoặc từ 3 đến 12, Ví dụ về C₃-C₈-xycloalkyl bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopentyl và xyclooctyl; và ví dụ về C₃-C₁₂-xycloalkyl bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo [2,2,1] heptyl, và bixyclo [2,2,2] octyl.

Thuật ngữ “C₃-C₈-xycloalkenyl”, hoặc “C₃-C₁₂-xycloalkenyl” như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm hóa trị một được tạo ra từ hợp chất vòng cacbon một vòng hoặc đa vòng có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro trong đó hợp chất vòng cacbon có số nguyên tử của vòng nằm trong khoảng từ 3 đến 8, hoặc từ 3 đến 12, tương ứng. Ví dụ về C₃-C₈-xycloalkenyl bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, và các chất tương tự; và ví dụ về C₃-C₁₂-xycloalkenyl bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, và các chất tương tự.

Thuật ngữ “aryl,” như được sử dụng ở đây, đề cập đến hệ vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng có một hoặc hai vòng thơm bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, idenyl và các chất tương tự.

Thuật ngữ “arylalkyl,” như được sử dụng ở đây, đề cập đến gốc C₁-C₃alkyl hoặc C₁-C₆alkyl gắn với vòng aryl. Ví dụ bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, benzyl, phenetyl và các chất tương tự.

Thuật ngữ “heteroaryl,” như được sử dụng ở đây, đề cập đến gốc thơm một vòng, hai vòng hoặc ba vòng hoặc vòng có từ 5 đến 10 nguyên tử của vòng trong đó có ít nhất một nguyên tử của vòng được chọn từ S, O và N; trong đó N hoặc S bất kỳ có trong vòng có thể được oxi hóa tùy ý. Heteroaryl bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, pyridiniyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiophenyl, furanyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzooxazolyl, quinoxalinyl, và các chất tương tự.

Thuật ngữ “heteroarylalkyl,” như được sử dụng ở đây, đề cập đến gốc C₁-C₃alkyl hoặc C₁-C₆alkyl được gắn với vòng heteroaryl. Ví dụ bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, pyridiniylmetyl, pyrimidinyletyl và các chất tương tự.

Thuật ngữ “được thế” như được sử dụng ở đây, đề cập đến việc độc lập thay thế một, hai hoặc ba hoặc nhiều nguyên tử hydro trên đó bằng các nhóm thế bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, hydroxy được bảo vệ, -NO₂, -CN, -NH₂, N₃, amino được bảo vệ, alkoxy, thioalkoxy, oxo, -halo-C₁-C₁₂-alkyl, -halo-C₂-C₁₂-alkenyl, -halo-C₂-C₁₂-alkynyl, -halo-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -NH-C₁-C₁₂-alkyl, -NH-C₂-C₁₂-alkenyl, -NH-C₂-C₁₂-alkynyl, -NH-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -NH-aryl, -NH-heteroaryl, -NH-heteroxycloalkyl, -dialkylamino, -diarylamino, -diheteroarylamino, -O-C₁-C₁₂-alkyl, -O-C₂-C₁₂-alkenyl, -O-C₂-C₁₂-alkynyl, -O-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -O-heteroxycloalkyl, -C(O)-C₁-C₁₂-alkyl, -C(O)-C₂-C₁₂-alkenyl, -C(O)-C₂-C₁₂-alkynyl, -C(O)-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -C(O)-aryl, -C(O)-heteroaryl, -C(O)-heteroxycloalkyl, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-alkyl, -CONH-C₂-C₁₂-alkenyl, -CONH-C₂-C₁₂-alkynyl, -CONH-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -CONH-aryl, -CONH-heteroaryl, -CONH-heteroxycloalkyl, -OCO₂-C₁-C₁₂-alkyl, -OCO₂-C₂-C₁₂-alkenyl, -OCO₂-C₂-C₁₂-alkynyl, -OCO₂-C₃-C₁₂-xycloalkyl, -OCO₂-aryl, -OCO₂-heteroaryl, -OCO₂-heteroxycloalkyl, -OCONH₂, -

Nên hiểu rằng bất kỳ nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl và xycloalkenyl được mô tả ở đây cũng có thể là nhóm béo, nhóm alicyclic hoặc nhóm dị vòng. “nhóm béo” là nhóm không thơm mà có thể chứa tổ hợp bất kỳ của các nguyên tử cacbon, các nguyên tử hydro, các nguyên tử halogen, oxy, nitơ hoặc các nguyên tử khác, và tùy ý

chứa một hoặc nhiều đơn vị không no, ví dụ, các liên kết đôi và/hoặc liên kết ba. Nhóm béo có thể là mạch thẳng, mạch phân nhánh hoặc mạch vòng và tốt hơn nếu chứa số nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ 1 và 24, tốt hơn nữa là số nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ 1 và 12, Ngoài ra, đối với các nhóm hydrocacbon béo, các nhóm béo bao gồm, ví dụ, các polyalkoxyalkyl, như các polyalkylen glycol, các polyamin, và các polyamin. Các nhóm béo như vậy có thể còn được thế. Nên hiểu rằng các nhóm béo có thể được sử dụng thay thế cho các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, alkenylen, và alkynylen được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “alicyclic,” như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm hóa trị một được tạo ra từ hợp chất vòng cacbon no một vòng hoặc đa vòng bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro. Ví dụ bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, bixyclo [2,2,1] heptyl, và bixyclo [2,2,2] octyl. Các nhóm alixyclic như vậy còn có thể được thế.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” và “dị vòng” có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau và đề cập đến vòng không thơm có 3-, 4-, 5-, 6- hoặc 7 cạnh hoặc hệ vòng hợp nhất có hai hoặc ba nhóm vòng, trong đó: (i) mỗi vòng chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, (ii) mỗi vòng 5 cạnh có từ 0 đến 1 liên kết đôi và mỗi vòng 6 cạnh có từ 0 đến 2 liên kết đôi, (iii) nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxi hóa, (iv) nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn, (v) vòng bất kỳ trong các vòng nêu trên có thể được hợp nhất với vòng benzen, và (vi) các nguyên tử của vòng còn lại là các nguyên tử cacbon mà chúng có thể tùy ý được thế oxo. Các nhóm heteroxycloalkyl đại diện bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, [1,3]dioxolan, pyrrolidiny, pyrazoliny, pyrazolidiny, imidazoliny, imidazolidiny, piperidiny, piperaziny, oxazolidiny, isoxazolidiny, morpholiny, thiazolidiny, isothiazolidiny, quinoxaliny, pyridazinonyl, và tetrahydrofuryl. Các nhóm dị vòng như vậy còn có thể được thế để tạo dị vòng được thế.

Rõ ràng là trong các phương án khác nhau của sáng chế, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, và heteroxycloalkyl được thế hoặc không được thế dự định có thể là hóa trị một hoặc hóa trị hai. Do đó, các nhóm alkylen, alkenylen, và alkynylen, xycloalkylene, xycloalkenylen, xycloalkynylen, arylalkylen, heteroarylalkylen và heteroxycloalkylen cũng bao gồm trong các định nghĩa nêu trên, và được áp dụng để tạo các hợp chất có công thức ở đây với hóa trị chung.

Thuật ngữ “nhóm hoạt hóa hydroxy”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm hóa học không bền mà nó được biết rõ trong lĩnh vực là hoạt hóa nhóm hydroxy sao cho nó sẽ rời khỏi nhóm trong các quá trình tổng hợp như trong các phản ứng thế hoặc loại bỏ. Ví dụ về nhóm hoạt hóa hydroxy bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, mesylat, tosylat, triflat, *p*-nitrobenzoat, phosphonat và các chất tương tự.

Thuật ngữ “hydroxy được kích hoạt”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm hydroxyl được kích hoạt bằng nhóm hoạt hóa hydroxy, như được xác định ở trên, ví dụ bao gồm mesylat, tosylat, triflat, *p*-nitrobenzoat, phosphonat.

Thuật ngữ “hydroxy được bảo vệ,” như được sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm hydroxy được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ hydroxy, như được xác định ở trên, bao gồm các nhóm benzoyl, axetyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, metoxymetyl.

Thuật ngữ “halo” và “halogen,” như được sử dụng ở đây, chỉ nguyên tử được chọn từ flo, clo, brom và iod.

Các hợp chất được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó tạo ra các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, theo nghĩa hóa học lập thể tuyệt đối, như (R)- hoặc (S)-, hoặc như (D)- hoặc (L)- đối với các axit amin. Sáng chế cũng bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể như vậy, cũng như các dạng đồng phân triệt quang và dạng tinh khiết quang học. Các chất đồng phân quang học có thể được điều chế từ các tiền chất hoạt tính quang học tương ứng bởi các quy trình được mô tả trên đây, hoặc bằng cách phân giải các hỗn hợp triệt quang. Quá trình phân giải có thể được thực hiện với sự có mặt của tác nhân phân giải, bằng kỹ thuật sắc ký hoặc bằng quá trình kết tinh lặp hoặc bằng một số tổ hợp các kỹ thuật này, các kỹ thuật này là được biết rõ bởi chuyên gia trung bình trong lĩnh vực. Chi tiết hơn về phương pháp phân giải có thể tìm thấy trong tài liệu của Jacques, và các đồng tác giả., Các chất đồng phân đối ảnh, Các chất triệt quang và Các phương pháp phân giải (John Wiley & Sons, 1981). Nếu các hợp chất được mô tả ở đây chứa các liên kết đôi olefin hoặc các tâm bất đối xứng hình học khác, và trừ khi được nêu cụ thể khác, sẽ có nghĩa là các hợp chất bao gồm cả các chất đồng phân hình học E và Z. Tương tự, tất cả các dạng hỗn hợp cũng được dự tính bao gồm trong sáng chế. Cấu hình của liên kết đôi cacbon-cacbon bất kỳ xuất hiện ở đây được chọn chỉ để phù hợp và không có ý để chỉ một cấu hình cụ thể trừ khi được mô tả cụ thể; do đó, liên kết đôi cacbon-cacbon được mô tả riêng ở đây khi trans có thể là cis, trans, hoặc hỗn hợp của cả hai theo tỷ lệ bất kỳ.

Thuật ngữ “đối tượng” như được sử dụng ở đây đề cập đến động vật có vú. Do đó, đối tượng được đề cập đến là, ví dụ, chó, mèo, ngựa, bò, lợn, chuột lang, và các loài tương tự. Tốt hơn nếu đối tượng là người. Khi đối tượng là người, đối tượng có thể được đề cập ở đây là bệnh nhân. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” đề cập đến các muối của các hợp chất được tạo ra bởi quy trình theo sáng chế, mà chúng trong phạm vi các đánh giá y học có cơ sở là thích hợp để sử dụng cho tiếp xúc với các mô của người và động vật bậc thấp mà không gây độc, kích thích, phản ứng dị ứng và các hiện tượng tương tự, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ thích hợp. Muối được dụng là đã được biết rõ trong lĩnh vực.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ hydroxy,” như được sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm hóa học không bền mà chúng được biết rõ trong lĩnh vực là bảo vệ nhóm hydroxyl chống lại

các phản ứng không mong muốn trong quá trình tổng hợp. Sau quá trình tổng hợp (các quá trình tổng hợp), nhóm bảo vệ hydroxy như được mô tả ở đây có thể được loại bỏ một cách chọn lọc. Các nhóm bảo vệ hydroxyl như được biết rõ trong lĩnh vực được mô tả chung trong tài liệu của T.H. Greene và P.G., S. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Ví dụ về các nhóm bảo vệ hydroxyl bao gồm benzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-bromobenzyloxycarbonyl, 4-metoxycarbonyl, metoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, diphenylmetoxycarbonyl, 2,2,2-tricloetoxycarbonyl, 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl, 2-furfuryloxycarbonyl, allyloxycarbonyl, axetyl, formyl, cloaxetyl, trifloaxetyl, metoxyaxetyl, phenoxyaxetyl, benzoyl, metyl, t-butyl, 2,2,2-tricloetyl, 2-trimetylsilyl etyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, allyl, benzyl, para-metoxycarbonyldiphenylmetyl, triphenylmetyl (trityl), tetrahydrofuryl, metoxymetyl, metylthiometyl, benzyloxymetyl, 2,2,2-tricloetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, metansunfonyl, para-toluensunfonyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, và các chất tương tự. Tốt hơn nếu các nhóm bảo vệ hydroxyl theo sáng chế là axetyl (Ac hoặc $-C(O)CH_3$), benzoyl (Bz hoặc $-C(O)C_6H_5$), và trimetylsilyl (TMS hoặc $-Si(CH_3)_3$). Berge, và các đồng tác giả mô tả các muối được dùng chi tiết trong tài liệu J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Các muối có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách cuối cùng và tinh chế các hợp chất theo sáng chế, hoặc phân tách bằng phản ứng của chức bazơ tự do với axit hữu cơ thích hợp. Ví dụ về các muối được dùng bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các muối cộng axit không độc, ví dụ, các muối của nhóm amin với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sunfuric và axit perchloric hoặc với axit hữu cơ như axit axetic, axit maleic, axit tartaric, axit xitric, axit succinic hoặc axit malonic hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp khác đã được sử dụng trong lĩnh vực như phương pháp trao đổi ion. Các muối được dùng khác bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensunfonat, benzoat, bisunfat, borate, butyrat, camphorat, camphorsunfonat, xitrat, xyclopentanpropionat, digluconat, dodecylsunfat, etansunfonat, format, fumarat, glucoheptonat, glyxerophosphat, gluconat, hemisunfat, heptanoat, hexanoat, hydroiodua, 2-hydroxy-etansunfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauryl sunfat, malat, maleat, malonat, metansunfonat, 2-naphthalensunfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persunfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sunfat, tartrat, thioxyanat, p-toluensunfonat, undecanoat, các muối valerat, và các chất tương tự. Các muối kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ bao gồm natri, liti, kali, canxi, magie, và các chất tương tự. Các muối được dùng khác bao gồm, nếu thích hợp, amoni không độc, amoni bậc bốn và các cation amin được tạo thành bằng cách sử dụng các đổi ion như halogenua, hydroxit, cacboxylat, sunfat, phosphat, nitrat, alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, sunfonat và aryl sunfonat.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ amino” như được sử dụng ở đây, đề cập đến nhóm hóa học không bền được biết rõ trong lĩnh vực là để bảo vệ nhóm amino chống lại các phản

ứng hóa học không mong muốn trong các quá trình tổng hợp. Sau quá trình tổng hợp này (các quá trình tổng hợp), nhóm bảo vệ amino như được mô tả ở đây có thể được loại bỏ một cách chọn lọc. Các nhóm bảo vệ amin như được biết rõ trong lĩnh vực được mô tả chung trong tài liệu của T.H. Greene và P.G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Ví dụ về các nhóm bảo vệ amin bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, t-butoxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, và các chất tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “este được dùng” đề cập đến các este của các hợp chất được tạo ra bởi quy trình theo sáng chế mà chúng thủy phân *in vivo* và bao gồm các loại bị phá vỡ nhanh chóng trong cơ thể người để tạo ra hợp chất gốc hoặc muối của chúng. Các nhóm este thích hợp bao gồm, ví dụ, các loại được tạo ra từ các axit cacboxylic béo được dùng, đặc biệt là các axit alkanoic, alkenoic, xycloalkanoic và alkanedioic, trong đó mỗi nhóm alkyl hoặc alkenyl tốt hơn nữa có không quá 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các este cụ thể bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các format, các axetat, các propionat, các butyrat, các acrylat và các etylsuccinat.

Thuật ngữ “các tiền dược chất được dùng” như được sử dụng ở đây đề cập đến các tiền dược chất của các hợp chất được tạo ra bởi quy trình theo sáng chế, mà trong phạm vi các đánh giá y học hợp lý thì chúng thích hợp để sử dụng cho tiếp xúc với mô người và động vật bậc thấp mà không gây độc, kích thích, phản ứng dị ứng, và các hiện tượng tương tự, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ thích hợp, và có hiệu quả với việc sử dụng được dự tính của chúng, cũng như các dạng ion lưỡng tính, nếu có, của các hợp chất theo sáng chế. “Tiền dược chất”, như được sử dụng ở đây có nghĩa là hợp chất mà chúng có thể được chuyển hóa *in vivo* bởi các quá trình chuyển hóa (ví dụ, bằng quá trình thủy phân) để tạo ra hợp chất bất kỳ được mô tả bởi công thức theo sáng chế. Các dạng khác nhau của các tiền dược chất đã được biết rõ trong lĩnh vực, ví dụ, như được mô tả trong Bundgaard, (ed.), *Design of ProDrugs*, Elsevier (1985); Widder, và các đồng tác giả. (ed.), *Methods in Enzymology*, Vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, và các đồng tác giả., (ed). “Design and Application of Prodrugs, *Textbook of Drug Design and Development*, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, và các đồng tác giả., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 5: 1-38(1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); Higuchi và Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975); và Bernard Testa & Joachim Mayer, “Hydrolysis In Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry and Enzymology,” John Wiley và Sons, Ltd. (2002).

Thuật ngữ “dung môi phân cực,” như được sử dụng ở đây, đề cập đến dung môi mà tương đối trơ với hoạt tính proton, tức là không hoạt động như dung môi cho proton. Ví dụ bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, các hydrocacbon, như hexan và toluen, ví dụ, các hydrocacbon được halogen hóa, ví dụ như, metylen clorua, etylen clorua, cloform, và các chất tương tự, các hợp chất dị vòng, ví dụ như, tetrahydrofuran và N-

methylpyrrolidinon, và các ete như diethyl ete, bis-metoxymetyl ete. Các dung môi như vậy là đã được biết rõ bởi các chuyên gia trung bình trong lĩnh vực, và các dung môi riêng biệt hoặc các hỗn hợp của chúng có thể được ưu tiên đối với các hợp chất và các điều kiện phản ứng cụ thể, tùy thuộc vào các yếu tố như độ tan của các chất phản ứng, tính phản ứng của các thuốc thử và các khoảng nhiệt độ thích hợp. Các mô tả hơn nữa về các dung môi phân cực này có thể được thấy trong các tài liệu hóa học hữu cơ hoặc trong các bài chuyên ngành, ví dụ: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick và các đồng tác giả., Vol. II, trong tài liệu *Techniques of Chemistry Series*. John Wiley & Sons, NY, 1986,

Các thuật ngữ “dung môi hữu cơ tạo proton” hoặc “dung môi proton” như được sử dụng ở đây, chỉ dung môi có xu hướng tạo các proton, như rượu, ví dụ, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, và các dung môi tương tự. Các dung môi như vậy là đã được biết rõ đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực này, và các dung môi riêng biệt hoặc các hỗn hợp của chúng có thể được ưu tiên đối với các hợp chất và các điều kiện phản ứng cụ thể, tùy thuộc vào các yếu tố như độ tan của các chất phản ứng, độ phản ứng của các chất phản ứng và các khoảng nhiệt độ được ưu tiên. Các mô tả chi tiết hơn về các dung môi tạo proton có thể được tìm thấy trong các tài liệu hóa học hữu cơ và các tài liệu chuyên ngành, ví dụ: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, trong tài liệu *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986,

Các tổ hợp các nhóm thế và các biến thể được hình dung theo sáng chế chỉ là các tổ hợp mà sẽ dẫn đến sự hình thành các hợp chất bền. Thuật ngữ “bền”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến các hợp chất có độ bền đủ cho quá trình bào chế và chúng giữ được tính toàn vẹn của hợp chất trong khoảng thời gian vừa đủ, là các hợp chất hữu hiệu để sử dụng cho các mục đích được mô tả chi tiết ở đây (ví dụ, sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa cho đối tượng).

Các hợp chất tổng hợp có thể được tách từ hỗn hợp phản ứng và tinh chế thêm bằng phương pháp như phương pháp sắc ký cột, sắc ký lỏng cao áp, hoặc kết tinh lại. Ngoài ra, nhiều bước tổng hợp khác nhau có thể được thực hiện trong theo trình tự xen kẽ hoặc để tạo ra các hợp chất mong muốn. Ngoài ra, các dung môi, nhiệt độ, thời gian phản ứng, v.v.. được mô tả ở đây với mục đích chỉ là minh họa và sự thay đổi các điều kiện phản ứng có thể tạo ra các sản phẩm vòng lớn được bắc cầu mong muốn theo sáng chế. Sự biến đổi hóa học tổng hợp và các phương pháp luận về nhóm bảo vệ (bảo vệ và không bảo vệ) hữu dụng trong quá trình tổng hợp các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm, ví dụ, các loại được mô tả trong tài liệu của R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene và P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley và Sons (1991); L. Fieser và M. Fieser, *Fieser và Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley và Sons (1994); và L.

Paquette, ed.. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley và Sons (1995).

Các hợp chất theo sáng chế này có thể được biến đổi bằng các chức năng khác nhau kèm theo thông qua các phương pháp tổng hợp được mô tả ở đây để làm tăng cường các tính chất sinh học chọn lọc. Các biến đổi như vậy bao gồm các loại làm tăng sự thẩm thấu sinh học vào hệ sinh học đã biết (ví dụ, máu, hệ bạch huyết, hệ thần kinh trung ương), tăng khả năng sử dụng qua đường miệng, tăng độ tan để có thể sử dụng theo đường tiêm truyền, biến đổi sự tổng hợp và biến đổi tốc độ bài tiết.

CÁC DƯỢC PHẨM

Các dược phẩm của sáng chế bao gồm lượng hữu hiệu điều trị hợp chất theo sáng chế được bào chế cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất mang dược dụng” có nghĩa là chất độn, chất pha loãng, vật liệu bao nang không độc, dạng rắn trơ, bán rắn hoặc lỏng, hoặc chất phụ trợ hỗn hợp kiểu bất kỳ. Một số ví dụ về các vật liệu có thể dùng làm chất mang dược dụng là đường như lactoza, glucoza và sucroza; tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; xenluloza và các chất dẫn xuất của nó như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; tragacanth dạng bột; mạch nha; gelatin; đá tan; các tác dược như bơ coca và các loại sáp viên đạn; các dầu như dầu đậu phộng; dầu hạt bông; dầu cây rum; dầu hương dương; dầu oliu; dầu ngô và dầu đậu nành; các glycol; như propylen glycol; các este như etyl oleat và etyl laurat; thạch; các chất đệm như magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không chứa chất gây sốt; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etylic, và các dung dịch đệm phosphat, cũng như các chất làm trơn tương thích không độc khác như natri lauryl sunfat và magie stearat, cũng như các chất tạo màu, các chất giải phóng, các chất phủ, chất làm ngọt, chất tạo mùi vị và hương, chất bảo quản và chất chống oxi hóa cũng có thể có mặt trong chế phẩm, theo quyết định của nhà bào chế thuốc. Các dược phẩm theo sáng chế này có thể được sử dụng cho người hoặc các động vật qua đường miệng, qua trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, trong bể lớn, trong âm đạo, dùng cục bộ (như bôi thuốc dạng bột, thuốc mỡ hoặc thuốc dạng giọt), trong miệng, hoặc dạng phun theo đường miệng hoặc mũi.

Các dược phẩm theo sáng chế này có thể được sử dụng theo đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách phun xông, dùng cục bộ, qua trực tràng, qua mũi, trong miệng, theo đường âm hộ hoặc qua ổ chứa được cấy ghép, tốt hơn là dùng theo đường miệng hoặc dùng theo đường tiêm truyền. Các dược phẩm theo sáng chế này có thể chứa các chất mang, tá dược hoặc chất dẫn thuốc dược dụng không độc thông thường bất kỳ. Trong một số trường hợp, độ pH của thuốc có thể được điều chỉnh bằng các axit, bazơ hoặc dung dịch đệm dược dụng để làm tăng cường độ ổn định của hợp chất được bào chế hoặc dạng phân phối của nó. Thuật ngữ dùng ngoài đường tiêu hóa như được sử dụng ở đây bao gồm sử dụng các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong da, trong ven, trong cơ, trong

khớp, trong động mạch, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong nội tủy mạc, trong các vùng thương tổn và trong hộp sọ.

Các dạng liều lỏng để dùng theo đường miệng bao gồm thể nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xiro và còn ngọt được dùng. Ngoài ra, để hoạt hóa các hợp chất, các dạng liều lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực, ví dụ như, nước hoặc các dung môi, các chất làm hòa tan và các chất nhũ tương khác như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, các dầu (cụ thể là dầu hạt bông, dầu các loại hạt thân củ, ngô, mầm, oliu, hải ly, và hướng dương), glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, các polyetylen glycol và các este của axit béo của sorbitan, và các hỗn hợp của chúng. Ngoài các chất pha loãng trợ, các chế phẩm dùng theo đường miệng cũng có thể bao gồm các tá dược như chất làm ướt, chất tạo nhũ tương và huyền phù, chất tạo ngọt, chất tạo mùi vị và chất tạo hương.

Các chế phẩm để tiêm, ví dụ, các huyền phù chứa nước hoặc chứa dầu tiệt trùng để tiêm có thể được bào chế trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng chất phân tan hoặc chất làm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp. Chế phẩm tiệt trùng để tiêm cũng có thể là dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương tiệt trùng để tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc có thể dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, như dạng dung dịch trong 1,3-butanediol. Trong số các tá dược và dung môi được chấp nhận mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer, U.S. P. và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi, tiệt trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường huyền phù. Đối với mục đích này, dầu không bay hơi nhẹ bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic được sử dụng để bào chế các thuốc tiêm.

Các thuốc tiêm có thể được tiệt trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua đệm lọc giữ vi khuẩn, hoặc bằng cách kết hợp các chất tiệt trùng ở dạng các chế phẩm rắn tiệt trùng mà có thể được hòa tan hoặc phân tán trong nước tiệt trùng hoặc môi trường tiệt trùng để tiêm trước khi sử dụng.

Để kéo dài tác dụng của thuốc, người ta thường mong muốn làm chậm sự hấp thụ thuốc khi tiêm dưới da hoặc tiêm trong cơ. Điều này có thể thực hiện được bằng cách sử dụng huyền phù lỏng chứa chất dạng tinh thể hoặc vô định hình có độ hòa tan trong nước thấp. Do đó, tốc độ hấp thụ của thuốc phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của nó, và tốc độ hòa tan của nó sẽ phụ thuộc vào kích cỡ tinh thể và dạng tinh thể. Tương tự, sự hấp thụ được làm chậm lại của dạng thuốc được cung cấp ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thuốc trong tá dược dạng dầu. Các dạng thuốc giải phóng chậm để tiêm được bào chế bằng cách tạo các dạng kết dính vi nang cho thuốc trong các polymer có thể thoái hóa sinh học như các polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ của thuốc và polyme và bản chất của polyme cụ thể sẽ được sử dụng mà có thể kiểm soát được tốc độ giải phóng thuốc. Ví dụ về các polymer thoái hóa sinh học khác bao gồm các

poly(orthoeste) và poly(anhydrit). Các thuốc giải phóng chậm để tiêm cũng được bào chế bằng cách bắt giữ thuốc trong các liposom hoặc vi nhũ tương mà chúng có thể tương thích với các mô cơ thể.

Tốt hơn nếu các chế phẩm để dùng qua trực tràng và qua âm hộ là các viên đạn mà chúng có thể được điều chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế này với các chất mang và tá dược không gây kích thích, thích hợp như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp thuốc đạn mà chúng có dạng rắn khi ở nhiệt độ môi trường, nhưng có dạng lỏng ở nhiệt độ của cơ thể và do đó, tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Các dạng liều rắn để dùng theo đường miệng bao gồm các viên nang, viên nén, viên tròn, dạng bột, và dạng hạt. Trong các dạng liều rắn như vậy, hoạt chất được trộn cùng với ít nhất một chất mang hoặc tá dược trợ, được dùng như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc: a) chất làm đầy hoặc chất độn như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silicic, b) các chất kết nối, ví dụ như, carboxymetylxenluloza, các alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidinon, sucroza, và acacia, c) các chất giữ ẩm như glyxerol, d) các chất làm rắn như thạch trắng, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, một số silicat, và natri cacbonat, e) các chất làm chậm dạng dung dịch như paraffin, f) các chất tăng sự hấp thụ như các hợp chất amoni bậc bốn, g) chất làm ướt, ví dụ như rượu etylic và glyxerol monostearat, h) các chất hấp phụ như kaolin và đất sét bentonite, và i) các chất làm trượt như bột tac, canxi stearat, magie stearat, các polyetylen glycol rắn, natri lauryl sunfat, và các hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp thuốc dạng viên nang, viên nén và viên tròn, dạng liều lượng cũng có thể chứa chất đệm.

Các chế phẩm dạng rắn kiểu tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất làm đầy trong các viên nang gelatin được làm đầy mềm và rắn bằng cách sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa, cũng như các polyetylen glycol phân tử lượng cao và các chất tương tự.

Các hoạt chất cũng có thể có dạng tạo vi nang với một hoặc nhiều tá dược như nêu trên. Các dạng liều rắn gồm viên nén, viên bao đường, các viên nang, viên tròn, và dạng hạt có thể được bào chế có lớp bao hoặc vỏ như các lớp bao tan trong ruột, các lớp bao kiểm soát sự giải phóng và các lớp bao khác đã được biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Trong các dạng liều rắn như vậy, hoạt chất có thể được trộn cùng với ít nhất một chất pha loãng trợ như sucroza, lactoza hoặc tinh bột. Các dạng liều như vậy cũng có thể bao gồm, như thực tế sử dụng, các hợp chất bổ sung không phải là các chất pha loãng trợ, ví dụ, các chất làm trượt cho viên nén và các chất hỗ trợ viên nén khác như magie stearat và xenluloza vi tinh thể. Trong trường hợp các viên nang, viên nén và viên tròn, các dạng liều cũng có thể bao gồm các chất đệm. Chúng có thể tùy ý chứa chất cản quang và cũng có thể có trong chế phẩm mà chúng giải phóng chỉ hoạt chất (các hoạt chất), hoặc ưu tiên hơn, trong một số vùng của đường ruột, tùy ý, theo cách được làm chậm. Ví dụ về các chế phẩm để bao mà chúng có thể được sử dụng bao gồm các hợp chất polymer và sáp.

Các dạng liều để cung cấp hợp chất theo sáng chế này khu trú hoặc qua da bao gồm thuốc mỡ, dạng bột nhão, dạng kem, dạng lotion, dạng gel, dạng bột, dạng dung dịch, dạng phun sương, dạng xông và miếng dán. Hợp phần hoạt tính được trộn kỹ trong các điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng và các chất bảo quản hoặc chất đệm cần thiết bất kỳ khi có thể được yêu cầu. Thuốc dùng qua đường mắt, thuốc nhỏ tai, thuốc mỡ mắt, dạng bột và dung dịch cũng được dự tính nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Thuốc mỡ, dạng bột nhão, dạng kem và dạng gel, ngoài hoạt chất theo sáng chế này, có thể chứa tá dược như chất béo động vật và thực vật, dầu, sáp, parafin, tinh bột, tragacanth, các chất dẫn xuất xenluloza, các polyetylen glycol, các silicon, các bentonit, axit silicic, bột tac và kẽm oxit, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Dạng bột và dạng phun sương, ngoài các hợp chất theo sáng chế này, có thể chứa tá dược như lactoza, bột tac, axit silicic, nhôm hydroxit, canxi silicat và bột polyamit, hoặc hỗn hợp của các hợp chất này. Ngoài ra, thuốc dạng phun sương có thể chứa các chất đẩy thông thường như các cloflohydrocacbon.

Các miếng dán qua da có ưu điểm bổ sung là tạo sự phân phối có kiểm soát hợp chất vào cơ thể. Các dạng liều như vậy có thể được bào chế bằng cách hòa tan hoặc phân tán hợp chất trong môi trường thích hợp. Các chất tăng cường sự hấp thụ cũng có thể được sử dụng để làm tăng độ chảy của hợp chất qua da. Tốc độ có thể được kiểm soát bằng cách tạo màng kiểm soát tốc độ hoặc phân phối hợp chất trong khối polyme hoặc gel.

Hoạt tính chống virus

Lượng hoặc liều ức chế chứa các hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi trong khoảng từ 0,01mg/Kg đến 500mg/Kg, theo cách khác là nằm trong khoảng từ 1 đến 50mg/Kg. Các lượng hoặc liều ức chế cũng thay đổi tùy thuộc vào đường dùng, cũng như khả năng đồng sử dụng với các chất khác.

Theo các phương pháp điều trị của sáng chế, sự lây nhiễm virus được điều trị hoặc phòng ngừa ở đối tượng như người hoặc động vật có vú bậc thấp bằng cách cho đối tượng sử dụng lượng có tác dụng chống virus viêm gan C hoặc lượng có tác dụng ức chế hợp chất theo sáng chế, với lượng và thời gian sao cho cần để đạt được kết quả mong muốn. Phương pháp bổ sung theo sáng chế là điều trị mẫu sinh học bằng lượng hợp chất có tác dụng ức chế của chế phẩm theo sáng chế với lượng và thời gian cần thiết để đạt được kết quả mong muốn.

Thuật ngữ “lượng có tác dụng chống virus viêm gan C” của hợp chất theo sáng chế, như được sử dụng ở đây, có nghĩa là lượng hợp chất vừa đủ sao cho làm giảm sự tải nạp virus trong mẫu thử sinh học hoặc ở đối tượng (ví dụ, làm giảm sự tải nạp virus ít nhất 10%, tốt hơn nếu ít nhất 50%, tốt hơn nữa nếu ít nhất 80%, và tốt nhất nếu ít nhất 90% hoặc 95%. Như đã được biết rõ trong lĩnh vực y học, lượng hợp chất theo sáng chế này có tác dụng chống virus viêm gan C sẽ có tỷ lệ lợi ích/nguy cơ thích hợp để áp dụng cho việc điều trị y tế bất kỳ.

Thuật ngữ “lượng ức chế” hợp chất theo sáng chế có nghĩa là lượng vừa đủ để làm giảm sự tải nạp virus viêm gan C trong mẫu thử sinh học hoặc ở đối tượng (ví dụ, làm giảm sự tải nạp virus ít nhất là 10%>, tốt hơn nếu ít nhất là 50%>, tốt hơn nữa nếu ít nhất là 80%>, và tốt nhất nếu ít nhất là 90%> hoặc 95%). Nên hiểu rằng khi lượng ức chế hợp chất theo sáng chế này được cung cấp cho đối tượng, nó sẽ ở tỷ lệ lợi ích/nguy cơ thích hợp với việc điều trị y tế bất kỳ như được xác định bởi bác sỹ. Thuật ngữ “mẫu thử sinh học (các mẫu thử sinh học),” như được sử dụng ở đây, có nghĩa là hợp chất có nguồn gốc sinh học dự định để cung cấp cho đối tượng. Ví dụ về mẫu thử sinh học bao gồm, tuy nhiên không giới hạn ở, máu và các hợp phần của chúng như huyết thanh, tiểu huyết cầu, tập hợp nhỏ các tế bào máu và các mẫu tương tự; các bộ phận như thận, gan, tim, phổi và các bộ phận tương tự; tinh dịch và trứng; tủy xương và các hợp phần của chúng; hoặc tế bào thân. Do đó, phương án khác của sáng chế là phương pháp điều trị mẫu thử sinh học bằng cách cho mẫu thử sinh học này tiếp xúc với lượng có tác dụng ức chế hợp chất hoặc được phẩm của sáng chế.

Để cải thiện tình trạng bệnh của đối tượng, liệu duy trì hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế này có thể được sử dụng, nếu cần thiết.

Do đó, liều lượng hoặc cường độ sử dụng, hoặc cả hai, có thể giảm, như một hàm số của các triệu chứng, tới mức mà tại đó tình trạng bệnh đã cải thiện được duy trì khi các triệu chứng đã được giảm nhẹ đến mức mong muốn, việc điều trị có thể ngừng. Tuy nhiên, đối tượng có thể cần sự điều trị gián đoạn trên cơ sở lâu dài khi xuất hiện trở lại bất kỳ triệu chứng nào của bệnh.

Tuy nhiên, nên hiểu rằng toàn bộ việc sử dụng hàng ngày các hợp chất và các chế phẩm của sáng chế sẽ được quyết định bởi việc tham khảo ý kiến bác sỹ trong phạm vi các quyết định y học đúng đắn. Liều ức chế đặc hiệu đối với bệnh nhân cụ thể sẽ phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm chứng rối loạn cần điều trị và mức độ của chứng rối loạn; hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng; chế phẩm cụ thể được sử dụng; tuổi tác, thể trọng, sức khỏe tổng quát, giới tính và chế độ ăn của bệnh nhân; thời gian sử dụng, đường dùng, và tốc độ bài tiết của hợp chất cụ thể được sử dụng; quãng thời gian điều trị; các thuốc được sử dụng kết hợp hoặc trùng với hợp chất cụ thể được sử dụng; và các yếu tố tương tự đã được biết rõ trong lĩnh vực y học.

Tổng liều ức chế hàng ngày của các hợp chất theo sáng chế này được cung cấp cho đối tượng ở dạng liều đơn hoặc liều được chia có thể là lượng nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,01 đến 50mg/Kg thể trọng hoặc thông dụng hơn là từ 0,1 đến 25mg/Kg thể trọng. Các chế phẩm liều đơn có thể chứa các lượng hoặc nhiều liều nhỏ để tạo thành liều hàng ngày. Nói chung, các chế độ điều trị theo sáng chế bao gồm việc cung cấp hợp chất (các hợp chất) theo sáng chế này cho bệnh nhân cần sự điều trị như vậy với lượng nằm trong khoảng từ 10mg đến 1000mg một ngày ở dạng liều đơn hoặc đa liều.

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây là theo nghĩa đã được biết rõ đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực.

Tất cả các công bố, patent, đơn sáng chế được công bố và các tài liệu tham khảo được nêu ở đây là để tham khảo.

Các ký hiệu

Các ký hiệu được sử dụng trong phần mô tả của các sơ đồ và trong các ví dụ sau đây là:

ACN là axetonitril;

BME là 2-mercaptoetanol;

BOP là benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat;

CDI là cacbonyldiimidazol;

COD là xyclooctadien;

DAST là diethylaminosunfua triflorua;

DABCYL là 6-(N-4'-carboxy-4-(dimethylamino)azobenzen)-aminoethyl-1-O-(2-xyanoetyl)-(N,N-điisopropyl)-phosphoramidit;

DBU là 1,8-Diazabixycloundec-7-en;

DCC là N, N'-dixyclohexylcarbodiimit;

DCM là diclometan;

DIAD là diisopropyl azodicacboxylat;

DIBAL-H là diisobutylaluminum hydrit;

DIPEA là diisopropyl etylamin;

DMAP là N,N-dimethylaminopyridin;

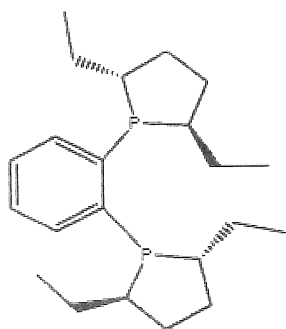
DME là etylen glycol dimetyl ete;

DMEM là môi trường Dulbecco's Modified Eagles Media;

DMF là N,N-dimetyl formamit;

DMSO là dimetylsunfoxit;

DSC là N, N'-disucxinimidyl cacbonat;



DUPHOS là

;

EDANS là axit 5-(2-Amino-etylamin)-naphthalen-1 -sulfonic;

EDCI hoặc EDC là 1-(3-diethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua;

EtOAc là etyl axetat;

EtOH là rượu etylic;

HATU là O (7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N' – tetramethyluronium hexafluorophosphat;

HCl là axit hydrochloric;

Hoveyda's Cat. là Diclo(o-isopropoxyphenylmetylen)(tricyclohexylphosphin) ruteni (II);

In là indi;

KHMDS là kali bis(trimethylsilyl) amit;

Ms là mesyl;

NMM là N-4-methylmorpholin;

NMO là N-4-methylmorpholin-N-Oxit;

PyBrOP là Bromo-tri-pyrolidino-phosphoni hexafluorophosphat;

Ph là phenyl;

PvCM là hiện tượng hoán vị khép vòng;

RT là phiên mã ngược;

RT-PCR là phản ứng mạch polymeraza phiên mã ngược;

TBME là tert-butyl methyl ethe;

TEA là triethyl amin;

TFA là axit trifluoroacetic;

THF là tetrahydrofuran;

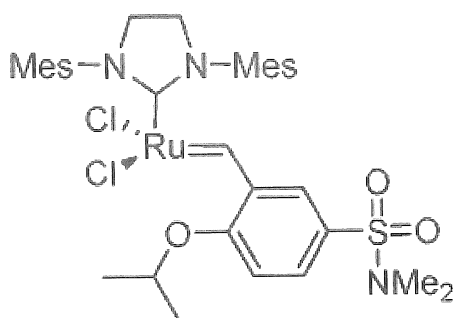
TLC là sắc ký lớp mỏng;

TPAP là tetrapropylammonium peruthenat;

TPP hoặc PPh₃ là triphenylphosphin;

tBOC hoặc Boc là tert-butyloxy carbonyl;

Xantphos là 4,5-Bis-diphenylphosphanyl-9,9-dimethyl-9H-xanthen; và



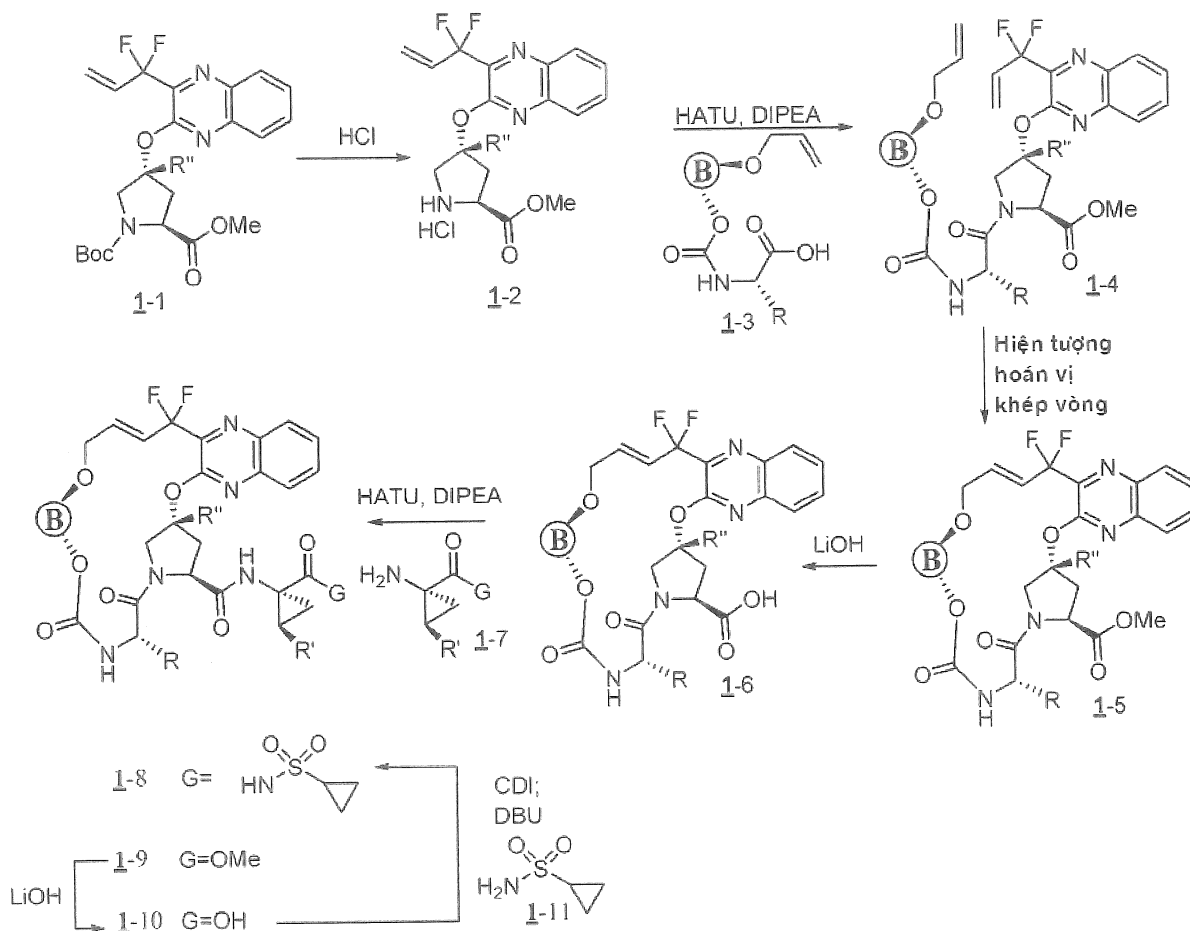
Zhan IB là

Các phương pháp tổng hợp

Các hợp chất và các quy trình của sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn khi liên hệ với các sơ đồ tổng hợp sau đây mà chúng minh họa các phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế, các sơ đồ này chỉ để minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các thay đổi và biến đổi khác nhau đối với các phương pháp được mô tả là rõ ràng đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực và các thay đổi và biến đổi này bao gồm, không bị giới hạn ở, việc làm thay đổi và biến đổi liên quan đến cấu trúc hóa học, nhóm thế, chất dẫn xuất, và/hoặc các phương pháp của sáng chế mà không làm trệnh khỏi tinh thần của sáng chế và phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Việc điều chế các hợp chất quinoxalinyll vòng lớn được minh họa trong Sơ đồ 1, Nhóm Boc của chất dẫn xuất quinoxalin 1-1 (xem sơ đồ 2 để điều chế) được khử bảo vệ trong điều kiện môi trường axit ở nhiệt độ trong phòng (axit có thể được chọn từ, tuy nhiên không giới hạn ở, HCl trong dioxan hoặc HCl trong etyl axetat hoặc TFA. Chi tiết hơn nữa về việc khử bảo vệ nhóm Boc xem: T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley và Sons, 2006) để tạo ra amin 1-2, chất này được ghép cặp với axit 1-3 bằng cách sử dụng chất ghép cặp peptit (chất ghép cặp có thể được chọn từ, tuy nhiên không giới hạn ở, HATU/DIPEA, DCC/DMAP, chi tiết hơn về chất ghép cặp peptit xem: Christian A. G. N. Montalbetti và các đồng tác giả, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827) để tạo ra diên 1-4, Hiện tượng hoán vị khép vòng của diên 1-4 với chất xúc tác nền rutheni tạo ra alken vòng lớn mong muốn 1-5 (chi tiết hơn về hiện tượng hoán vị khép vòng xem tài liệu mới nhất: Grubbs và các đồng tác giả, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 446; Shrock và các đồng tác giả, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8141; Furstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012; Trnka và các đồng tác giả, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18, và Hoveyda và các đồng tác giả, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 945).

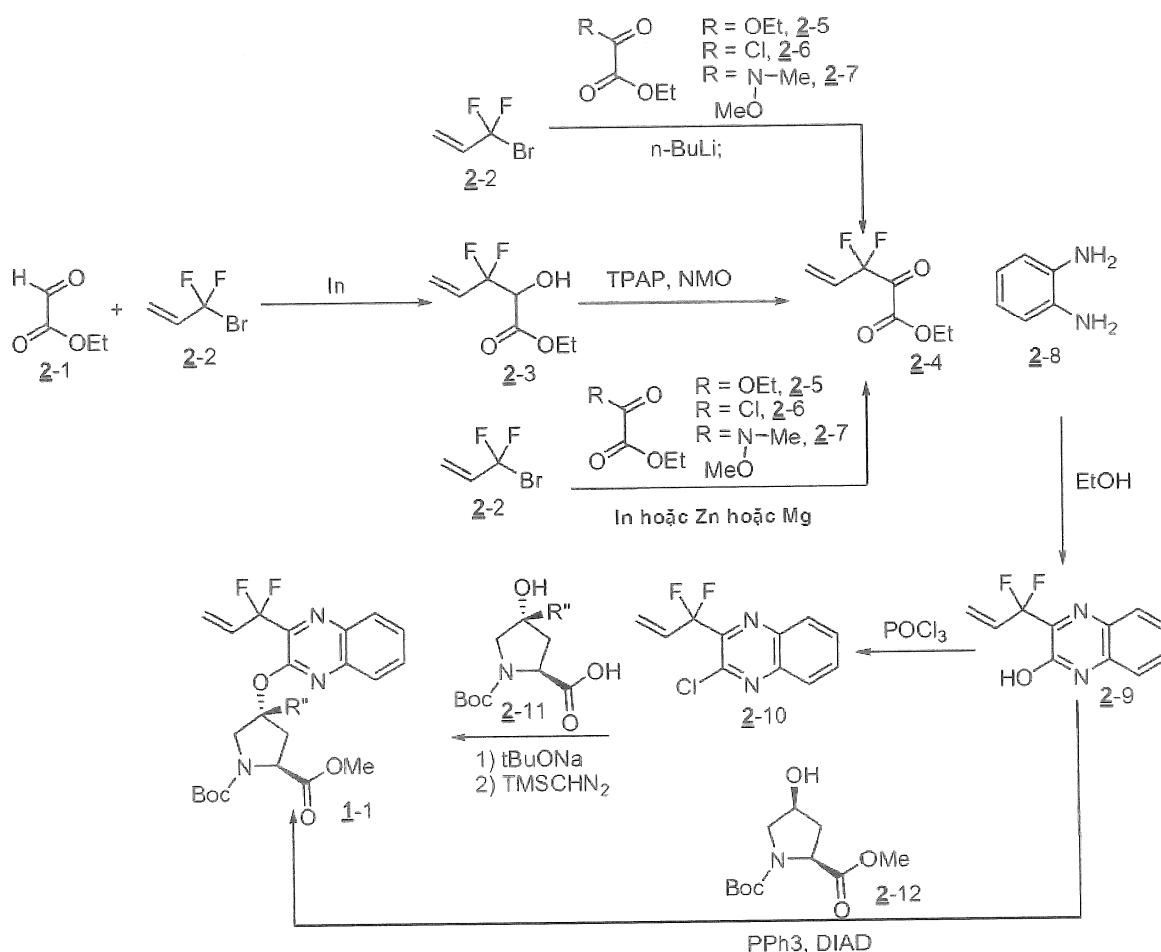
Sơ đồ 1



Trong đó R', R, G và $\textcircled{B}$ đã được xác định trên đây như trong công thức I.

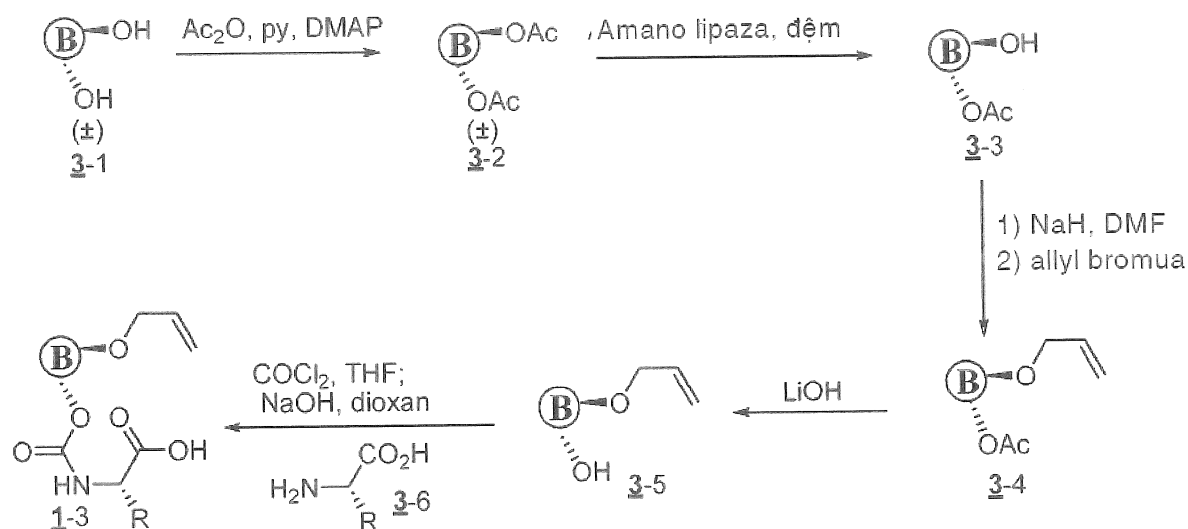
Quá trình thủy phân este vòng lớn 1-5 thành axit tương ứng 1-6 có thể được thực hiện bằng bazơ vô cơ, ví dụ như, tuy nhiên không giới hạn ở LiOH, NaOH, KOH. Axit 1-6 tạo thành được ghép cặp với amin 1-7 sử dụng chất ghép cặp amit (chất ghép cặp có thể được chọn từ, tuy nhiên không giới hạn ở, HATU, DCC và HOBT với sự có mặt của bazơ hữu cơ như, tuy nhiên không giới hạn ở, DIEPA, TEA, DMAP; chi tiết hơn về sự tạo thành amit được xem trong tài liệu mới nhất: Christian A. G. N. Montalbetti và các đồng tác giả., *Tetrahedron* 2005, 61, 10827) để tạo thành amit 1-8 hoặc 1-9, Tương tự, amit 1-8 có thể được bảo chế từ axit 1-10, axit này được tổng hợp từ quá trình thủy phân este 1-8, Axit 1-9 được hoạt hóa bằng CDI và sau đó ghép cặp với sunfonamit 1-11 với sự có mặt của bazơ hữu cơ như, tuy nhiên không giới hạn ở DBU để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này 1-8,

Sơ đồ 2



Quy trình tổng hợp chất dẫn xuất quinoxalin 1-1 được minh họa trong Sơ đồ 2, Bromua 2-2 được ghép cặp với aldehyt 2-1 sử dụng kima loại như, tuy nhiên không giới hạn ở In, Zn,mg hoặc Cr để tạo thành hydroxyl este 2-3, chất này tiếp tục được oxi hóa để tạo ra keton este 2-4 với chất oxi hóa ví dụ như, tuy nhiên không giới hạn ở TPAP/NMO. Tương tự, quy trình tổng hợp keton este 2-4 có thể được thực hiện thông qua sự trao đổi liti halogen của bromua 2-2, sau đó ghép cặp với este 2-5 (quy trình này cũng có thể được áp dụng cho clorua axit 2-6 hoặc amit Weinreb 2-7) để tạo thành ketone este 2-4, Quy trình tương tự khác nữa là bromua 2-2 được xử lý bằng kim loại như, tuy nhiên không giới hạn ở In, Zn hoặcmg và sau đó, xử lý bằng clorua axit 2-6 hoặc este 2-5 hoặc amit Weinreb 2-7 để tạo ra ketone este 2-4, Ketone este 2-4 được ngưng tụ với diamin 2-8 để tạo thành quinoxalin 2-9, hydroxyl quinoxalin 2-9 được chuyển hóa thành cloquinoxalin 3-3 sử dụng chất phản ứng clorin hóa, ví dụ như, tuy nhiên không giới hạn ở, POCl_3 , chất này được ghép cặp với N-Boc-*trans*-4-hydroxy-1-proline 2-11 có bán sẵn trên thị trường và sau đó, este hóa để tạo ra chất dẫn xuất quinoxalin 1-1, Tương tự, hợp chất 1-1 có thể được tổng hợp từ phản ứng Mitsunobu của rượu 2-12 có bán sẵn trên thị trường với quinoxalin 2-9, Chi tiết hơn về phản ứng Mitsunobu, xem tài liệu của O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1-28; D. L. Hughes, *Org. React.* 1983, 29, 1; D. L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* 1996, 28, 127; và J. A. Dodge, S. A. Jones, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* 1997, 1, 273; K. C. Kumara Swamy et. al, *Chem. Rev.* 2009, 109, 2551,

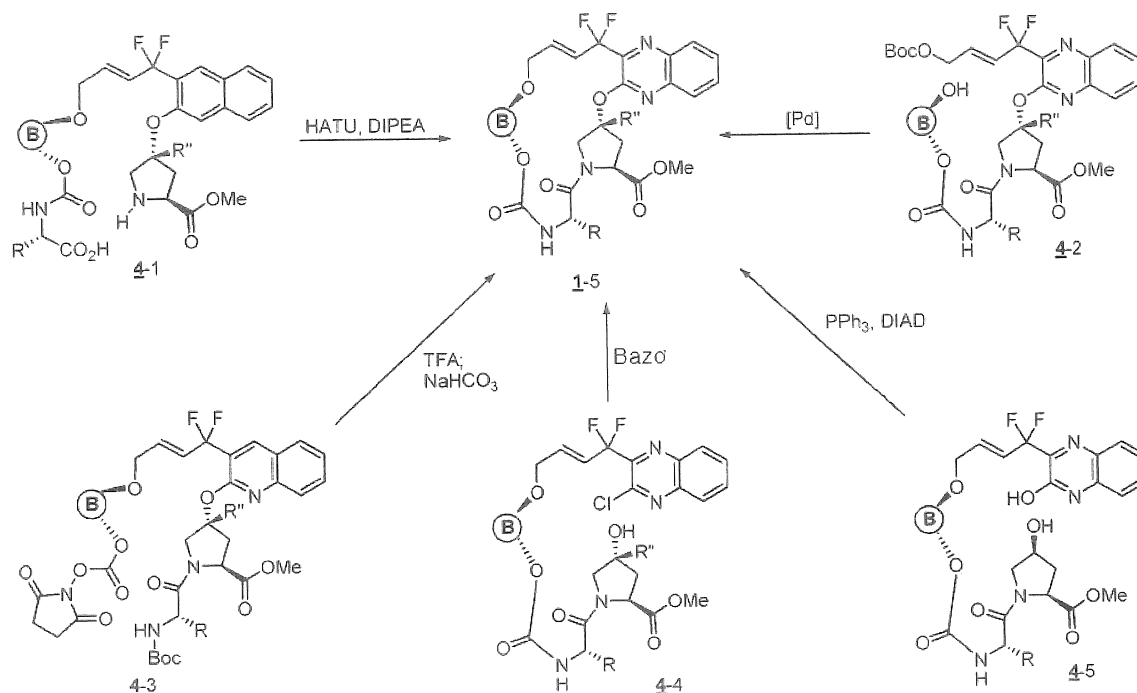
Sơ đồ 3



Trong đó $\textcircled{\text{B}}$ được xác định ở trên, như trong công thức I.

Quy trình tổng hợp axit 1-3 được bắt đầu bằng quá trình axyl hóa hỗn hợp triet quang diol 3-1 để tạo thành the diacetat 3-2 (đối với quy trình hydroxyl axyl hóa, xem tài liệu: T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley và Sons, 2006). Thu được sự phân giải động học diacetat 3-2 bằng cách deacetyl hóa một phần bằng enzym, ví dụ như, tuy nhiên không giới hạn ở, Amano lipaza để tạo ra monoacetat 3-3 (M. P. Schneider và các đồng tác giả., *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, 1991, 49; thông tin chi tiết hơn về sự phân giải động học, xem tài liệu của: H. Pellissier, *Tetrahedron*, 2008, 64, 1563). Quá trình allyl hóa hợp chất monoacetat 3-3 tạo ra allyl ete 3-4, chất này được thủy phân bằng bazơ vô cơ như, tuy nhiên không giới hạn ở, LiOH, NaOH để tạo thành rượu 3-5, Khi sự tạo thành clo bằng cách xử lý rượu 3-5 bằng COCl_2 , sau đó ghép cặp với axit amino 3-6 để tạo ra axit 1-3, Hơn nữa, allyl ete 3-5 cũng có thể thu được khi diol 3-1 tinh khiết quang học được khử proton hóa bằng NaH, sau đó ghép cặp với allyl bromua.

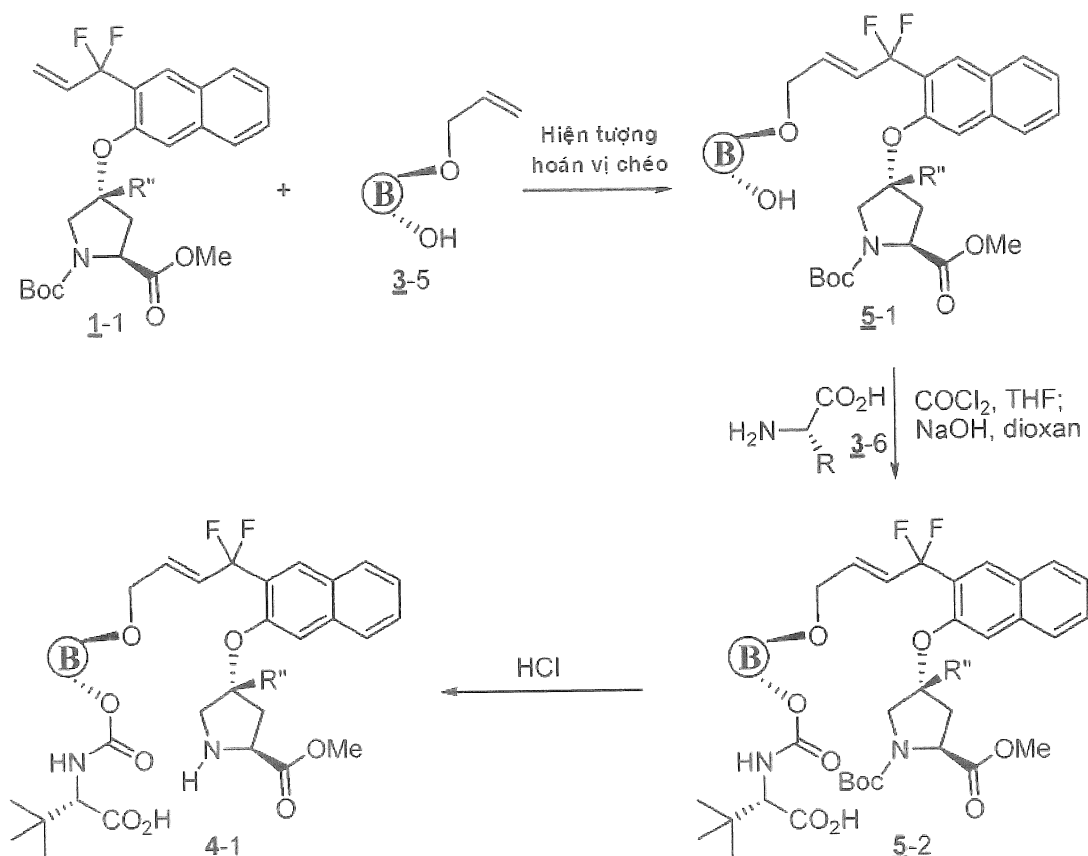
Sơ đồ 4



Trong đó R' và (B) đã được xác định trên đây như trong công thức I.

Các phương pháp tương tự để tổng hợp este vòng lớn 1-5 đã được minh họa trong Sơ đồ 4. Có nhiều phương pháp tổng hợp khác đối với chất trung gian 1-5 này, một số tiền chất được thể hiện trong Sơ đồ 4. Ví dụ, este vòng lớn 1-5 có thể thu được thông qua sự tạo thành liên kết amit trong axit 4-1 (chi tiết hơn sự hình thành liên kết amit xin xem tài liệu mới nhất của: Christian A. G. N. Montalbetti và các đồng tác giả., *Tetrahedron* 2005, 61, 10827); Quy trình allyl hóa nội phân tử được xúc tác bởi Pd trong chất dẫn xuất allyl Boc 4-2 (Guoqiang Wang và các đồng tác giả., *Org. Lett.*, 2004, 6, 4455); việc khử bảo vệ Nhóm Boc (đối với quá trình khử bảo vệ carbamat xem tài liệu của: T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley và Sons, 2006) sau đó, sự tạo thành carbamat trong succinimidyl cacbonat 4-3 (J. V. Eycken, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 5514); quá trình hình thành ete được xúc tác bởi bazơ trong rượu 4-4 và quá trình hình thành ete kiểu Mitsunobu trong hydroxyl quinoxalin 4-5 (chi tiết hơn về phản ứng Mitsunobu, xem tài liệu của O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1-28; D. L. Hughes, *Org. React.* 1983, 29, 1; D. L. Hughes, *Organic Preparations and Procedures Int.* 1996, 28, 127; và J. A. Dodge, S. A. Jones, *Recent Res. Dev. Org. Chem.* 1997, 1, 273; K. C. Kumara Swamy et. al, *Chem. Rev.* 2009, 109, 2551).

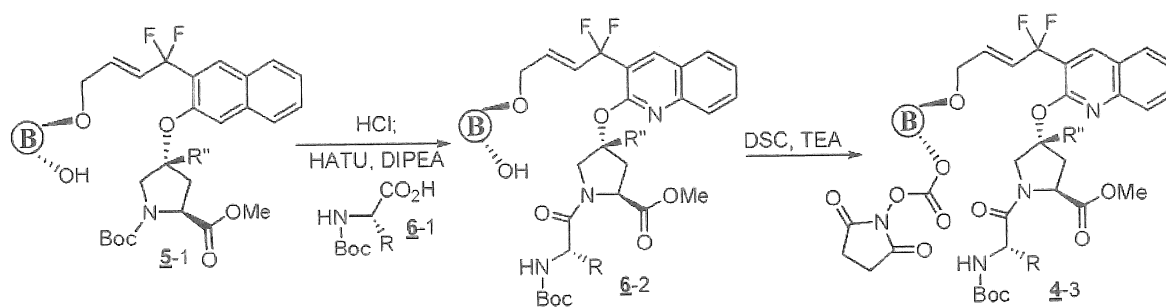
Sơ đồ 5



Trong đó $\textcircled{\text{B}}$ được xác định ở trên như trong công thức I.

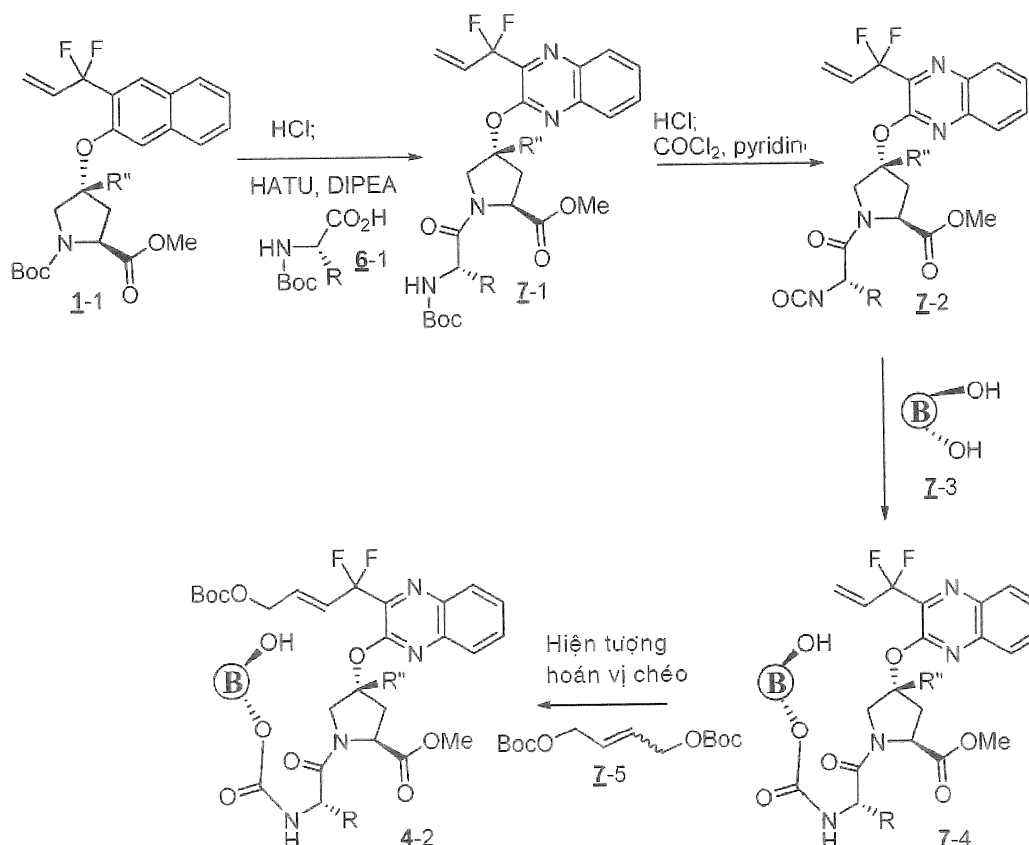
Quy trình tổng hợp axit **4-1** đã được minh họa trong Sơ đồ 5, Hiện tượng hoán vị chéo của chất dẫn xuất quinoxalin **1-1** và allyl ete **3-5** tạo thành rượu **5-1** (chi tiết hơn về hiện tượng hoán vị chéo xin xem tài liệu của: Grubbs và các đồng tác giả. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11360; R. Raju và các đồng tác giả. *Org. Lett.* 2006, 8, 2139; Y. Schrodi và các đồng tác giả. *Aldrichimica Acta* 2007, 40, 45). Rượu **5-1** này được xử lý bằng phosgen (hoặc một số chất phản ứng khác như, tuy nhiên không giới hạn ở triphosgen, diphosgen, cacbonyldiimidazol), sau đó ghép cặp với axit amin **3-6** với sự có mặt của bazơ như, tuy nhiên không giới hạn ở LiOH hoặc NaOH. Việc khử bảo vệ Nhóm Boc trong axit **5-2** (đối với quá trình khử bảo vệ cacbamat, xin xem tài liệu của: T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley và Sons, 2006) tạo ra axit **4-1**,

Sơ đồ 6



Trong đó R, R'' và $\textcircled{B}$ đã được xác định trên đây như trong công thức I.

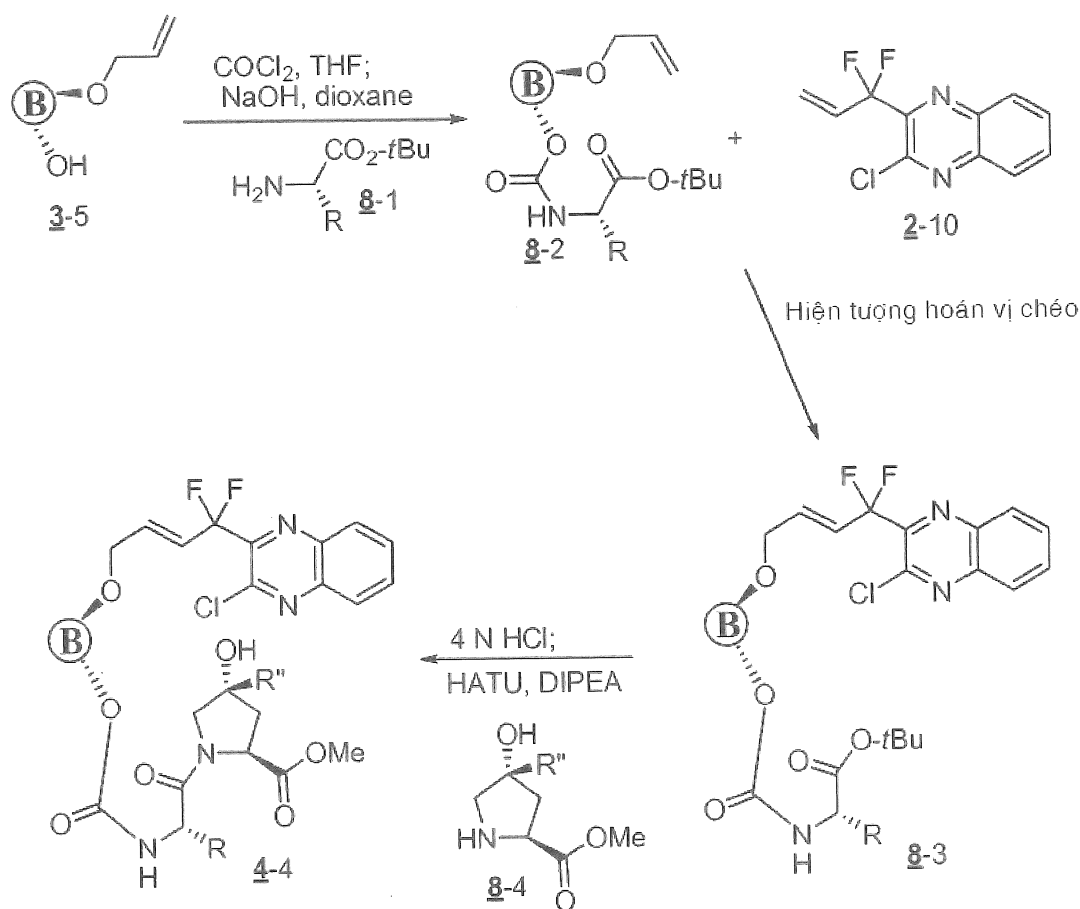
Quy trình tổng hợp chất dẫn xuất quinoxaliny 4-3 đã được minh họa trong Sơ đồ 6. Việc khử bảo vệ nhóm Boc (T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley và Sons, 2006) trong este 5-1 tạo ra amin tương ứng, chất này được ghép cặp với axit amin 6-1 sử dụng chất phản ứng ghép cặp peptit như, tuy nhiên không giới hạn ở HATU, hoặc DCC hoặc BOP (chi tiết hơn chất phản ứng ghép cặp peptit xem tài liệu của: Christian A. G. N. Montalbetti và các đồng tác giả., *Tetrahedron* 2005, 61, 10827) để tạo thành rượu 6-2, Sự hoạt hóa nhóm hydroxyl trong rượu 6-2 đạt được khi xử lý bằng DSC/TEA để tạo thành succinimidyl cacbonat 4-3 (đối với việc sử dụng DSC trong quá trình tạo thành cacbamat xin xem tài liệu: J. V. Eycken, *J. Org. Chem.*, 2007, 72, 5514).



Trong đó R, R'' và $\textcircled{B}$ đã được xác định trên đây như trong công thức I.

Quy trình tổng hợp chất dẫn xuất quinoxaliny 4-2 đã được minh họa trong Sơ đồ 7, Việc khử bảo vệ nhóm Boc (T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley và Sons, 2006) của hợp chất este 1-1 tạo ra axit tương ứng, chất này được ghép cặp với axit amin 6-1 sử dụng chất phản ứng ghép cặp peptit như, tuy nhiên không giới hạn ở HATU, hoặc DCC hoặc BOP (chi tiết hơn chất phản ứng ghép cặp peptit xem tài liệu của: Christian A. G. N. Montalbetti và các đồng tác giả, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827) để tạo thành rượu 7-1, Nhóm Boc trong hợp chất 7-1 được loại ra trong điều kiện môi trường axit và amin tạo thành được xử lý bằng phosgen hoặc chất phản ứng khác như, tuy nhiên không giới hạn ở triphosgen hoặc diphosgen hoặc cacbonyldi-imidazol với sự có mặt của bazơ như, tuy nhiên không giới hạn ở pyridin hoặc DMAP để tạo thành isoxyanat 7-2, Isoxyanat 7-2 này được ghép cặp với diol 7-3 với sự có mặt của bazơ hữu cơ như, tuy nhiên không giới hạn ở DBU để tạo ra rượu đơn 7-4, Hiện tượng hoán vị chéo của alken 7-4 và diol được bảo vệ 7-5 với sự có mặt của chất xúc tác tạo ra rượu 4-2 (chi tiết hơn về hiện tượng hoán vị chéo xin xem tài liệu của: Grubbs và các đồng tác giả. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11360; R. Raju và các đồng tác giả. *Org. Lett.* 2006, 8, 2139; Y. Schrodi và các đồng tác giả. *Aldrichimica Acta* 2007, 40, 45).

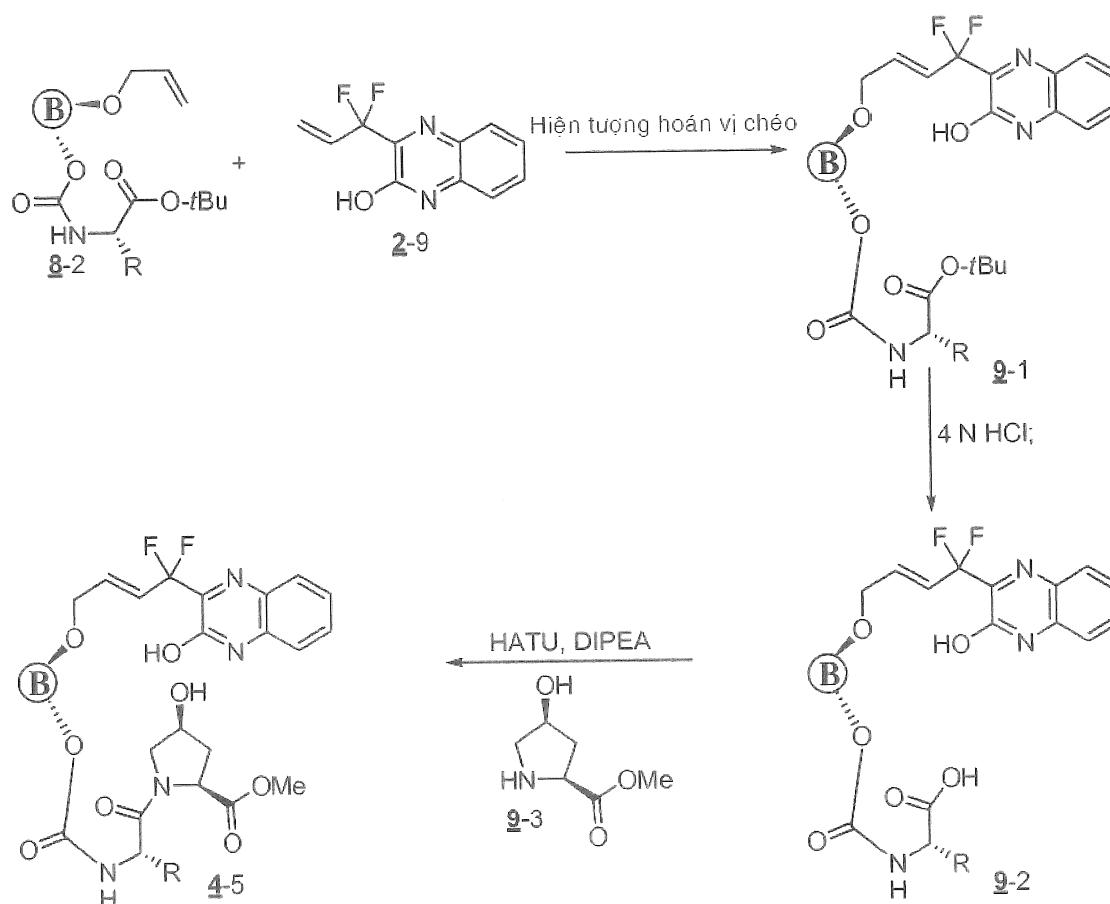
Sơ đồ 8



Trong đó R, R'' và $\textcircled{\text{B}}$ đã được xác định trên đây như trong công thức I.

Quy trình tổng hợp chất dẫn xuất quinoxalinyll 4-4 đã được minh họa trong Sơ đồ 8, Rượu 3-5 được xử lý bằng phosgen hoặc chất phản ứng khác như, tuy nhiên không giới hạn ở triphosgen hoặc diphosgen hoặc cacbonyldi-imidazol và sau đó, ghép cặp với amin 8-1 với sự có mặt của bazơ như, tuy nhiên không giới hạn ở NaOH để tạo thành alken 8-2, chất này được cho hoán vị chéo với chất dẫn xuất quinoxalinyll 2-10 để tạo ra t-butyl este 8-3 (chi tiết hơn về hiện tượng hoán vị chéo xin xem tài liệu của: Grubbs và các đồng tác giả. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 11360; R. Raju và các đồng tác giả. *Org. Lett.* 2006, 8, 2139; Y. Schrodi và các đồng tác giả. *Aldrichimica Acta* 2007, 40, 45). Nhóm t-butyl trong hợp chất 8-3 được khử bảo vệ trong điều kiện môi trường axit (axit được chọn từ, tuy nhiên không giới hạn ở HCl hoặc TFA) và sau đó, được ghép cặp với amin 8-4, sử dụng chất phản ứng ghép cặp peptit (chi tiết hơn chất phản ứng ghép cặp peptit xem tài liệu của: Christian A. G. N. Montalbetti và các đồng tác giả, *Tetrahedron* 2005, 61, 10827) để tạo thành hợp chất quinoxalinyll 4-4,

Sơ đồ 9

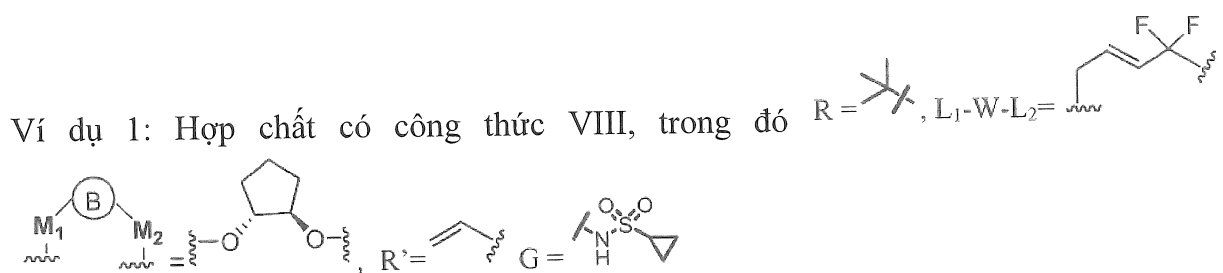


Trong đó R và $\textcircled{\text{B}}$ được xác định ở trên như trong công thức I.

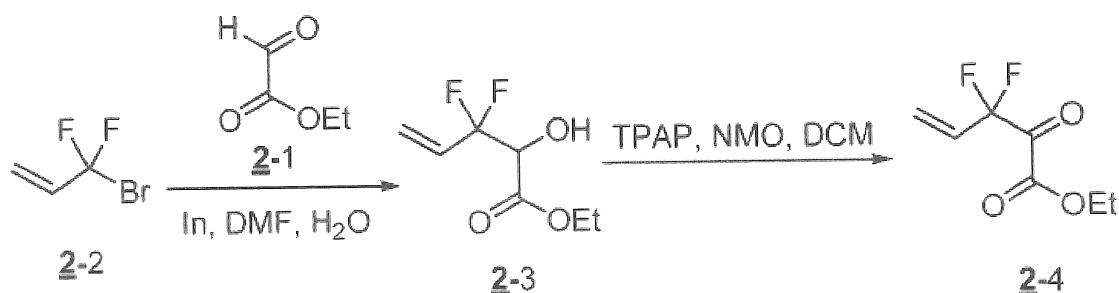
Quy trình tổng hợp chất dẫn xuất quinoxaliny 4-5 đã được minh họa trong Sơ đồ 9, Tương tự với quy trình tổng hợp chất trung gian 8-3, hiện tượng hoán vị chéo của t-butyl este 8-2 và chất dẫn xuất quinoxaliny 2-9 tạo ra t-butyl este 9-1, Việc loại bỏ nhóm t-butyl trong hợp chất 9-1 có thể đạt được trong điều kiện môi trường axit (HCl) để tạo thành axit 9-2, chất này được cho ghép cặp với amin 9-3 bằng cách sử dụng chất ghép cặp peptit như, tuy nhiên không giới hạn ở HATU/DIPEA để tạo ra chất trung gian 4-5,

Các ví dụ

Các hợp chất và các quy trình của sáng chế sẽ được hiểu rõ hơn khi liên hệ với các ví dụ sau, các ví dụ này chỉ để minh họa và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các thay đổi và biến đổi khác nhau của các phương án được bộc lộ ở đây là rõ ràng đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực và các thay đổi và biến đổi này bao gồm, không bị giới hạn ở, các thay đổi, biến đổi liên quan đến cấu trúc hóa học, nhóm thế, chất dẫn xuất, các công thức và/hoặc các phương pháp của sáng chế có thể được thực hiện mà không trệtch khỏi phạm vi của sáng chế và phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.



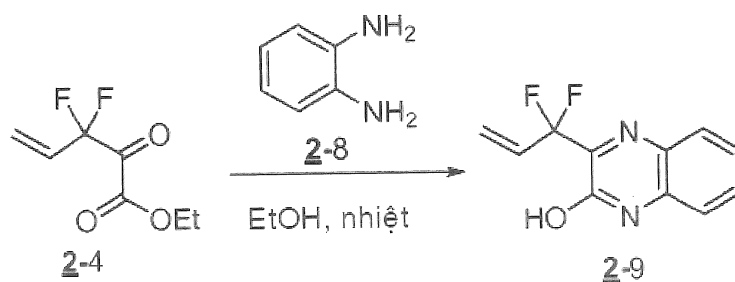
Bước 1a



Bổ sung bột Indium vào dung dịch chứa 3-bromo-3,3-difloprop-1-en 2-2 (5,61g, 35,74mmol) và ethyl glyoxalat 2-1 (6,52ml, 42,9mmol, 50% trong toluen) trong DMF (80ml) và nước (20ml). Khuấy mạnh hỗn hợp tạo thành trong 6h, và sau đó, pha loãng với TBME, lọc hỗn hợp và rửa bằng nước, nước muối, làm khô và cô trong chân không để tạo thành sản phẩm thô 2-3 (6,21g). Chất này được sử dụng trực tiếp trong bước sau mà không cần tinh chế thêm.

Bổ sung TPAP (240mg, 0,68mmol) và NMO (11,03g, 81,61mmol) vào ethyl 3,3-diflo-2-hydroxypent-4-enoat thô 2-3 (4,9g, 27,20mmol) trong DCM (150ml). Khuấy hỗn hợp huyền phù ở nhiệt độ trong phòng trong 5h, và sau đó, pha loãng với DCM, rửa bằng nước, nước muối, làm khô và cô trong chân không để tạo thành keton este thô 2-4. Chất này được sử dụng trực tiếp trong bước sau mà không cần tinh chế thêm.

Bước 1b



Bổ sung o-benzen-1,2-diamin 2-8 (4,64g, 42,89mmol) vào dung dịch chứa ethyl 3,3-diflo-2-oxopent-4-enoat thô 2-4 (được điều chế từ 35,74mmol 3-bromo-3,3-difloprop-1-en) trong EtOH (200ml). Đun nóng hồi lưu hỗn hợp tạo thành trong 14h và sau đó, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, thu gom chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng EtOH lạnh để tạo ra quinoxalin với 2-9 (2,81g) sau khi làm khô. Cô dịch lọc trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 30% axeton

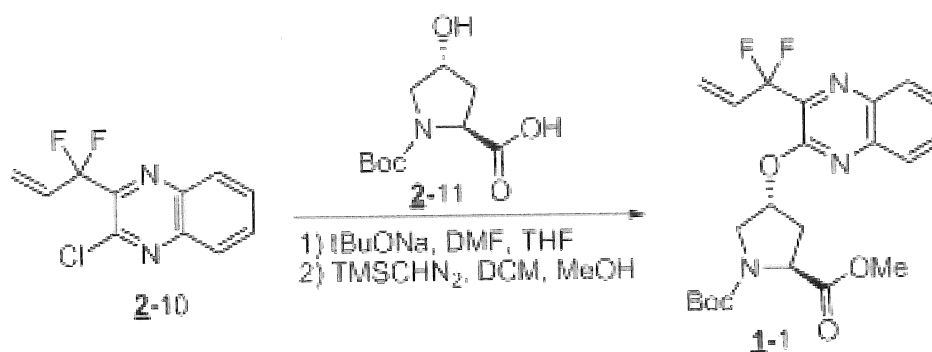
trong hexan để tạo thành phần quinoxalin với khác 2-9 (0,43g). Phổ khối (ESI): $m/z = 223,09$ $[M+H]$.

Bước 1c



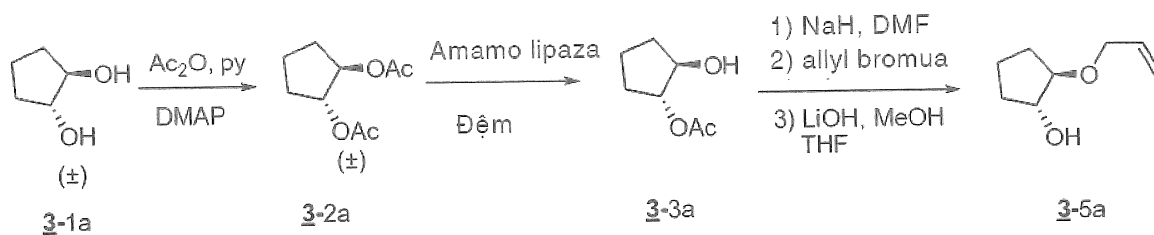
Bổ sung POCl₃ (10,8ml) và DMF (1,1ml) vào 3-(1,1-difluoroallyl)quinoxalin với-2-ol 2-9 (2,31g, 10,40mmol), đun nóng hỗn hợp tạo thành đến 65°C trong 2h. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và sau đó, đổ từ từ vào nước đá. Sau khi phân chia, rửa lớp hữu cơ bằng nước, dung dịch NaHCO₃ và nước muối để tạo ra sản phẩm mong muốn 2-10 (2,45g). Chất này được sử dụng trực tiếp trong bước sau mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối (ESI) $m/z = 241,01$ $[M+H]$.

Bước 1d



Bổ sung nhỏ giọt t-BuONa (3,0g, 31,189mmol) vào dung dịch chứa N-Boc-trans-4-hydroxy-1-prolin 2-11 (2,404g, 10,396mmol) trong DMF (14ml) và THF (60ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để làm nóng đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 1h, làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C và bổ sung 2-clo-3-(1,1-difluoroallyl)quinoxalin với 2-10 (2,45g, 10,396mmol) vào và làm nóng đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 4h, hãm hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch 1N HCl ở 0°C. Chiết lớp dung dịch nước bằng EtOAc (3X), và trộn lẫn lớp hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô và cô trong chân không. Bổ sung TMSCHN₂ (10,4ml, 20,792mmol, 2,0M trong Hexan) vào phần cặn trong DCM (50ml) và MeOH (10ml). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 30% etyl axetat trong hexan để tạo thành sản phẩm mong muốn 1-1 (3,84g, 82%). Phổ khối (ESI): $m/z = 450,24$ $[M+H]$.

Bước 1e

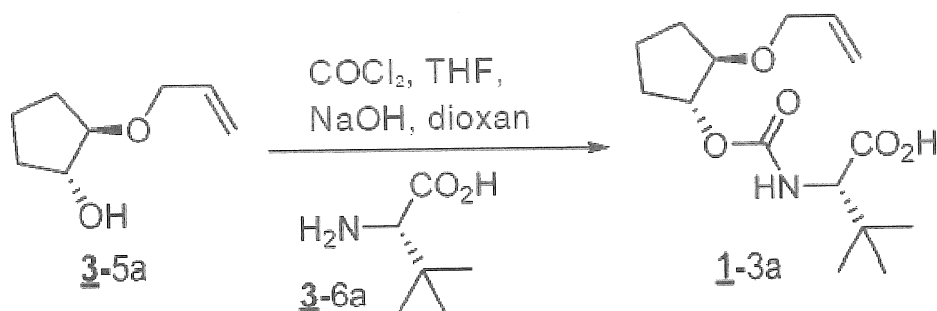


Bổ sung nhỏ giọt axetic anhydrit (36,7ml, 388,63mmol) và DMAP (593mg) vào dung dịch chứa (±)-xyclopentan-1,2-diol **3-1a** (10,02g, 97,159mmol) trong DCM (20ml) và pyridin (150ml). Khuấy dung dịch tạo thành trong 21h, và loại dung môi trong chân không. Hòa tan cặn trong EtOAc, và rửa dung dịch tạo thành bằng 1N HCl, nước, NaHCO_3 , nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ và cô trong chân không vacuo. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 15% axeton trong hexan để tạo thành diacetat **3-2a** (17,1g, 94%).

Bổ sung Amano Lipase PS (từ *Burkholderia cepacia*, Aldrich, 1,81g) vào dịch huyền phù chứa (±)-xyclopentan-1,2-diyl diacetat **3-2a** (17,0g, 91,3mmol) trong dung dịch đậm (độ pH=7,140ml). Khuấy mạnh hỗn hợp tạo thành và bổ sung dung dịch 1N NaOH (65ml) qua phễu bổ sung trong 18h để giữ độ pH=7. Pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc và nước, lọc và chiết lớp dung dịch nước bằng EtOAc. Trộn lẫn lớp hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 35% axeton trong hexan để tạo thành sản phẩm mong muốn **3-3a** (4,6g, 35%).

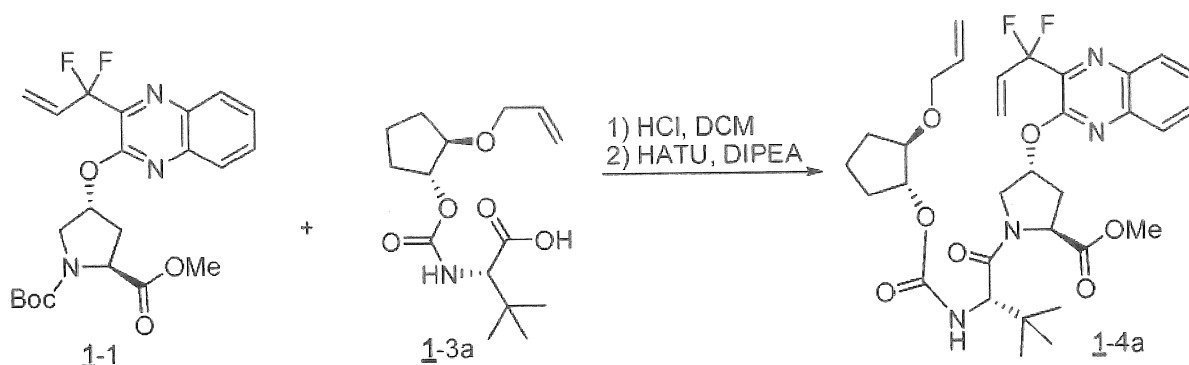
Bổ sung NaH (1,04g, 26,087mmol, 60% thể phân tán trong dầu khoáng) vào dung dịch chứa (1R,2R)-2-hydroxycyclopentyl axetat **3-3a** (3,42g, 23,715mmol) trong DMF (80ml) ở 0°C . Làm nóng hỗn hợp tạo thành đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút, và làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C và bổ sung thêm allyl bromua (2,2ml, 26,087mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5h và hãm bằng dung dịch NH_4Cl ở 0°C . Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3X), và trộn lẫn lớp hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Bổ sung dung dịch 1N LiOH (47,4ml, 47,43mmol) vào phần cặn trong MeOH (47ml) và THF (94ml). Khuấy hỗn hợp trong 30 phút và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3X), và trộn lẫn lớp hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 25% axeton trong hexan để tạo thành rượu **3-5a** (1,36g, 40%, 95,8% ee bởi HPLC).

Bước 1f



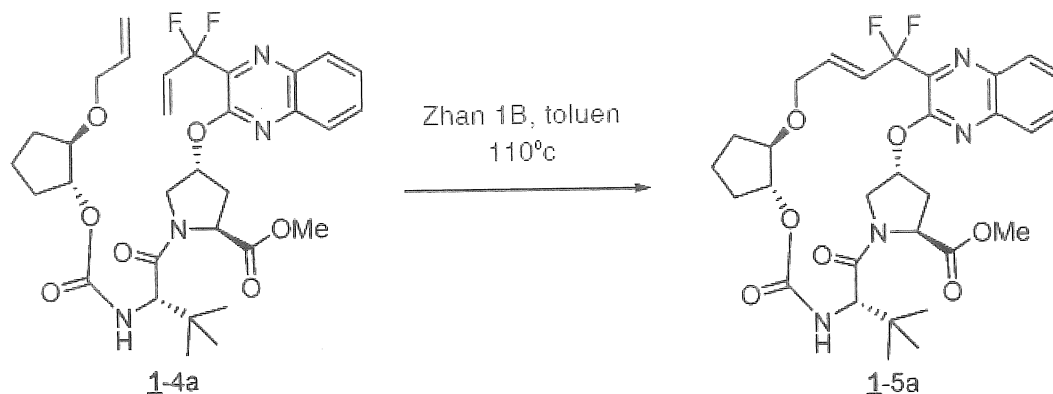
Bổ sung dung dịch phosgen (16,3ml, 30,9mmol, 20% trong toluen) vào dung dịch chứa (1R,2R)-2-(allyloxy)cyclopentanol **3-5a** (2,20g, 15,50mmol) trong THF (150ml). Khuấy dung dịch tạo thành trong 14h, và cô trong chân không. Bổ sung L-tert-leuxin **3-6a** (2,237g, 17,05mmol) trong dioxan (100ml) và dung dịch 1N NaOH (18,6ml, 18,6mmol) vào phần cặn trong dioxan (50ml). Khuấy hỗn hợp trong 5h, và axit hóa bằng dung dịch 1N HCl. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3X), và trộn lẫn lớp hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô và cô trong chân không để tạo thành axit **1-3a** (4,32g). Chất này được sử dụng trực tiếp trong bước sau mà không cần tinh chế thêm.

Bước 1g



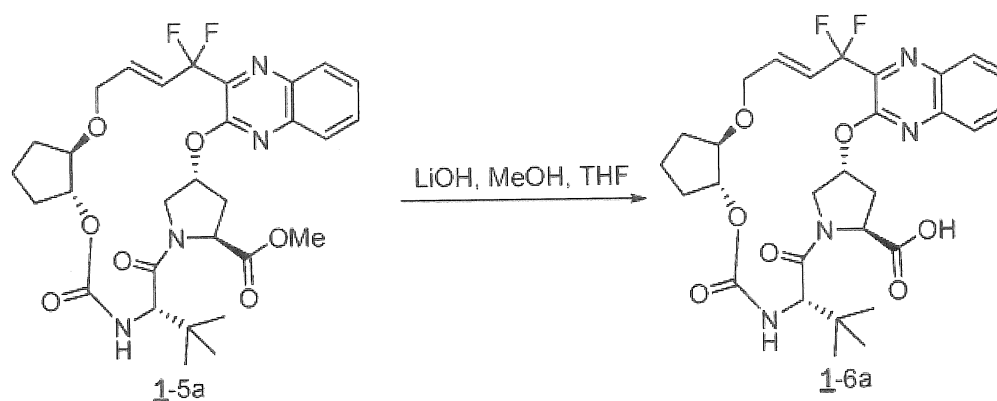
Bổ sung dung dịch 4N HCl (20ml, trong dioxan) vào dung dịch chứa chất dẫn xuất quinoxalin với **1-1** (3,02g, 6,719mmol) trong DCM (20ml). Khuấy dung dịch tạo thành trong 2h và loại dung môi trong chân không. Bổ sung axit **1-3a** (1,849g, 8,063mmol), HATU (3,321g, 8,735mmol) và DIPEA (2,33ml, 13,438mmol) vào phần cặn trong DMF (67ml). Khuấy hỗn hợp trong 3h và cô trong chân không. Hòa tan cặn trong EtOAc và rửa bằng dung dịch 1N HCl (2X), nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 35% EtOAc trong hexan để tạo thành diên **1-4a** (2,48g, 59%). Phổ khối-ESI m/z 631,43 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 1h



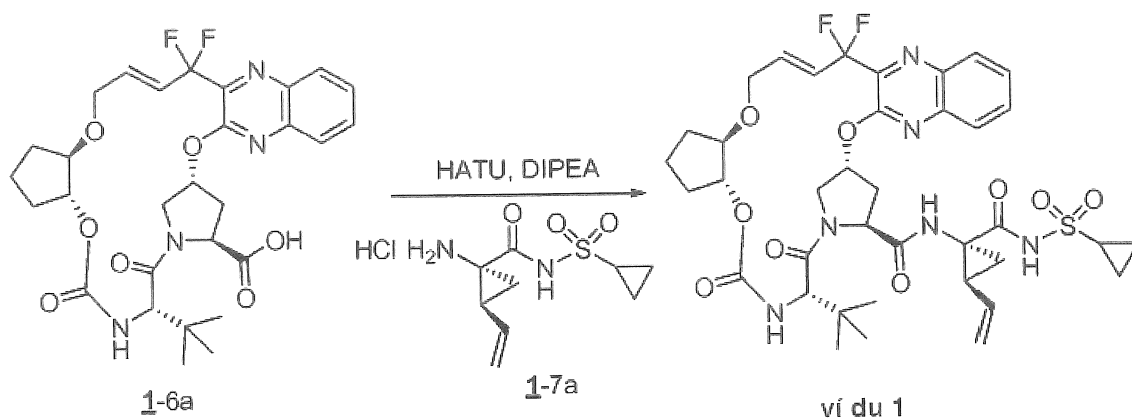
Bổ sung chất xúc tác Zhan IB (128mg, 0,140mmol) vào dung dịch chứa dien **1-4a** (1,38g, 2,188mmol) trong toluen trong môi trường khí nitơ ở 110°C và khuấy dung dịch tạo thành ở 110°C trong 37h. Bổ sung chất xúc tác Zhan IB (70mgx2) vào thành hai phần và dừng phản ứng cho đến khi nguyên liệu ban đầu biến mất phát hiện bởi phổ khối. Cô hỗn hợp trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 40% EtOAc trong hexan để tạo thành alken **1-5a** (0,768g, 59%). Phổ khối-ESI m/z 603,20 ($M+H$)⁺.

Bước 1i

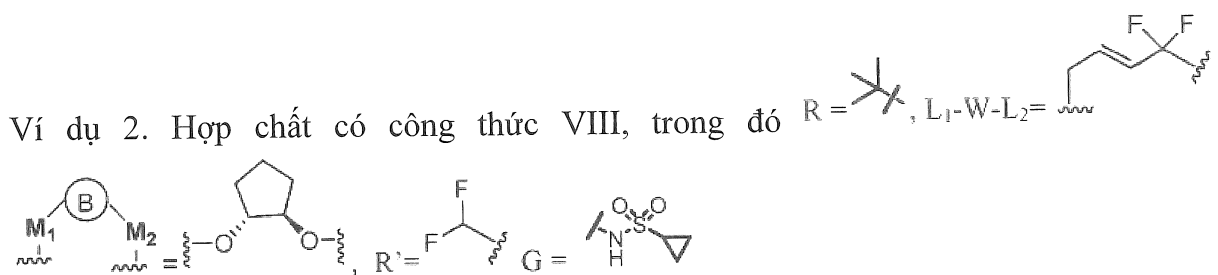


Bổ sung dung dịch LiOH (22,9ml, 1N) vào dung dịch chứa este **1-5a** (1,38g, 2,29mmol) trong MeOH (23ml) và THF (46ml). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 16h và hâm bằng dung dịch 1N HCl. Chiết hỗn hợp bằng DCM (3X), và trộn lẫn lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo thành axit **1-6a**. Axit được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

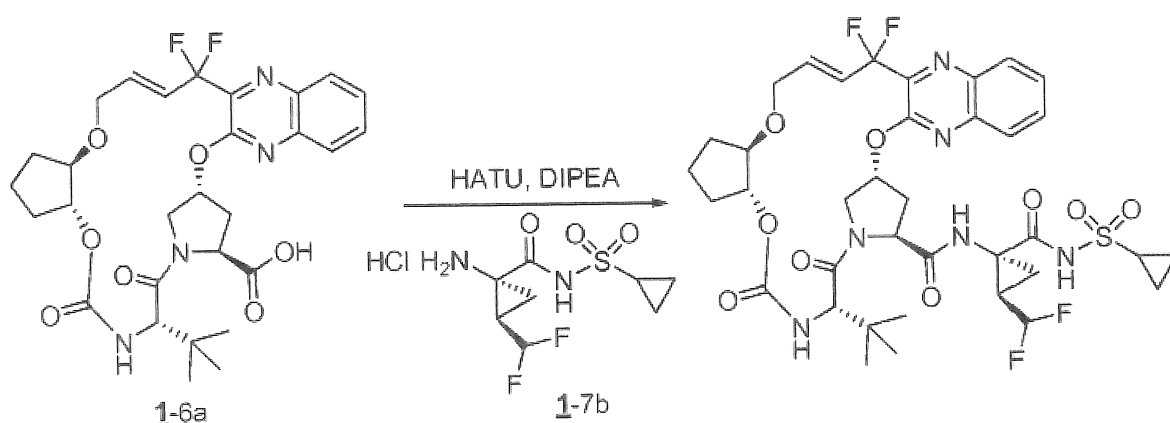
Bước 1j



Hòa tan axit **1-6a** (sản phẩm thô thu được từ bước 1i) trong DCM (70ml), và bổ sung sunfonamit **1-7a** (702mg, 2,404mmol), HATU (1,045g, 2,748mmol) và DIPEA (0,60ml, 3,435mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp trong 3h, và sau đó, pha loãng với DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch 1N HCl, nước, nước muối, làm khô và cô trong chân không. Đầu tiên, cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 50% EtOAc trong hexan và sau đó, tinh chế tiếp bằng HPLC để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối ESI m/z 801,40 ($M+H$)⁺.



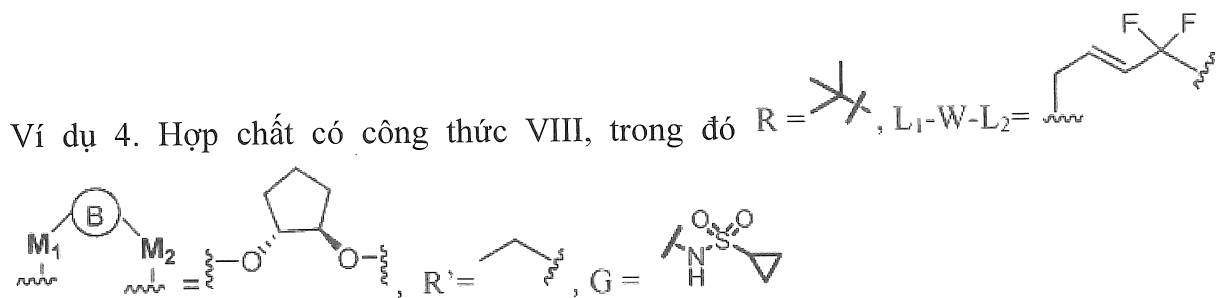
Bước 2a



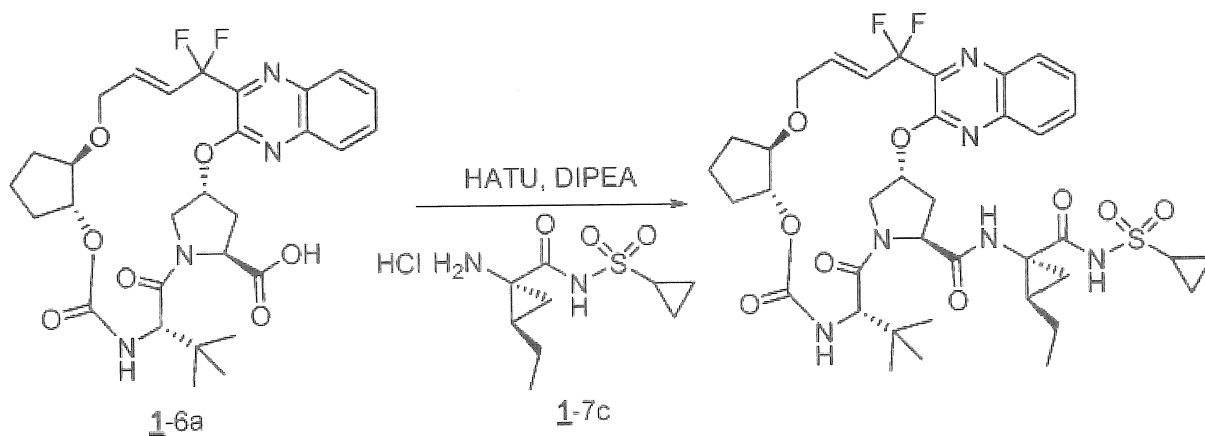
ví dụ 2

Hòa tan axit **1-6a** (19,5mg, 0,0332mmol) trong DCM (1,0ml), và bổ sung sunfonamit **1-7b** (13,2mg, 0,0432mmol), HATU (18,9mg, 0,0498mmol) và DIPEA (11,5 μ l, 0,0664mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp trong 3h, và sau đó, pha loãng với DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch 1N HCl, nước, nước muối, làm khô và cô trong

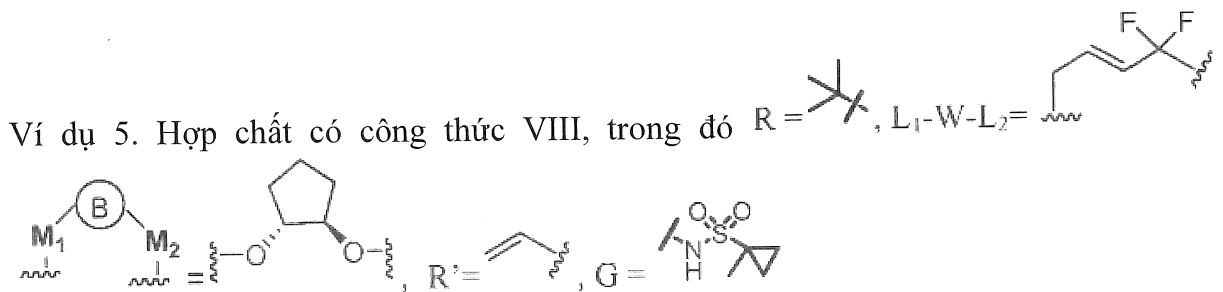
chân không. Tinh chế cạn bằng HPLC để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối-ESI m/z 825,39 ($M+H$)⁺.



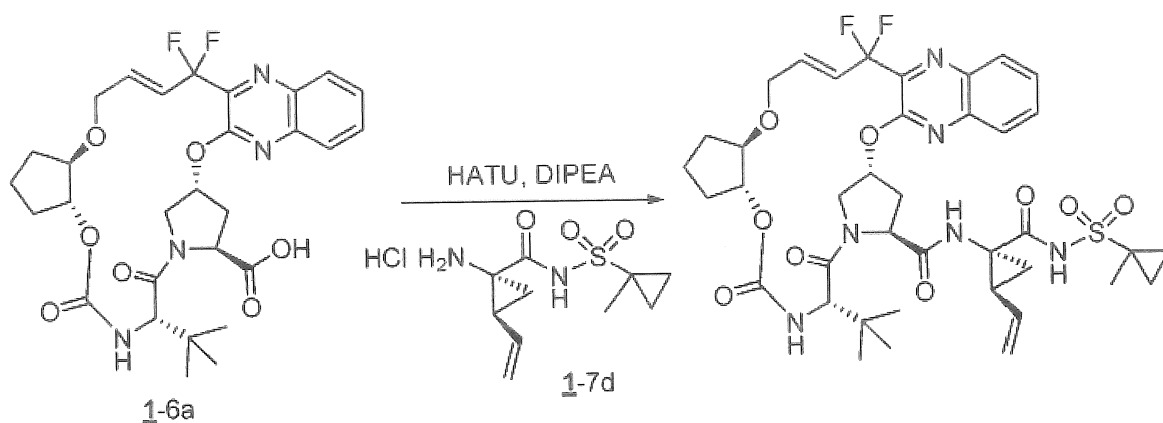
Bước 4a



Hòa tan axit **1-6a** (21mg, 0,0356mmol) trong DCM (1,5ml), và bổ sung sunfonamit vào dung dịch này **1-7c** (12,4mg, 0,0463mmol), HATU (17,6mg, 0,0462mmol) và DIPEA (12,4ul, 0,0712mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp trong 3h, và sau đó, pha loãng với DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch 1N HCl, nước, nước muối, làm khô và cô trong chân không. Tinh chế cạn bằng HPLC để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối-ESI m/z ⁺.

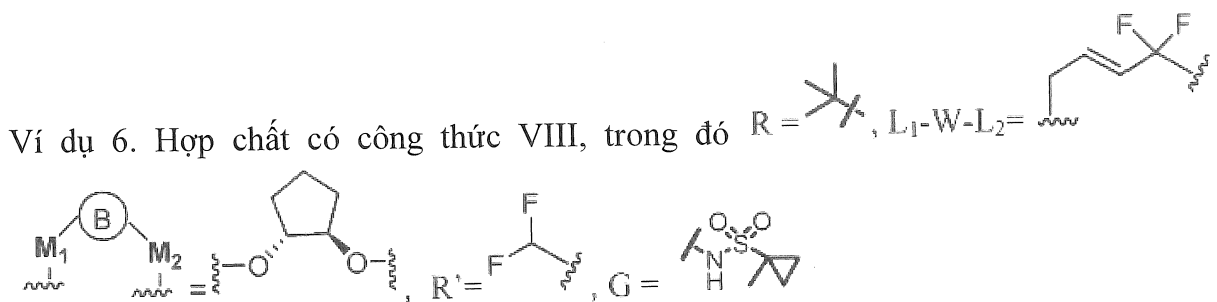


Bước 5a

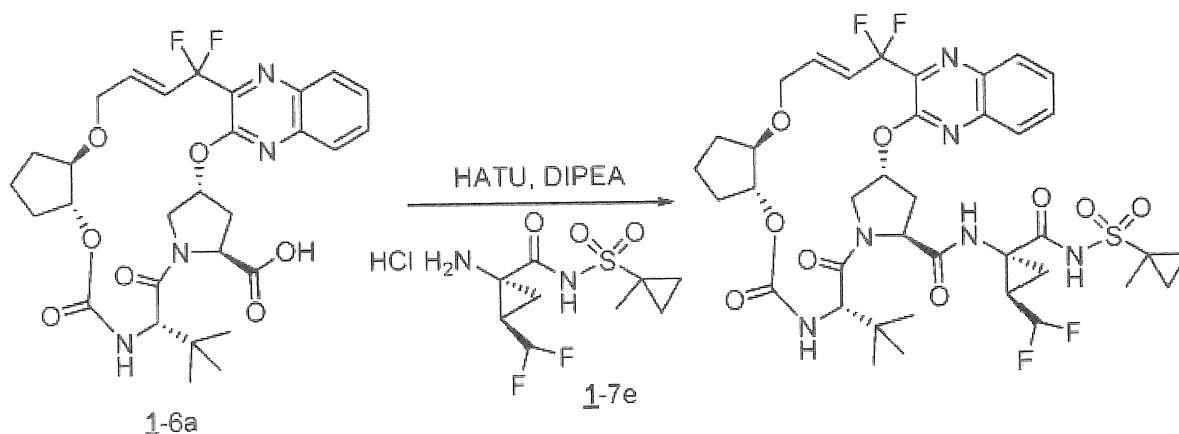


Ví dụ 5

Hòa tan axit 1-6a (19,5mg, 0,0332mmol) trong DMF (0,5ml) và DCM (0,5ml), và bổ sung sunfonamit 1-7d (13,8mg, 0,0465mmol), HATU (18,9mg, 0,0498mmol) và DIPEA (11,5ul, 0,0664mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp trong 2h và loại dung môi trong chân không, tinh chế cặn bằng HPLC để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối-ESI m/z 815,38 ($M+H$)⁺.



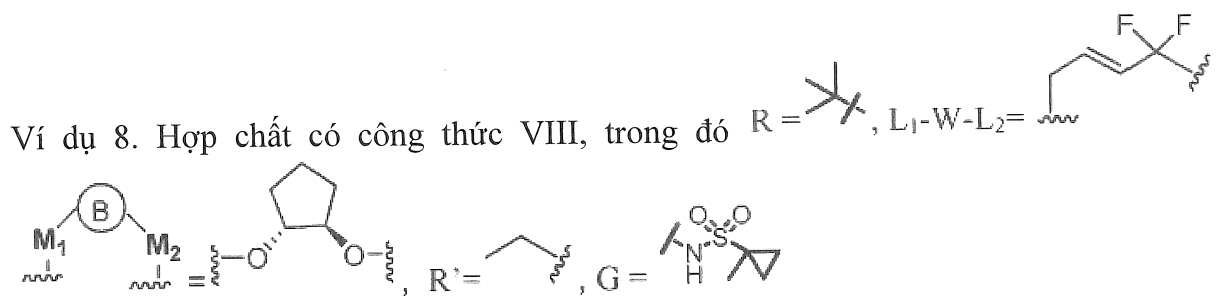
Bước 6a



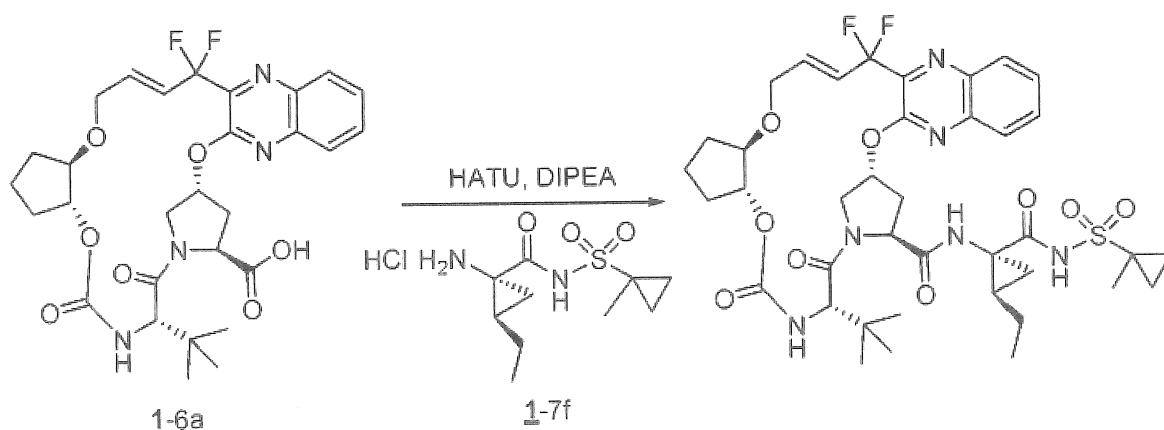
Ví dụ 6a

Hòa tan axit 1-6a (21mg, 0,0356mmol) trong DCM (1,5ml), và bổ sung sunfonamit 1-7e (13,0mg, 0,0463mmol), HATU (17,6mg, 0,0462mmol) và DIPEA (12,4ul, 0,0712mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp trong 3h, và sau đó, pha loãng với DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch 1N HCl, nước, nước muối, làm khô và cô trong chân

không. Tinh chế cạn bằng HPLC để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối-ESI m/z^+ .

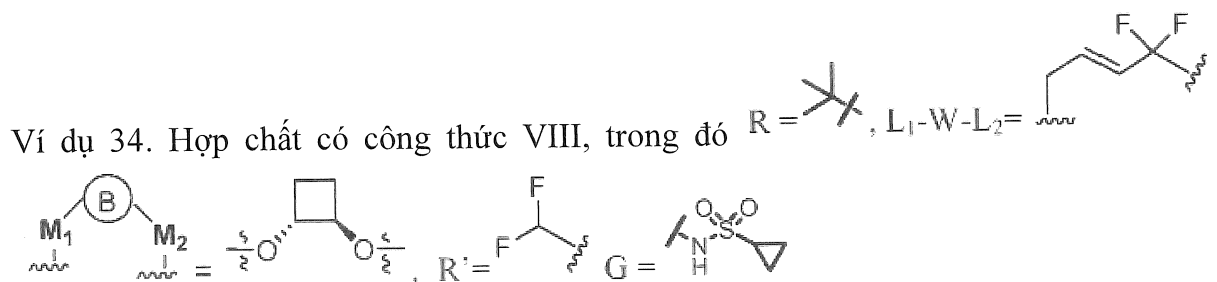


Bước 8a

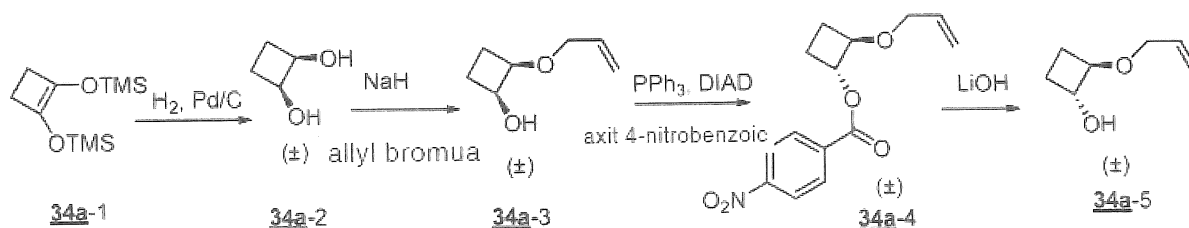


ví dụ 8

Hòa tan axit 1-6a (19,5mg, 0,0332mmol) trong DMF (0,5ml) và DCM (0,5ml), và bổ sung sunfonamit 1-7f (13,8mg, 0,0465mmol), HATU (18,9mg, 0,0498mmol) và DIPEA (11,5ul, 0,0664mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp trong 2h và loại dung môi trong chân không, tinh chế cạn bằng HPLC để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối-ESI m/z 817,37 ($M+H$) $^+$.



Bước 34a



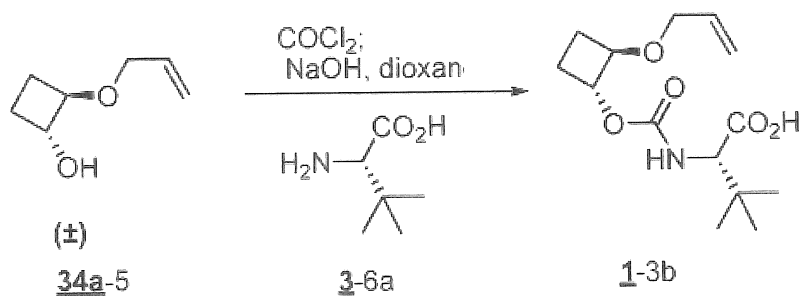
Hỗn hợp gồm hợp chất 34a-1 (2,0g, 8,678 mmol), Pd/C (458mg, 0,434mmol, độ ẩm 10%) và THF (100ml) được hydro hóa dưới áp suất 60PSI trong 15h, và bổ sung phần Pd/C khác (458mg) vào, khuấy hỗn hợp trong 20h nữa cho đến khi nguyên liệu ban đầu biến mất. Lọc hỗn hợp, rửa bằng etyl axetat. Cô dịch lọc trong chân không và tinh chế cận bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 60% EtOAc trong hexan để tạo thành diol 34a-2 (315mg, 41%).

Bổ sung NaH (200mg, 5,0mmol, 60% thể phân tán trong dầu khoáng) vào dung dịch chứa diol 34a-2 (400mg, 4,545mmol) trong DMF (8ml) ở 0°C. Làm nóng hỗn hợp tạo thành đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 40 phút, bổ sung allyl bromua (0,42ml, 5,0mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 2h, và hãm bằng dung dịch NH₄Cl. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat, rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế cận bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 25% axeton trong hexan để tạo thành rượu 34a-3 (132mg).

Bổ sung DIAD (0,61ml, 3,092mmol) vào dung dịch chứa rượu 34a-3 (132mg, 1,031mmol), PPh₃ (810,9mg, 3,092mmol) và axit 4-nitrobenzoic (586mg, 3,505mmol) trong THF (10ml). Khuấy dung dịch tạo thành trong 11h, và loại dung môi trong chân không. Tinh chế cận bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 40% EtOAc trong hexan để tạo thành este 34a-4 (161mg, 56%).

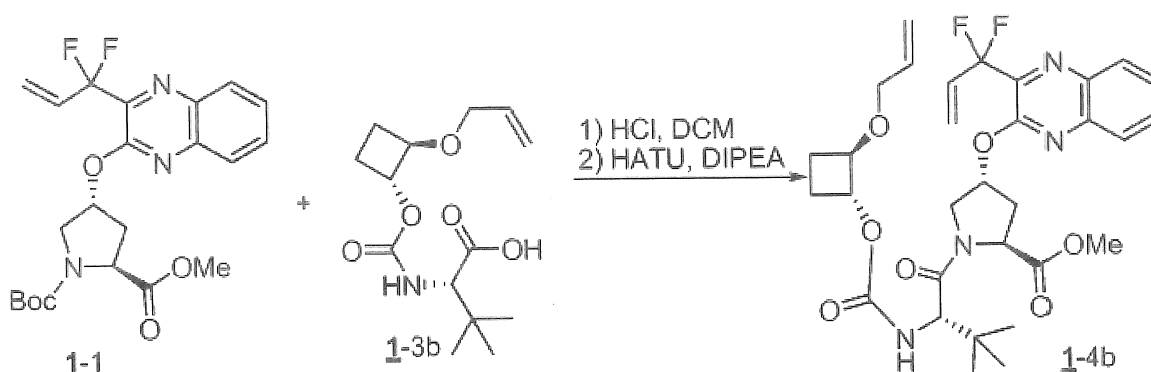
Bổ sung LiOH (2ml, 1N) vào dung dịch chứa rượu 34a-4 (161mg, 0,581mmol) trong THF (4ml) và MeOH (2ml). Khuấy hỗn hợp trong 2,5h và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3X). Trộn lẫn lớp hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không để tạo thành rượu 34a-5 (58mg). Chất này được sử dụng trực tiếp trong bước sau mà không cần tinh chế thêm.

Bước 34b



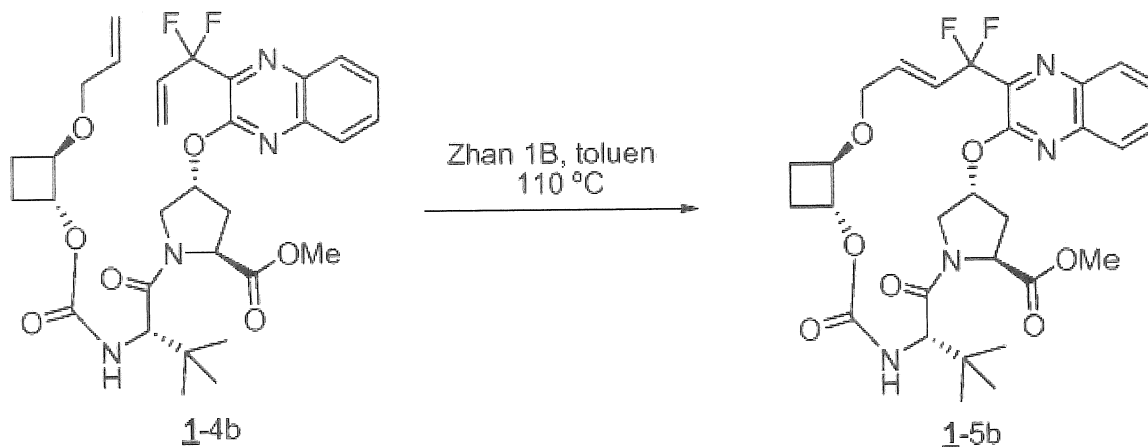
Bổ sung dung dịch phosgen (0,48ml, 0,906mmol, 20% trong toluen) vào dung dịch chứa (1R,2R)-2-(allyloxy)cyclobutanol 34a-5 (58mg, 0,453mmol) trong THF (2ml). Khuấy dung dịch tạo thành trong 4h, và cô trong chân không. Bổ sung L-tert-leucine 3-6a (71mg, 0,544mmol) và dung dịch 1N NaOH (0,59ml, 0,59mmol) vào phần cạn trong dioxan (5ml). Khuấy hỗn hợp trong 14h, và axit hóa bằng dung dịch 1N HCl. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3X), và trộn lẫn lớp hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô và cô trong chân không để tạo thành axit 1-3b (117mg). Chất này được sử dụng trực tiếp trong bước sau mà không cần tinh chế thêm.

Bước 34c



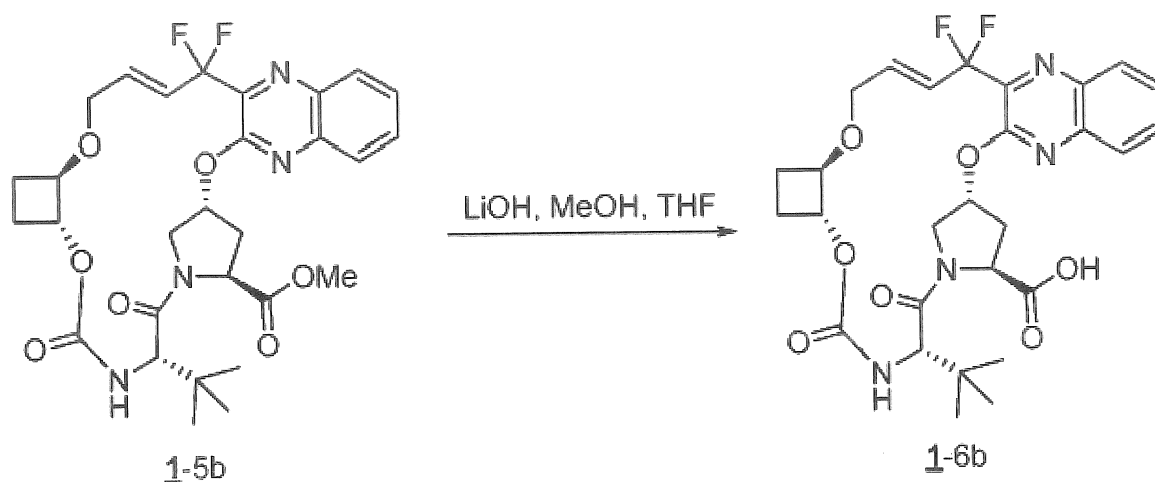
Bổ sung HCl (3ml, dung dịch 4N trong dioxan) vào dung dịch chứa chất dẫn xuất quinoxalin với **1-1** (224mg, 0,498mmol) trong DCM (2ml). Khuấy dung dịch tạo thành trong 1,5h và loại dung môi trong chân không. Bổ sung axit **1-3b** (120mg, 0,453mmol), HATU (258mg, 0,680mmol) và DIPEA (0,17ml, 0,996mmol) vào phần cặn trong DCM (8ml). Khuấy hỗn hợp trong 3h và cô trong chân không. Hòa tan cặn trong EtOAc và rửa bằng dung dịch 1N HCl (2X), nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 35% EtOAc trong hexan để tạo thành dien **1-4b** (115mg). Phổ khối-ESI m/z 617,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 34d



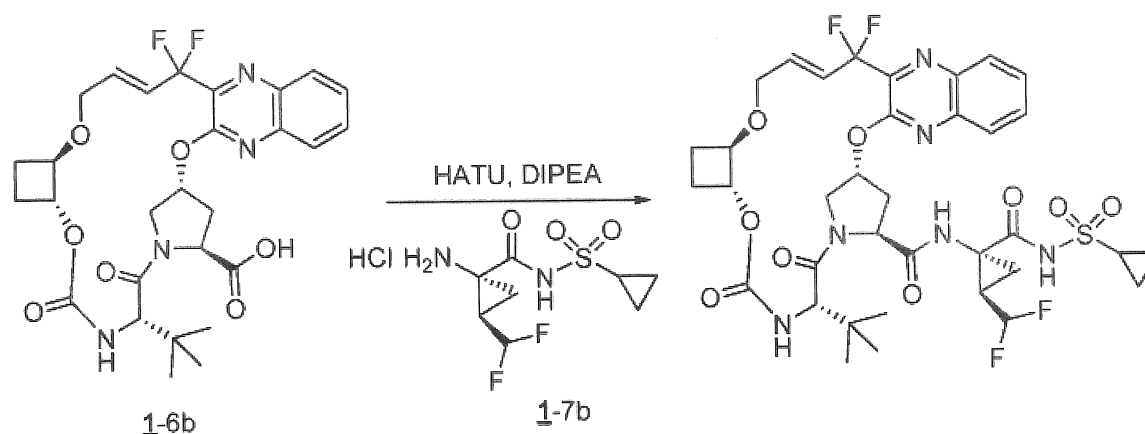
Bổ sung chất xúc tác Zhan IB (14mg, 0,0186mmol) vào dung dịch chứa dien **1-4b** (115mg, 0,186mmol) trong toluen trong môi trường khí nitơ ở 110°C và khuấy dung dịch tạo thành ở 110°C trong 19h. Cô hỗn hợp trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh trên CombiFlash với Hexan trên 35% EtOAc hexan để tạo thành alken **1-5b** (38mg). Phổ khối-ESI m/z 589,25 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 34e



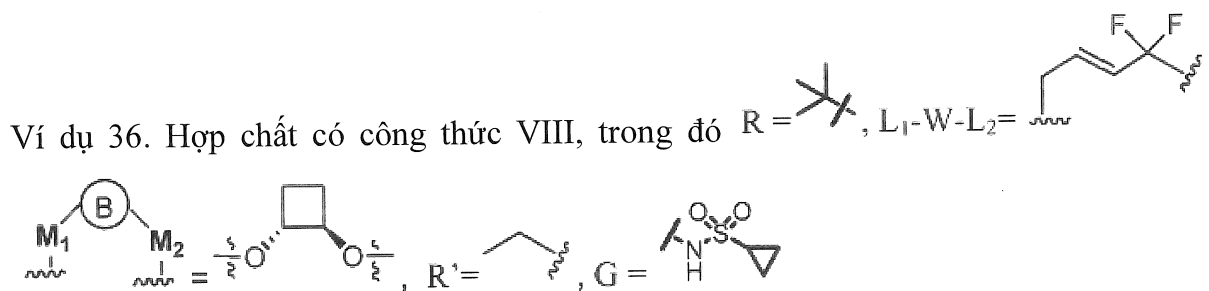
Bổ sung dung dịch LiOH (1ml, 1N) vào dung dịch chứa este **1-5b** (38mg, 0,0646mmol) trong MeOH (1ml) và THF (2ml). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 14h và hãm bằng dung dịch 1N HCl. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3X), và trộn lẫn lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo thành axit **1-6b**. Axit được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Phổ khối-ESI m/z 575,27 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bước 34f

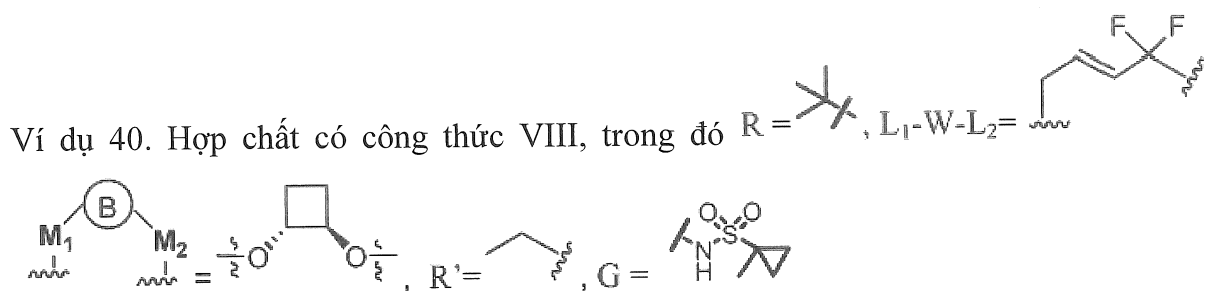


Ví dụ 34

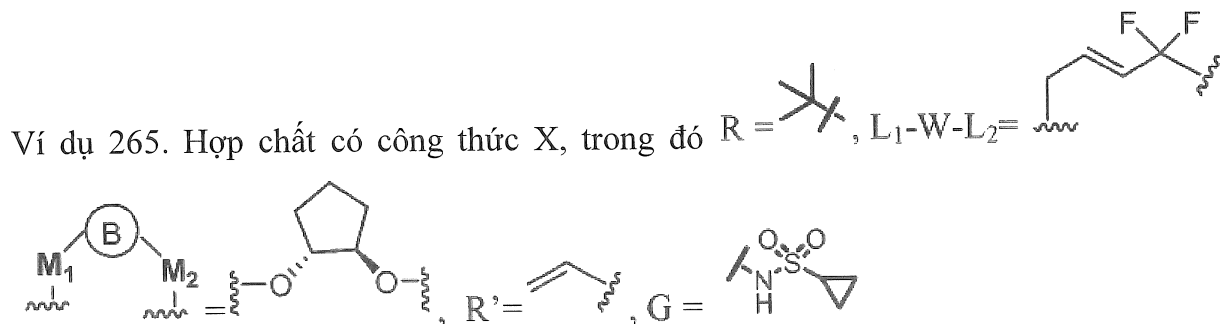
Theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 2 (bước 2a), axit **1-6b** được biến đổi thành hợp chất ví dụ 34, Phổ khối-ESI m/z 833,40 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



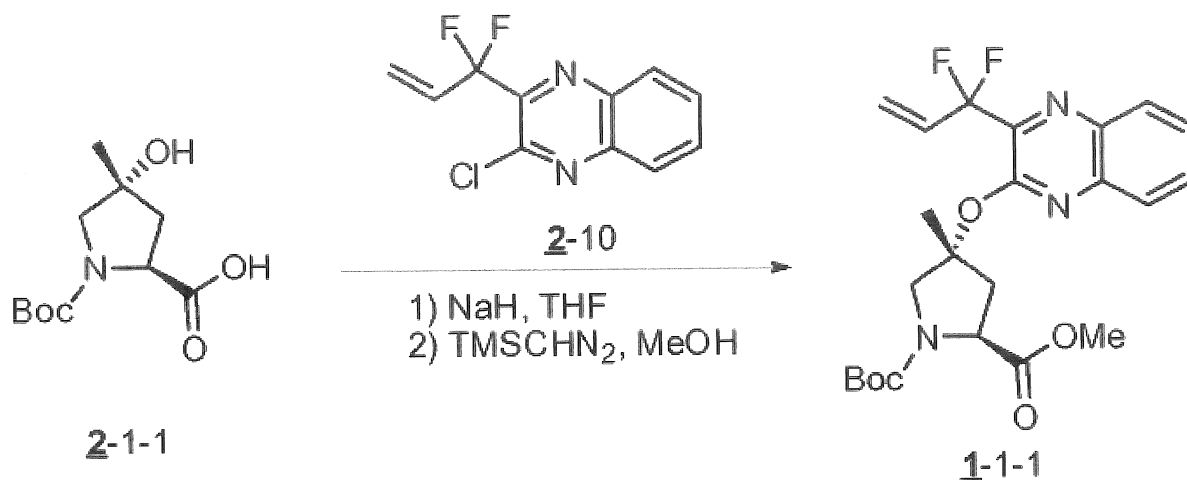
Theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 4 (bước 4a), axit **1-6b** được biến đổi thành hợp chất ví dụ 36, Phổ khối-ESI m/z 789,45 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



Theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 8 (bước 8a), axit 1-6b được biến đổi thành hợp chất ví dụ 40, Phổ khối-ESI m/z 803,47 ($M+H$)⁺.

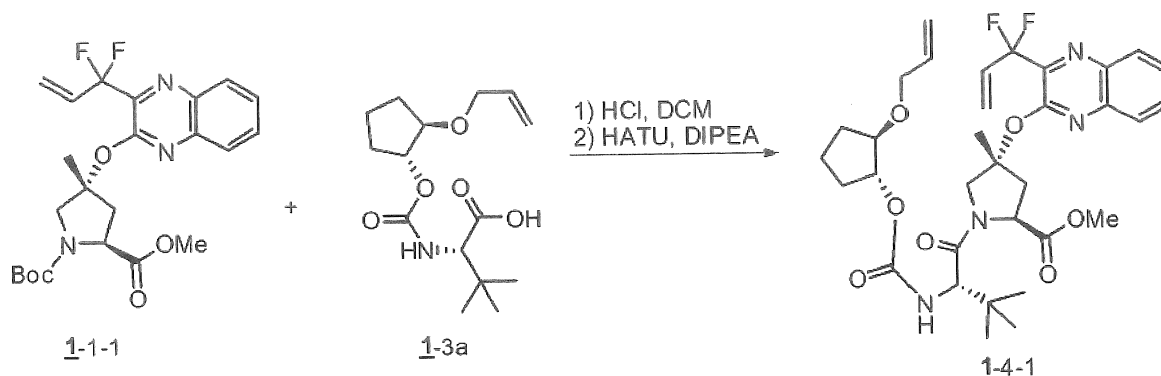


Bước 265a



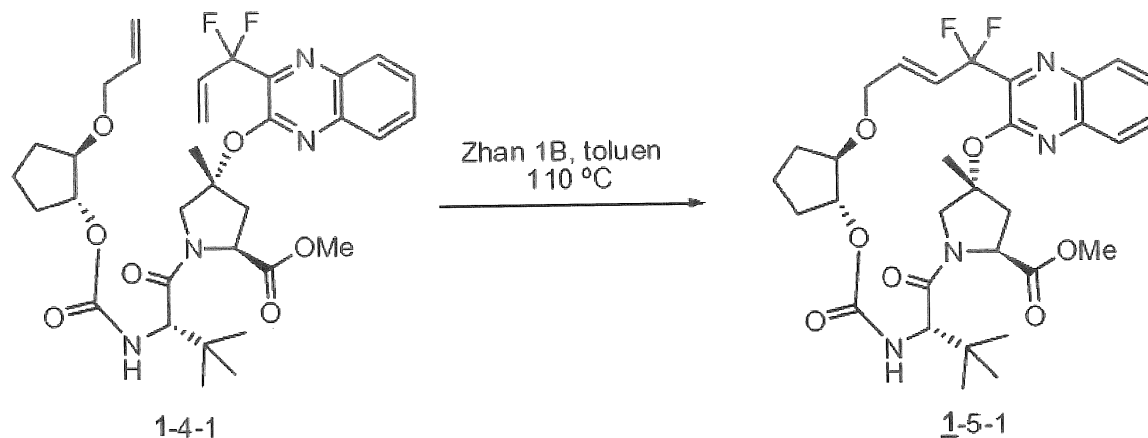
Bổ sung dung dịch chứa 2-1-1 (0,1g, 0,489mmol) trong THF (1,5ml) ở 0°C vào dịch huyền phù chứa NaH (49mg, 1,22mmol, 60% trong dầu khoáng) trong THF. Sau khi khuấy ở 0°C trong 45 phút, bổ sung dung dịch chứa 2-clo-3-(1,1-difloallyl)quinoxalin với 2-10 trong THF (1ml) vào và sau đó, đun nóng hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 3h. Làm lạnh xuống 0°C và hãm bằng dung dịch 2N HCl ở 0°C. Chiết lớp dung dịch nước bằng DCM (3X), và trộn lẫn lớp hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô và cô trong chân không. Bổ sung TMSCHN₂ (2ml, 4mmol, 2,0M trong hexan) vào phần cặn trong MeOH (5ml) và khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh với Hexan trên 40% etyl axetat trong hexan để tạo thành sản phẩm mong muốn 1-1-1 (82mg, 43%). Phổ khối (ESI): m/z = 464,21 [$M+H$].

Bước 265b



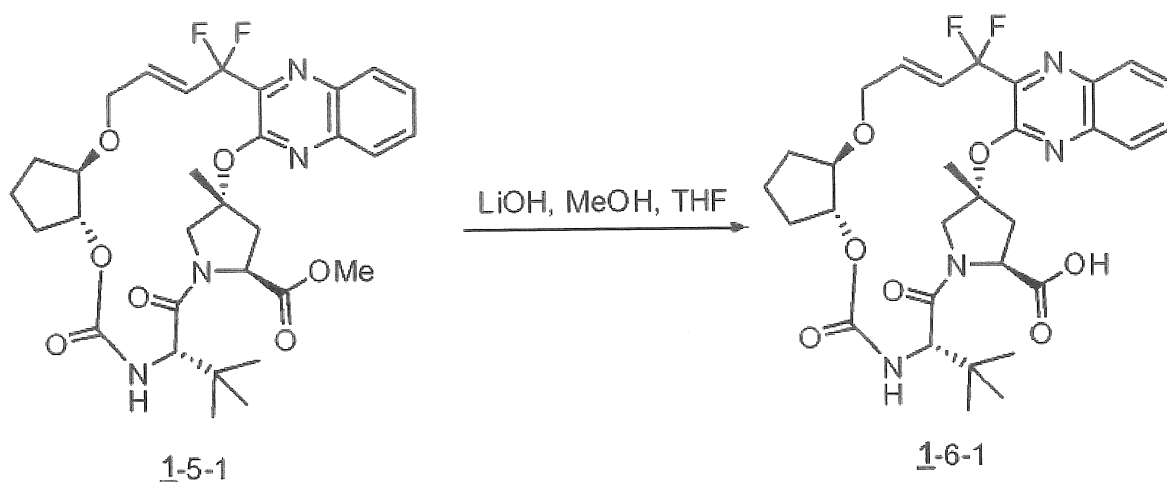
Bổ sung dung dịch 4N HCl (12ml, trong dioxan) vào dung dịch chứa chất dẫn xuất quinoxalin với **1-1-1** (82mg, 0,18mmol) trong DCM (3ml). Khuấy dung dịch tạo thành trong 2h ở 0°C và loại dung môi trong chân không. Bổ sung axit **1-3a** (69mg, 0,23mmol), HATU (133,8mg, 0,352mmol) và DIPEA (122,6μl, 0,704mmol) vào phần cặn trong DCM (2ml). Pha loãng hỗn hợp trong DCM và rửa bằng 10% axit xitric, dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh với Hexan trên 40% EtOAc trong hexan để tạo thành dien **1-4-1** (129,5mg, >99%). Phổ khối-ESI m/z 645,33 (M+H)⁺.

Bước 265c



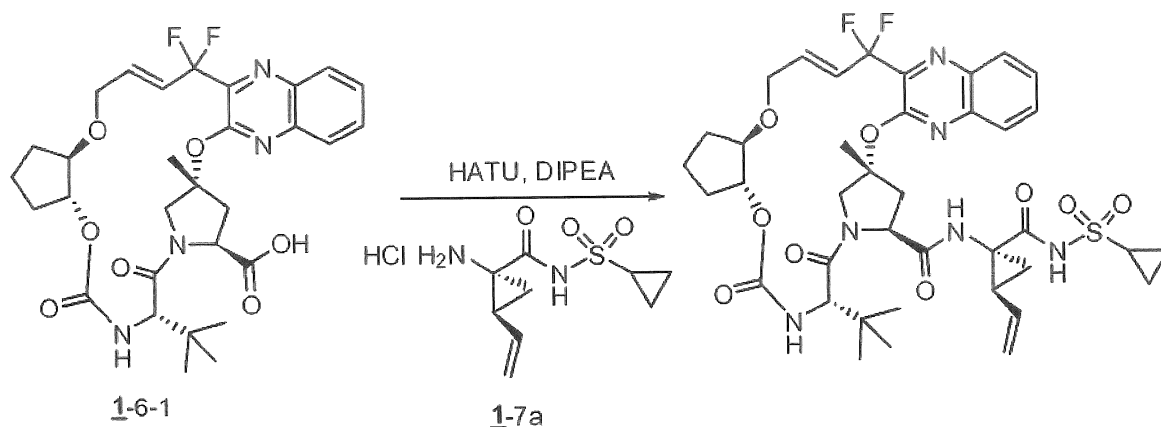
Bổ sung chất xúc tác Zhan 1B (17,9mg, 0,026mmol) vào dung dịch chứa dien **1-4-1** (110mg, 0,17mmol) trong toluen trong môi trường khí nitơ ở 110°C và khuấy dung dịch tạo thành ở 110°C trong 5h. Cô hỗn hợp trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh với Hexan trên 40% EtOAc trong hexan để tạo thành alken **1-5-1** (38mg, 36%). Phổ khối-ESI m/z 617,32 (M+H)⁺.

Bước 265d



Bổ sung dung dịch LiOH (3ml, 1N) vào dung dịch chứa este **1-5-1** (38mg, 0,062mmol) trong MeOH (3ml) và THF (6ml). Khuấy hỗn hợp tạo thành trong 9h ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng và hãm bằng dung dịch 1N HCl ở 0°C. Chiết hỗn hợp bằng DCM (3X), và trộn lẫn lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không để tạo thành axit **1-6-1**. Axit được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

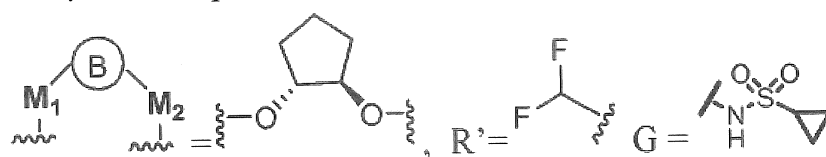
Bước 265e



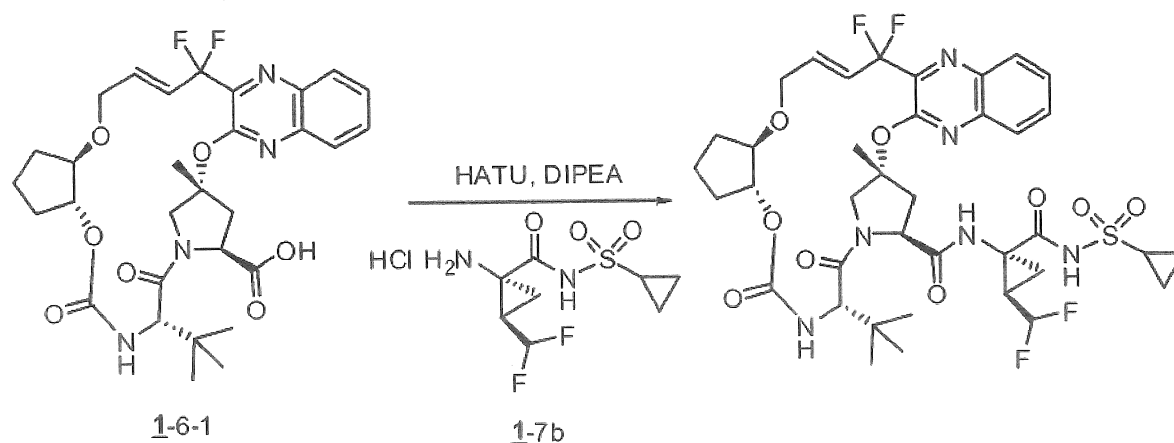
ví dụ 265

Hoàn tan axit **1-6-1** (9,8mg, 0,0166mmol) trong DCM (1,0ml), và bổ sung sunfonamit **1-7a** (6,2mg, 0,0216mmol), HATU (9,5mg, 0,0216mmol) và DIPEA (5,8μl, 0,0249mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp trong 3h, và sau đó, pha loãng với DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch 10% axit xitric, dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng TLC điều chế 50%> EtOAc trong hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,0mg, 20%). Phổ khối-ESI m/z 815,30 (M+H)⁺.

Ví dụ 266. Hợp chất công thức X, trong đó $R = \text{---} \text{C}(\text{CH}_3)_3 \text{---}$, $L_1\text{---}W\text{---}L_2 = \text{---} \text{CH}_2\text{---CH=CH---C}(\text{F})_2\text{---}$,

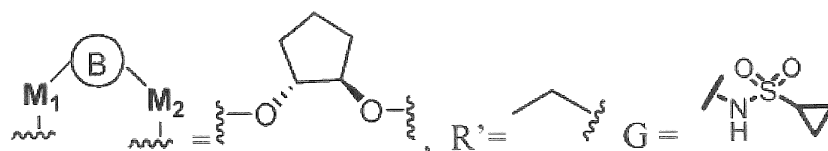


Bước 266a

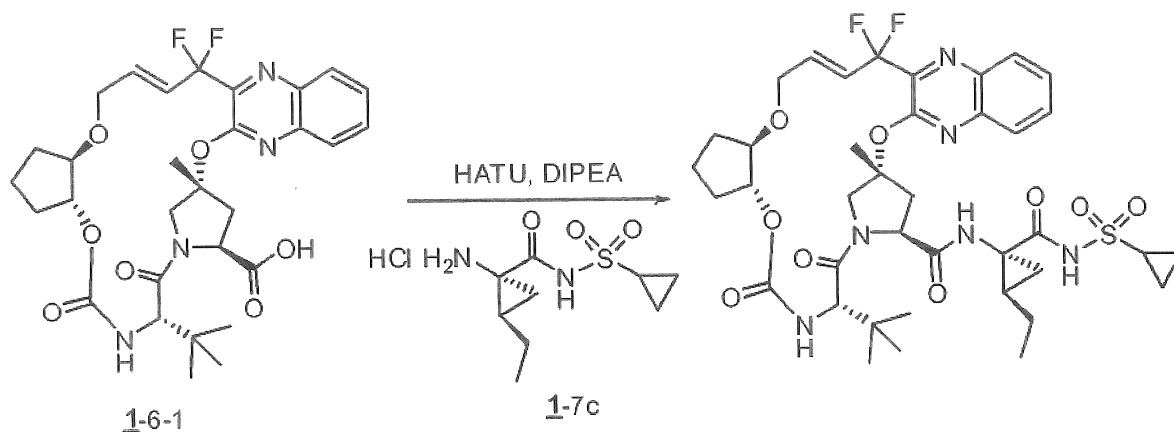


Hòa tan axit 1-6-1 (sản phẩm thô thu được từ bước 266d) trong DCM (1ml), và bổ sung sunfonamit 1-7b (10,2mg, 0,035mmol), HATU (13,3mg, 0,035mmol) và DIPEA (12,2μl, 0,07mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp trong 3h, và sau đó, pha loãng với DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch 10% axit xitric, dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng TLC điều chế 50% EtOAc trong hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3mg, 30%). Phổ khối-ESI m/z 839,38 (M+H)⁺.

Ví dụ 268. Hợp chất có công thức X, trong đó $R = \text{---} \text{C}(\text{CH}_3)_3 \text{---}$, $L_1\text{---}W\text{---}L_2 = \text{---} \text{CH}_2\text{---CH=CH---C}(\text{F})_2\text{---}$,

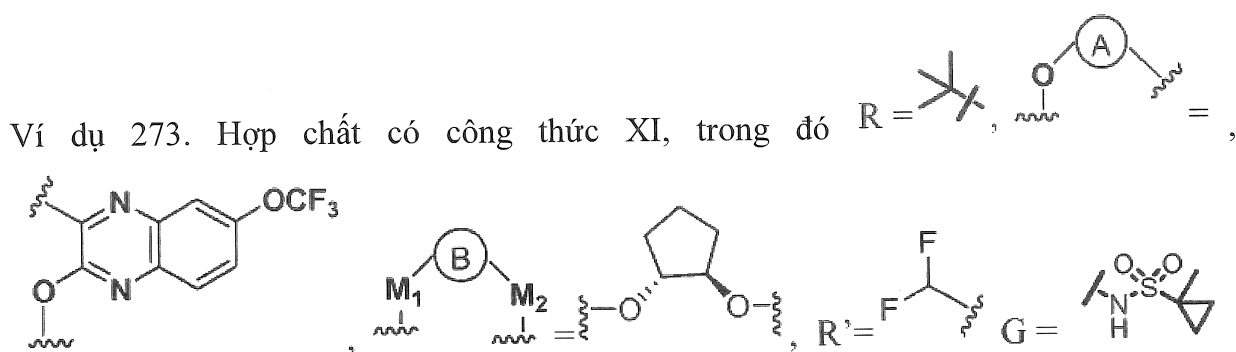


Bước 268a

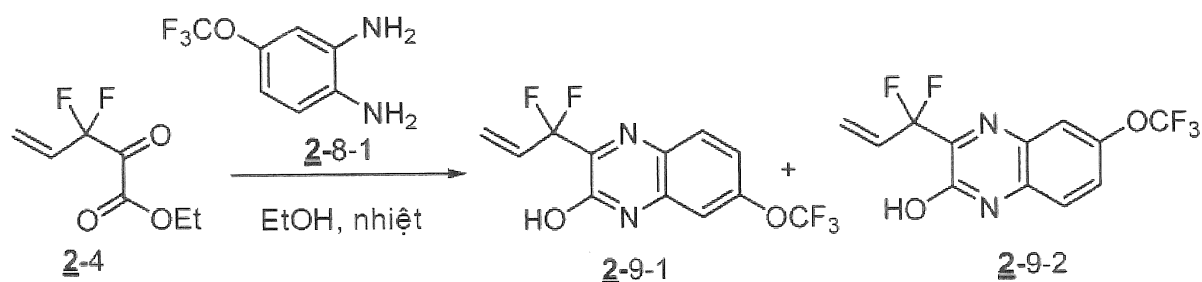


ví dụ 268

Hòa tan axit 1-6-1 trong DCM (1ml), và bổ sung sunfonamit 1-7c (12,4mg, 0,0463mmol), HATU (17,6mg, 0,0462mmol) và DIPEA (12,4uL, 0,0712mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp trong 3h, và sau đó, pha loãng với DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch 10% axit xitric, NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng TLC điều chế 50% EtOAc trong hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Phổ khối ESI m/z 816,91 (M+H)⁺

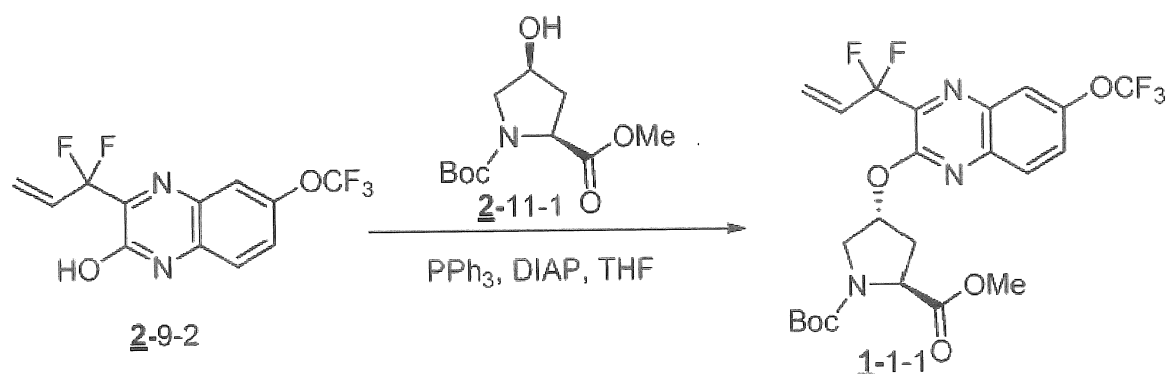


Bước 273a



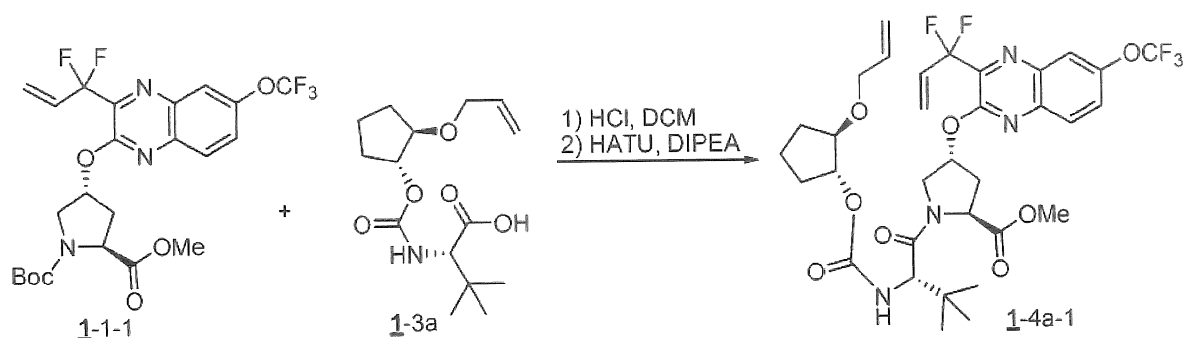
Bổ sung 2-amino-4-(triflometoxy)aniline 2-8-1 (0,54g, 2,81mmol) vào dung dịch chứa etyl 3,3-diflo-2-oxopent-4-enoat 2-4 (0,417g, 2,34mmol) trong EtOH (12ml). Đun nóng hồi lưu hỗn hợp tạo thành trong 14h và sau đó, làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch 1M HCl, nước, và nước muối. Loại dung môi và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký Combiflash (12g silic oxit, 0-50% EA trong hexan) để tạo ra 2-9-1 (0,228g, 0,745mmol, hiệu suất 31,8 %) và 2-9-2 (0,358g, 1,169mmol, hiệu suất 49,9 %).

Bước 273b



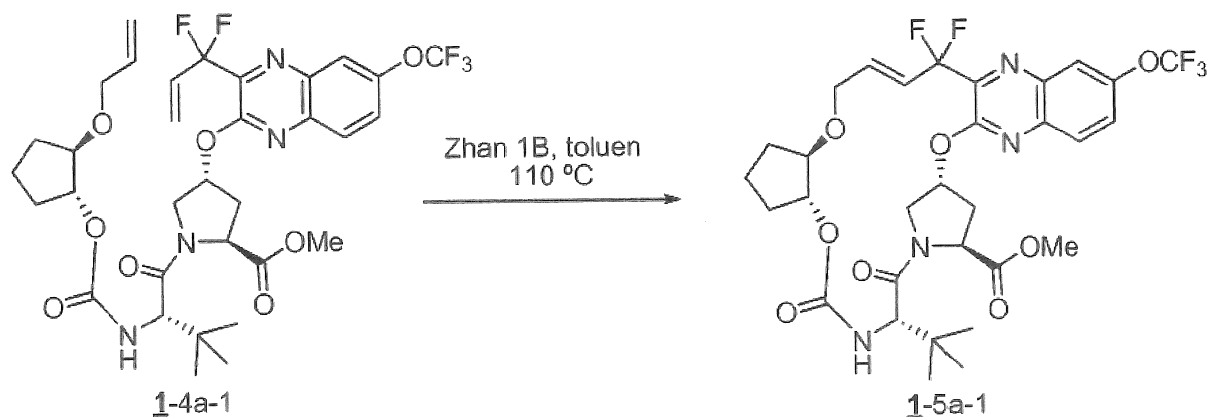
Bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (0,217ml, 1,117mmol) theo cách nhỏ giọt vào dung dịch chứa **2-9-2** (0,228g, 0,745mmol), (2S,4S)-1-tert-butyl 2-metyl 4-hydroxypyrrolidin-1,2-đicacboxylat (0,219g, 0,894mmol) và Triphenylphosphin (0,293g, 1,117mmol) trong THF (3,72ml), ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Cô hỗn hợp. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký Combiflash (25g silic oxit, 0-40% etyl axetat trong hexan) để tạo ra **1-1-1** (0,320g, 0,600mmol, hiệu suất 81%). Phổ khối-ESI, $m/z = 534,45$ ($M+1$)⁺.

Bước 273c



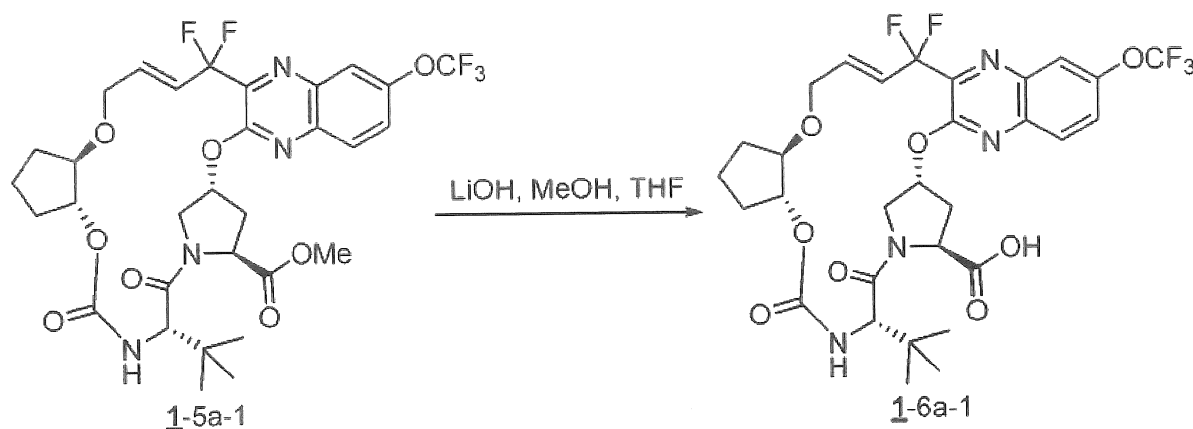
Hợp chất **1-4a-1** được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 1 (bước 1g). Phổ khối-ESI m/z 715,3 ($M+H$)⁺.

Bước 273d



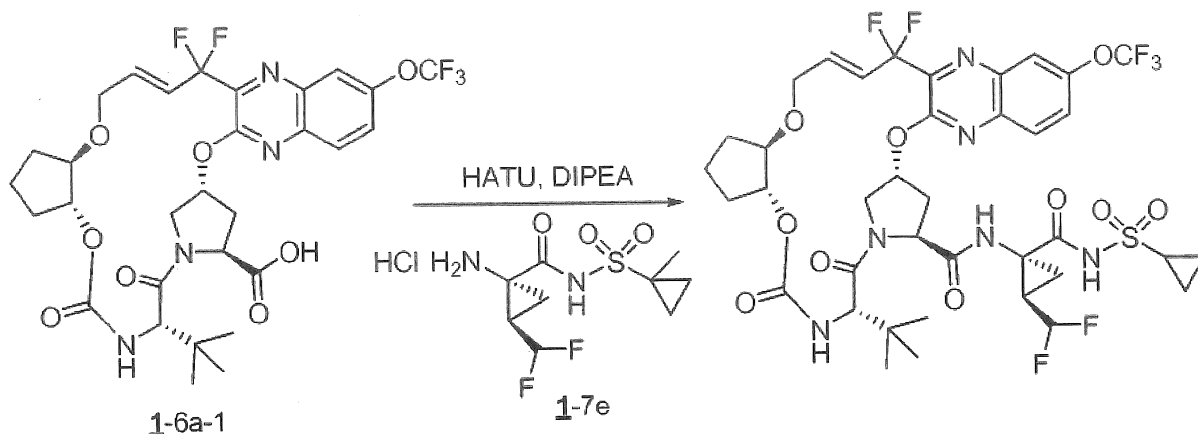
Hợp chất **1-5a-1** được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 1 (bước 1h). Phổ khối-ESI m/z 687,4 ($M+H$)⁺.

Bước 273e



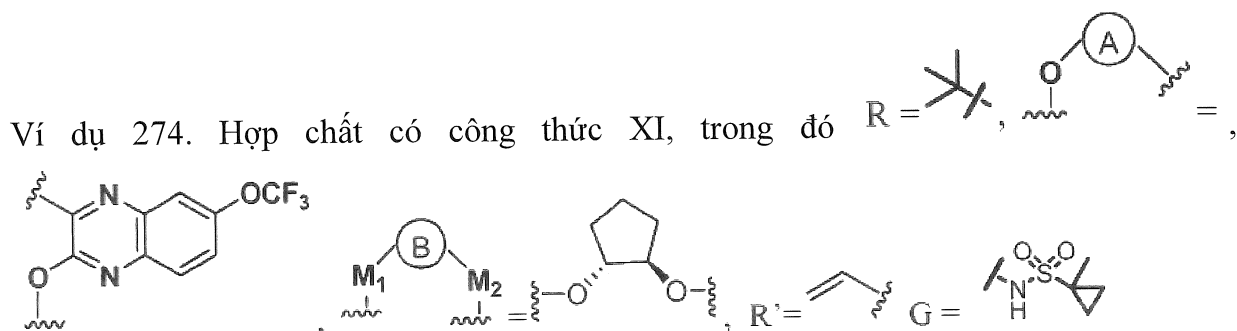
Hợp chất **1-6a-1** được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 1 (bước 1i). Phổ khối-ESI m/z 673,3 ($M+H$)⁺.

Bước 273f

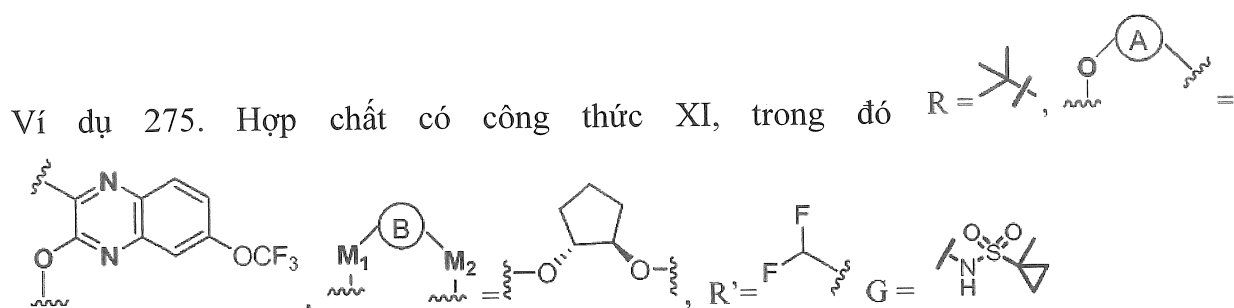


Ví dụ 273

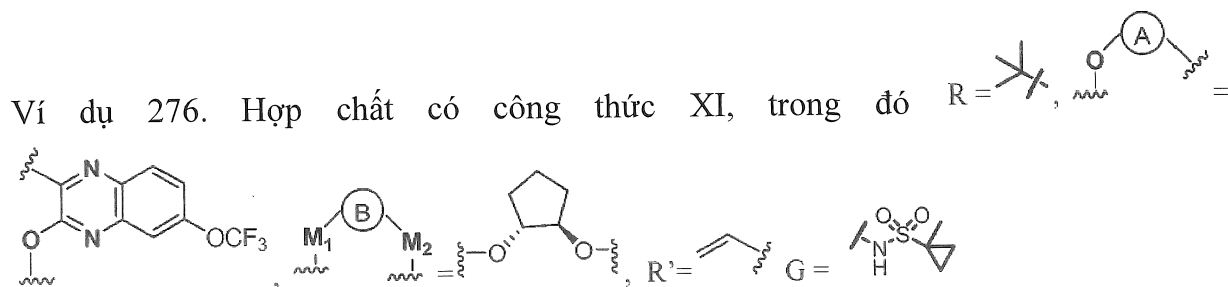
Hợp chất trong ví dụ 273 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 1 (bước 1j). Phổ khối-ESI m/z 923,4 ($M+H$)⁺.



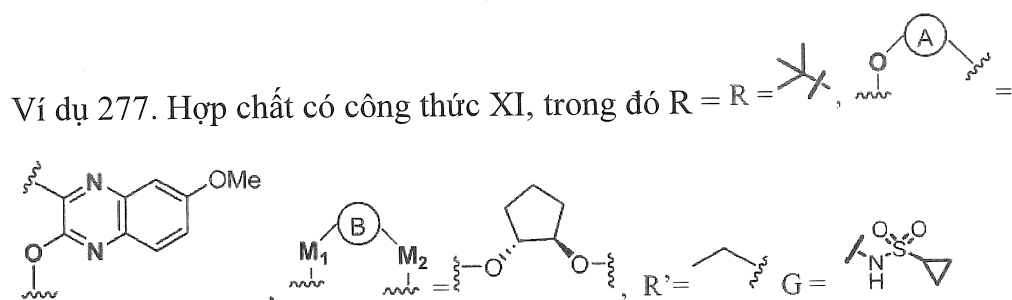
Hợp chất trong ví dụ 274 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 899,3 ($M+H$)⁺.



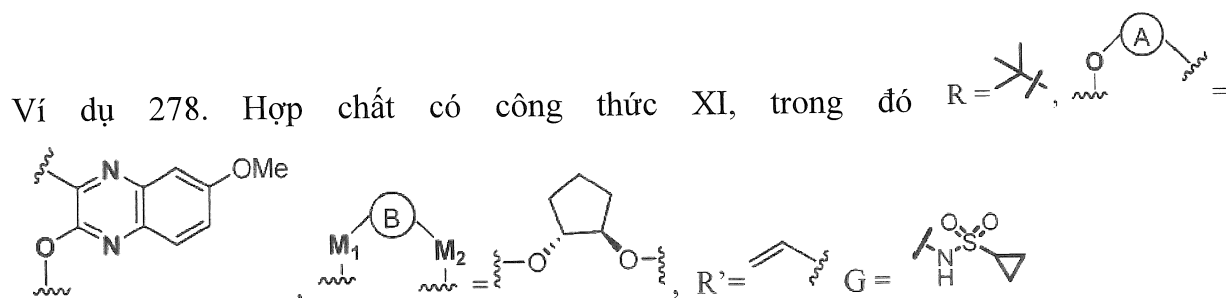
Hợp chất trong ví dụ 275 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 923,4 ($M+H$)⁺.



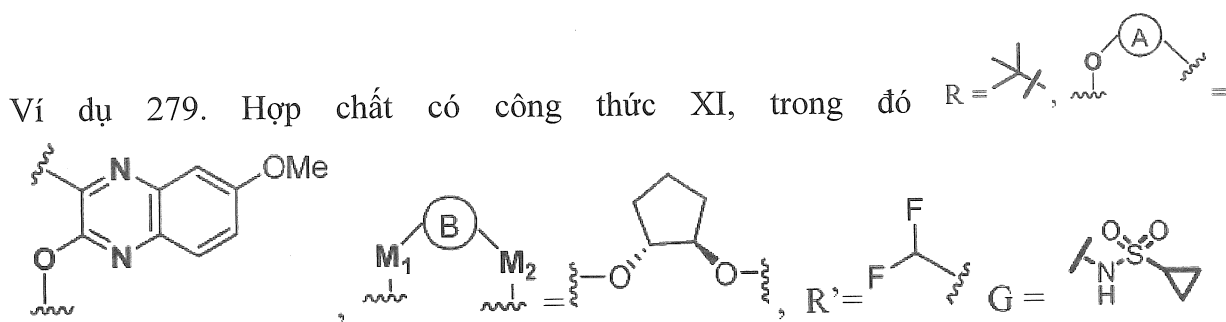
Hợp chất trong ví dụ 276 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 899,3 ($M+H$)⁺.



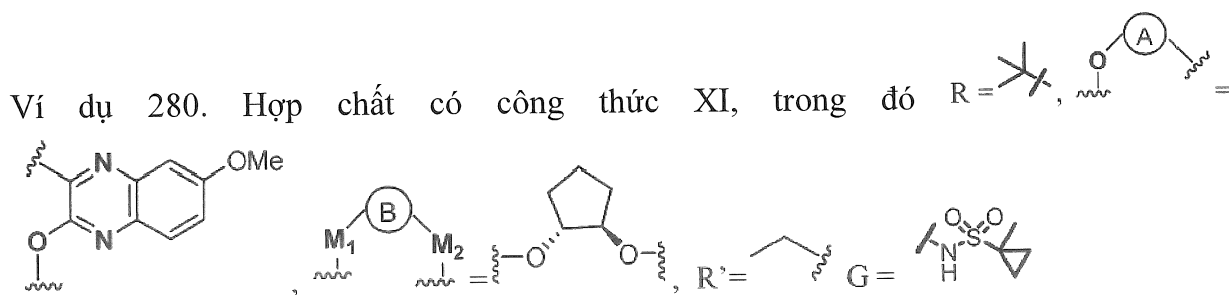
Hợp chất trong ví dụ 277 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 833,4 ($M+H$)⁺.



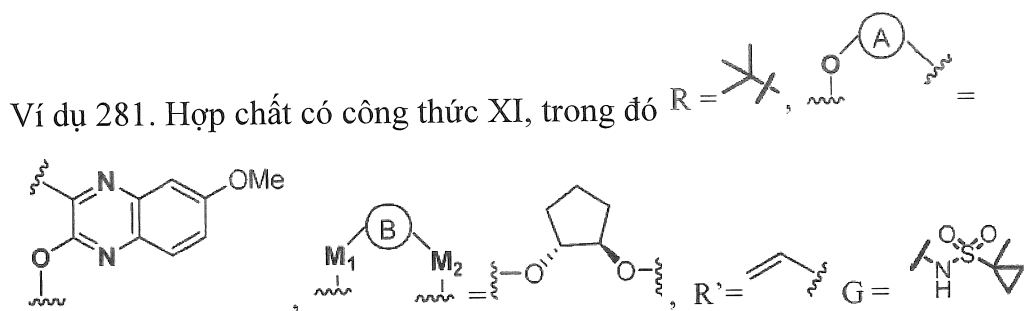
Hợp chất trong ví dụ 278 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 831,4 ($M+H$)⁺.



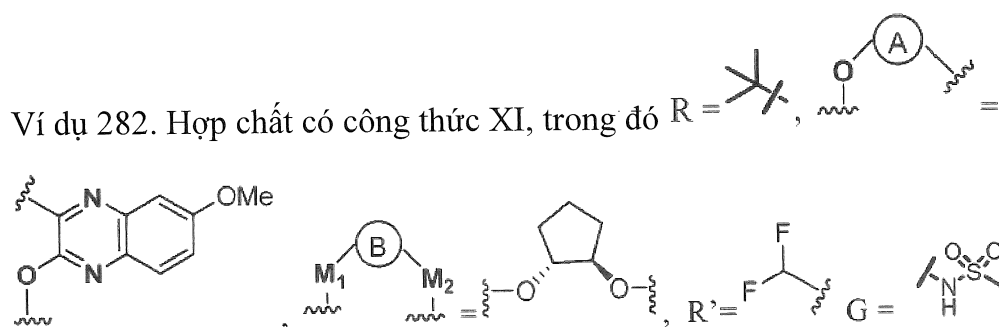
Hợp chất trong ví dụ 279 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 855,4 ($M+H$)⁺.



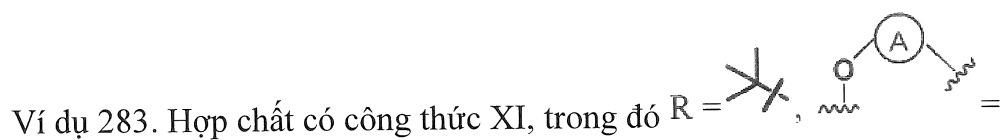
Hợp chất trong ví dụ 280 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 847,4 ($M+H$)⁺.

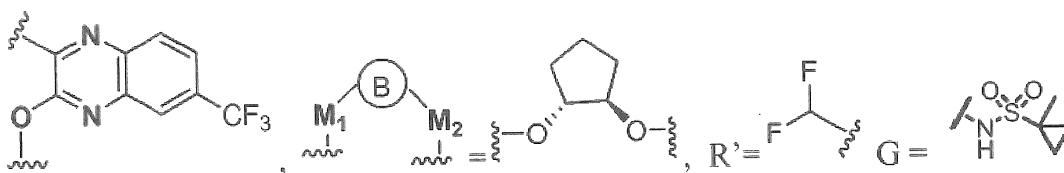


Hợp chất trong ví dụ 281 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 845,4 ($M+H$)⁺.

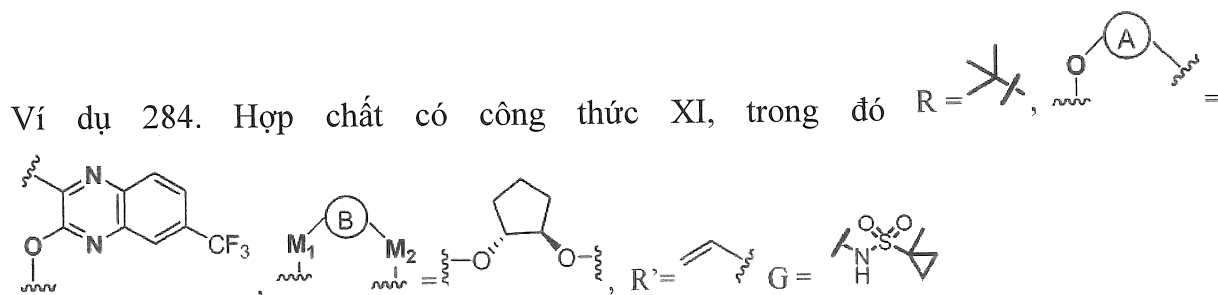


Hợp chất trong ví dụ 282 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 869,4 ($M+H$)⁺.

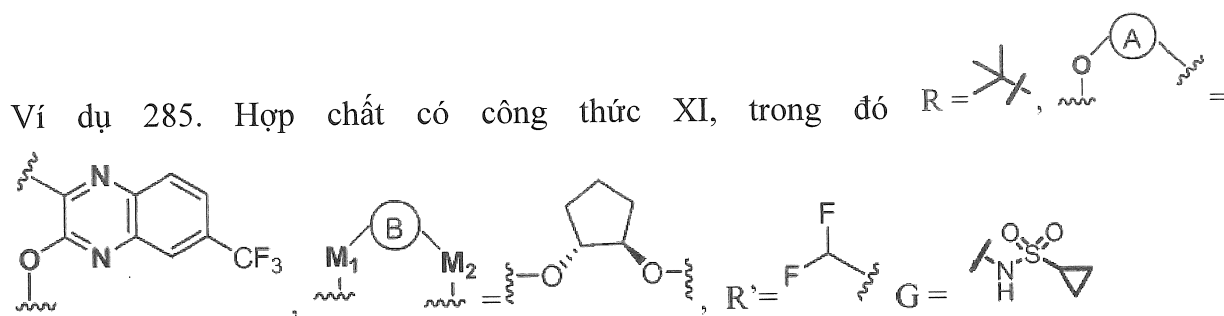




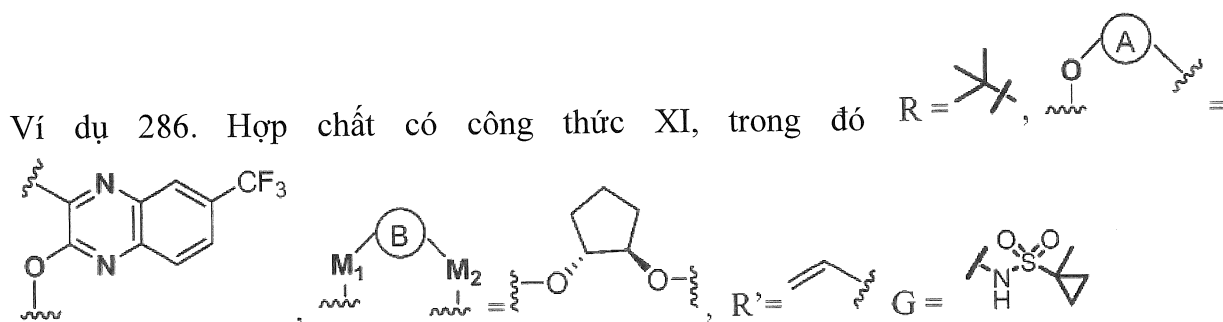
Hợp chất trong ví dụ 283 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 906,3 ($M+H$)⁺.



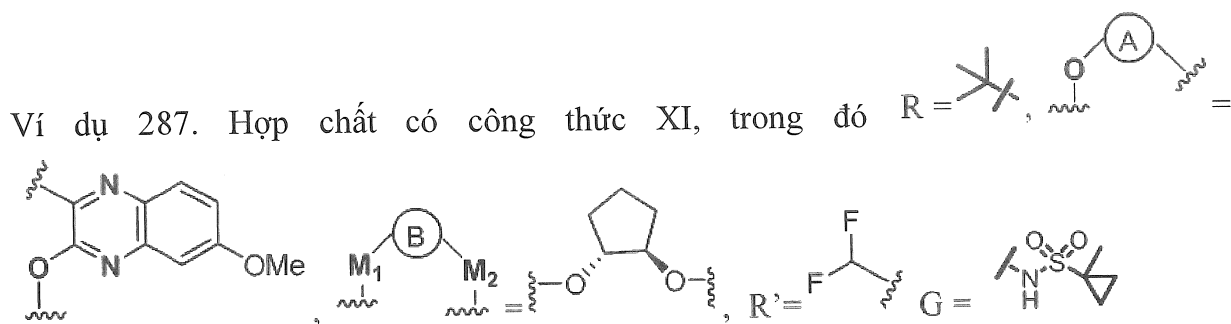
Hợp chất trong ví dụ 284 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 883,4 ($M+H$)⁺.



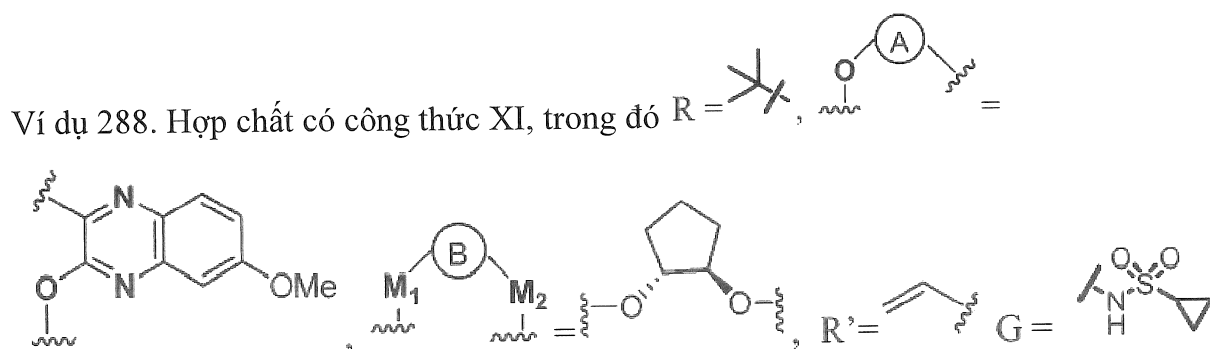
Hợp chất trong ví dụ 285 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 893,3 ($M+H$)⁺.



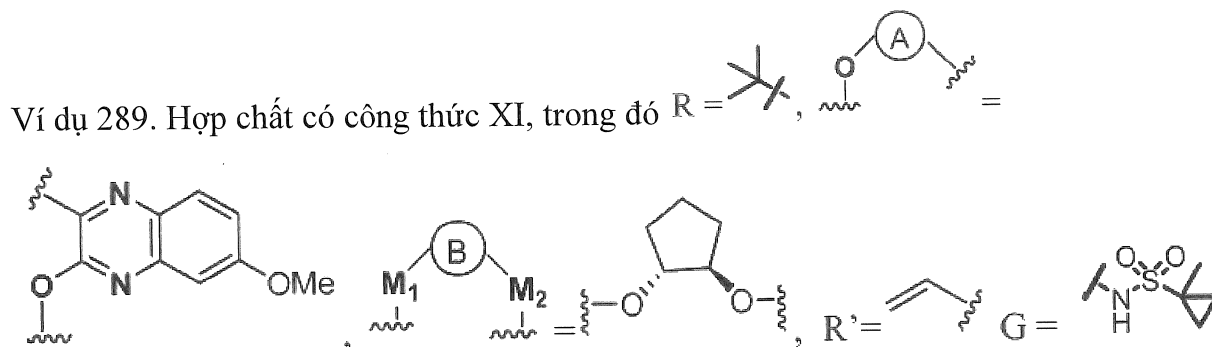
Hợp chất trong ví dụ 286 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 883,4 ($M+H$)⁺.



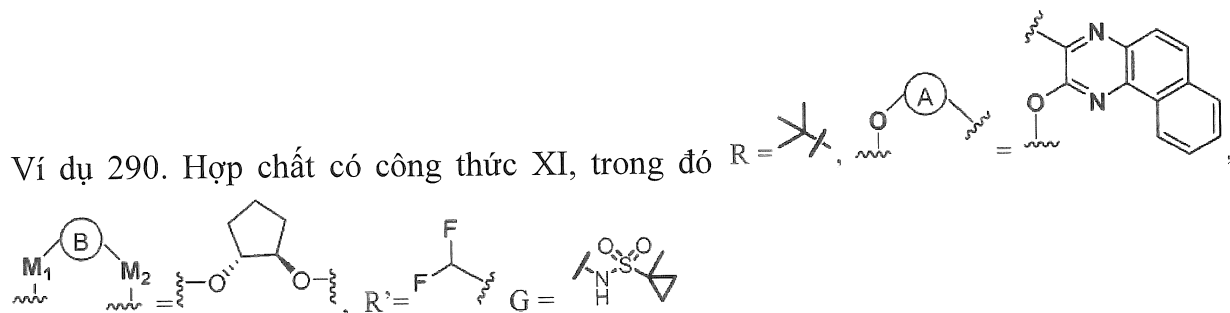
Hợp chất trong ví dụ 287 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 868,4 (M+H)⁺.



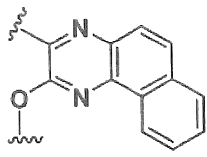
Hợp chất trong ví dụ 288 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 831,4 (M+H)⁺.

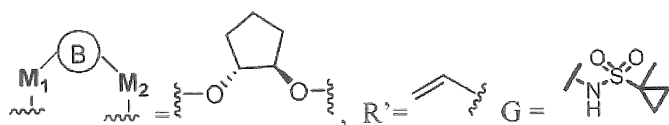


Hợp chất trong ví dụ 289 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 845,4 (M+H)⁺.

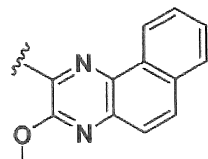


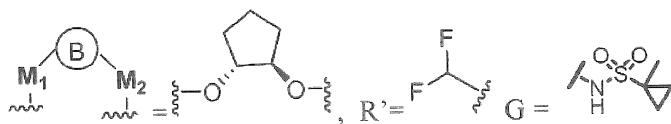
Hợp chất trong ví dụ 290 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 889,4 (M+H)⁺.

Ví dụ 291. Hợp chất có công thức XI, trong đó $R = \text{---} \text{C}(\text{CH}_3)_3 \text{---}$, $\text{---} \text{O} \text{---} \text{A} \text{---}$ = ,

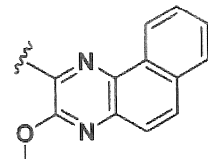


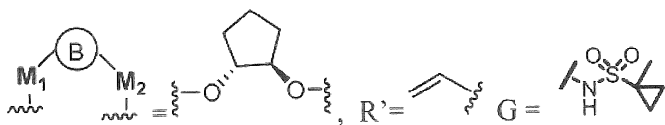
Hợp chất trong ví dụ 291 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 865,4 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 292. Hợp chất có công thức XI, trong đó $R = \text{---} \text{C}(\text{CH}_3)_3 \text{---}$, $\text{---} \text{O} \text{---} \text{A} \text{---}$ = ,

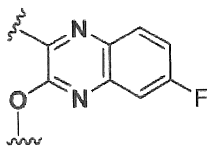


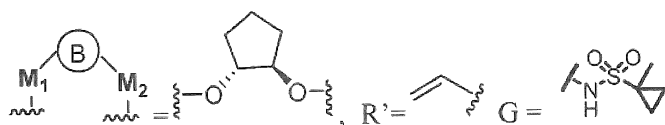
Hợp chất trong ví dụ 292 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 889,4 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 293. Hợp chất có công thức XI, trong đó $R = \text{---} \text{C}(\text{CH}_3)_3 \text{---}$, $\text{---} \text{O} \text{---} \text{A} \text{---}$ = ,

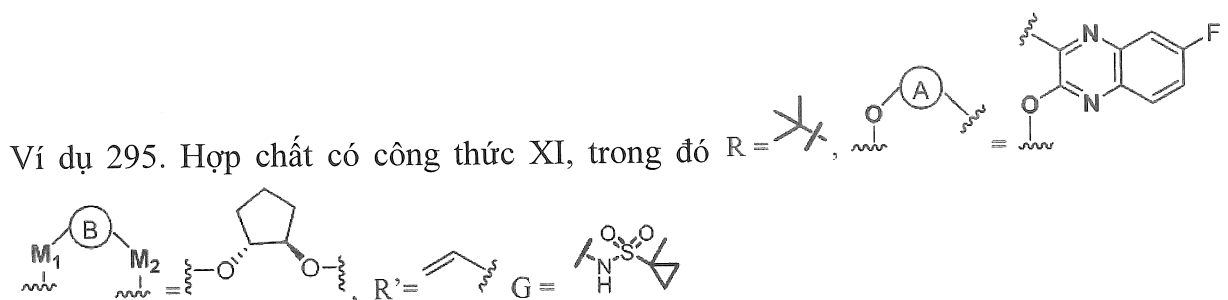


Hợp chất trong ví dụ 293 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 865,4 ($M+H$)⁺.

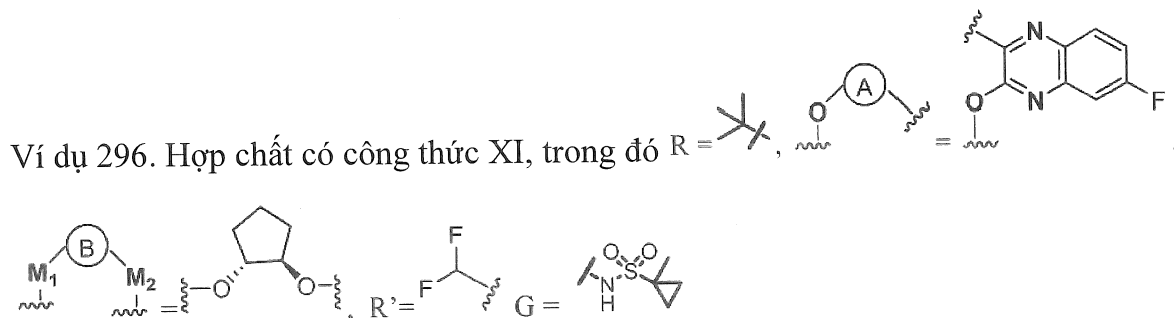
Ví dụ 294. Hợp chất có công thức XI, trong đó $R = \text{---} \text{C}(\text{CH}_3)_3 \text{---}$, $\text{---} \text{O} \text{---} \text{A} \text{---}$ = ,



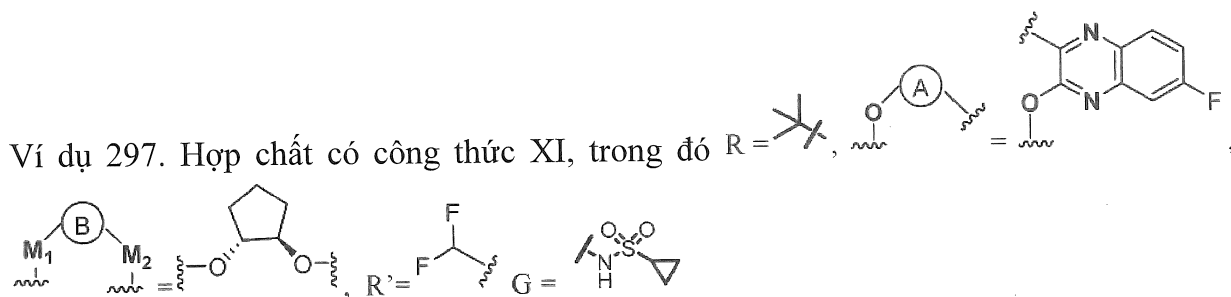
Hợp chất trong ví dụ 294 được điều chế theo quy trình được mô tả quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 833,4 ($M+H$)⁺.



Hợp chất trong ví dụ 295 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 833,4 ($M+H$)⁺.



Hợp chất trong ví dụ 296 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 857,3 ($M+H$)⁺.



Hợp chất trong ví dụ 297 được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế trong ví dụ 273. Phổ khối-ESI m/z 843,3 ($M+H$)⁺.

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện các tính chất có khả năng ức chế chống lại HCV NS3 proteaza. Các ví dụ sau mô tả các thử nghiệm trong đó có thể đánh giá các tác dụng chống HCV của các hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ 301. Các thử nghiệm sinh học

Hoạt tính chống HCV của mỗi hợp chất có thể được xác định bằng cách đo hoạt tính của gen chỉ thị luciferaza trong replicon với sự có mặt của 5% FBS. Gen chỉ thị luciferaza, và gen đánh dấu chọn lọc đối với các replicon duy trì ổn định trong các dòng tế bào, được thay thế trong quá trình kiểm soát dịch mã của virus gây bệnh tử xám IRES thay cho các tế bào HCV IRES, và HuH-7 được sử dụng để hỗ trợ sự sao chép của replicon.

Các hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bằng cách sử dụng các thử nghiệm khác nhau đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, các dòng tế bào

replicon dưới bộ gen bên có thể được sử dụng để xác định tính chất của hợp chất trong nuôi cấy tế bào, bao gồm các dòng tế bào được tạo ra từ các kiểu gen 1a-H77, 1b-N và 1b-Con1, thu được từ University of Texas Medical Branch, Galveston, TX (1a-H77 và 1b-N) hoặc Apath, LLC, St. Louis, MO (1b-Con1). Các replicon thể khả sử dụng các replicon kiểu gen 1a hoặc 1b với sự xen đoạn của các gen NS3 từ các phân lập từ người bị lây nhiễm với các kiểu gen 1a hoặc 1b có thể được sử dụng để đo hoạt tính ức chế chống lại bằng protein đích từ các phân lập tự nhiên. Các replicon thể khả sử dụng các replicon kiểu gen 1a hoặc 1b với sự xen đoạn của các gen NS3 từ các phân lập từ người bị lây nhiễm các kiểu gen 3a, 4 hoặc 6 có thể được sử dụng để đo hoạt tính ức chế chống lại các kiểu đại diện cho các kiểu gen này. Cấu trúc replicon kiểu gen 1a chứa vùng mã hóa NS3-NS5B được tạo ra từ chủng H77 của HCV (1a-H77). Replicon cũng có gen chỉ thị luciferaza của đom đóm và gen đánh dấu chọn lọc neomycin phosphotransferaza (Neo). Hai vùng mã hóa này, được tách bởi FMDV 2a proteaza, bao gồm xistron đầu tiên của cấu trúc replicon xistron kép, với xistron thứ hai chứa vùng mã hóa NS3-NS5B với sự bổ sung các đột biến thích nghi E1202G, K1691R, K2040R và S2204I. Cấu trúc replicon 1b-Con1 và replicon 1b-N là tương tự với replicon 1a-H77, ngoại trừ vùng mã hóa HCV 5' UTR, 3' UTR, và NS3-NS5B được tạo ra từ chủng 1b-Con1 hoặc 1b-N, và các đột biến tương thích là K1609E, K1846T và Y3005C đối với 1b-Con1 hoặc A1098T, E1202G, và S2204I đối với 1b-N. Ngoài ra, cấu trúc replicon 1b-Con1 chứa IRES virus gây bệnh viêm tủy xám giữa HCV IRES và gen luxiferaza. Các dòng tế bào replicon có thể được duy trì trong các môi trường Eagles được biến đổi của Dulbecco (Dulbecco's modified Eagles medium-DMEM) chứa 10% (theo thể tích) huyết thanh bào thai bò (fetal bovine serum-FBS), 100IU/ml penicillin, 100mg/ml streptomycin (Invitrogen), và 200mg/ml G418 (Invitrogen).

Các tác dụng ức chế của các hợp chất theo sáng chế đến sự sao chép HCV cũng có thể được xác định bằng cách đo hoạt tính của gen chỉ thị luciferaza được mã hóa bởi các replicon dưới bộ gen không chứa gen đánh dấu chọn lọc Neo, mà chúng biểu hiện tạm thời trong các tế bào.

Các đột biến tương thích được mã hóa bởi các replicon 1a-H77, 1b-N và 1b-Con-1 là giống như các đột biến nêu trên. Replion 1b-Con1 được sử dụng đối với các thử nghiệm tạm thời này chứa vùng mã hóa NS2-NS5B, hơn là vùng mã hóa NS3-5B. Các replicon này có thể mã hóa các gen NS3 đích như được mô tả đối với các replicon dưới bộ gen ổn định hoặc chúng có thể mã hóa các thể biến dị axit amin mà chúng làm thay đổi các mức độ nhạy cảm đối với thuốc. Ví dụ, các thể biến dị có thể bao gồm R155K, D168E hoặc D168V trong gen NS3 kiểu gen 1a; R155K hoặc D168V trong gen NS3 kiểu gen 1b; S138T, A166T hoặc Q168R trong gen NS3 kiểu gen 3a. Ví dụ, các tế bào có thể được chuyển nhiễm với replicon bằng cách điện phân cực và cấy vào các đĩa 96 lỗ ở mật độ 5000 tế bào trong một lỗ trong 100µl DMEM chứa 5% FBS. Sau đó, các hợp chất được pha loãng trong dimethyl sulfoxide (DMSO) để tạo ra môi trường dự trữ 200x trong các dãy 8 mẫu pha loãng một nửa có thể được pha loãng tiếp 100 lần trong môi trường

chứa 5% FBS và được bổ sung vào các đĩa nuôi cấy môi trường đã chứa 100µl DMEM với 5% FBS. Sau quá trình nuôi cấy 3 hoặc 4 ngày, thêm 30µl đệm Passive Lysis (Promega) vào mỗi lỗ, nuôi cấy trong 15 phút có lắc để làm tan tế bào. Dung dịch luxiferin (100µl, Promega) có thể được thêm vào mỗi lỗ, và hoạt tính luxiferaza có thể được đo bằng thiết bị đo ánh sáng. Phần trăm ức chế sự sao chép ARN HCV có thể được tính toán đối với mỗi nồng độ hợp chất và giá trị EC_{50} có thể được tính toán bằng cách sử dụng sự điều chỉnh đường cong hồi quy không tuyến tính với phương trình logic bốn thông số và phần mềm GraphPad Prism 4.

Khi được thử nghiệm bằng cách sử dụng các thử nghiệm replicon ổn định kiểu gen 1a Huh-7, các hợp chất theo ví dụ 1, 4, 5, 6, 8, 275, 276, 283, 284, 287, 288, 289, 290, 291, 294, 295, 296, và 297 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 1nM; các hợp chất theo ví dụ 2, 36, 40, 65, 89, 90, 273, 274, 280, 285, 292, 293, 298, và 299 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến 10nM; và các hợp chất theo Ví dụ 34 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 10 đến 100nM.

Khi được thử nghiệm sử dụng các thử nghiệm replicon ổn định kiểu gen 1b Con, các hợp chất theo ví dụ 275, 276, 283, 290, 294, 295, và 296 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 1nM; và các hợp chất theo ví dụ 1, 2, 4, 5, 6, 8, 34, 36, 40, 65, 89, 90, 273, 274, 279, 280, 281, 284, 285, 287, 288, 289, 291, 292, 293, 297, 298, và 299 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến 10nM.

Khi được thử nghiệm sử dụng thử nghiệm replicon tạm thời kiểu hoang kiểu gen 1a, các hợp chất theo các Ví dụ 5, 6, 275, 276, 283, 284, 287, 288, 289, 291, 294, 295, và 297 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 0,1nM; các hợp chất theo ví dụ 1, 2, 4, 8, 277, 280, 281, 282, 285, 286, 292, 293, 296, 298, và 299 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1nM; và các hợp chất theo ví dụ 34, 36, và 40 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến 10nM.

Khi được thử nghiệm sử dụng các thử nghiệm replicon tạm thời kiểu gen 1a R155K, các hợp chất theo các Ví dụ 2, 5, 6, 8, 275, 276, 281, 283, 284, 287, 288, 289, 291, 294, 295, 296, và 297 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 0,1nM; các hợp chất theo ví dụ 1, 4, 277, 280, 282, 285, 286, 292, 293, và 299 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1nM; và các hợp chất theo các Ví dụ 34, 40, 36, và 298 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến 10nM.

Khi được thử nghiệm sử dụng thử nghiệm replicon tạm thời kiểu gen 1a D168E, các hợp chất theo các Ví dụ 1, 2, 4, 5, 6, và 8 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 1nM; và các hợp chất theo các Ví dụ 40, 298, và 299 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến 100nM.

Khi được thử nghiệm sử dụng các thử nghiệm replicon tạm thời kiểu gen 1aD 168V, các hợp chất theo các Ví dụ 2, 5, 6, 276, 281, 287, 288, 289, 291, 292, 295, 296, và 297 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 1nM; các hợp chất theo ví dụ 1, 8, 275, 280, 282,

283, 284, và 293 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến 10nM; và các hợp chất theo ví dụ 4, 36, 40, 277, 285, 286, 298, và 299 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 10nM đến 1 μ M.

Khi được thử nghiệm sử dụng các thử nghiệm replicon tạm thời kiểu hoang kiểu gen 1b, các hợp chất theo các Ví dụ 1, 2, 4, 5, 6, 8, 275, 276, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 291, 292, 293, 294, 295, 296, và 297 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 1nM; và các hợp chất theo các Ví dụ 34, 36, 40, 277, 280, 298, và 299 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến 10nM.

Khi được thử nghiệm sử dụng các thử nghiệm replicon tạm thời kiểu gen 1b R155K, các hợp chất theo ví dụ 1, 2, 4, 5, 6, và 8 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 1nM; và các hợp chất theo ví dụ 34, 36, 40, 298, và 299 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến 10nM.

Khi được thử nghiệm sử dụng các thử nghiệm replicon tạm thời kiểu gen 1b D168V, các hợp chất theo ví dụ 1, 5, 6, 275, 276, và 282 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 1nM; và các hợp chất theo ví dụ 2, 4, 8, 34, 36, 40, 280, 298, và 299 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 1 đến 100nM.

Khi được thử nghiệm sử dụng các thử nghiệm replicon ổn định kiểu hoang kiểu gen 3a, các hợp chất theo ví dụ 1, 2, 5, 6, 275, 276, 280, 287, 288, 289, 290, 291, 294, và 296 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 10nM; các hợp chất theo ví dụ 281, 282, 283, 284, 292, 293, 295, và 297 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 10 đến 100nM; và các hợp chất theo ví dụ 273, 274, 277, 278, và 279 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 100nM đến 1 μ M.

Khi được thử nghiệm sử dụng các thử nghiệm replicon tạm thời kiểu hoang kiểu gen 3a, các hợp chất theo ví dụ 2, 5, 6, 275, 276, 280, 283, 289, và 291 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 10nM; các hợp chất theo ví dụ 1, 4, 8, 281, 282, 284, 285, và 293 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 10 đến 100nM; và các hợp chất theo ví dụ 65, 90, 277, và 286 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 100nM đến 1 μ M.

Khi được thử nghiệm sử dụng các thử nghiệm replicon tạm thời kiểu gen 3a A166T, các hợp chất theo ví dụ 2, 5, và 6 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 100nM; và các hợp chất theo ví dụ 1, 4, và 8 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 100 đến 500nM.

Khi được thử nghiệm sử dụng các thử nghiệm replicon tạm thời kiểu gen 3a Q168R, các hợp chất theo các Ví dụ 5, 6, 275, 276, 280, 281, 282, 283, 289, 291, và 293 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 100nM; và các hợp chất theo ví dụ 1, 2, 4, 8, 90, 277, 284, 285, và 286 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 100nM đến 1 μ M.

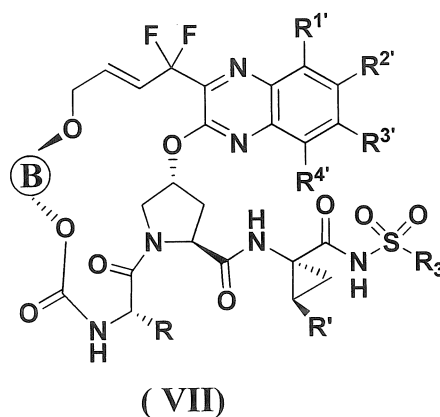
Khi được thử nghiệm sử dụng các thử nghiệm replicon tạm thời kiểu gen 3a S138T, các hợp chất theo ví dụ 5 và 6 thể hiện các giá trị EC_{50} nhỏ hơn 100nM; và các hợp chất theo ví dụ 1, 2, 4, 8, và 65 thể hiện các giá trị EC_{50} nằm trong khoảng từ 100nM đến 1 μ M.

Phần mô tả trên đây của sáng chế nhằm để minh họa và mô tả, chứ không có ý là toàn bộ các khía cạnh hay làm giới hạn sáng chế ở các phương án cụ thể được bộc lộ. Các biến đổi và thay đổi là có thể thực hiện được theo phần mô tả trên đây hoặc có thể đạt được khi áp dụng sáng chế. Do đó, cần lưu ý rằng phạm vi của sáng chế được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ và các dạng tương đương của chúng.

Trong khi sáng chế đã được thể hiện và mô tả cụ thể có viện dẫn đến các phương án được ưu tiên của nó, cần hiểu rằng đối với chuyên gia trung bình trong lĩnh vực, các thay đổi khác nhau về dạng và các chi tiết là có thể được thực hiện ở đây mà không làm nằm ngoài phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

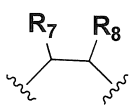
1. Hợp chất có công thức VII:



trong đó

mỗi $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ và $R^{4'}$ độc lập là R_6 , hoặc $R^{1'}$ và $R^{2'}$, $R^{2'}$ và $R^{3'}$, hoặc $R^{3'}$ và $R^{4'}$ được kết hợp cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào để tạo thành vòng thơm hoặc dị vòng thơm hoặc vòng hoặc dị vòng;

(B) được chọn từ $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế; $-C_3-C_{12}$ heteroxycloalkyl, và $-C_3-C_{12}$ heteroxycloalkyl được thế;

hoặc (B) là , trong đó mỗi R_7 và R_8 độc lập là C_1-C_8 alkyl hoặc C_2-C_8 alkenyl và mỗi nhóm này độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo;

mỗi R_6 độc lập được chọn từ:

- (i) hydro; halogen; $-NO_2$; $-CN$; hoặc N_3 ;
- (ii) $-M-R_3$, trong đó M là O, S, hoặc NH;
- (iii) NR_4R_5 ;
- (iv) mỗi $-C_1-C_8$ alkyl, $-C_2-C_8$ alkenyl, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl có chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, hoặc N; $-C_1-C_8$ alkyl được thế, $-C_2-C_8$ alkenyl được thế, hoặc $-C_2-C_8$ alkynyl được thế, mỗi nhóm có chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl, $-C_3-C_{12}$ xycloalkyl được thế; $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl, hoặc $-C_3-C_{12}$ xycloalkenyl được thế;
- (v) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế; và

(vi) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế;

R_3 độc lập được chọn từ C_1 - C_8 alkyl, $-C_2$ - C_8 alkenyl, hoặc $-C_2$ - C_8 alkynyl, mỗi nhóm có chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_1$ - C_8 alkyl được thế, $-C_2$ - C_8 alkenyl được thế, hoặc $-C_2$ - C_8 alkynyl được thế, mỗi nhóm có chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3$ - C_{12} xycloalkyl, $-C_3$ - C_{12} xycloalkyl được thế; $-C_3$ - C_{12} xycloalkenyl, $-C_3$ - C_{12} xycloalkenyl được thế; dị vòng; dị vòng được thế; aryl; aryl được thế; heteroaryl; và heteroaryl được thế;

mỗi R_4 và R_5 độc lập được chọn từ H và R_3 , hoặc R_4 và R_5 được kết hợp cùng với N mà chúng gắn vào để tạo thành vòng dị vòng;

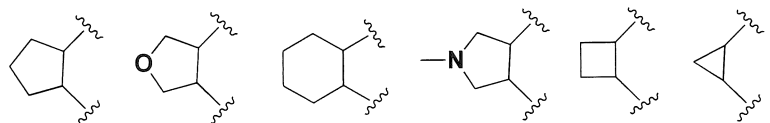
mỗi R và R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- (i) $-C_1$ - C_8 alkyl, $-C_2$ - C_8 alkenyl, hoặc $-C_2$ - C_8 alkynyl, mỗi nhóm có chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S, hoặc N; $-C_1$ - C_8 alkyl được thế, $-C_2$ - C_8 alkenyl được thế, hoặc $-C_2$ - C_8 alkynyl được thế, mỗi nhóm có chứa 0, 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ O, S hoặc N; $-C_3$ - C_{12} xycloalkyl, $-C_3$ - C_{12} xycloalkyl được thế; $-C_4$ - C_{12} alkylxycloalkyl, $-C_4$ - C_{12} alkylxycloalkyl được thế; $-C_3$ - C_{12} xycloalkenyl, $-C_3$ - C_{12} xycloalkenyl được thế; $-C_4$ - C_{12} alkylxycloalkenyl, hoặc $-C_4$ - C_{12} alkylxycloalkenyl được thế;
- (ii) aryl; aryl được thế; heteroaryl; hoặc heteroaryl được thế;
- (iii) heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được thế; và
- (iv) hydro; hoặc đoteri.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **(B)** là C_3 - C_{12} xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_1 - C_8 alkyl hoặc C_2 - C_8 alkenyl.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó **(B)** là C_4 - C_6 xycloalkyl no hoặc heteroxycloalkyl no có từ 4 đến 6 cạnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_1 - C_8 alkyl hoặc C_2 - C_8 alkenyl.

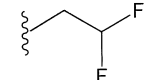
4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó **(B)** được chọn từ:

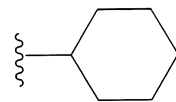
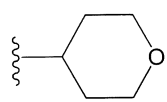


5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó (a) $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ và $R^{4'}$ là hydro; (b) $R^{1'}$ và $R^{4'}$ là hydro; và một trong số $R^{2'}$ và $R^{3'}$ là hydro, và nhóm còn lại được chọn từ halo, metyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, hoặc -O-metyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều

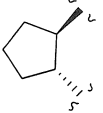
halo; hoặc (c) $R^{1'}$ và $R^{2'}$, hoặc $R^{2'}$ và $R^{3'}$, hoặc $R^{3'}$ và $R^{4'}$, cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng có 5 cạnh hoặc 6 cạnh (ví dụ phenyl), và nhóm còn lại trong số $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ và $R^{4'}$ là hydro.

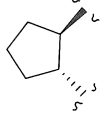
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_3 là  hoặc .

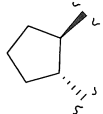
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R' là , ,  hoặc .

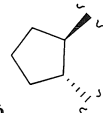
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R là , ,  hoặc .

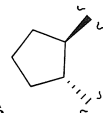
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

(a) **(B)** là , R' là vinyl () hoặc diflometyl () , R_3 là , và R là  ;

(b) **(B)** là , R' là vinyl () hoặc diflometyl () , R_3 là , và R là  , $R^{3'}$ là -O-metyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, và $R^{1'}$, $R^{2'}$, và $R^{4'}$ là hydro;

(c) **(B)** là , R' là vinyl () hoặc diflometyl () , R_3 là , và R là  và $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ và $R^{4'}$ là hydro;

(d) **(B)** là , R' là vinyl () hoặc diflometyl () , R_3 là , và R là  , $R^{3'}$ là halo, và $R^{1'}$, $R^{2'}$, và $R^{4'}$ là hydro; hoặc

(e) **(B)** là , R' là vinyl () hoặc diflometyl () , R_3 là , và R là  , $R^{3'}$ và $R^{4'}$ cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành phenyl, và $R^{1'}$ và $R^{2'}$ là hydro.

10. Dược phẩm chứa lượng có tác dụng ức chế hợp chất theo điểm 1 hoặc muối hoặc este dược dụng của hợp chất này, kết hợp với chất mang hoặc tá dược dược dụng.

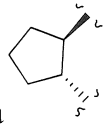
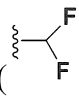
11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này còn chứa chất chống virus viêm gan C (Herpatitis-C Virus - HCV) bổ sung.

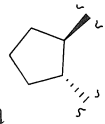
12. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này còn chứa chất được chọn từ nhóm bao gồm interferon, ribavirin, adamantin, chất ức chế HCV proteaza khác, chất ức

chế HCV polymeraza, chất ức chế helicaza của HCV, hoặc chất ức chế vị trí đầu vào của ribosom nội mô.

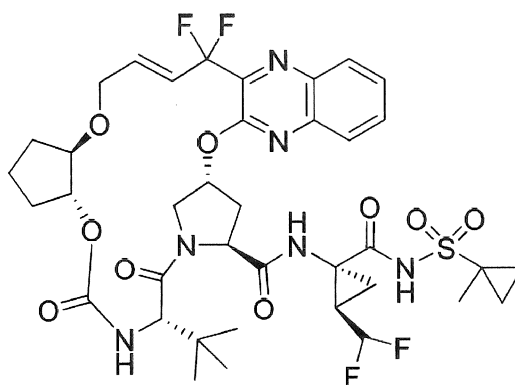
13. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này còn chứa interferon được pegylat hóa.

14. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này còn bao gồm chất chống virus, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm hoặc chất chống ung thư, hoặc chất điều biến miễn dịch khác.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **(B)** là , R' là diflometyl () , R₃ là , và R là , và R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} và R^{4'} là hydro.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó **(B)** là , R' là vinyl () , R₃ là , và R là , và R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} và R^{4'} là hydro.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



18. Dược phẩm chứa lượng có tác dụng ức chế hợp chất theo điểm 17 hoặc muối hoặc este được dụng của hợp chất này, kết hợp với chất mang hoặc tá dược được dụng.

19. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó dược phẩm này còn chứa chất chống virus viêm gan C (Herpatitis-C Virus - HCV) bổ sung.

20. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó dược phẩm này còn chứa chất được chọn từ nhóm bao gồm interferon, ribavirin, adamantin, chất ức chế HCV proteaza khác, chất ức chế HCV polymeraza, chất ức chế helicaza của HCV, hoặc chất ức chế vị trí đầu vào của ribosom nội mô.

21. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó dược phẩm này còn chứa interferon được pegylat hóa.

22. Dược phẩm theo điểm 18, trong đó dược phẩm này còn bao gồm chất chống virus, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm hoặc chất chống ung thư, hoặc chất điều biến miễn dịch khác.