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

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

(11) **1-0049516**

(51)[2020.01] **C07D 307/12**; C07D 405/04; A61K 31/505; C07D 239/10

(13) **B**

(21) 1-2020-05714
(22) 07/03/2019
(86) PCT/US2019/021168 07/03/2019
(87) WO/2019/173602 12/09/2019
(30) 62/639,725 07/03/2018 US
(45) 25/08/2025 449
(43) 25/03/2021 396A
(73) Emory University (US)
1599 Clifton Road NE 4th Floor, Atlanta, Georgia 30322, United States of America
(72) George R. PAINTER (US); David PERRYMAN (US); Gregory R. BLUEMLING (US).
(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) HỢP CHẤT ĐỂ ĐIỀU TRỊ HOẶC NGĂN NGỪA LÂY NHIỄM VIRUT

(21) 1-2020-05714

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm trị liệu nucleotit và nucleosit chứa halogen và sử dụng chế phẩm này. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến việc điều trị hoặc phòng lây nhiễm virut. Các lây nhiễm virut này có thể bao gồm lây nhiễm virut tongaviridae, bunyaviridae, arenaviridae, coronaviridae, flaviviridae, picornaviridae, viêm não ngựa miền Đông, miền Tây và Venezuela (lần lượt là EEE, WEE và VEE), sốt Chikungunya (CHIK), Ebola, cúm, RSV, và virut Zika.

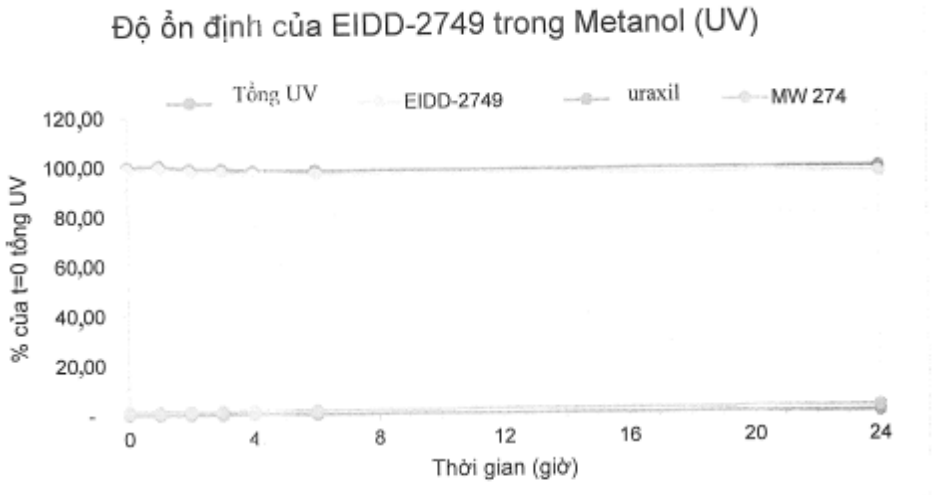


FIG. 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm trị liệu nucleotit và nucleosit chứa halogen và sử dụng chế phẩm này. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến việc điều trị hoặc phòng ngừa lây nhiễm virut, ví dụ, tongaviridae, bunyaviridae, arenaviridae, coronaviridae, flaviviridae, picornaviridae, bệnh viêm não ngựa miền Đông, miền Tây và Venezuela (Eastern, Westen, và Venezuelan Equine Encephalitis – tương ứng là EEE, WEE và VEE), sốt Chikungunya (CHIK), Ebola, bệnh cúm, RSV, và lây nhiễm virut Zika.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tác nhân gây bệnh viêm não ngựa miền Đông, miền Tây và Venezuela (EEE, WEE và VEE, tương ứng) và sốt Chikungunya (CHIK) là virut truyền bệnh qua vectơ (họ *Togaviridae*, chi *Virut alpha*) mà có thể được lây truyền cho người thông qua vết cắn của muỗi. Virut viêm não ngựa là tác nhân gây bệnh loại B CDC, và virut CHIK là loại C. Việc sử dụng các chủng virut độc tính của virut VEE được quan tâm đáng kể, các chủng này được phân phối qua bình xịt sol khí, làm vũ khí sinh học chống lại kẻ địch. Các nghiên cứu trên động vật đã chứng minh là lây nhiễm virut VEE bởi phơi nhiễm sol khí nhanh chóng dẫn đến việc lây nhiễm diện rộng ở não, với tỷ lệ tử vong và mắc bệnh cao. Xem Roy et al., Pathogenesis of aerosolized Eastern equine encephalitis virus infection in guinea pigs. *Virol J*, 2009, 6:170.

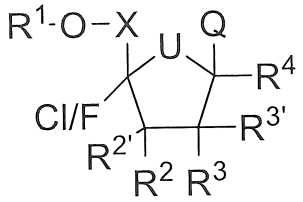
Cần có hợp chất và cách điều trị mới đối với lây nhiễm virut. Các hợp chất và phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này giải quyết các nhu cầu nêu trên.

Các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này không phải là sự thừa nhận tài liệu đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm trị liệu nucleotit và nucleosit chứa halogen, ví dụ, 4'-halogen, và sử dụng chế phẩm này. Sáng chế bao gồm nucleosit tùy ý liên hợp với phospho oxit hoặc muối của nó, tiền thuốc hoặc hợp chất liên hợp hoặc muối của nó chứa este của axit amin, lipit hoặc sphingolipit hoặc dẫn xuất được liên kết bởi phospho

oxit với nucleotit hoặc nucleosit. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức A,



Công thức A

hoặc muối dược dụng, dẫn xuất, hoặc tiền thuốc của nó, như được xác định trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, sáng chế dự tính bao gồm dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, như các dẫn xuất chứa một hoặc nhiều, nhóm thế giống hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định, sáng chế dự tính bao gồm dược phẩm chứa tá dược dụng và hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, dược phẩm ở dạng viên nén, viên nang, viên tròn hoặc đệm chứa nước, như nước muối hoặc đệm phosphat.

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được bộc lộ có thể chứa hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này và chất đẩy. Theo các phương án nhất định, chất đẩy là chất đẩy tạo sol khí như khí nén, etanol, nitơ, cacbon dioxit, nitơ oxit, hydrofloalkan (HFA), 1,1,1,2,-tetrafloetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptaflopropan hoặc tổ hợp của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế dự tính bao gồm vật chứa được nén hoặc không được nén chứa hợp chất hoặc dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, vật chứa là bình phun bơm tay, bình xịt, bình xịt định liều, bình xịt bột khô, ống phun, ống phun tạo hạt khí dung, ống phun tia, hoặc ống phun sóng siêu âm.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng độ sinh khả dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut bao gồm bước cho đối tượng cần dùng phương pháp này dùng lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut bao gồm bước cho đối tượng cần dùng phương pháp này dùng lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, lây nhiễm virut là lây nhiễm tongaviridae, bunyaviridae, arenaviridae, coronaviridae, flaviviridae, picornaviridae, lây nhiễm virut Zika, bệnh viêm não ngựa miền Đông, miền Tây và Venezuela (EEE, WEE và VEE, tương ứng), sốt Chikungunya (CHIK), Ebola, bệnh cúm, và RSV.

Theo các phương án nhất định, hợp chất hoặc dược phẩm được dùng theo đường miệng, trong tĩnh mạch, hoặc qua phổi, tức là, dùng theo đường phổi.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut, như bệnh viêm não ngựa miền Đông, miền Tây và Venezuela (tương ứng là EEE, WEE và VEE), sốt Chikungunya (CHIK), Ebola, bệnh cúm, RSV, hoặc lây nhiễm virut Zika.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bằng cách trộn các nguyên liệu bắt đầu và chất phản ứng được bộc lộ trong bản mô tả này dưới điều kiện để tạo thành hợp chất.

Các lợi ích khác sẽ được trình bày một phần trong phần mô tả sau đây, và một phần sẽ là hiển nhiên từ bản mô tả này, hoặc có thể được tìm ra bằng cách thực hiện các khía cạnh được mô tả bên dưới. Các lợi ích được mô tả dưới đây sẽ được thực hiện và đạt được bằng các yếu tố và các kết hợp cụ thể được chỉ ra cụ thể trong bộ yêu cầu bảo hộ kèm theo. Cần hiểu rằng cả phần mô tả chung đã nêu ở trên và mô tả chi tiết sau đây chỉ dùng để minh họa và giải thích và không làm giới hạn sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện độ ổn định của EIDD-02749 trong metanol.

Fig. 2 thể hiện độ ổn định của EIDD-02749 trong nước.

Fig. 3 thể hiện độ ổn định của EIDD-02749 trong 0,1 N HCl.

Fig. 4 thể hiện độ ổn định của EIDD-02749 trong PBS ở pH 7,4.

Fig. 5 thể hiện độ ổn định của EIDD-02749 trong đệm pH 9.

Fig. 6 thể hiện nồng độ triphosphat trong tế bào Huh-7 được ủ với EIDD-02749 hoặc tiền thuốc.

Fig. 7 thể hiện nồng độ triphosphat trong tế bào Vero được ủ với EIDD-02749 hoặc tiền thuốc.

Fig. 8 thể hiện đường cong PK huyết tương từ chuột CD-1 mà tiếp nhận liều đơn của EIDD-02749 ở 50, 150, và 500 mg/kg PO hoặc 10 mg/kg ip.

Fig. 9 thể hiện sự thay đổi khối lượng của chuột AG129 được dùng liều 10, 30, và 100 mg/kg EIDD-02749 QD trong 10 ngày.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trước khi bắt đầu mô tả sáng chế chi tiết hơn, cần phải hiểu rằng, sáng chế không bị giới hạn trong các phương án cụ thể được mô tả, và dĩ nhiên các phương án có thể được thay đổi. Cũng nên hiểu rằng, các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ được dùng với mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không có mục đích giới hạn sáng chế, bởi vì phạm vi của sáng chế chỉ bị giới hạn bởi yêu cầu bảo hộ.

Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có cùng một nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế. Mặc dù bất kỳ phương pháp và vật liệu nào giống hoặc tương đương với phương pháp và nguyên liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để thực hiện hoặc thử nghiệm sáng chế, nhưng các phương pháp và nguyên liệu được ưu tiên sẽ được mô tả sau đây.

Tất cả các công bố và bằng sáng chế được trích dẫn trong bản mô tả này đều được đưa vào đây nhằm mục đích tham khảo, nếu mỗi công bố hoặc bằng sáng chế được chỉ ra một cách chính xác và cụ thể được đưa vào với mục đích tham khảo hoặc được đưa vào bản mô tả này nhằm mục đích tham khảo để bộc lộ và mô tả các phương pháp và/hoặc các chất liên quan đến các công bố được trích dẫn. Sáng chế trích dẫn các công bố trước ngày nộp đơn sáng chế và không nên hiểu rằng việc trích dẫn này đồng nghĩa với việc thừa nhận rằng sáng chế không được quyền thay thế công bố này bằng cách bộc lộ trước. Hơn nữa, ngày công bố được đưa ra có thể khác với ngày công bố thực tế, ngày này có thể cần phải xác nhận độc lập.

Như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, mỗi phương án được mô tả và minh họa ở đây có các thành phần và đặc điểm riêng biệt và có thể tách riêng hoặc kết hợp với các đặc điểm của một vài phương án bất kỳ khác, mà không xa rời phạm vi hoặc tinh thần của sáng chế. Bất kỳ phương án được đề cập đều có thể được thực hiện theo thứ tự được trình bày hoặc theo bất kỳ thứ tự thích hợp nào.

Các phương án của sáng chế sẽ sử dụng, trừ khi được chỉ ra là khác, các kỹ thuật của thuốc, hóa hữu cơ, hóa sinh, sinh học phân tử, dược phẩm và tương tự, mà nằm trong các kỹ thuật của lĩnh vực của sáng chế. Các kỹ thuật này được giải thích đầy đủ ở các tài liệu đã biết.

Sáng chế đề cập đến chế phẩm trị liệu nucleotit và nucleosit chứa 4'-halogen và sử dụng chế phẩm này. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến nucleosit tùy ý liên hợp với phospho oxit hoặc muối của nó. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất liên hợp hoặc muối của nó chứa este của axit amin, lipit hoặc sphingolipit hoặc dẫn xuất được liên kết bởi phospho oxit với nucleotit hoặc nucleosit. Theo các phương án nhất định, sáng chế dự tính bao gồm dược phẩm chứa các hợp chất này để sử dụng trong điều trị bệnh lây nhiễm, lây nhiễm virut và bệnh ung thư, lây nhiễm virut và bệnh ung thư.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến tiền thuốc phospho oxit của nucleosit chứa 4'-halogen để điều trị lây nhiễm virut ARN có nghĩa dương và có nghĩa âm thông qua việc hướng đích của ARN polymeraza phụ thuộc ARN được mã hóa bởi virut (RdRp). Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng chung lipit và sphingolipit để phân phối chất tương tự nucleosit để điều trị bệnh lây nhiễm và bệnh ung thư.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất liên hợp hoặc muối của nó chứa sphingolipit hoặc dẫn xuất được liên kết bởi phospho oxit với nucleotit hoặc nucleosit. Theo các phương án nhất định, phospho oxit là phosphat, phosphonat, polyphosphat, hoặc polyphosphonat, trong đó phosphat, phosphonat hoặc phosphat trong polyphosphat hoặc polyphosphonat tùy ý là phosphorothioat hoặc phosphoroamidat. Theo các phương án nhất định, lipit hoặc sphingolipit được liên kết cộng hóa trị với phospho oxit thông qua nhóm amin hoặc nhóm hydroxyl.

Nucleotit hoặc nucleosit chứa dị vòng bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử khác loại nitơ, trong đó dị vòng được thế được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, alkyl, halogen hoặc xycloalkyl giống hoặc khác nhau.

Theo các phương án nhất định, sphingolipit là 2-aminoalkyl hoặc 2-aminooctadecan bão hòa hoặc không bão hòa được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Theo các phương án nhất định, dẫn xuất sphingolipit là 2-aminooctadecan-3-ol bão hòa hoặc không bão hòa được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Theo các phương án nhất định, dẫn xuất sphingolipit là 2-aminooctadecan-3,5-diol bão hòa hoặc không bão hòa được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế.

Theo các phương án nhất định, sáng chế dự tính bao gồm dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này và tá dược dược dụng. Theo các phương án nhất định, dược phẩm ở dạng viên tron, viên nang, viên nén, hoặc

đệm nước muối chứa saccarit. Theo các phương án nhất định, dược phẩm có thể chứa chất hoạt tính thứ hai như chất giảm đau, chất kháng viêm, chất kháng viêm không steroit, chất kháng virut, kháng sinh, hoặc chất chống ung thư.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm bao gồm bước cho đối tượng cần dùng phương pháp này dùng lượng có hiệu quả của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Cụ thể, đối tượng được chẩn đoán mắc hoặc có nguy cơ mắc lây nhiễm từ virut, vi khuẩn, nấm, động vật nguyên sinh, hoặc sinh vật ký sinh.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị lây nhiễm virut bao gồm bước cho đối tượng cần dùng phương pháp này dùng lượng có hiệu quả của dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, đối tượng là động vật có vú, ví dụ, con người. Theo các phương án nhất định, đối tượng được chẩn đoán mắc lây nhiễm virut mãn tính. Theo các phương án nhất định, việc dùng là trong các điều kiện sao cho không còn phát hiện nhiễm virut. Theo các phương án nhất định, đối tượng được chẩn đoán mắc virut ARN, virut ADN, hoặc virut retro. Theo các phương án nhất định, đối tượng được chẩn đoán mắc virut mà là virut ADN sợi đôi, virut ADN sợi đơn có nghĩa, virut ARN sợi đôi, virut ARN sợi đơn có nghĩa, virut ARN sợi đơn đối nghĩa, virut retro ARN sợi đơn có nghĩa hoặc virut retro ADN sợi đôi.

Theo các phương án nhất định, đối tượng được chẩn đoán mắc virut cúm A bao gồm phân typ H1N1, H3N2, H7N9, hoặc H5N1, virut cúm B, virut cúm C, virut rota A, virut rota B, virut rota C, virut rota D, virut rota E, virut corona ở người, virut corona SARS, virut corona MERS, các loại virut adeno ở người (HAdV-1 đến 55), virut u nhú ở người (HPV) typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, và 59, virut parvo B19, virut u mềm lây, virut JC (JCV), virut BK, virut polyoma tế bào Merkel, virut coxsackie A, virut coxsackie B, virut noro, virut Rubella, virut viêm màng não tế bào lympho (LCMV), chikungunya, virut viêm não ngựa miền Đông (EEEV), virut viêm não ngựa miền Tây (WEEV), virut viêm não ngựa Venezuela (VEEV), virut sông Ross, virut rừng Barmah, virut sởi, virut quai bị, virut hợp bào hô hấp, virut dịch tả trâu bò, virut viêm não California, virut hanta, virut dại, virut ebola, virut marburg, virut herpes đơn giản-1 (HSV-1), virut herpes đơn giản-2 (HSV-2), virut thủy đậu (VZV), virut Epstein-Barr (EBV), virut cytomegalo (CMV), virut hạch bạch huyết herpes, virut roseolo, hoặc virut

herpes liên quan đến bệnh ung thư mô liên kết Kaposi, viêm gan A, viêm gan B, viêm gan D, viêm gan E hoặc virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

Theo các phương án nhất định, đối tượng được chẩn đoán mắc virut cúm A bao gồm phân typ H1N1, H3N2, H7N9, H5N1 (khả năng gây bệnh thấp), và virut cúm B H5N1 (khả năng gây bệnh cao), virut cúm C, virut rota A, virut rota B, virut rota C, virut rota D, virut rota E, Virut corona SARS, MERS-CoV, các loại virut adeno ở người (HAdV-1 đến 55), virut papilloma ở người (HPV) typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, và 59, virut parvo B19, virut u mềm lây, virut JC (JCV), virut BK, virut polyoma tế bào Merkel, virut coxsackie A, virut coxsackie B, virut noro, virut Rubella, viêm màng não tế bào lympho (LCMV), virut sởi, virut quai bị, virut hợp bào hô hấp, virut parainfluenza 1 và 3, virut dịch tả trâu bò, chikungunya, virut viêm não ngựa miền đông (EEEV), virut viêm não ngựa Venezuela (VEEV), virut viêm não ngựa miền Tây (WEEV), virut viêm não California, virut sốt thung lũng Rift (RVFV), virut khu trung tâm, virut La Crosse, virut Marpol, virut hội chứng giảm tiểu cầu do sốt nghiêm trọng, virut Pichinde, virut hanta, virut Tacaribe, Junin, virut dại, virut ebola, virut marburg, virut adeno, virut herpes đơn giản-1 (HSV-1), virut herpes đơn giản-2 (HSV-2), virut thủy đậu (VZV), virut Epstein-Barr (EBV), virut cytomegalo (CMV), virut hạch bạch huyết herpes, virut roseolo, hoặc virut herpes liên quan đến bệnh ung thư mô liên kết Kaposi, viêm gan A, viêm gan B, viêm gan D, viêm gan E hoặc virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

Theo phương án nhất định, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này trong việc bào chế hoặc sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh lây nhiễm, lây nhiễm virut, hoặc bệnh ung thư.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc có công thức bất kỳ.

Các phương án của sáng chế sẽ sử dụng, trừ khi được chỉ ra là khác, các kỹ thuật trong lĩnh vực thuốc, hóa hữu cơ, hóa sinh, sinh học phân tử, dược phẩm và tương tự, nằm trong các kỹ thuật của lĩnh vực của sáng chế. Các kỹ thuật này giải thích đầy đủ ở các tài liệu đã biết.

Theo các phương án nhất định, dược chất, mà có thể ở dạng muối hoặc tiền thuốc, được dùng trong phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này mà được xác định theo khối lượng. Điều này đề cập đến khối lượng của hợp chất được nêu. Nếu ở dạng muối

hoặc tiền thuốc, thì khối lượng là tương đương phân tử của muối hoặc tiền thuốc tương ứng.

Lưu ý rằng, như được sử dụng trong bản mô tả và bộ yêu cầu bảo hộ đính kèm, dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi được chỉ ra là khác. Trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ sau đây, một số thuật ngữ sử dụng sẽ được định nghĩa như sau trừ khi có dụng ý là khác.

Trước khi mô tả các phương án khác nhau, các định nghĩa sau đây được đưa ra và nên được sử dụng trừ khi được chỉ ra là khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đơteri" hoặc "D" dùng để chỉ độ giàu đồng vị D so với H (hydro) là ít nhất 50%, ít nhất 75%, hoặc ít nhất 90%.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "phospho oxit" dùng để chỉ biến thể bất kỳ của các gốc hóa học mà chứa liên kết phospho-oxy (P-O hoặc P=O). Khi được sử dụng làm nhóm liên kết ở đây, phân tử được liên kết có thể liên kết oxy hoặc liên kết trực tiếp với nguyên tử phospho. Thuật ngữ này được dự tính để bao gồm, nhưng không giới hạn ở phosphat, trong đó phospho thường được liên kết với bốn oxy và phosphonat, trong đó phospho thường được liên kết với một cacbon và ba oxy. "Polyphosphat" thường dùng để chỉ phosphat được liên kết với nhau bởi ít nhất một liên kết phospho-oxy-phospho (P-O-P). "Polyphosphonat" dùng để chỉ polyphosphat mà chứa ít nhất một liên kết phospho-cacbon (C-P-O-P). Ngoài việc chứa liên kết phospho-oxy, phospho oxit có thể chứa liên kết phospho-thiol (P-S hoặc P=S) và/hoặc liên kết phospho-amin (P-N), lần lượt được gọilà phosphorothioat hoặc phosphoroamidat. Trong phospho oxit, nguyên tử oxy có thể tạo thành liên kết đôi hoặc đơn với phospho hoặc tổ hợp, và oxy có thể còn liên kết với nguyên tử khác như cacbon hoặc có thể tồn tại dưới dạng anion mà ngang bằng với cation, ví dụ, kim loại hoặc amin bậc bốn.

"Đối tượng" dùng để chỉ loài động vật bất kỳ, tốt hơn nếu là bệnh nhân con người, vật nuôi, hoặc vật nuôi trong nhà.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ngăn ngừa" và "ngăn chặn" bao gồm việc ngăn chặn sự tái phát, lây lan hoặc khởi phát. Người ta không dự tính rằng sáng chế bị giới hạn ở việc ngăn chặn hoàn toàn. Theo một số phương án, sự khởi phát bị trì hoãn, hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh được giảm xuống.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị" và "việc điều trị" không bị giới hạn ở trường hợp mà đối tượng (ví dụ, bệnh nhân) được chữa khỏi và bệnh

được diệt trừ. Đúng hơn là, các phương án theo sáng chế cũng dự tính bao gồm việc điều trị mà chỉ làm giảm triệu chứngvà/hoặc trì hoãn sự tiến triển bệnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "kết hợp với" khi được sử dụng để mô tả việc dùng với các cách thức điều trị bổ sung mà chất có thể được dùng trước, cùng lúc, hoặc sau khi điều trị bổ sung, hoặc tổ hợp của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "alkyl" có nghĩa là gốc hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh chẳng hạn như gốc chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. "Alkyl dài hơn" dùng để chỉ hydrocacbon bão hòa có 11 hoặc nhiều hơn nguyên tử cacbon. "C_6-C_{16}" dùng để chỉ alkyl chứa từ 6 đến 16 nguyên tử cacbon. Tương tự, "C_6-C_{22}" dùng để chỉ alkyl chứa từ 6 đến 22 nguyên tử cacbon. Các alkyl bão hòa mạch thẳng tiêu biểu bao gồm metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-septyl, n-octyl, n-nonyl và tương tự; trong khi các alkyl bão hòa mạch nhánh bao gồm isopropyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, isopentyl và tương tự.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkenyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon không bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa liên kết đôi. Trừ khi được chỉ ra là khác, C_2-C_{24} (ví dụ, C_2-C_{22}, C_2-C_{20}, C_2-C_{18}, C_2-C_{16}, C_2-C_{14}, C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6, hoặc C_2-C_4) alkenyl được dự tính. Nhóm alkenyl có thể chứa nhiều hơn một liên kết không bão hòa. Các ví dụ bao gồm ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-metylethenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-metyl-1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-metyl-2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-metyl-1-butenyl, 2-metyl-1-butenyl, 3-metyl-1-butenyl, 1-metyl-2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-metyl-3-butenyl, 2-metyl-3-butenyl, 3-metyl-3-butenyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 1,2-dimetyl-1-propenyl, 1,2-dimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-propenyl, 1-etyl-2-propenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-metyl-1-pentenyl, 2-metyl-1-pentenyl, 3-metyl-1-pentenyl, 4-metyl-1-pentenyl, 1-metyl-2-pentenyl, 2-metyl-2-pentenyl, 3-metyl-2-pentenyl, 4-metyl-2-pentenyl, 1-metyl-3-pentenyl, 2-metyl-3-pentenyl, 3-metyl-3-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-metyl-4-pentenyl, 2-metyl-4-pentenyl, 3-metyl-4-pentenyl, 4-metyl-4-pentenyl, 1,1-dimetyl-2-butenyl, 1,1-dimetyl-3-butenyl, 1,2-dimetyl-1-butenyl, 1,2-dimetyl-2-butenyl, 1,2-dimetyl-3-butenyl, 1,3-dimetyl-1-butenyl, 1,3-dimetyl-2-butenyl, 1,3-dimetyl-3-butenyl, 2,2-dimetyl-3-butenyl, 2,3-dimetyl-1-butenyl, 2,3-dimetyl-2-butenyl, 2,3-dimetyl-3-butenyl, 3,3-dimetyl-1-butenyl, 3,3-dimetyl-2-

butenyl, 1-etyl-1-butenyl, 1-etyl-2-butenyl, 1-etyl-3-butenyl, 2-etyl-1-butenyl, 2-etyl-2-butenyl, 2-etyl-3-butenyl, 1,1,2-trimetyl-2-propenyl, 1-etyl-1-metyl-2-propenyl, 1-etyl-2-metyl-1-propenyl, và 1-etyl-2-metyl-2-propenyl. Thuật ngữ "vinyl" dùng để chỉ nhóm có cấu trúc $-CH=CH_2$; 1-propenyl dùng để chỉ nhóm có cấu trúc $-CH=CH-CH_3$; và 2-propenyl dùng để chỉ nhóm có cấu trúc $-CH_2-CH=CH_2$. Cấu trúc bất đối xứng như $(Z^1Z^2)C=C(Z^3Z^4)$ được dự tính để bao gồm đồng phân *E* và *Z*. Điều này có thể được giả định trong công thức cấu trúc trong bản mô tả này trong đó alken bất đối xứng có mặt, hoặc nó có thể được chỉ ra rõ ràng bằng ký hiệu liên kết C=C.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkynyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa liên kết ba. Trừ khi được chỉ ra là khác, C_2-C_{24} (ví dụ, C_2-C_{24}, C_2-C_{20}, C_2-C_{18}, C_2-C_{16}, C_2-C_{14}, C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6, hoặc C_2-C_4) alkynyl được dự tính. Nhóm alkynyl có thể chứa nhiều hơn một liên kết không bão hòa. Ví dụ bao gồm C_2-C_6-alkynyl, như etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (hoặc propargyl), 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-metyl-2-propynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 3-metyl-1-butynyl, 1-metyl-2-butynyl, 1-metyl-3-butynyl, 2-metyl-3-butynyl, 1,1-dimetyl-2-propynyl, 1-etyl-2-propynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl, 3-metyl-1-pentynyl, 4-metyl-1-pentynyl, 1-metyl-2-pentynyl, 4-metyl-2-pentynyl, 1-metyl-3-pentynyl, 2-metyl-3-pentynyl, 1-metyl-4-pentynyl, 2-metyl-4-pentynyl, 3-metyl-4-pentynyl, 1,1-dimetyl-2-butynyl, 1,1-dimetyl-3-butynyl, 1,2-dimetyl-3-butynyl, 2,2-dimetyl-3-butynyl, 3,3-dimetyl-1-butynyl, 1-etyl-2-butynyl, 1-etyl-3-butynyl, 2-etyl-3-butynyl, và 1-etyl-1-metyl-2-propynyl.

Alkyl đơn vòng hoặc đa vòng không thơm được đề cập trong bản mô tả này là "vòng cacbon" hoặc nhóm "carboxyclyl". Vòng cacbon bão hòa tiêu biểu bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và tương tự; trong khi vòng cacbon không bão hòa bao gồm xyclopentenyl và xyclohexenyl, và tương tự.

"Dị vòng cacbon" hoặc nhóm "heterocarboxyclyl" là vòng cacbon mà chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy và lưu huỳnh mà có thể là đơn vòng hoặc đa vòng bão hòa hoặc không bão hòa (nhưng không phải là thơm), và trong đó nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa, và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được bậc bốn hóa. Dị vòng cacbon bao gồm morpholinyl, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl,

oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydroprimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, và tương tự.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ nhóm chứa vòng đồng vòng (tức là, hydrocacbon) một vòng, hai vòng hoặc ba vòng thơm tốt hơn là có từ 6 đến 12 cạnh như phenyl, naphtyl và biphenyl. Phenyl là nhóm aryl được ưu tiên. Thuật ngữ "aryl được thế" dùng để chỉ nhóm aryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm, tốt hơn là được chọn từ alkyl, alkyl được thế, alkenyl (được thế tùy ý), aryl (được thế tùy ý), heteroxyclo (được thế tùy ý), halo, hydroxy, alkoxy (được thế tùy ý), aryloxy (được thế tùy ý), alkanoyl (được thế tùy ý), aroyl, (được thế tùy ý), alkyleste (được thế tùy ý), aryleste (được thế tùy ý), xyano, nitro, amino, amino được thế, amido, lactam, ure, uretan, sulfonyl, và, tương tự, trong đó tùy ý một hoặc nhiều cặp nhóm thế cùng với nguyên tử mà nó liên kết với tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroaryl" hoặc "dị vòng thơm" dùng để chỉ dị vòng cacbon thơm có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, và chứa ít nhất 1 nguyên tử cacbon, bao gồm cả hệ vòng một vòng và đa vòng. Hệ vòng đa vòng có thể, nhưng không yêu cầu phải, chứa một hoặc nhiều vòng không thơm, miễn là một trong số các vòng là thơm. Heteroaryl tiêu biểu là furyl, benzofuranyl, thiophenyl, benzothiophenyl, pyrrolyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, pyridyl, quinolinyl, isoquinolinyl, oxazolyl, isooxazolyl, benzoxazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, và quinazolinyl. Việc sử dụng thuật ngữ "heteroaryl" được dự tính bao gồm dẫn xuất được N-alkyl hóa như nhóm thế 1-metylimidazol- 5-yl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "dị vòng" hoặc "heteroxyclyl" dùng để chỉ hệ vòng một vòng và đa vòng có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, và chứa ít nhất 1 nguyên tử cacbon. Hệ vòng một vòng và đa vòng có thể là thơm, không thơm hoặc hỗn hợp của vòng thơm và không thơm. Dị vòng bao gồm dị vòng cacbon, heteroaryl, và tương tự.

"Alkylthio" dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định ở trên với số lượng chỉ định nguyên tử cacbon được gắn vào thông qua cầu lưu huỳnh. Ví dụ về alkylthio là metylthio, (tức là, -S-CH_3).

"Alkoxy" dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định ở trên với số lượng chỉ định nguyên tử cacbon được gắn vào thông qua cầu oxy. Ví dụ về alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, s-butoxy, t-butoxy, n- pentoxy, và s-pentoxy. Nhóm alkoxy được ưu tiên là metoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, s-butoxy, t-butoxy.

"Alkylamino" dùng chỉ nhóm alkyl như được xác định ở trên với số lượng chỉ định nguyên tử cacbon được gắn vào thông qua cầu amino. Ví dụ về alkylamino là metylamino, (tức là, -NH-CH_3).

"Alkanoyl" dùng để chỉ alkyl như được xác định ở trên với số lượng chỉ định nguyên tử cacbon được gắn vào thông qua cầu carbonyl (tức là, -(C=O)alkyl).

"Alkylsulfonyl" dùng để chỉ alkyl như được xác định ở trên với số lượng chỉ định nguyên tử cacbon được gắn vào thông qua cầu sulfonyl (tức là, -S(=O)$_2$alkyl) như mesyl và tương tự, và "Arylsulfonyl" dùng để chỉ aryl được gắn vào thông qua cầu sulfonyl (tức là, - S(=O)$_2$aryl).

"Alkylsulfamoyl" dùng để chỉ alkyl như được xác định ở trên với số lượng chỉ định nguyên tử cacbon được gắn vào thông qua cầu sulfamoyl (tức là, -NHS(=O)$_2$alkyl), và "Arylsulfamoyl" dùng để chỉ alkyl được gắn vào thông qua cầu sulfamoyl (tức là, -NHS(=O)$_2$aryl).

"Alkylsulfinyl" dùng để chỉ alkyl như được xác định ở trên với số lượng chỉ định nguyên tử cacbon được gắn vào thông qua cầu sulfinyl (tức là -S(=O)alkyl).

Thuật ngữ "xycloalkyl" và "xycloalkenyl" dùng để chỉ nhóm vòng một, hai, hoặc ba đồng vòng có từ 3 đến 15 nguyên tử cacbon mà, tương ứng với,bão hòahoàn toàn và không bão hòa một phần. Thuật ngữ "xycloalkenyl" bao gồm hệ vòng hai và ba vòng mà không phải là vòng thơm toàn bộ, nhưng chứa các phần thơm (ví dụ, floren, tetrahydronapthalen, dihydroindcn, và tương tự). Các vòng của nhóm xycloalkyl đa vòng có thể được dung hợp, tạo cầu và/hoặc liên kết thông qua một hoặc nhiều liên kết spiro. Thuật ngữ "xycloalkyl được thế" và "xycloalkenyl được thế" lần lượt dùng để chỉ nhóm xycloalkyl và xycloalkenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm, tốt hơn là được chọn từ aryl, aryl được thế, heteroxyclo, heteroxyclo được thế, cacboxyclo, cacboxyclo được thế, halo, hydroxy, alkoxy (được thế tùy ý), aryloxy (được thế tùy ý), alkyleste (được thế tùy ý), aryleste (được thế tùy ý), alkanoyl (được thế tùy ý), aryol (được thế

tùy ý), xyano, nitro, amino, amino được thế, amido, lactam, ure, uretan, sulfonyl, và tương tự.

Thuật ngữ "halogen" và "halo" dùng để chỉ flo, clo, brom, và iốt.

Thuật ngữ "được thế" dùng để chỉ phân tử trong đó ít nhất một nguyên tử hydro được thế bằng nhóm thế. Khi được thế, một hoặc nhiều nhóm trong số các nhóm là "nhóm thế." Phân tử có thể được thế nhiều lần. Trong trường nhóm thế oxo ("=O"), thì hai nguyên tử hydro được thay thế. Nhóm thế ví dụ trong ngữ cảnh này có thể bao gồm halogen, hydroxy, alkyl, alkoxy, nitro, xyano, oxo, carboxyclyl, cacboxycloalkyl, heterocarboxyclyl, heterocacboxycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -NRaRb, -NRaC(=O)Rb, -NRaC(=O)NRaNRb, -NRaC(=O)ORb, - $NRaSO_2Rb$, -C(=O)Ra, -C(=O)ORa, -C(=O)NRaRb, -OC(=O)NRaRb, -ORa, -SRa, -SORa, - $S(=O)_2Ra$, $-OS(=O)_2Ra$ và $-S(=O)_2ORa$. Ra và Rb trong phạm vi này có thể là giống hoặc khác nhau và độc lập là hydro, halogen hydroxyl, alkyl, alkoxy, alkyl, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxyclyl, cacboxycloalkyl, heterocarboxyclyl, heterocacboxycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl.

Thuật ngữ "được thế tùy ý," như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là việc thế với nhóm bổ sung là tùy ý và do đó có thể có trường hợp có nguyên tử được chỉ định không được thế. Do đó, bằng cách sử dụng thuật ngữ "được thế tùy ý" sáng chế bao gồm các ví dụ trong đó nhóm được thế và các ví dụ trong đó nó không được thế.

Ví dụ về tiền thuốc mà có thể được sử dụng để cải thiện độ sinh khả dụng bao gồm este, este được thế tùy ý, este mạch nhánh, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat, carbonat được thế tùy ý, carbamat, carbamat được thế tùy ý, thioeste, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl, sulfenyl được thế tùy ý, imidat, imidat được thế tùy ý, hydrazonat, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl, oximyl được thế tùy ý, imidinyl, imidinyl được thế tùy ý, imidyl, imidyl

được thế tùy ý, aminal, aminal được thế tùy ý, hemiaminal, hemiaminal được thế tùy ý, axetal, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "muối" dùng để chỉ dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế trong đó hợp chất mẹ được biến đổi cách tạo thành muối axit hoặc bazơ của nó. Các ví dụ về muối bao gồm, như không giới hạn ở đó, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của các gốc bazơ như amin, alkylamin hoặc dialkylamin; muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như axit carboxylic; và các muối tương tự. Theo các phương án cụ thể, muối là muối dược dụng không độc thông thường bao gồm muối amoni bậc bốn của hợp chất mẹ được tạo thành, và axit vô cơ hoặc axit hữu cơ không độc. Muối được ưu tiên bao gồm các muối có nguồn gốc từ axit vô cơ như axit clohydric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, nitric và các muối tương tự; và các muối được điều chế từ các axit hữu cơ như axetic, propionic, sucxinic, glycolic, stearic, lactic, malic, tartaric, xitric, ascorbic, pamoic, maleic, hydroxymaleic, phenylacetic, glutamic, benzoic, salicylic, sulfanilic, 2-axetoxybenzoic, fumaric, toluenesulfonic, metanesulfonic, etan disulfonic, oxalic, isethionic, và các muối tương tự.

Thuật ngữ "tiền thuốc" dùng để chỉ chất mà được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính sinh học in vivo. Tiền thuốc thường hữu dụng, trong một số trường hợp, chúng có thể dễ dùng hơn hợp chất mẹ. Ví dụ, chúng có thể là sinh khả dụng bằng cách dùng theo đường miệng trong khi hợp chất mẹ thì không. Tiền thuốc có thể còn cải thiện độ tan trong dược phẩm so với thuốc mẹ. Tiền thuốc có thể được chuyển hóa thành thuốc mẹ bằng nhiều cơ chế khác nhau, bao gồm quá trình enzym và thủy phân chuyển hóa.

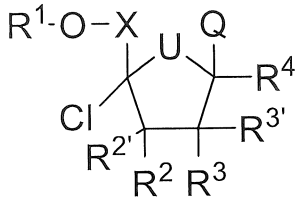
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dẫn xuất" dùng để chỉ hợp chất tương tự về mặt cấu trúc mà giữ lại thuộc tính chức năng của chất tương tự được nhận biết. Dẫn xuất có thể tương tự về mặt cấu trúc bởi vì nó thiếu một hoặc nhiều nguyên tử, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, muối, ở trạng thái hydrat hóa/oxy hóa, ví dụ, thế liên kết đơn hoặc đôi, thế nhóm hydroxyl cho xeton, hoặc bởi vì một hoặc

nhiều nguyên tử trong phân tử được chuyển mạch, như, nhưng không giới hạn ở, thay thế nguyên tử oxy với nguyên tử lưu huỳnh hoặc nitơ hoặc thay thế nhóm amino với nhóm hydroxyl hoặc ngược lại. Việc thay thế cacbon với nitơ trong vòng thơm là dẫn dẫn xuất được dự tính. Dẫn xuất có thể là tiền thuốc. Các dẫn xuất có thể được điều chế bằng cách thay đổi bất kỳ các phương pháp tổng hợp hoặc điều chỉnh thích hợp đã được nêu trong các tài liệu hóa học hoặc trong sách giáo khoa hóa học tổng hợp hoặc hữu cơ, như các phương pháp được nêu trong March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, 6th Edition (2007) Michael B. Smith or Domino Reactions in Organic Synthesis, Wiley (2006) Lutz F. Tietze hereby incorporated by reference.

Hợp chất

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến nucleosit được liên hợp với gốc phospho hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I,



Công thức I

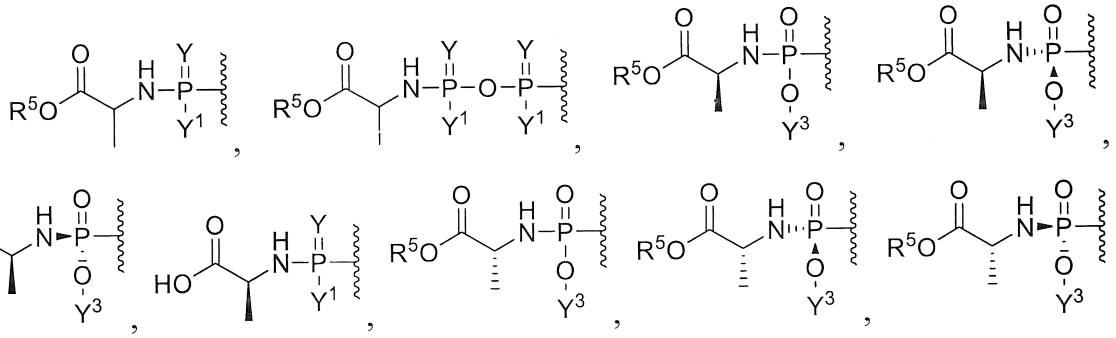
hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

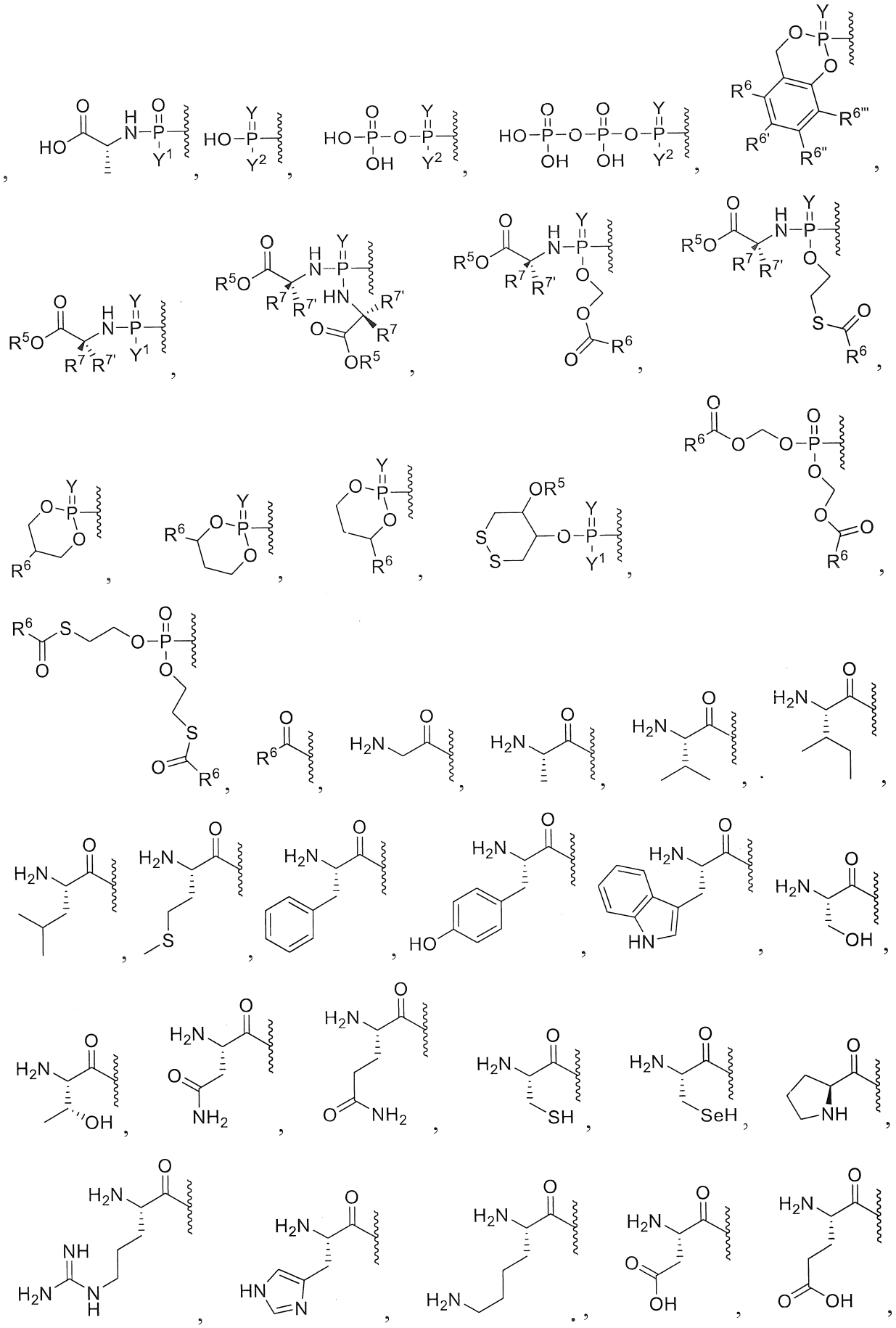
X là CH_2, CHMe, CMc_2, CHF, CF_2, hoặc CD_2;

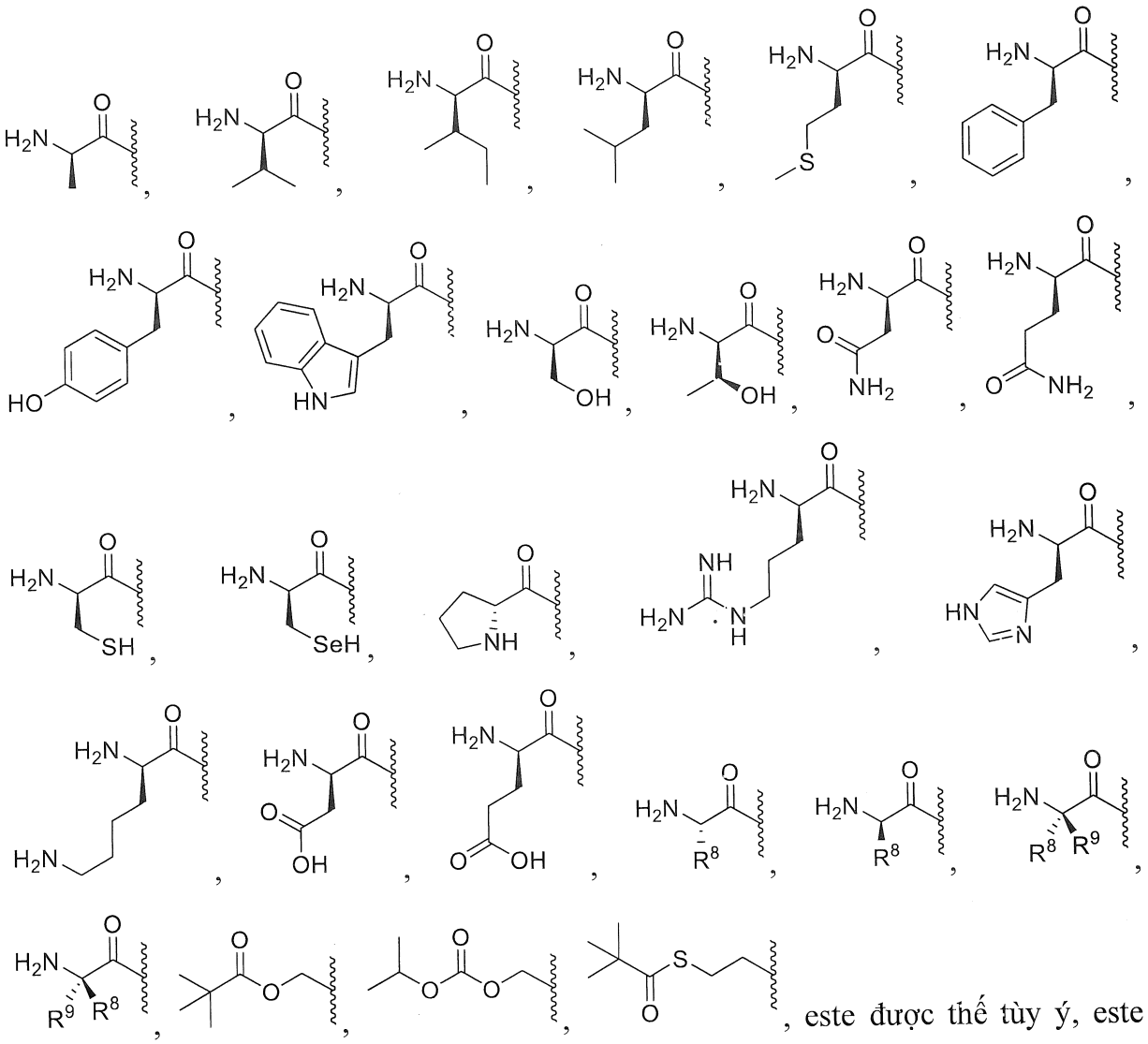
U là O, S, NH, NR_7, CH_2, CHF, CF_2, CCH_2, hoặc CCF_2;

Q là nucleobazơ tự nhiên hoặc phi tự nhiên;

R^1 được chọn từ H,







, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế

tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^4 là hydro hoặc đoteri;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl,

heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, lipit là rượu béo, amin béo, hoặc thiol béo có nguồn gốc từ axit béo thiết yếu và/hoặc không thiết yếu.

Theo các phương án nhất định, lipit là rượu béo không bão hòa, đa không bão hòa, omega không bão hòa, hoặc omega đa không bão hòa, amin béo, hoặc thiol béo có nguồn gốc từ axit béo thiết yếu và/hoặc không thiết yếu.

Theo các phương án nhất định, lipit là rượu béo, amin béo, hoặc thiol béo có nguồn gốc từ axit béo thiết yếu và không thiết yếu mà có một hoặc nhiều đơn vị cacbon của nó được thế bằng oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh.

Theo các phương án nhất định, lipit là rượu béo không bão hòa, đa không bão hòa, omega không bão hòa, hoặc omega đa không bão hòa, amin béo, hoặc thiol béo có nguồn gốc từ axit béo thiết yếu và/hoặc không thiết yếu mà có một hoặc nhiều đơn vị cacbon của nó được thế bằng oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh.

Theo các phương án nhất định, lipit là rượu béo, amin béo, hoặc thiol béo có nguồn gốc từ axit béo thiết yếu và/hoặc không thiết yếu mà được thế tùy ý.

Theo các phương án nhất định, lipit là rượu béo không bão hòa, đa không bão hòa, omega không bão hòa, hoặc omega đa không bão hòa, amin béo, hoặc thiol béo có nguồn gốc từ axit béo thiết yếu và/hoặc không thiết yếu mà được thế tùy ý.

Theo các phương án nhất định, lipit là rượu béo, amin béo, hoặc thiol béo có nguồn gốc từ axit béo thiết yếu và/hoặc không thiết yếu mà có một hoặc nhiều đơn vị cacbon của nó được thế bằng oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh mà được thế tùy ý.

Theo các phương án nhất định, lipit là rượu béo không bão hòa, đa không bão hòa, omega không bão hòa, hoặc omega đa không bão hòa, amin béo, hoặc thiol béo có nguồn gốc từ axit béo thiết yếu và/hoặc không thiết yếu mà có một hoặc nhiều đơn vị cacbon của nó được thế bằng oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh mà cũng được thế tùy ý.

Theo các phương án nhất định, lipit là hexadecyloxypropyl.

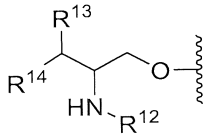
Theo các phương án nhất định, lipit là 2-aminohexadecyloxypropyl.

Theo các phương án nhất định, lipit là 2-aminoarachidyl.

Theo các phương án nhất định, lipit là 2-benzyloxyhexadecyloxypropyl.

Theo các phương án nhất định, lipit là lauryl, myristyl, palmityl, stearyl, arachidyl, behenyl, hoặc lignoceryl.

Theo các phương án nhất định, lipit là sphingolipit có công thức:

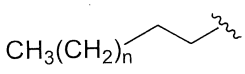
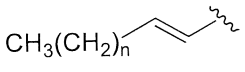
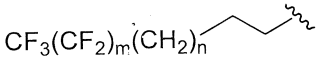


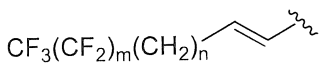
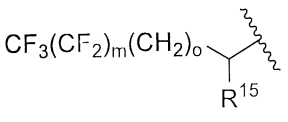
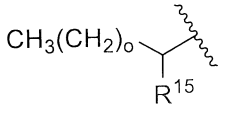
trong đó,

R^{12} của sphingolipit là hydro, alkyl, $C(=O)R^{16}$, $C(=O)OR^{16}$, hoặc $C(=O)NHR^{16}$;

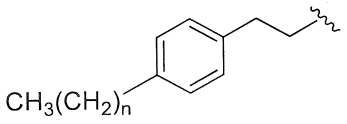
R^{13} của sphingolipit là hydro, flo, OR^{16}, $OC(=O)R^{16}$, $OC(=O)OR^{16}$, hoặc $OC(=O)NHR^{16}$;

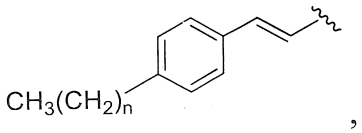
R^{14} của sphingolipit là chuỗi alkyl bão hòa hoặc không bão hòa có lớn hơn 6 và nhỏ hơn 22 cacbon được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogen hoặc hydroxy hoặc cấu trúc có công thức sau:

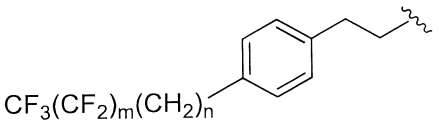
 ,  , 

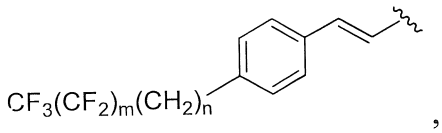
 ,  , và  ;

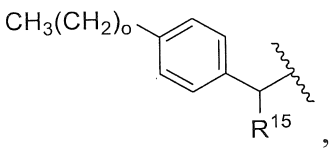
trong đó n là 8 đến 14 hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 8 đến nhỏ hơn hoặc bằng 14, o là 9 đến 15 hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 9 đến nhỏ hơn hoặc bằng 15, tổng số của m và n là 8 đến 14 hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 8 đến nhỏ hơn hoặc bằng 14, tổng số của m và o là 9 đến 15 hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 9 đến nhỏ hơn hoặc bằng 15; hoặc

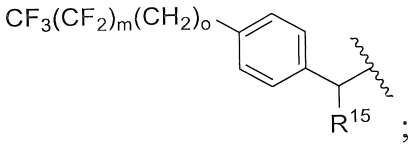


,


,


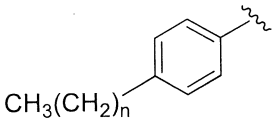
,


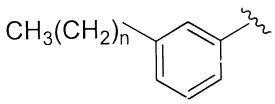
,


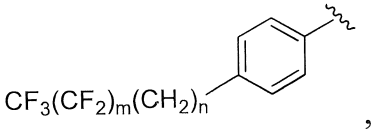
,


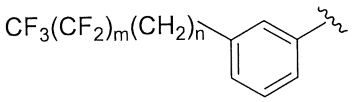
;

trong đó n là 4 đến 10 hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 4 đến nhỏ hơn hoặc bằng 10, o là 5 đến 11 hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 5 đến nhỏ hơn hoặc bằng 11, tổng số của m và n là 4 đến 10 hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 4 đến nhỏ hơn hoặc bằng 10, và tổng số của m và o là 5 đến 11 hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 5 đến nhỏ hơn hoặc bằng 11; hoặc



,


,


,


trong đó n là 6 đến 12 hoặc n là nhỏ hơn hoặc bằng 6 đến nhỏ hơn hoặc bằng 12, tổng số của m và n là 6 đến 12 hoặc n là nhỏ hơn hoặc bằng 6 đến nhỏ hơn hoặc bằng 12;

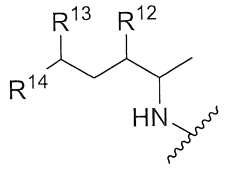
R^{15} của sphingolipit là OR^{16}, $OC(=O)R^{16}$, $OC(=O)OR^{16}$, hoặc $OC(=O)NHR^{16}$;

R^{16} của sphingolipit là hydro, xyano, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, hoặc lipit; trong đó R^{16} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{17}, giống hoặc khác nhau; và

R^{17} của sphingolipit là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl.

Theo các phương án nhất định, R^{12} của sphingolipit là H, metyl, etyl, propyl, n-butyl, isopropyl, 2-butyl, 1-etylpropyl,1-propylbutyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, benzyl, hoặc phenyl.

Theo các phương án nhất định, sphingolipit là sphingolipit có công thức:

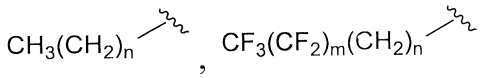


trong đó,

R^{12} của sphingolipit là hydro, hydroxy, flo, OR^{16}, $OC(=O)R^{16}$, $OC(=O)OR^{16}$, hoặc $OC(=O)NHR^{16}$;

R^{13} của sphingolipit là hydro, hydroxy, flo, OR^{16}, $OC(=O)R^{16}$, $OC(=O)OR^{16}$, hoặc $OC(=O)NHR^{16}$;

R^{14} của sphingolipit là chuỗi alkyl bão hòa hoặc không bão hòa có lớn hơn 6 và nhỏ hơn 22 cacbon được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogen hoặc cấu trúc có công thức sau:



trong đó n là 8 đến 14 hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 8 đến nhỏ hơn hoặc bằng 14, tổng số của m và n là 8 đến 14 hoặc nhỏ hơn hoặc bằng 8 đến nhỏ hơn hoặc bằng 14;

R^{16} của sphingolipit là hydro, xyano, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino,

xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, hoặc lipit; trong đó R^{16} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{17}, giống hoặc khác nhau; và

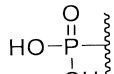
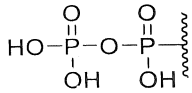
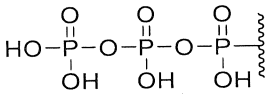
R^{17} của sphingolipit là đotcri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, esteyl, formyl, cacboxy, carbamoyl, amido, hoặc axyl.

Theo các phương án nhất định, R^{16} của sphingolipit là H, metyl, etyl, propyl, n-butyl, isopropyl, 2-butyl, 1-etylpropyl,1-propylbutyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc benzyl.

Sphingolipit thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sphingosin, ceramit, hoặc sphingomyelin, hoặc 2-aminoalkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế.

Sphingolipit thích hợp khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 2-aminooctadecan-3,5-diol; (2S,3S,5S)-2-aminooctadecan-3,5-diol; (2S,3R,5S)-2-aminooctadecan-3,5-diol; 2-(metylamino)octadecan-3,5-diol; (2S,3R,5S)-2-(metylamino)octadecan-3,5-diol; 2-(dimetylamino)octadecan-3,5-diol; (2R,3S,5S)-2-(dimetylamino)octadecan-3,5-diol; 1-(pyrrolidin-2-yl)hexadecan-1,3-diol; (1S,3S)-1-((S)-pyrrolidin-2-yl)hexadecan-1,3-diol; 2-amino-11,11-diflooctadecan-3,5-diol; (2S,3S,5S)-2-amino-11,11-diflooctadecan-3,5-diol; 11,11-diflo-2-(metylamino)octadecan-3,5-diol; (2S,3S,5S)-11,11-diflo-2-(metylamino)octadecan-3,5-diol; N-((2S,3S,5S)-3,5-dihydroxyoctadecan-2-yl)axetamit; N-((2S,3S,5S)-3,5-dihydroxyoctadecan-2-yl)palmitamit;1-(1-aminoxyclopropyl)hexadecan-1,3-diol; (1S,3R)-1-(1-aminoxyclopropyl)hexadecan-1,3-diol; (1S,3S)-1-(1-aminoxyclopropyl)hexadecan-1,3-diol; 2-amino-2-metyloctadecan-3,5-diol; (3S,5S)-2-amino-2-metyloctadecan-3,5-diol; (3S,5R)-2-amino-2-metyloctadecan-3,5-diol; (3S,5S)-2-metyl-2-(metylamino)octadecan-3,5-diol; 2-amino-5-hydroxy-2-metyloctadecan-3-one; (Z)-2-amino-5-hydroxy-2-metyloctadecan-3-one oxime;

(2S,3R,5R)-2-amino-6,6-diflooctadecan-3,5-diol; (2S,3S,5R)-2-amino-6,6-diflooctadecan-3,5-diol; (2S,3S,5S)-2-amino-6,6-diflooctadecan-3,5-diol; (2S,3R,5S)-2-amino-6,6-diflooctadecan-3,5-diol; và (2S,3S,5S)-2-amino-18,18,18-triflooctadecan-3,5-diol, mà có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế.

Theo phương án ví dụ về Công thức I, R^1 là hydro,  ,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức I, X là CH_2.

Theo phương án ví dụ về Công thức I, U là O.

Theo phương án ví dụ về Công thức I, Q là uraxil, cytosin, adenin, và guanin.

Theo phương án ví dụ về Công thức I, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức I, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức I, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

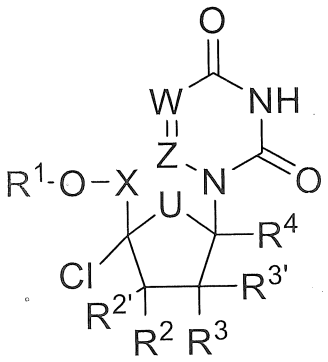
Theo phương án ví dụ về Công thức I, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức I, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl,

isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức I, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức II,



Công thức II

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

X là CH_2, CHMe, CMe_2, CHF, CF_2, hoặc CD_2;

U là O, S, NH, NR_7, CH_2, CHF, CF_2, CCH_2, hoặc CCF_2;

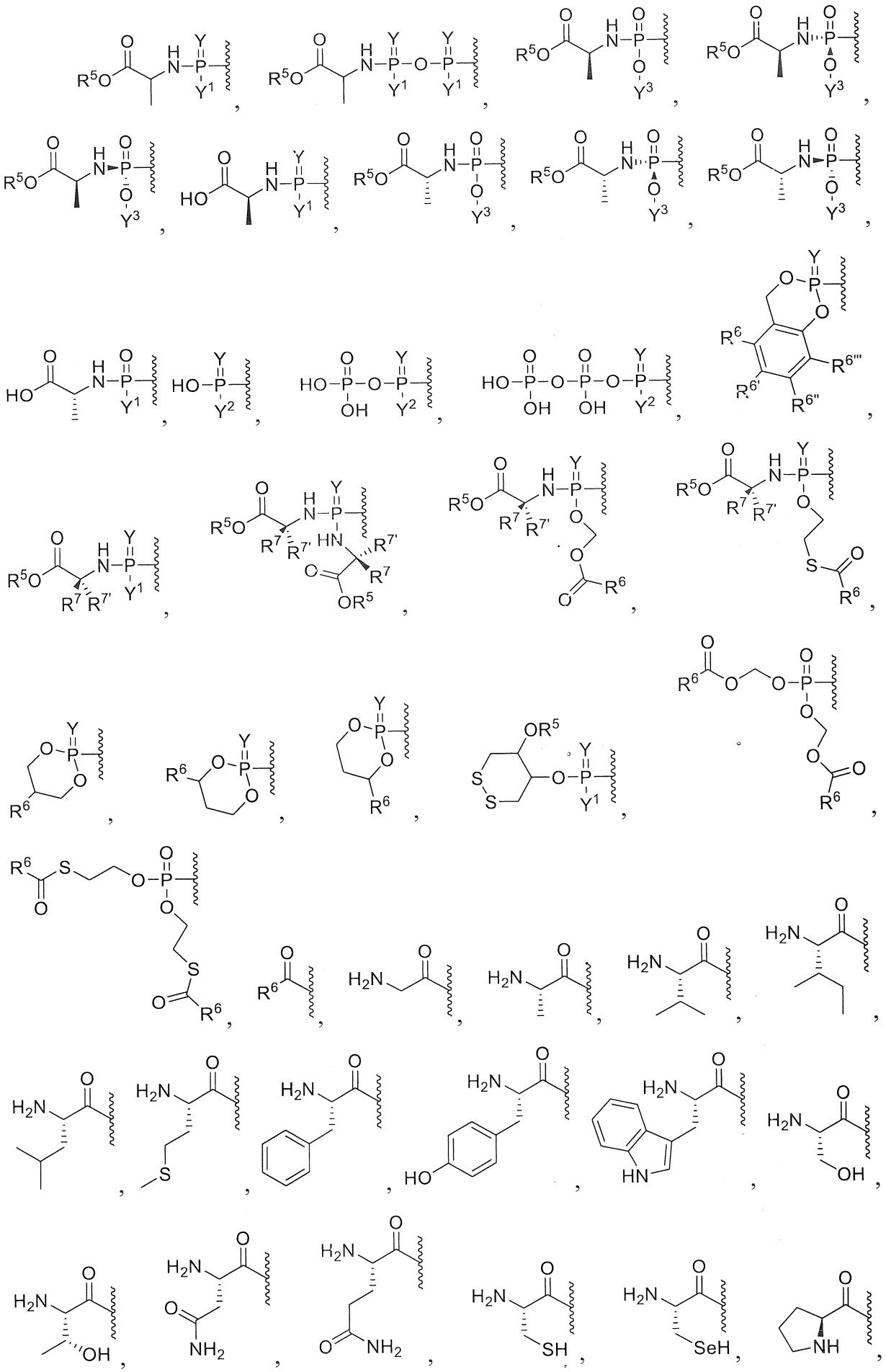
W là N hoặc CR';

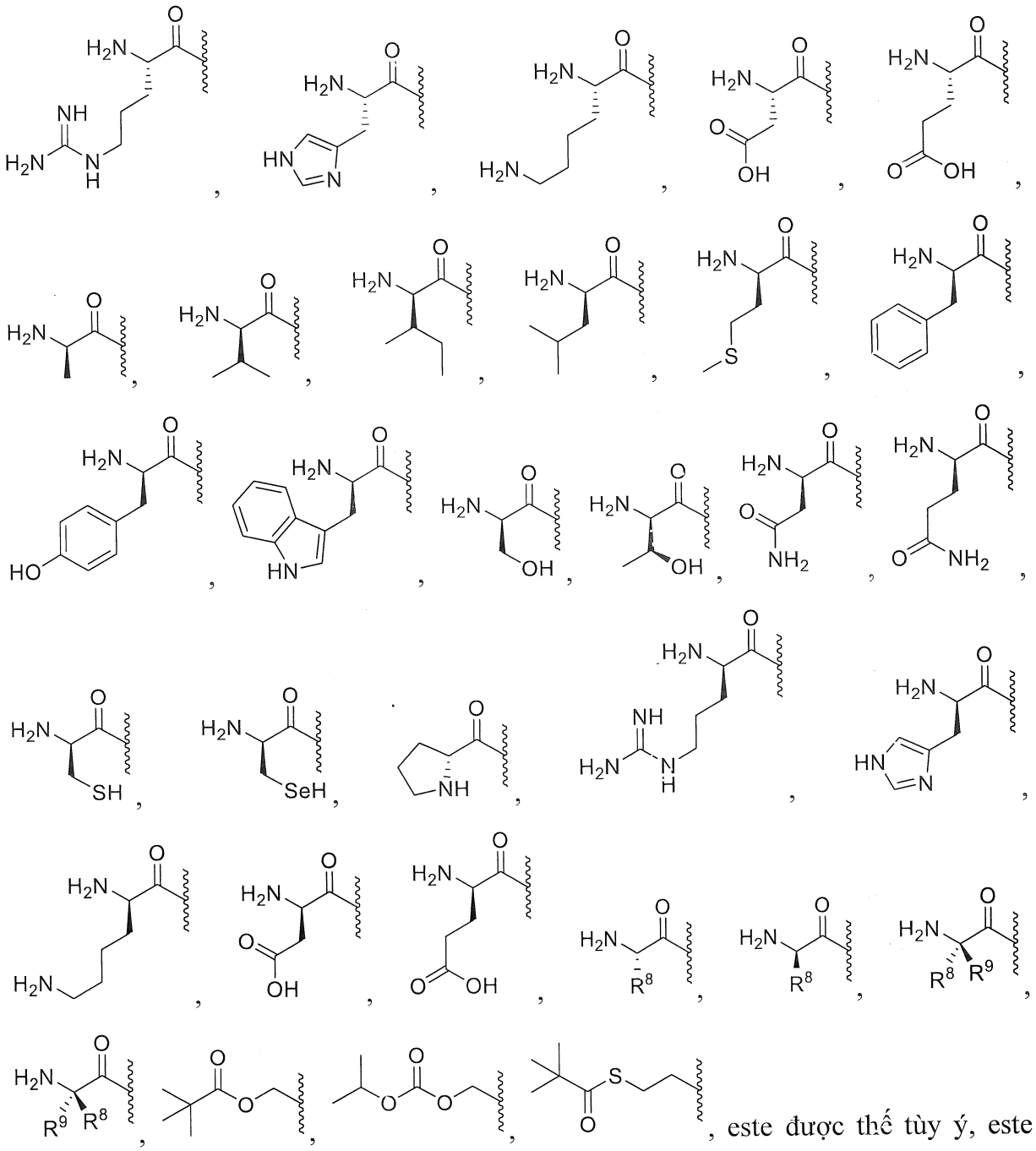
Z là N hoặc CR";

R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ H,





, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal

được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^4 là hydro hoặc đoteri;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl,

sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

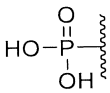
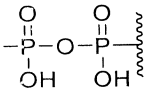
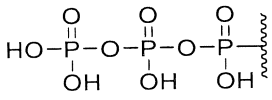
R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức II, R^1 là hydro,  ,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức II, X là CH_2.

Theo phương án ví dụ về Công thức II, U là O.

Theo phương án ví dụ về Công thức II, W là CR'.

Theo phương án ví dụ về Công thức II, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức II, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức II, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức II, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức II, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức II, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

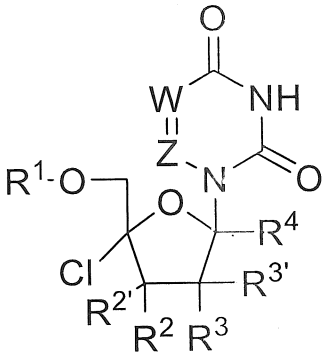
Theo phương án ví dụ về Công thức II, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức II, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

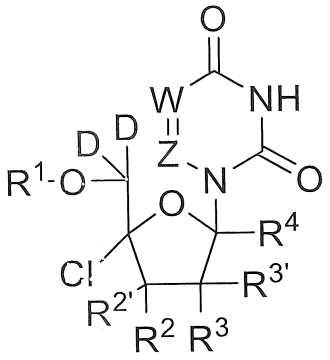
Theo phương án ví dụ về Công thức II, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl,

isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức III,



Công thức IIIa



Công thức IIIb

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

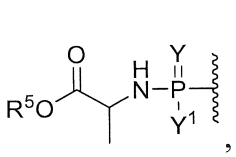
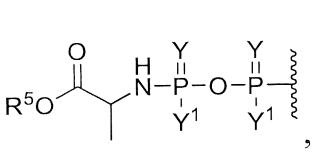
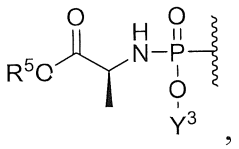
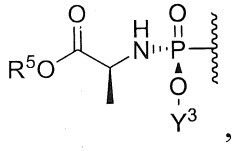
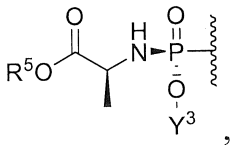
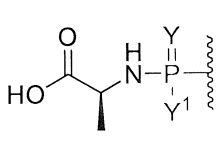
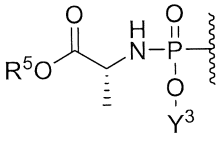
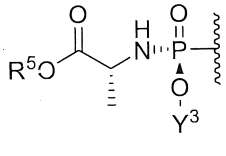
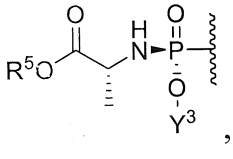
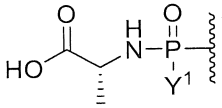
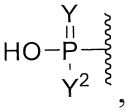
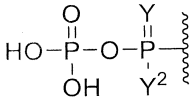
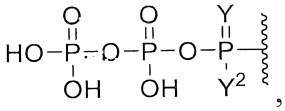
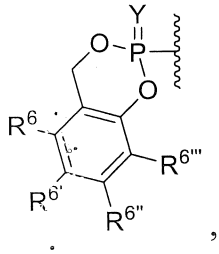
W là N hoặc CR';

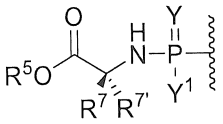
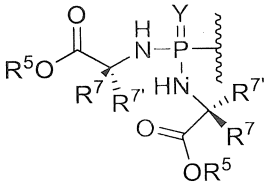
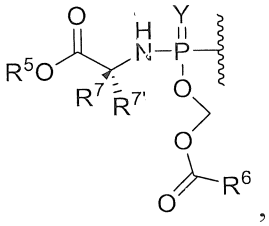
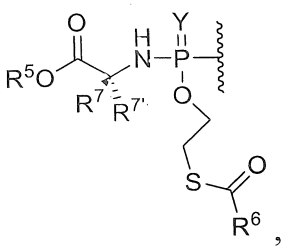
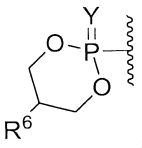
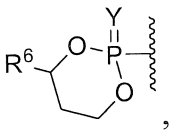
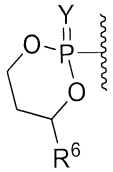
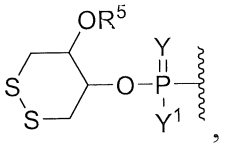
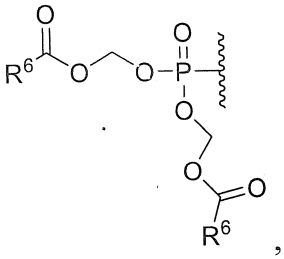
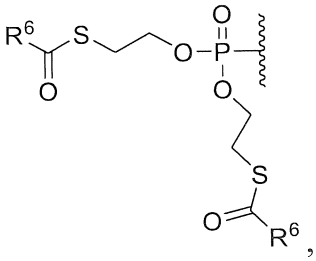
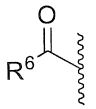
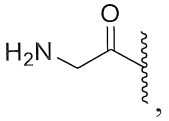
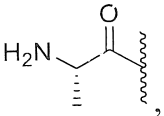
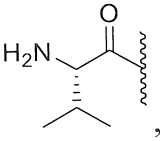
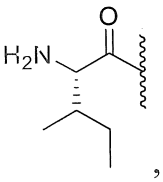
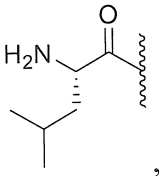
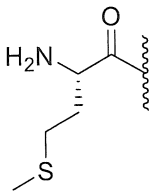
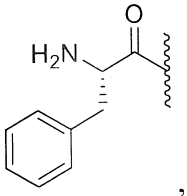
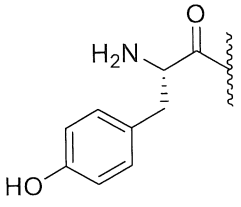
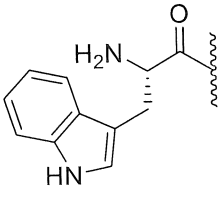
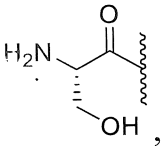
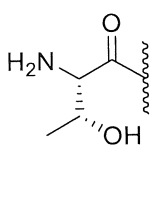
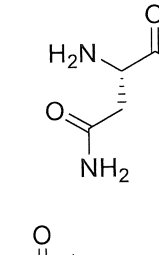
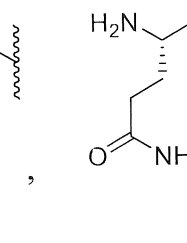
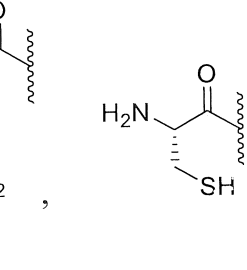
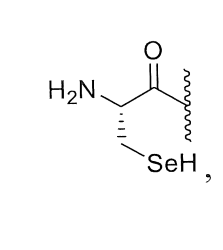
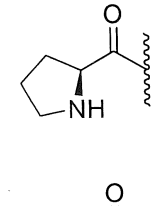
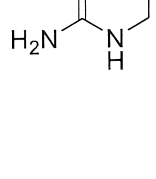
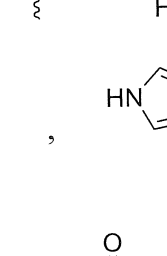
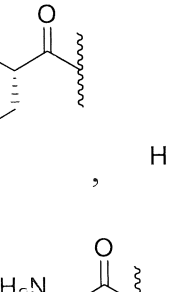
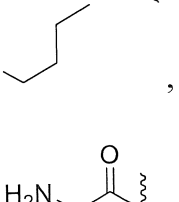
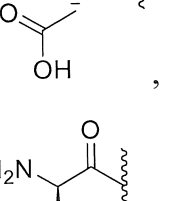
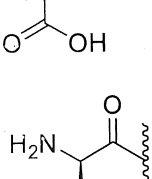
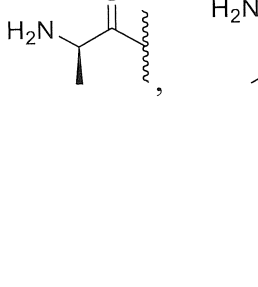
Z là N hoặc CR";

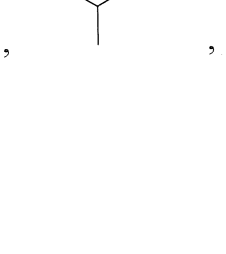
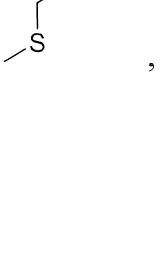
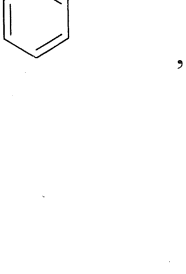
R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, aikynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, aikynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ H,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

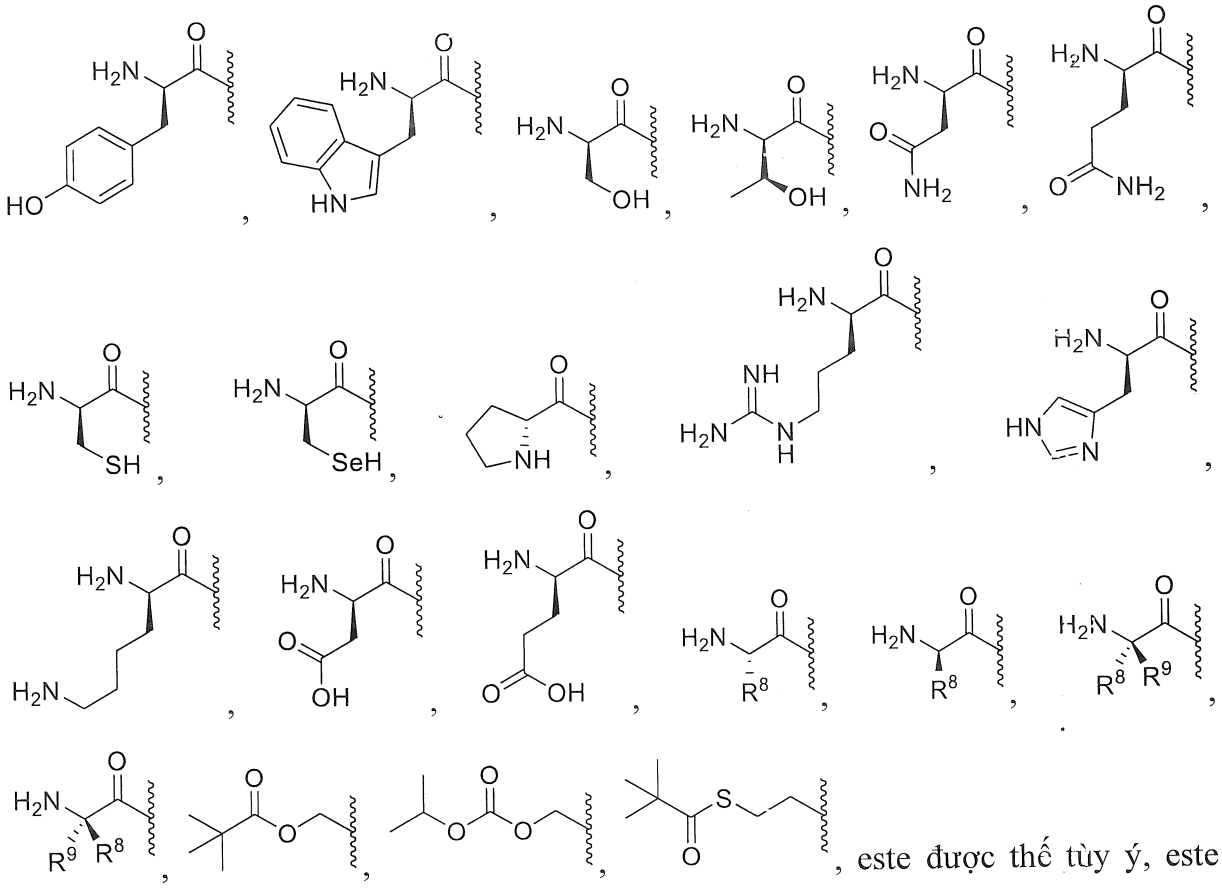
,

,

,

,

,



, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^4 là hydro hoặc đoteri;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio,

heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

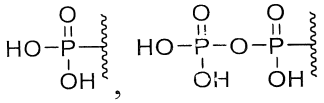
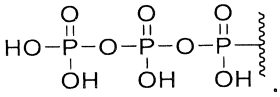
R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino,

cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức III, R^1 là hydro,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức III, W là CR'.

Theo phương án ví dụ về Công thức III, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức III, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức III, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức III, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức III, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl,

isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

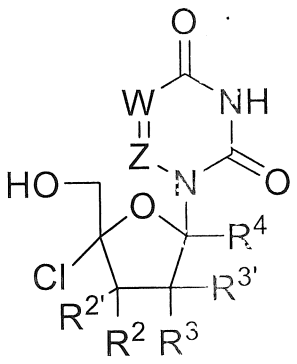
Theo phương án ví dụ về Công thức III, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức III, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

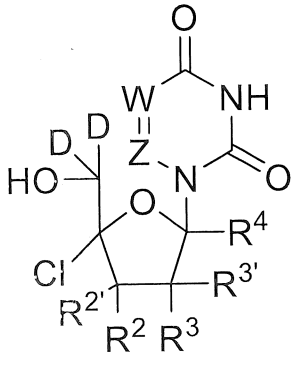
Theo phương án ví dụ về Công thức III, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức III, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IV,



Công thức IVa



Công thức IVb

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

W là N hoặc CR';

Z là N hoặc CR";

R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^4 là hydro hoặc đoteri;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino,

xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức IV, W là CR'.

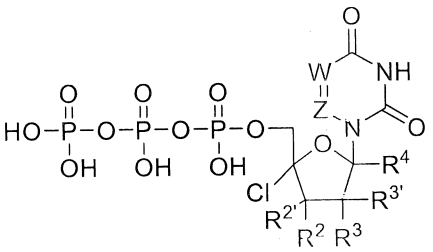
Theo phương án ví dụ về Công thức IV, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức IV, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

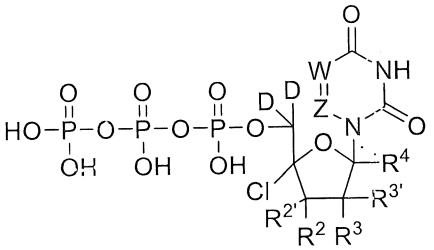
Theo phương án ví dụ về Công thức IV, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức IV, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức V,



Công thức Va



Công thức Vb

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

W là N hoặc CR';

Z là N hoặc CR";

R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl,

heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^4 là hydro hoặc đoteri;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức V, W là CR'.

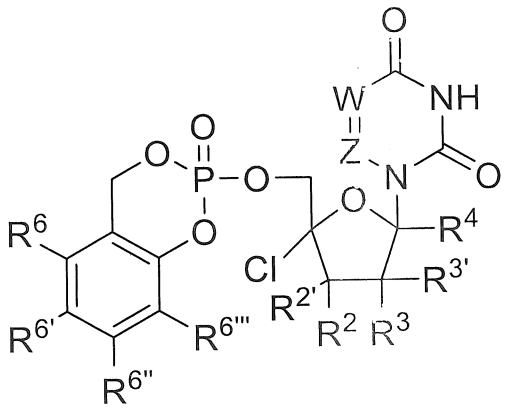
Theo phương án ví dụ về Công thức V, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức V, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

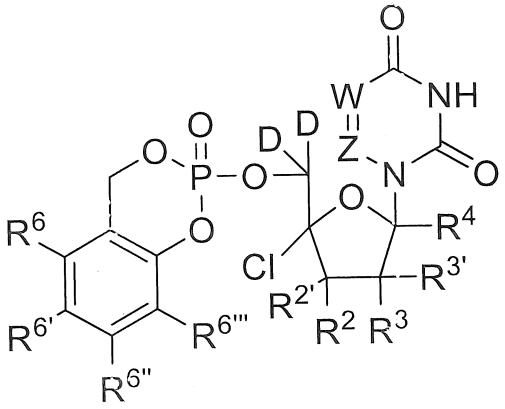
Theo phương án ví dụ về Công thức V, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức V, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức VI,



Công thức VIa



Công thức VIb

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

W là N hoặc CR';

Z là N hoặc CR";

R' là hydro, đơteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là hydro, đơteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^4 là hydro hoặc đoteri;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl; hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, W là CR'.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ đều là hydro.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, R^6, $R^{6'}$, và $R^{6''}$ là hydro và $R^{6'''}$ là metyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, R^6, $R^{6'}$, và $R^{6''}$ là hydro và $R^{6'''}$ là metoxy.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, R^6, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ là hydro và $R^{6'}$ là metyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, R^6, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ là hydro và $R^{6'}$ là metoxy.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, R^6, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ là hydro và $R^{6'}$ là flo.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, R^6, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ là hydro và $R^{6'}$ I tert-butyl.

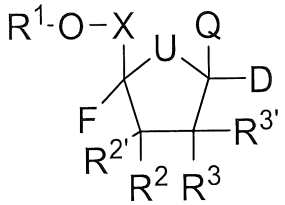
Theo phương án ví dụ về Công thức VI, R^6, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ là hydro và $R^{6'}$ là clo.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, R^6 và $R^{6''}$ là hydro và $R^{6'}$ và $R^{6'''}$ là metyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ là hydro và R^6 là flo.

Theo phương án ví dụ về Công thức VI, $R^{6''}$ là hydro, $R^{6'}$ và $R^{6'''}$ là tert-butyl, và R^6 là flo.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức VII,



Công thức VII

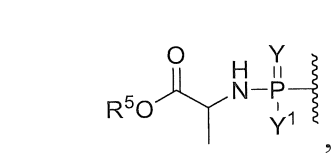
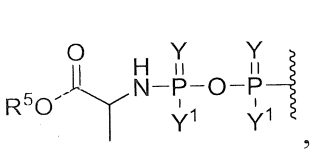
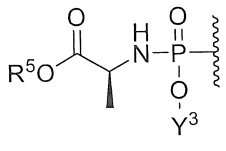
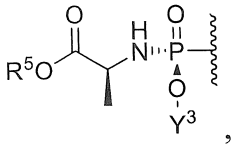
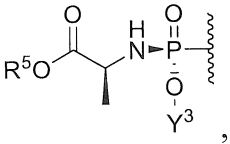
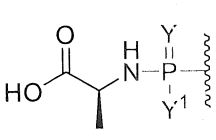
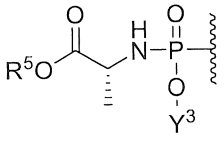
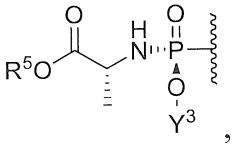
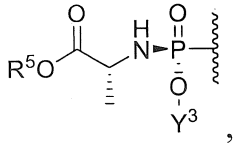
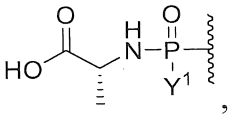
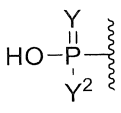
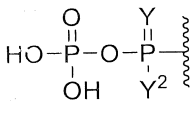
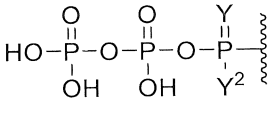
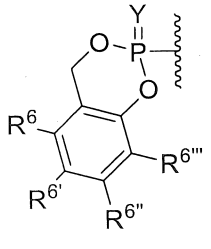
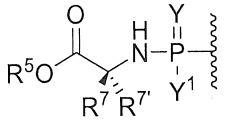
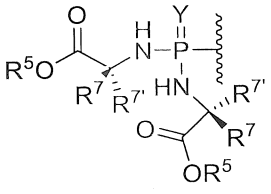
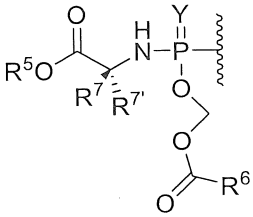
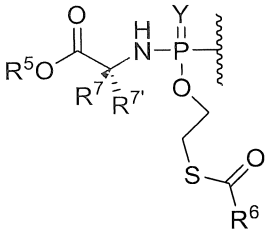
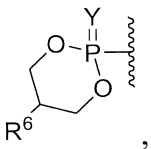
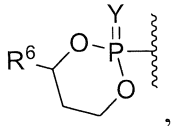
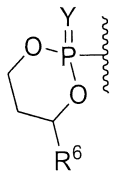
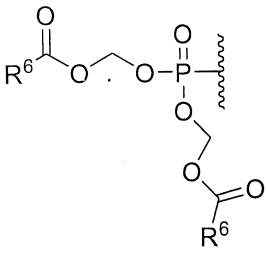
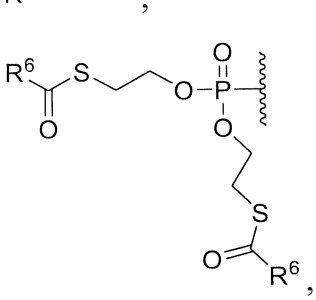
hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

X là CH_2, CHMe, CMe_2, CHF, CF_2, hoặc CD_2;

U là O, S, NH, NR_7, CH_2, CHF, CF_2, CCH_2, hoặc CCF_2;

Q là nucleobazơ tự nhiên hoặc phi tự nhiên;

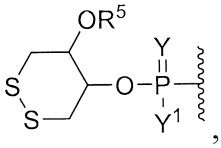
R^1 được chọn từ H,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

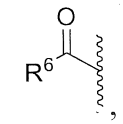
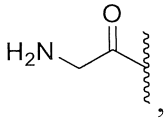
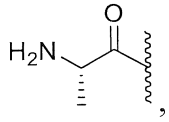
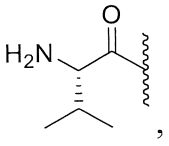
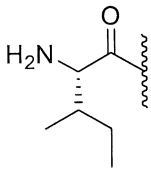
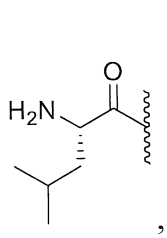
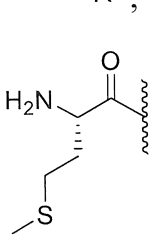
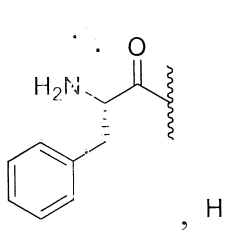
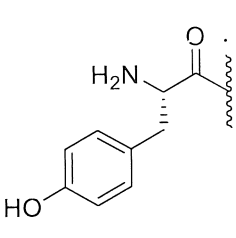
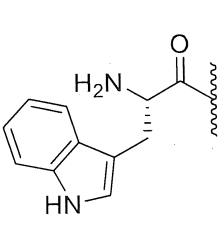
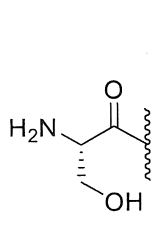
,

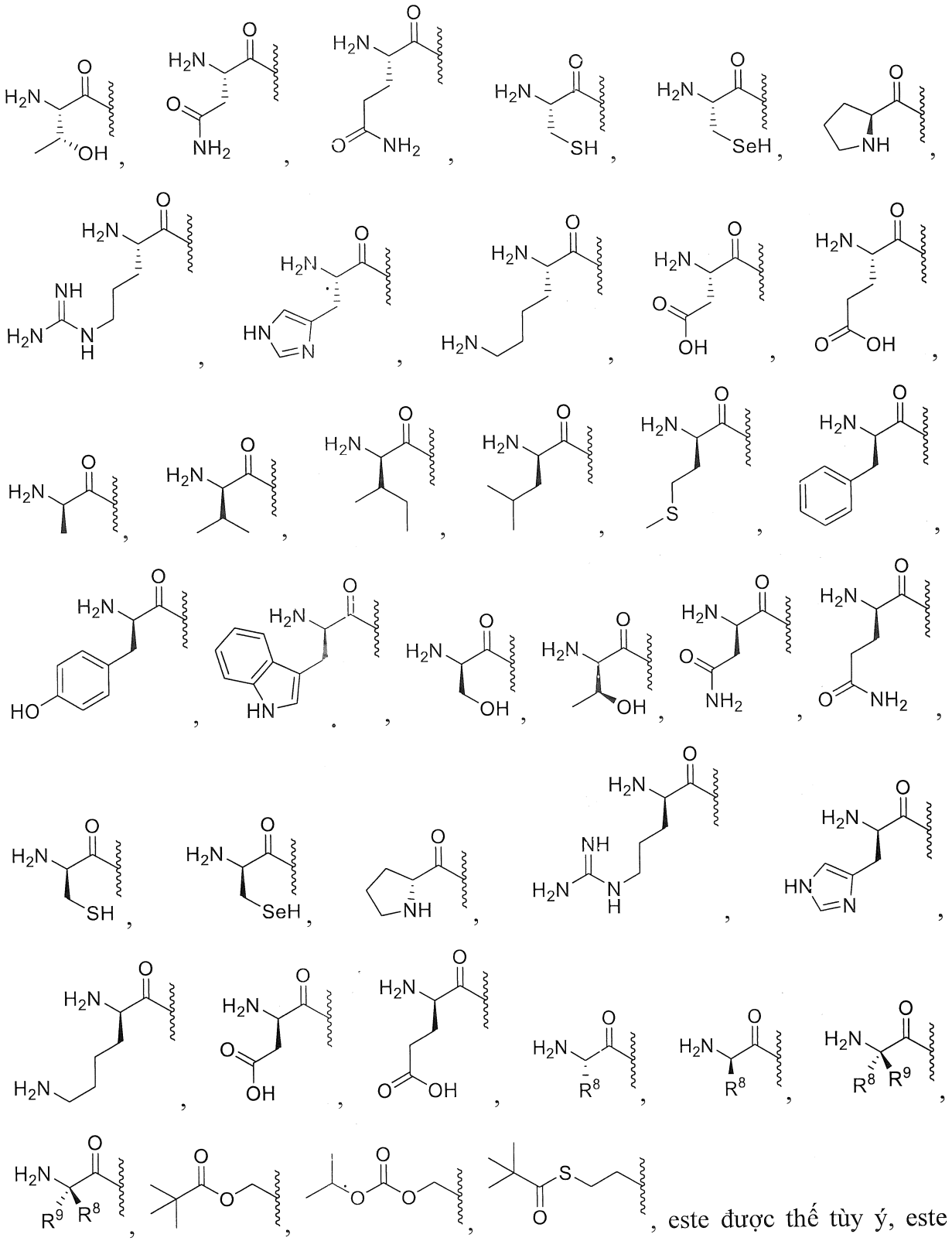
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit

amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino,

heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

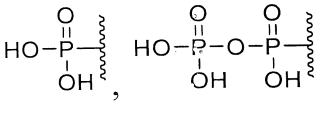
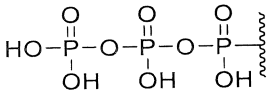
R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức VII, R^1 là hydro,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức VII, X là CH_2.

Theo phương án ví dụ về Công thức VII, U là O.

Theo phương án ví dụ về Công thức VII, Q là uraxil, cytosin, adenin, và guanin.

Theo phương án ví dụ về Công thức VII, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức VII, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

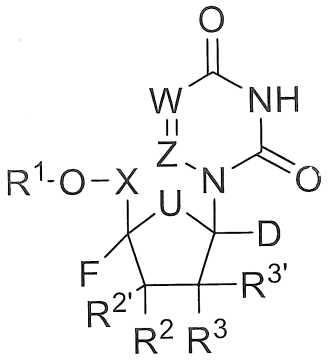
Theo phương án ví dụ về Công thức VII, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức VII, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức VII, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức VII, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức VIII,



Công thức VIII

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

X là CH_2, CHMe, CMe_2, CHF, CF_2, hoặc CD_2;

U là O, S, NH, NR_7, CH_2, CHF, CF_2, CCH_2, hoặc CCF_2;

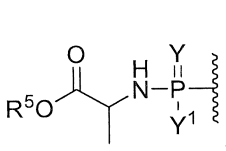
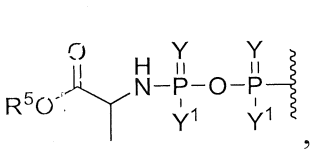
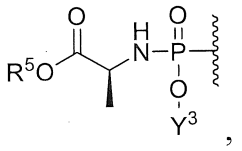
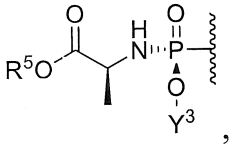
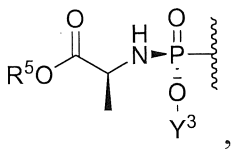
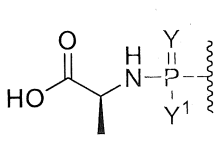
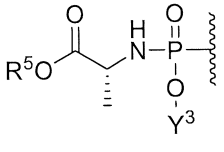
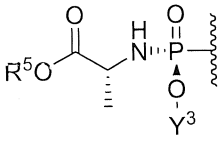
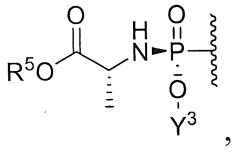
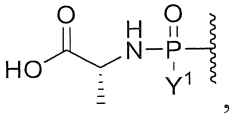
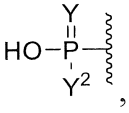
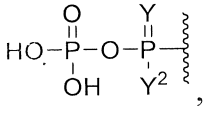
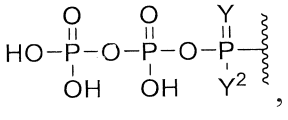
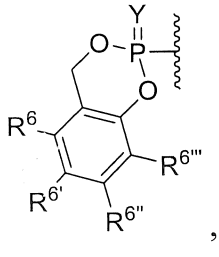
W là N hoặc CR';

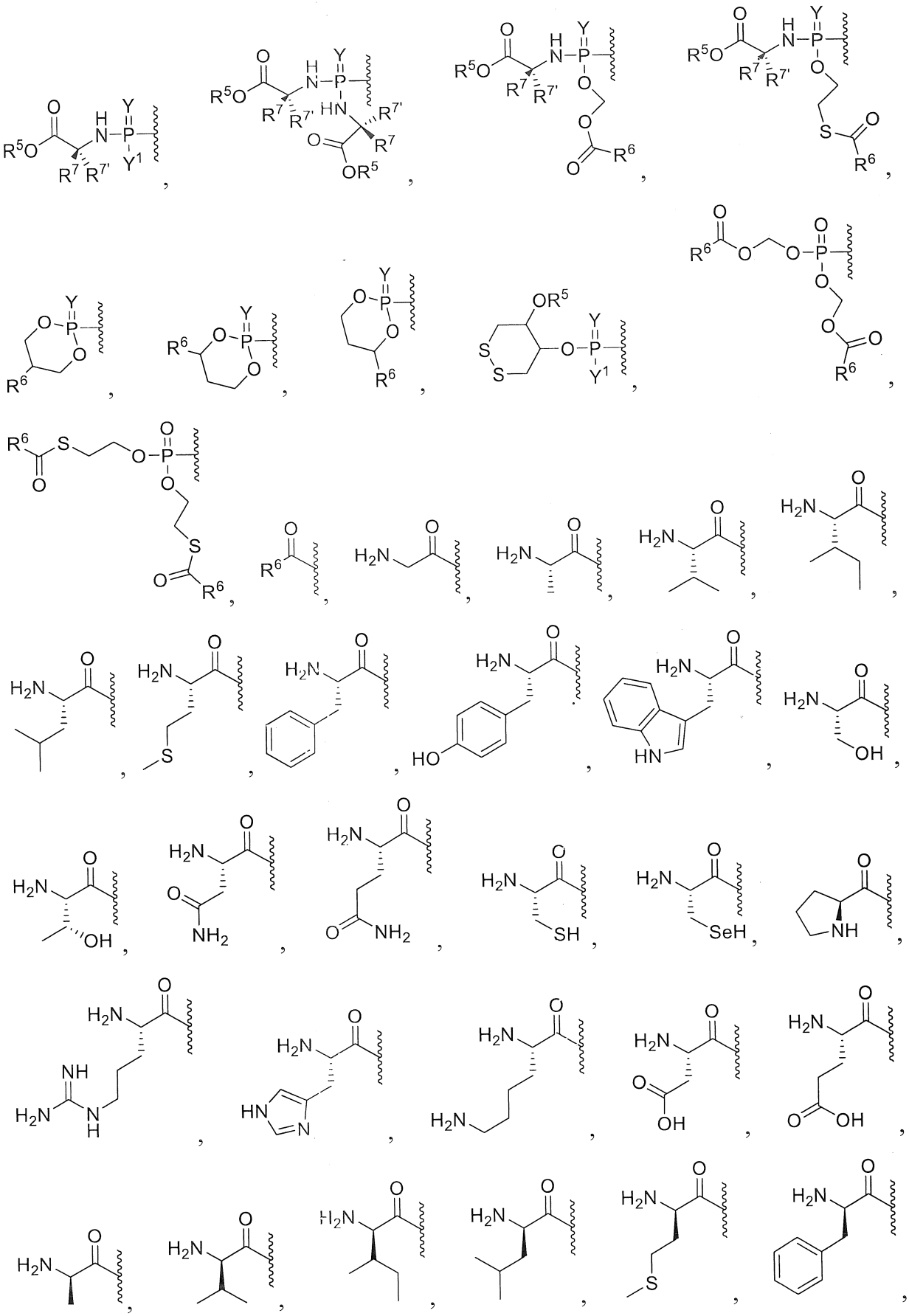
Z là N hoặc CR";

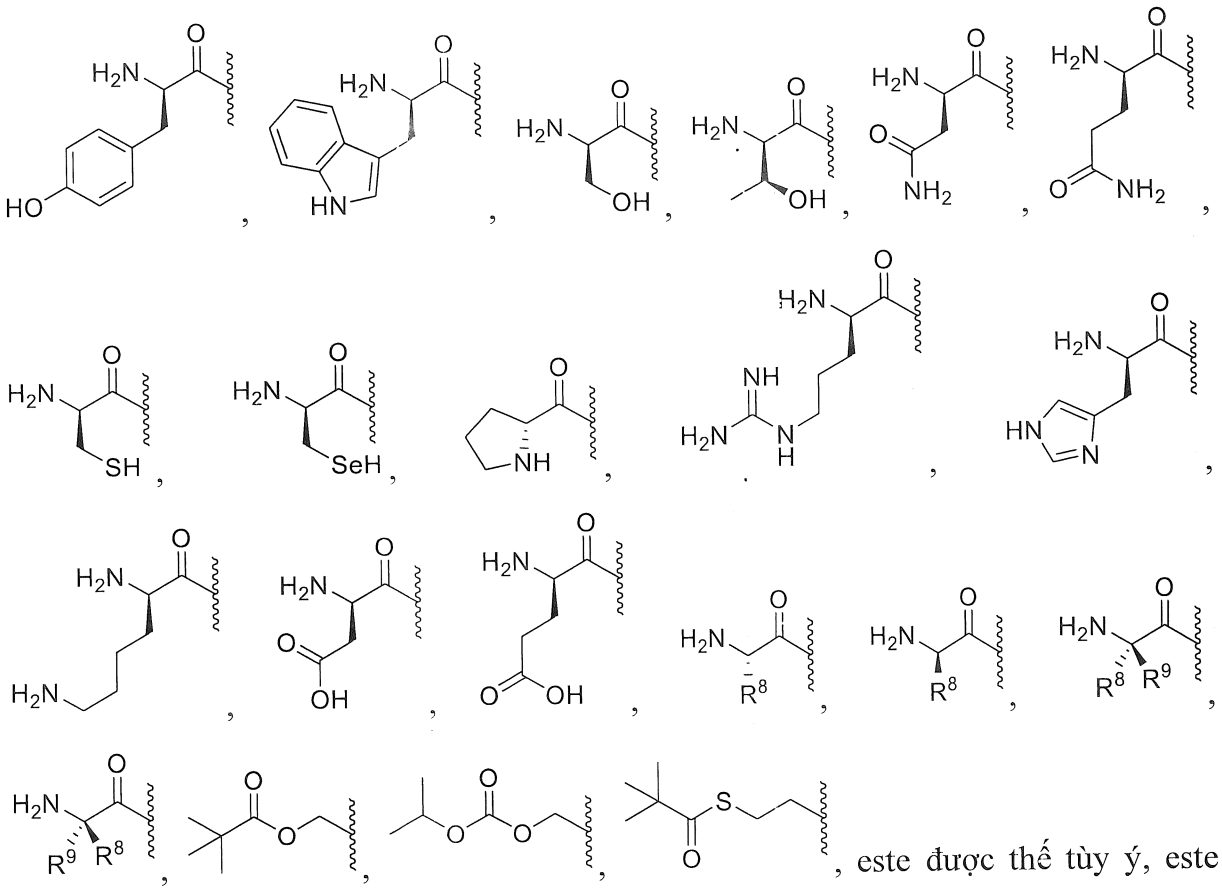
R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ H,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,





, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio,

xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

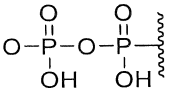
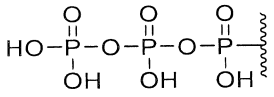
R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino,

xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, R^1 là hydro, ,  ,  và .

Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, X là CH_2.

Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, U là O.

Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, W là CR'.

Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl,

t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

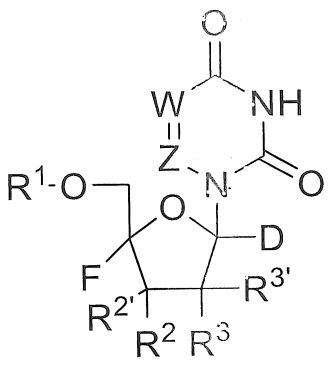
Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

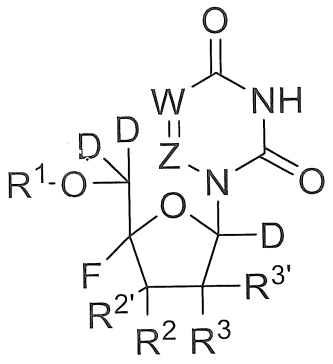
Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức VIII, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức IX,



Công thức IXa



Công thức IXb

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

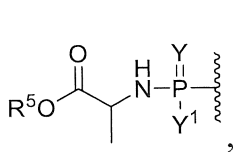
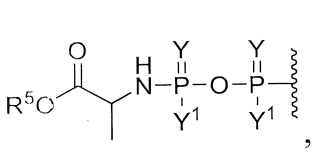
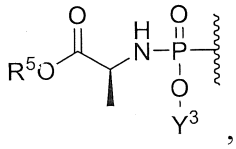
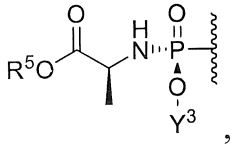
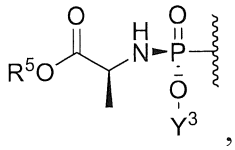
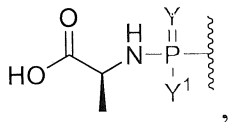
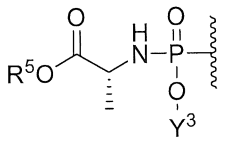
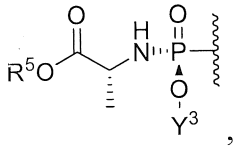
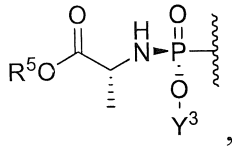
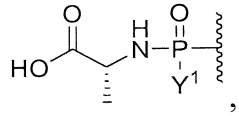
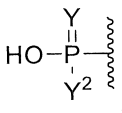
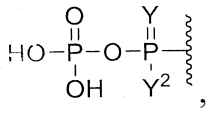
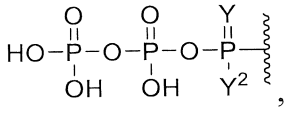
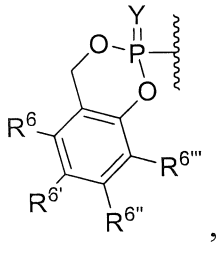
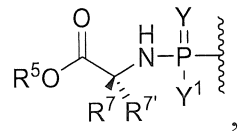
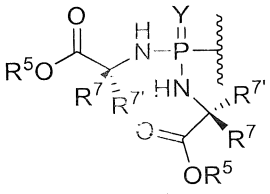
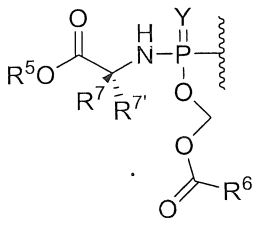
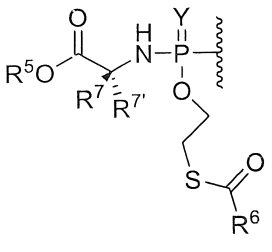
W là N hoặc CR';

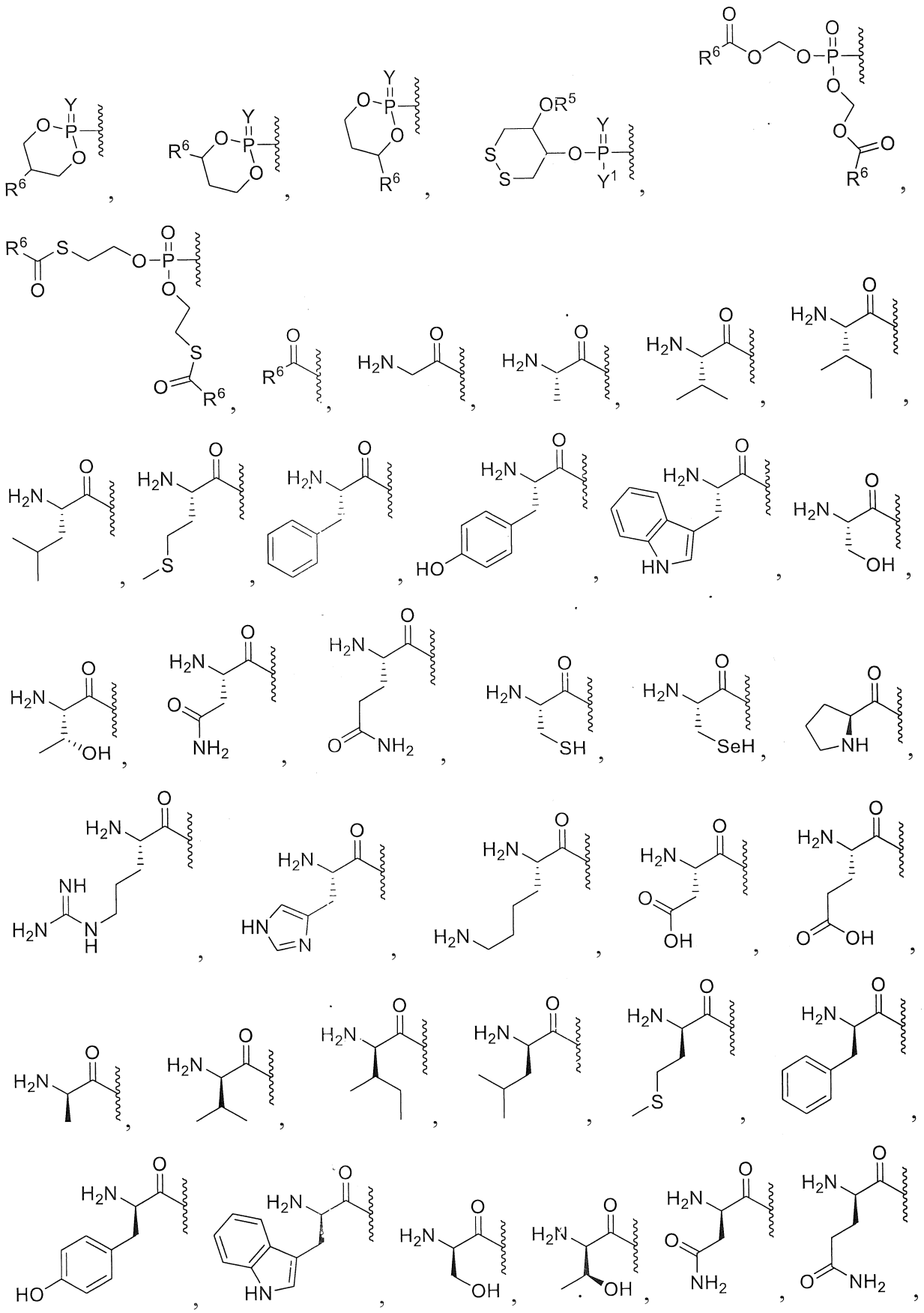
Z là N hoặc CR";

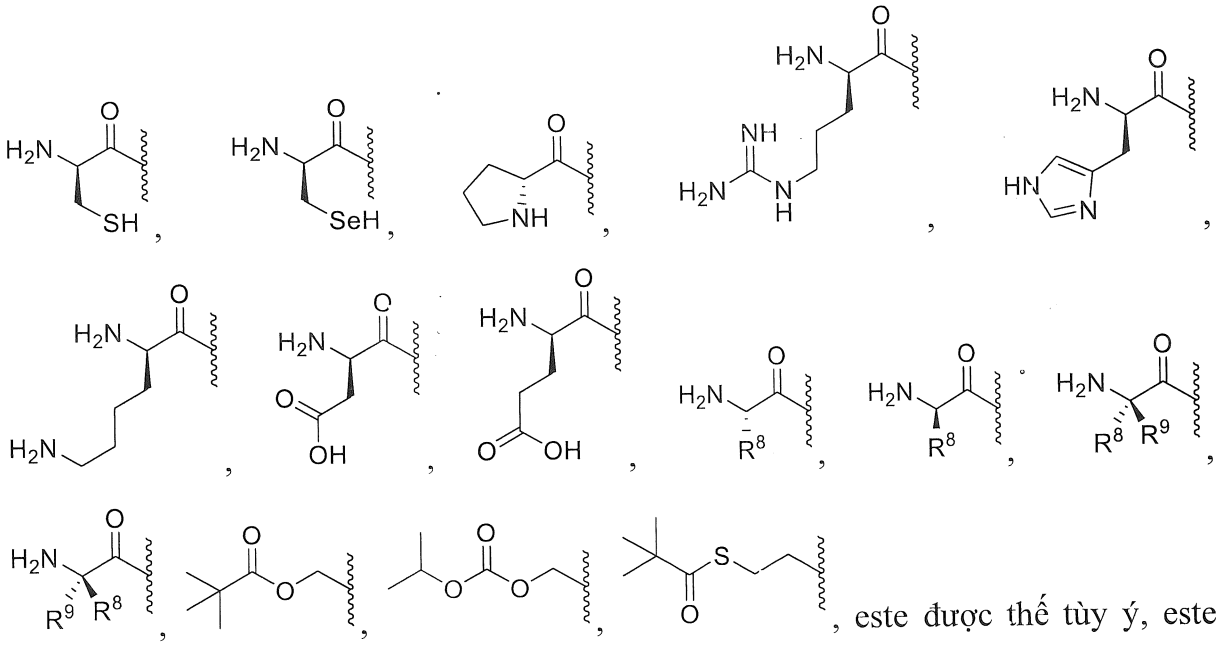
R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ H,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,





, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alienyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

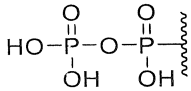
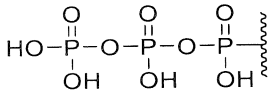
R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl,

sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (aikyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức IX, R^1 là hydro, ,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức IX, W là CR'.

Theo phương án ví dụ về Công thức IX, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức IX, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức IX, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức IX, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức IX, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

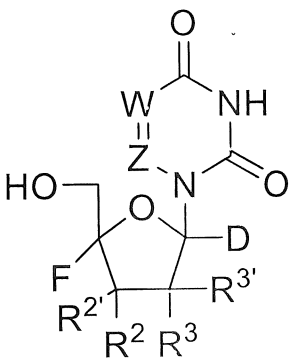
Theo phương án ví dụ về Công thức IX, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức IX, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

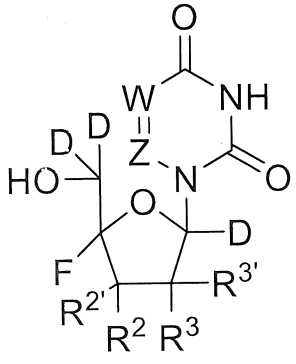
Theo phương án ví dụ về Công thức IX, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức IX, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức X,



Công thức Xa



Công thức Xb

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

W là N hoặc CR';

Z là N hoặc CR";

R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức X, W là CR'.

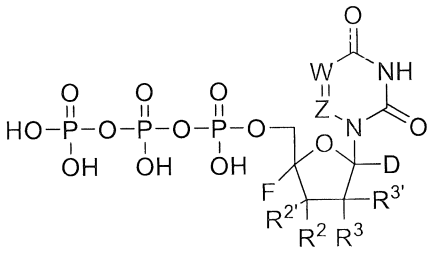
Theo phương án ví dụ về Công thức X, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức X, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

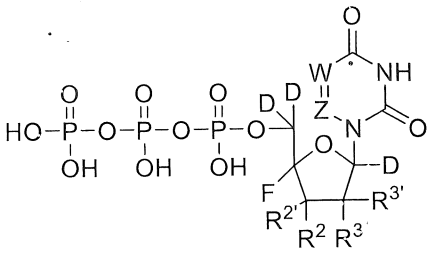
Theo phương án ví dụ về Công thức X, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức X, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XI,



Công thức XIa



Công thức XIb

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

W là N hoặc CR';

Z là N hoặc CR'';

R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R'' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XI, W là CR'.

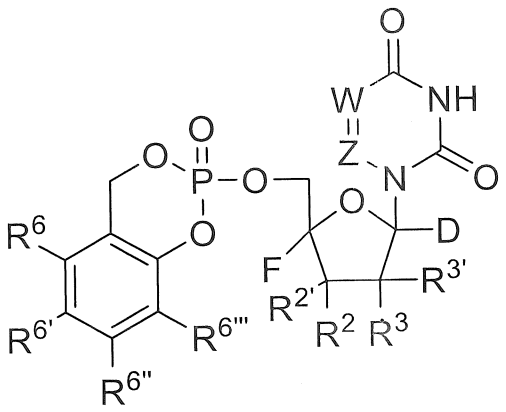
Theo phương án ví dụ về Công thức XI, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức XI, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

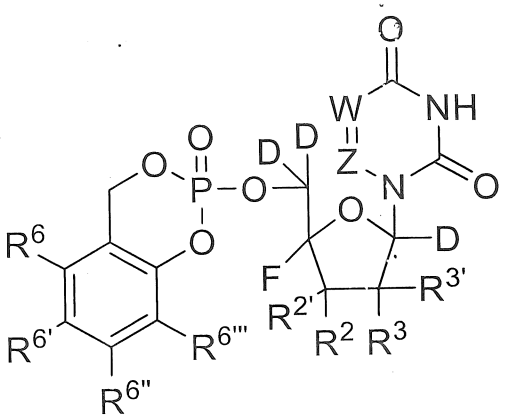
Theo phương án ví dụ về Công thức XI, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XI, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XII,



Công thức XIIa



Công thức XIIb

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

W là N hoặc CR';

Z là N hoặc CR";

R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino,

xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, W là CR'.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ đều là hydro.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, R^6, $R^{6'}$, và $R^{6''}$ là hydro và $R^{6'''}$ là metyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, R^6, $R^{6'}$, và $R^{6''}$ là hydro và $R^{6'''}$ là metoxy.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, R^6, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ là hydro và $R^{6'}$ là metyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, R^6, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ là hydro và $R^{6'}$ là metoxy.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, R^6, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ là hydro và $R^{6'}$ là flo.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, R^6, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ là hydro và $R^{6'}$ I tert-butyl.

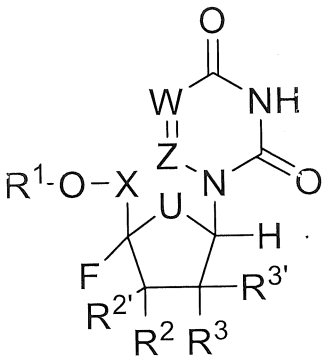
Theo phương án ví dụ về Công thức XII, R^6, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ là hydro và $R^{6'}$ là clo.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, R^6 và $R^{6''}$ là hydro và $R^{6'}$ và $R^{6'''}$ là metyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ là hydro và R^6 là flo.

Theo phương án ví dụ về Công thức XII, $R^{6''}$ là hydro, $R^{6'}$ và $R^{6'''}$ là tert-butyl, và R^6 là flo.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XIII,



Công thức XIII

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

X là CH_2, CHMe, CMe_2, CHF, CF_2, hoặc CD_2;

U là S, NH, NR_7, CH_2, CHF, CF_2, CCH_2, hoặc CCF_2;

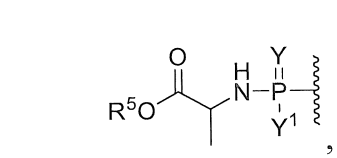
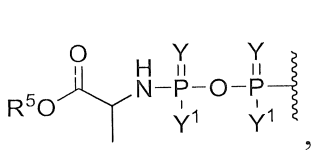
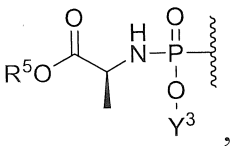
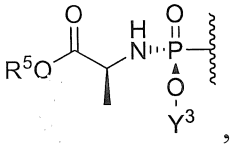
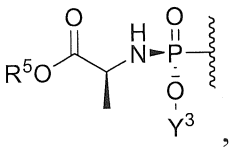
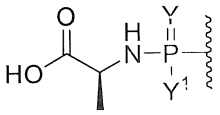
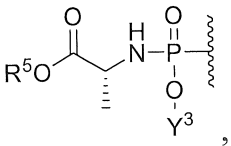
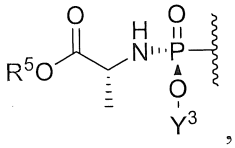
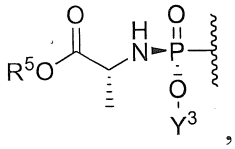
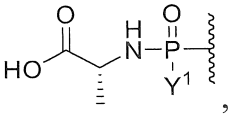
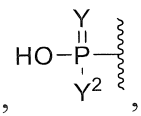
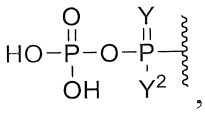
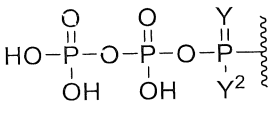
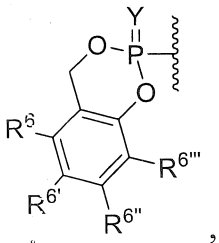
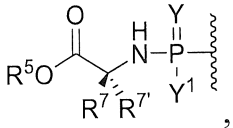
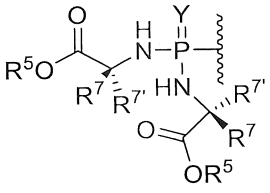
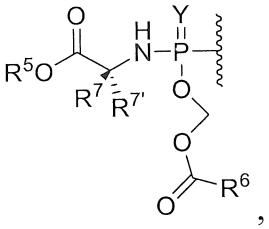
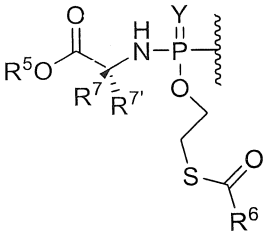
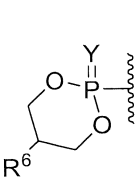
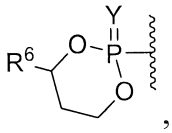
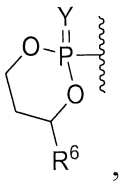
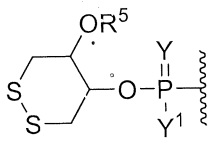
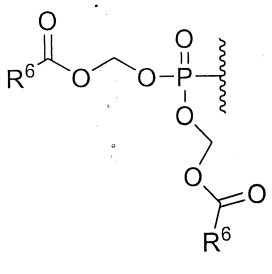
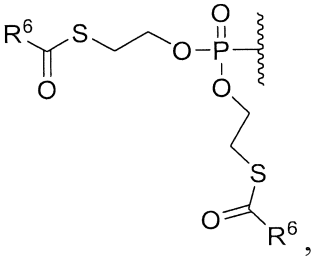
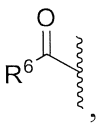
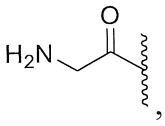
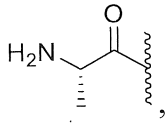
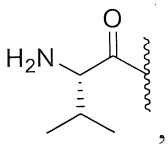
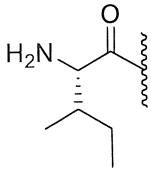
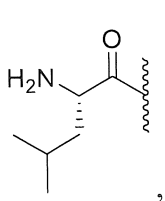
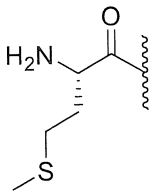
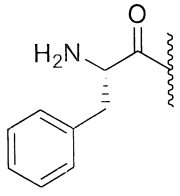
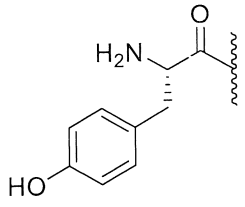
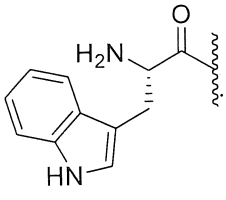
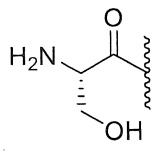
W là N hoặc CR';

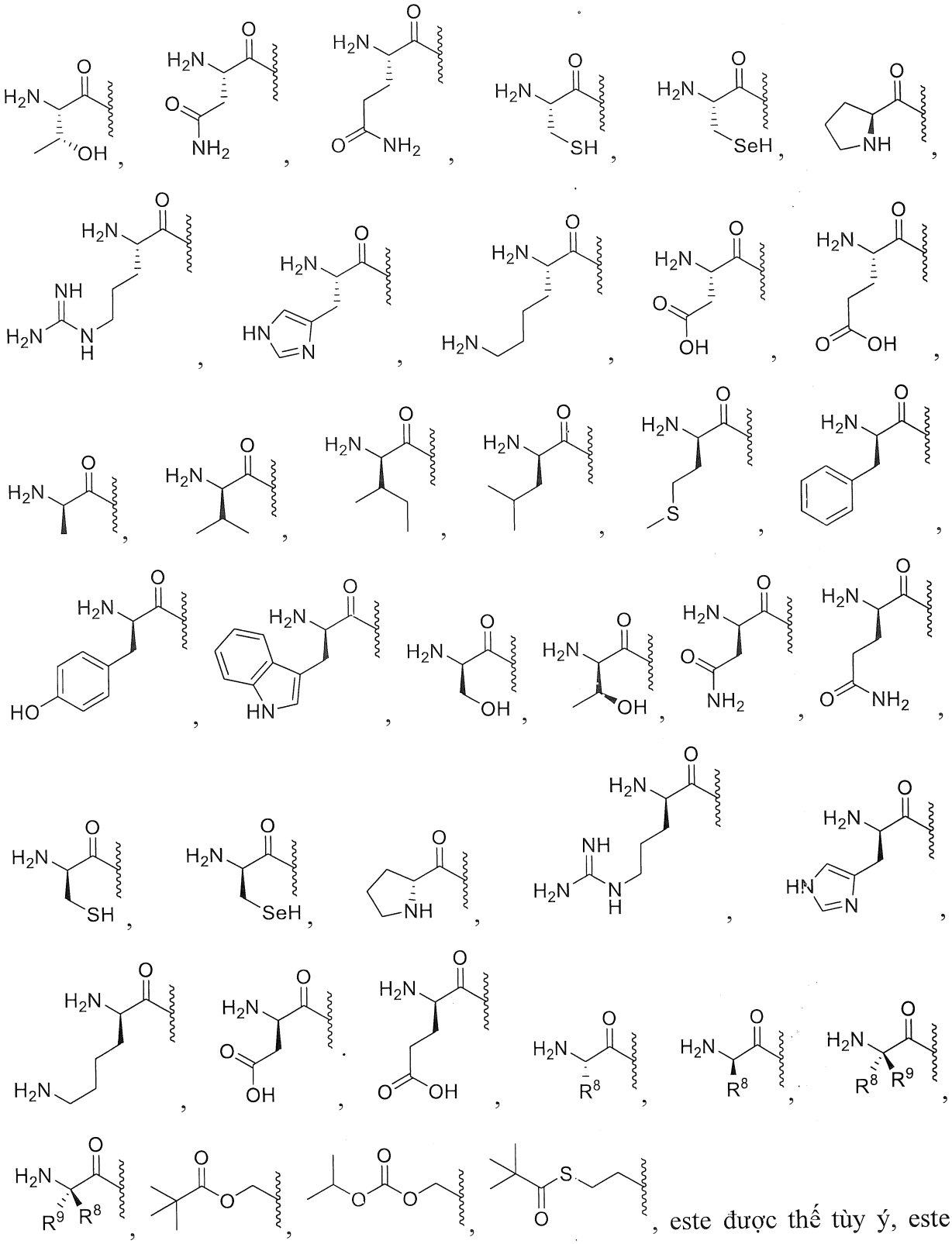
Z là N hoặc CR";

R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R'' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, hetcrocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ H,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit

amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino,

heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

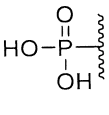
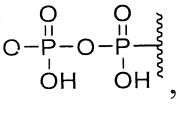
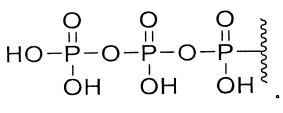
R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIII, R^1 là hydro,  ,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức XIII, X là CH_2.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIII, W là CR'.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIII, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIII, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIII, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIII, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIII, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIII, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

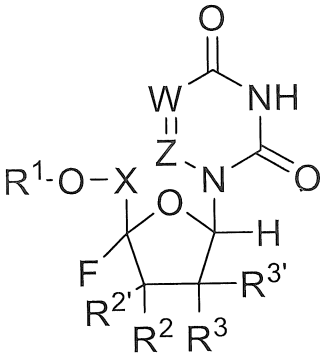
Theo phương án ví dụ về Công thức XIII, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIII, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIII, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl,

isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XIV,



Công thức XIV

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

X là CHMe, CMe_2, CHF, CF_2, hoặc CD_2;

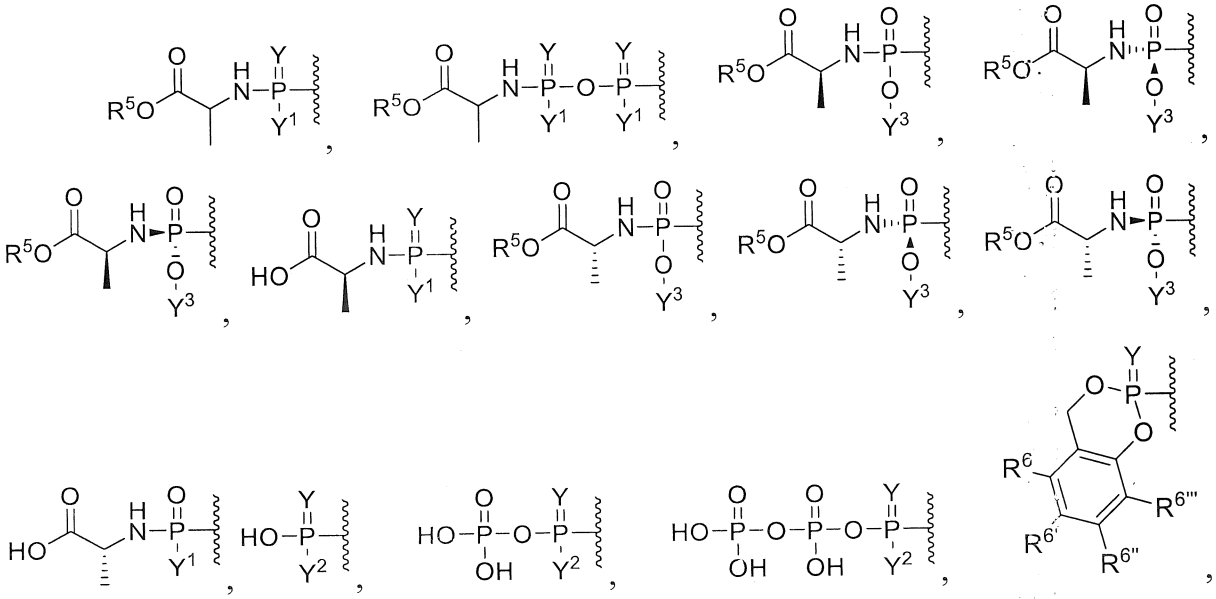
W là N hoặc CR';

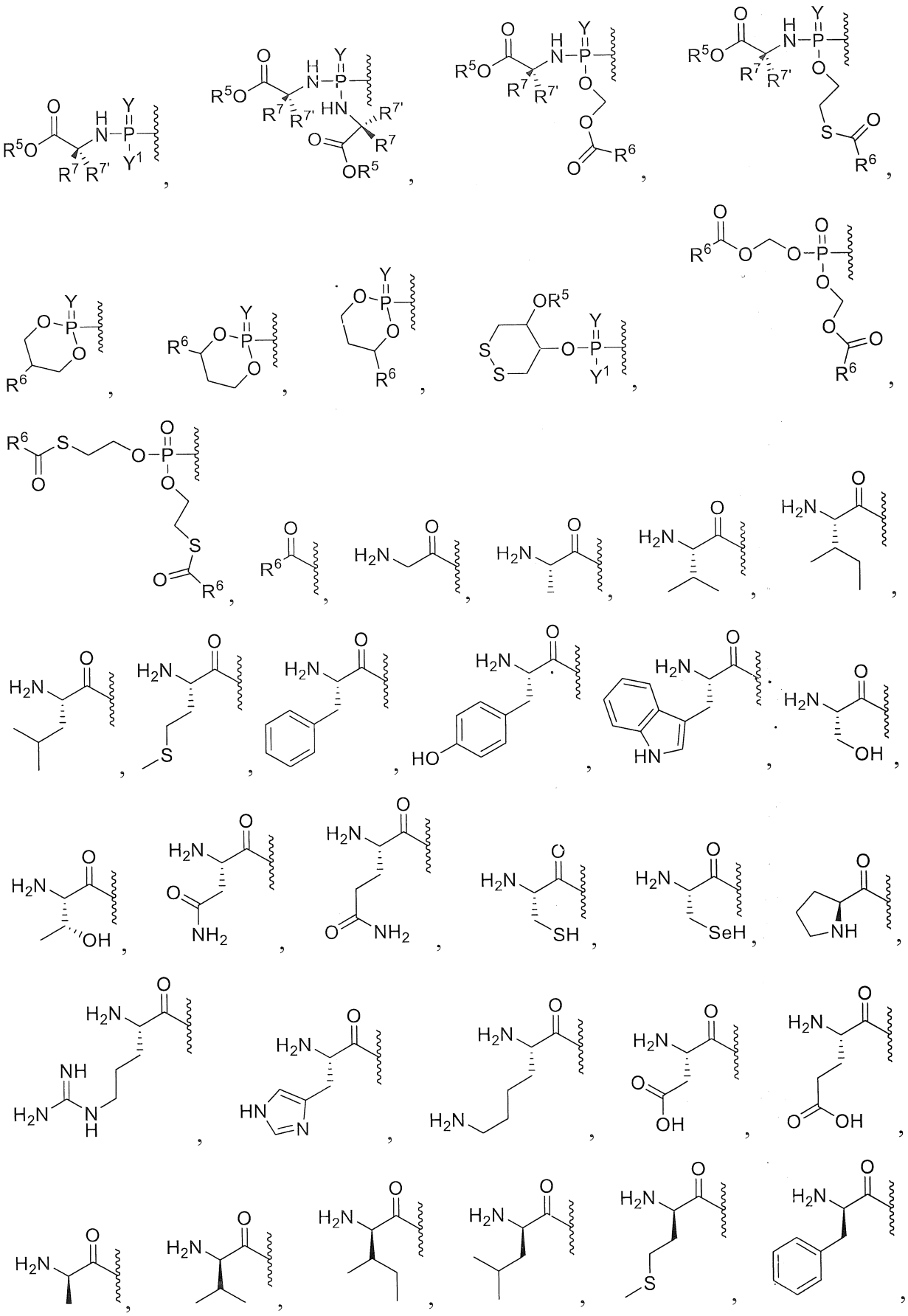
Z là N hoặc CR";

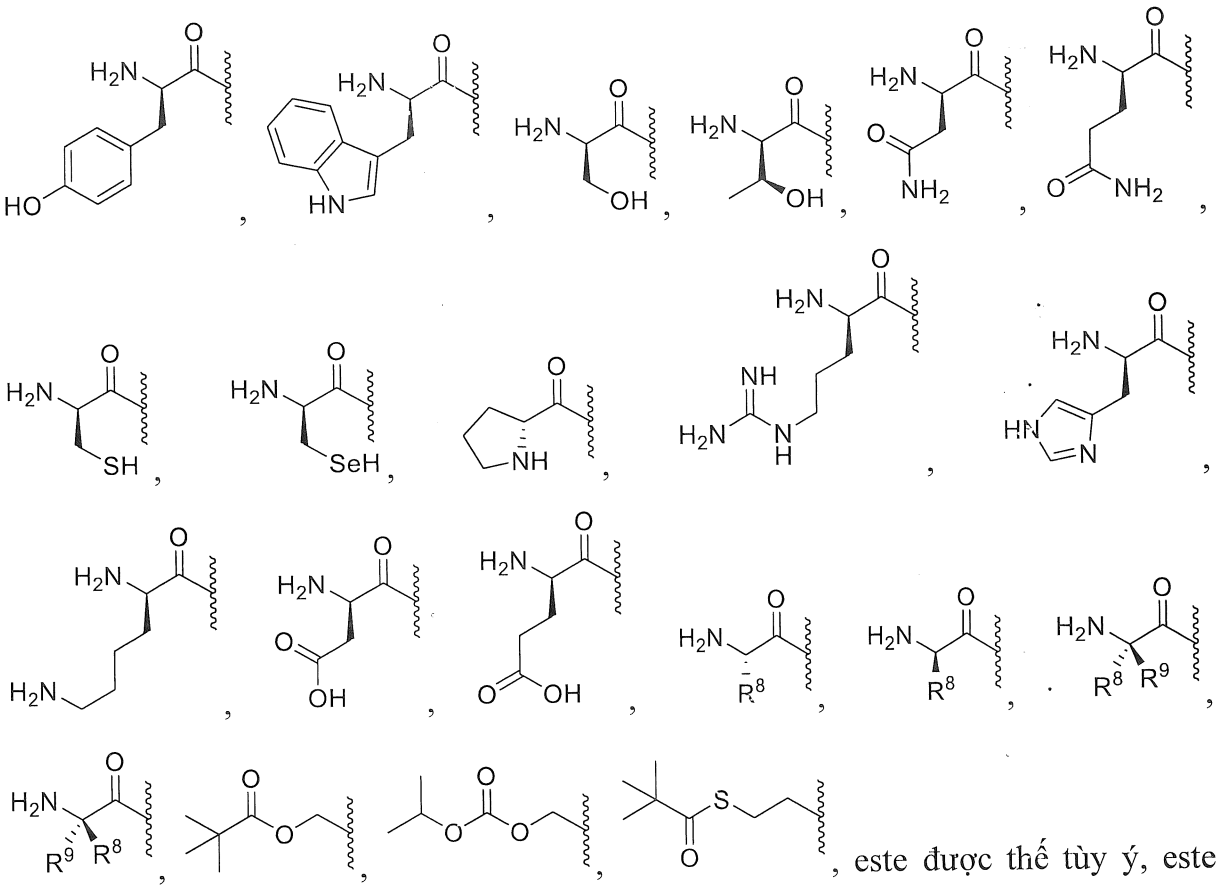
R' là hydro, đơteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là hydro, đơteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ H,







, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio,

xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

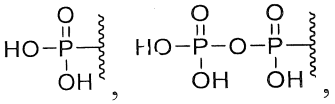
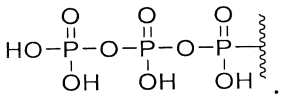
R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino,

xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIV, R^1 là hydro,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức XIV, W là CR'.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIV, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIV, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIV, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIV, R^2, $R^{2'}$, R^3, $R^{3'}$ là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIV, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

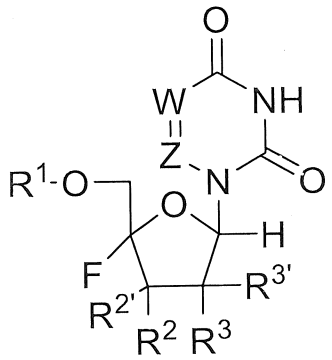
Theo phương án ví dụ về Công thức XIV, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIV, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIV, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIV, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XV,



Công thức XV

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

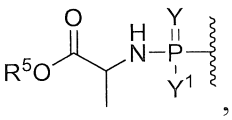
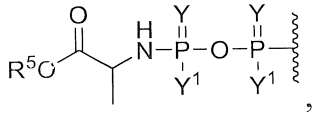
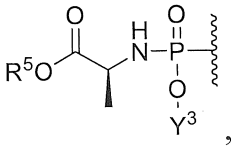
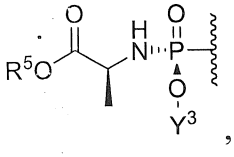
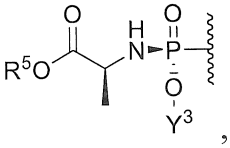
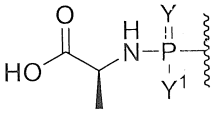
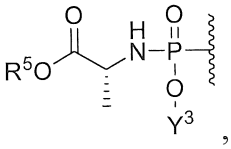
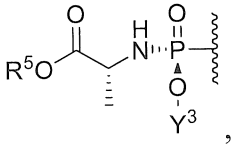
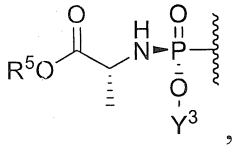
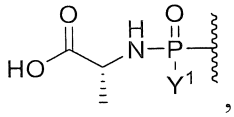
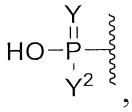
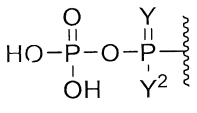
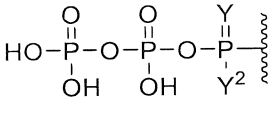
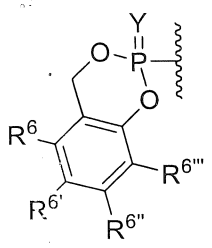
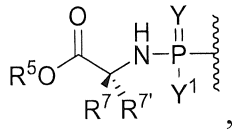
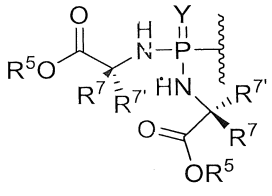
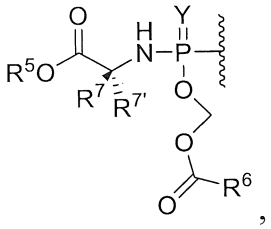
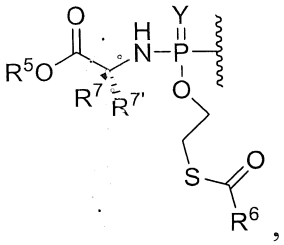
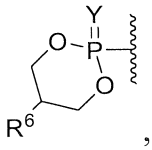
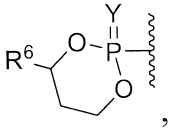
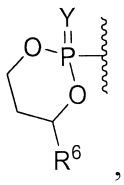
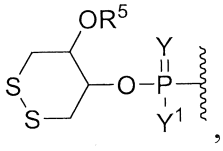
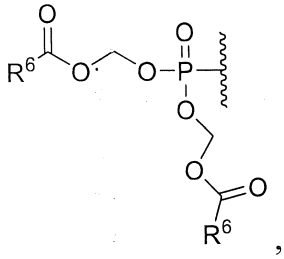
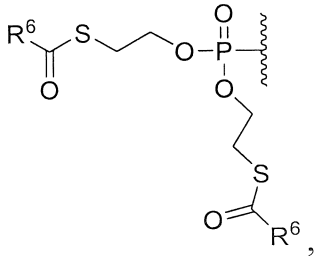
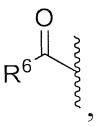
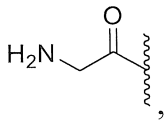
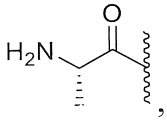
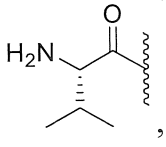
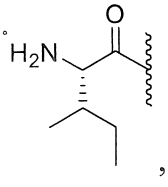
W là N hoặc CR';

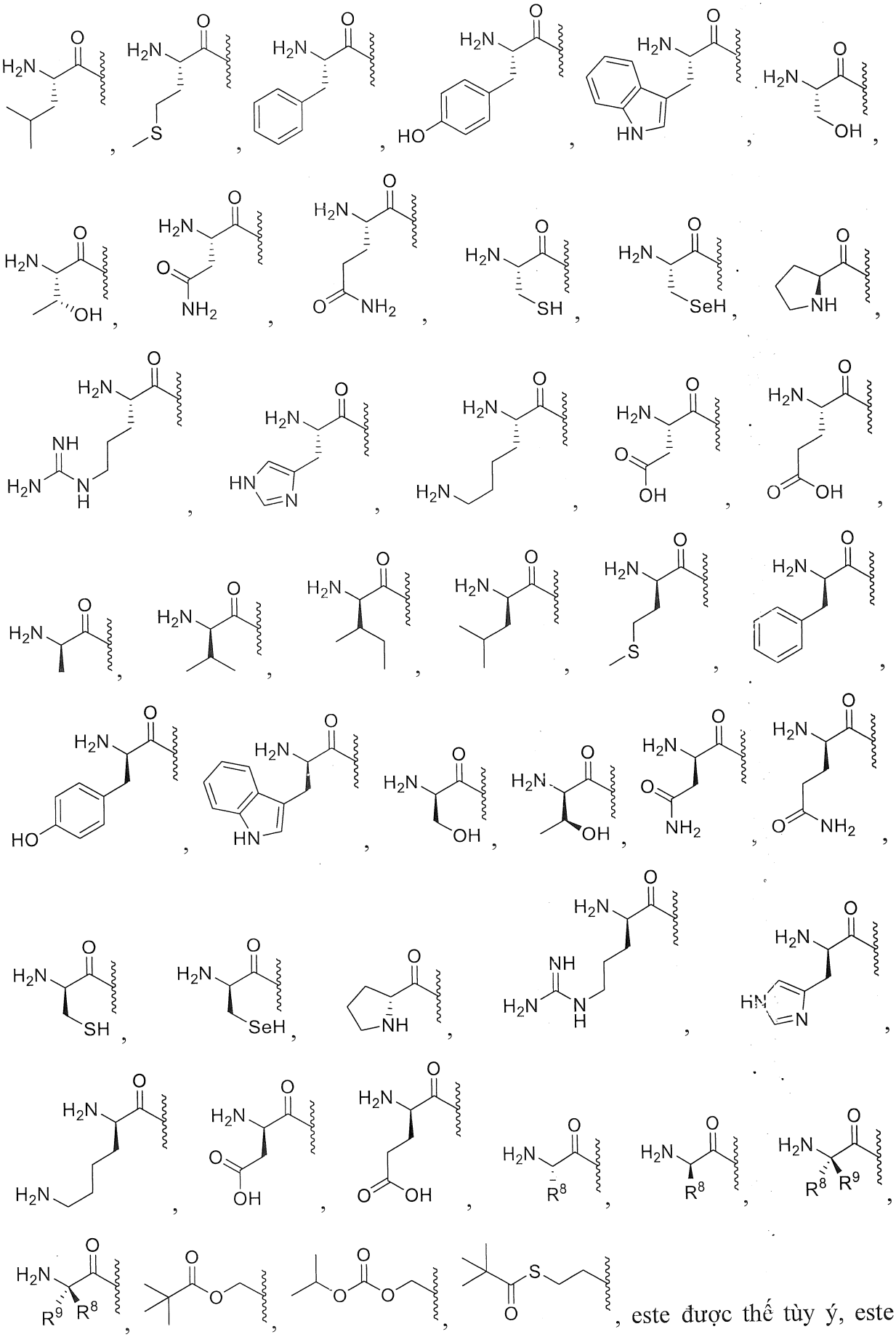
Z là N hoặc CR";

R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ H,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste

được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 được chọn từ đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

$R^{2'}$ được chọn từ đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó $R^{2'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

$R^{3'}$ được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 và $R^{2'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl,

alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

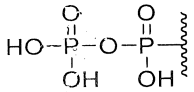
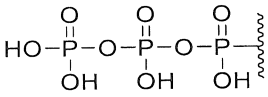
R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XV, R^1 là hydro, ,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức XV, W là CR'.

Theo phương án ví dụ về Công thức XV, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức XV, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XV, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XV, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

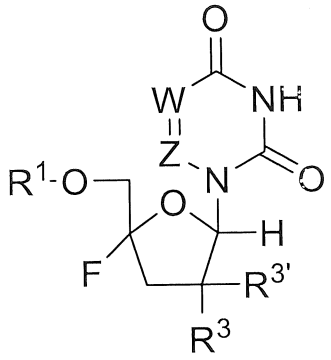
Theo phương án ví dụ về Công thức XV, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XV, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XV, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XV, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XVI,



Công thức XVI

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

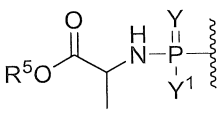
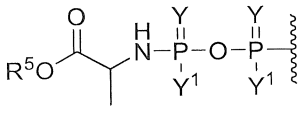
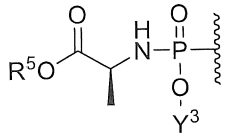
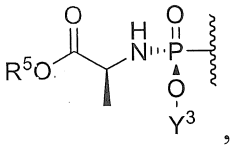
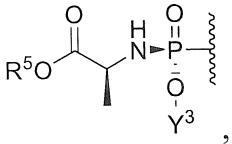
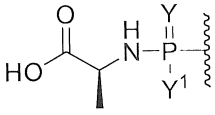
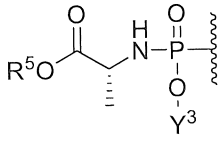
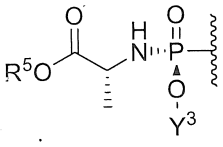
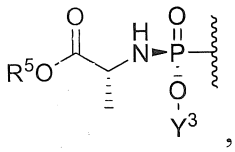
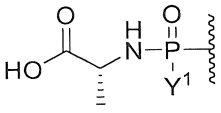
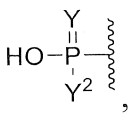
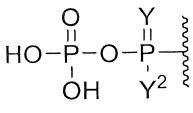
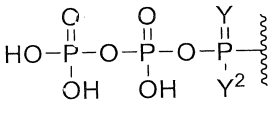
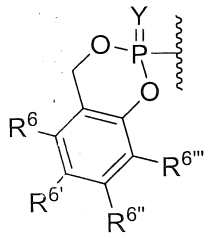
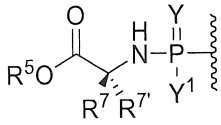
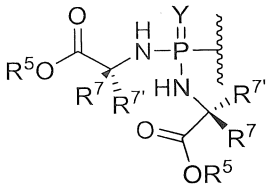
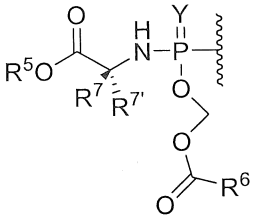
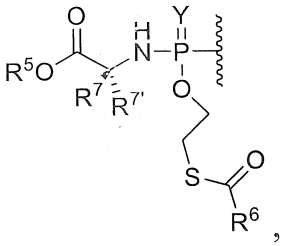
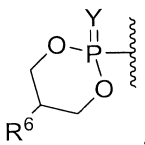
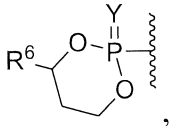
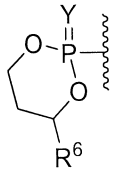
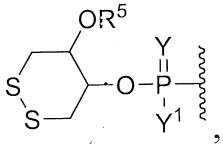
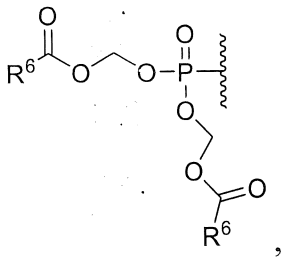
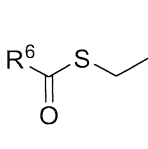
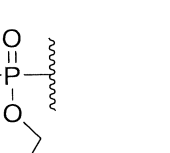
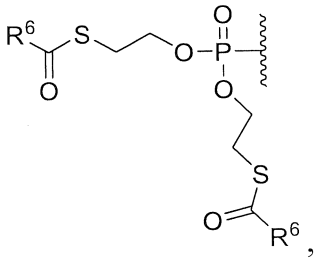
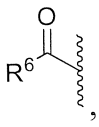
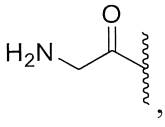
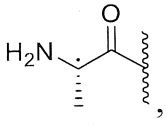
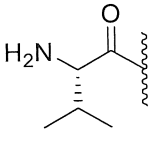
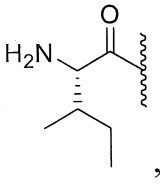
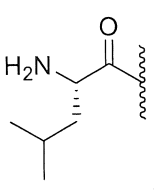
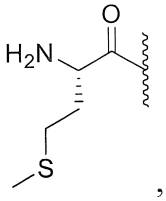
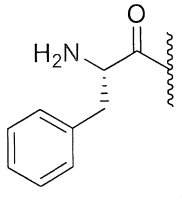
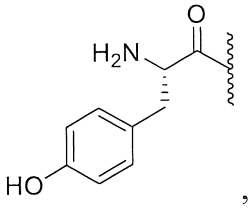
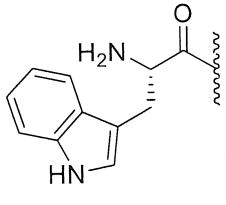
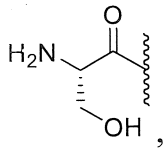
W là N hoặc CR';

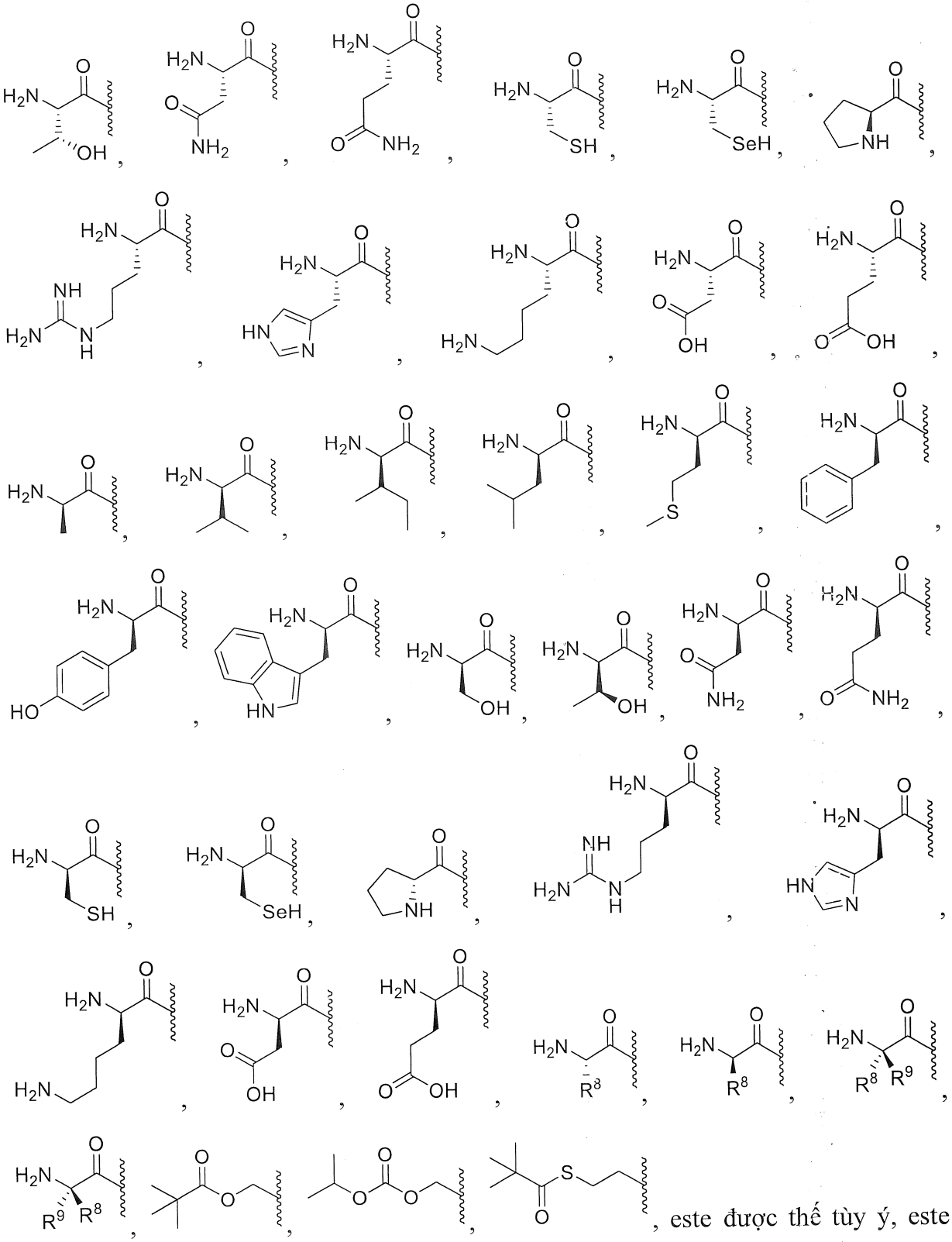
Z là N hoặc CR";

R' là hydro, đơteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là hydro, đơteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ H,

 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
,
,
,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 .



, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit

amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

$R^{3'}$ được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, ailenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy,

xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl,

sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

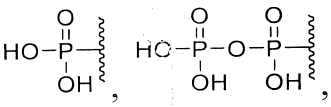
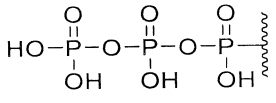
R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVI, R^1 là hydro,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức XVI, W là CR'.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVI, Z là CR''.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVI, R' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVI, R'' là H, F, Cl, OH, metyl, hydroxymetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, vinyl, etynyl, formyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVI, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

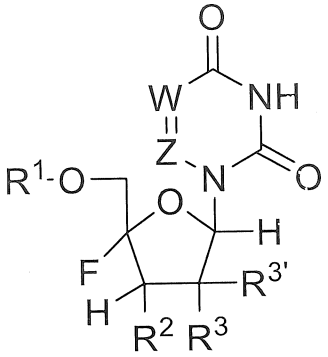
Theo phương án ví dụ về Công thức XVI, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVI, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVI, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVI, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XVII,



Công thức XIX

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

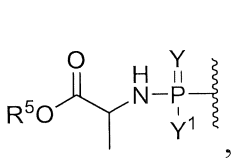
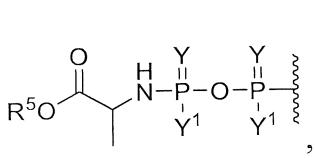
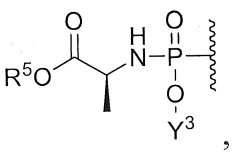
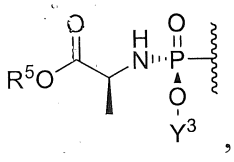
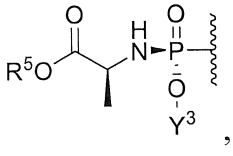
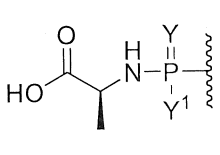
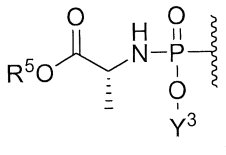
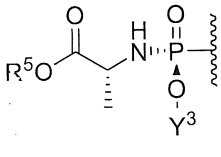
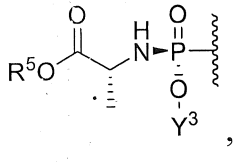
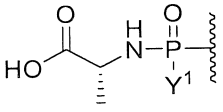
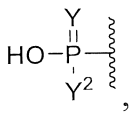
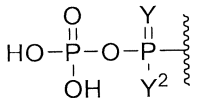
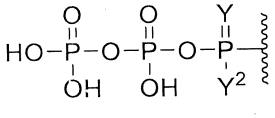
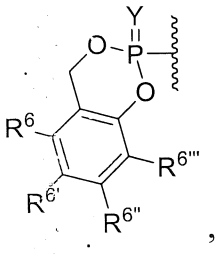
W là N hoặc CR';

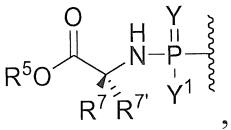
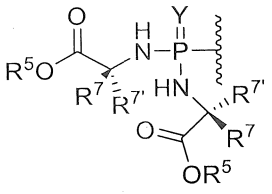
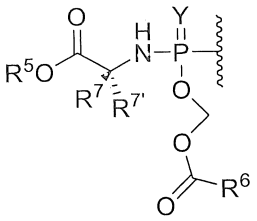
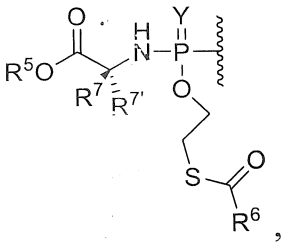
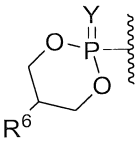
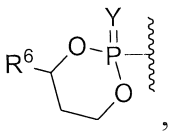
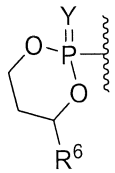
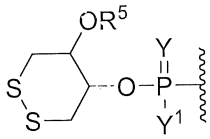
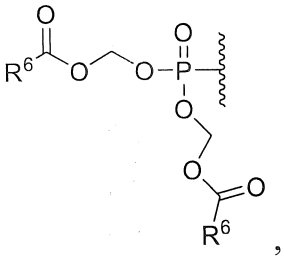
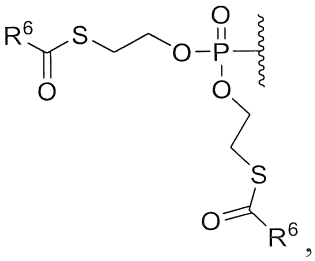
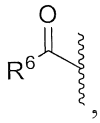
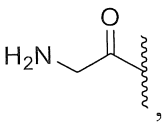
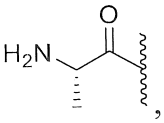
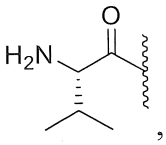
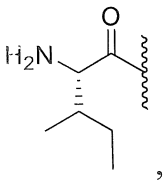
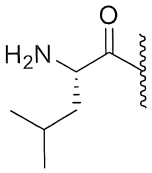
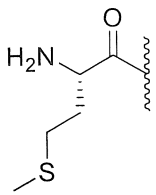
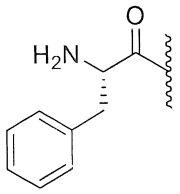
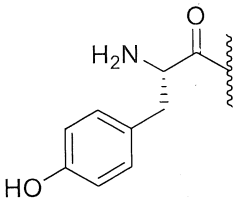
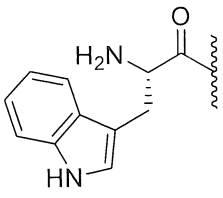
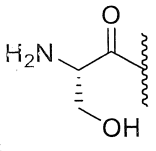
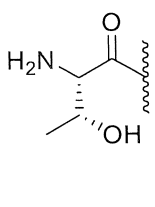
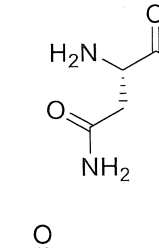
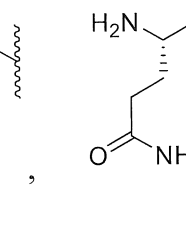
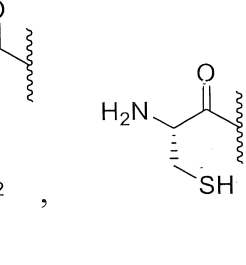
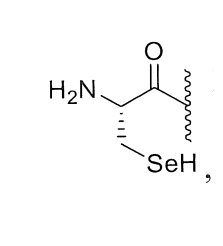
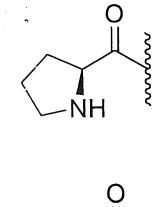
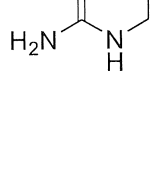
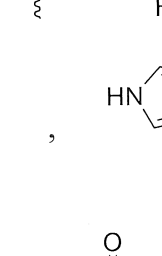
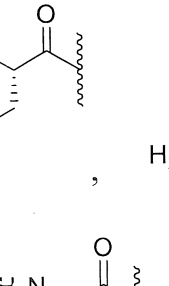
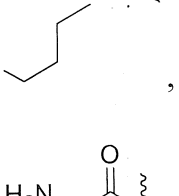
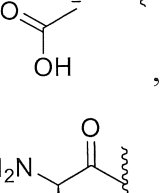
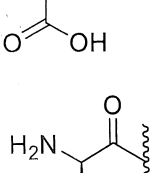
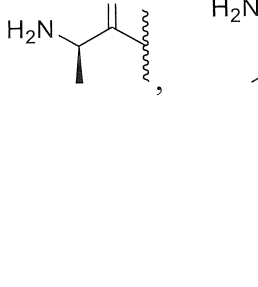
Z là N hoặc CR";

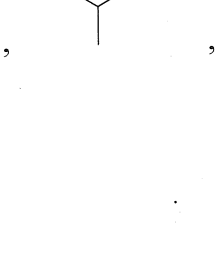
R' là đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

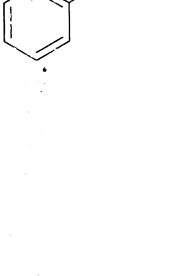
R" là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ H,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

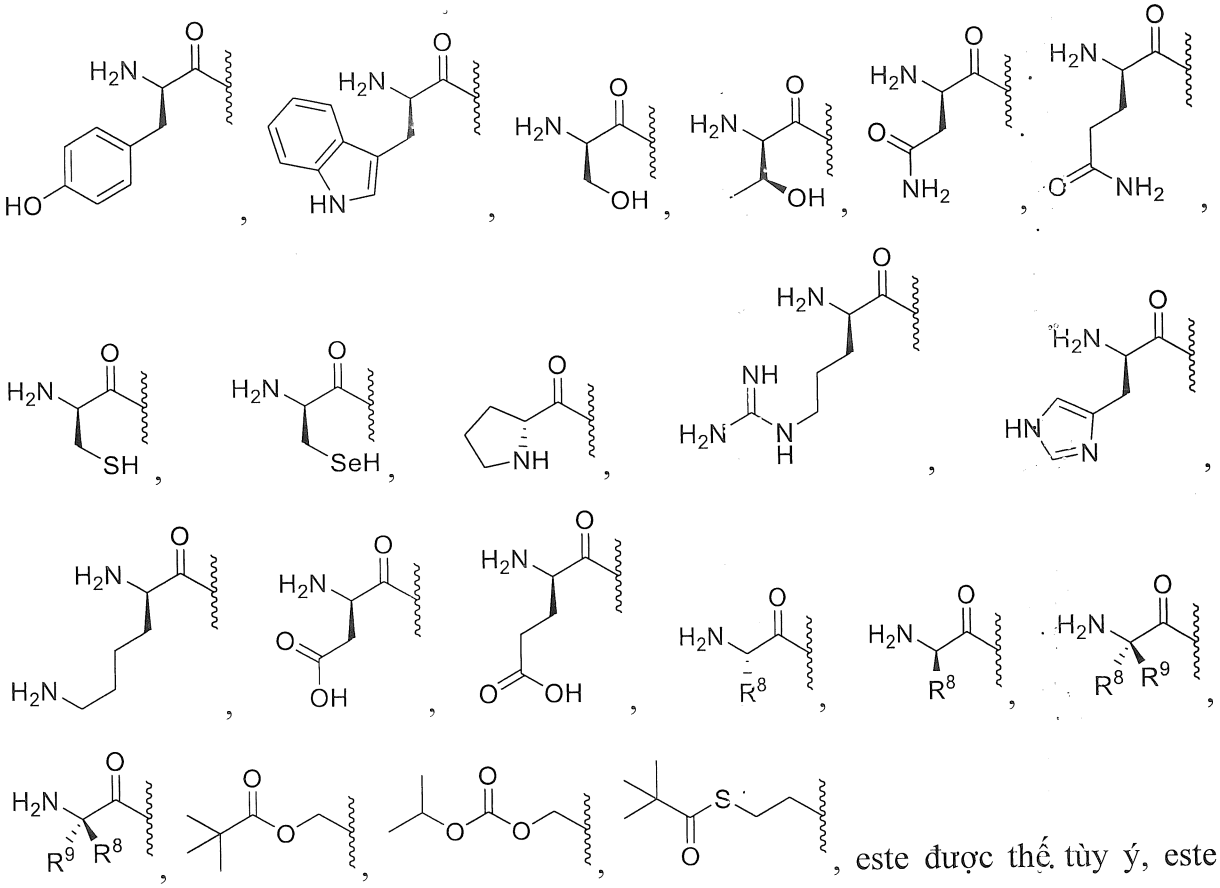
,

,

,

,

,



, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 được chọn từ đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^3 và $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 và $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio,

heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

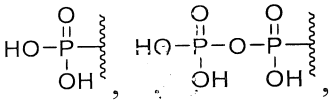
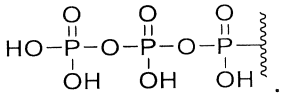
R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino,

cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVII, R^1 là hydro,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức XVII, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVII, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

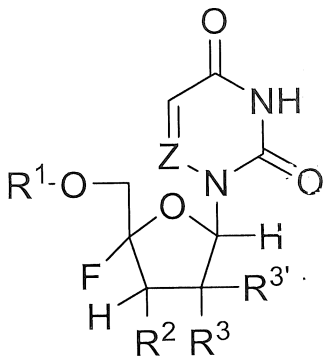
Theo phương án ví dụ về Công thức XVII, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-

septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVII, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVII, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XVIII,



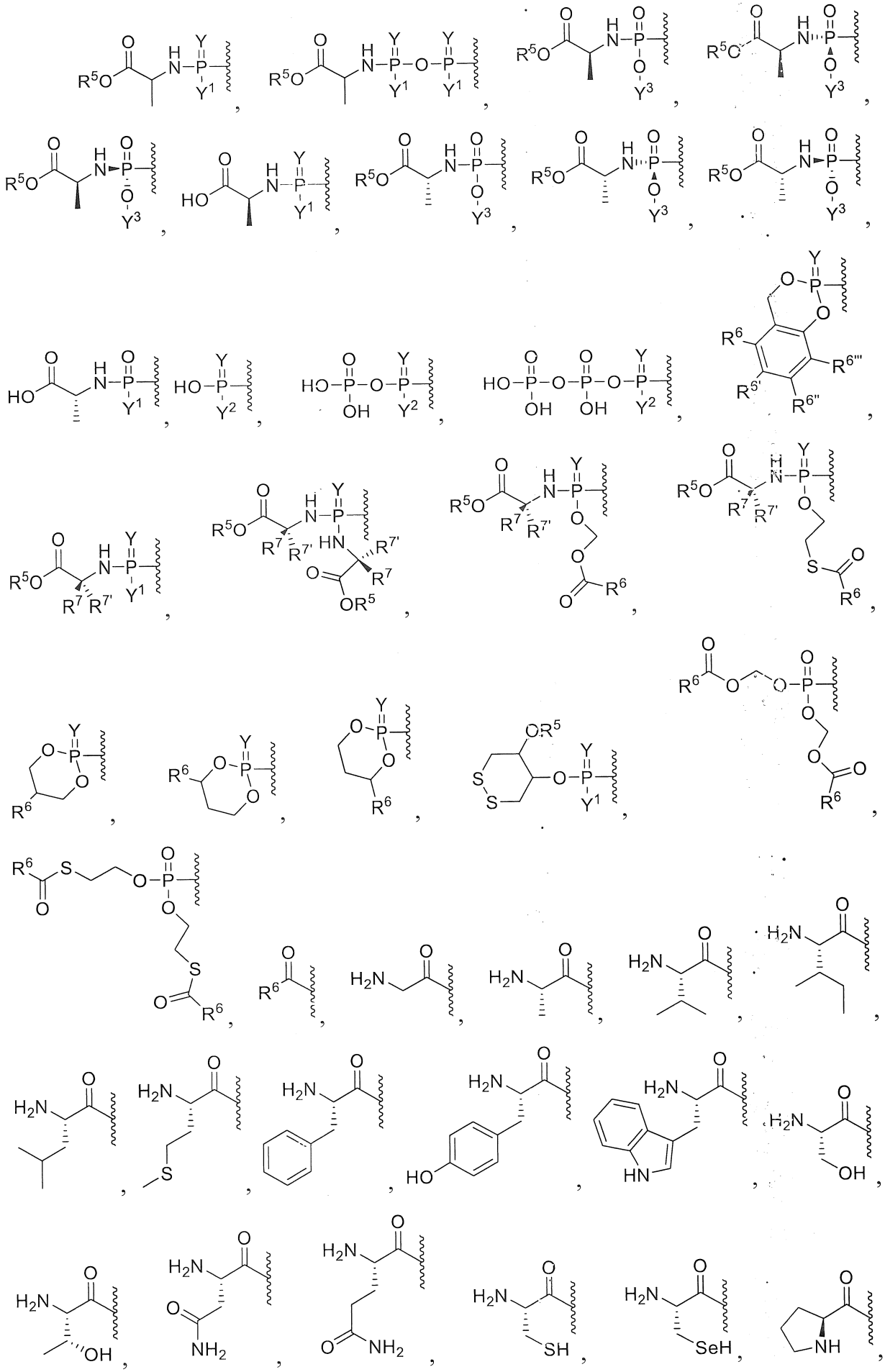
Công thức XVIII

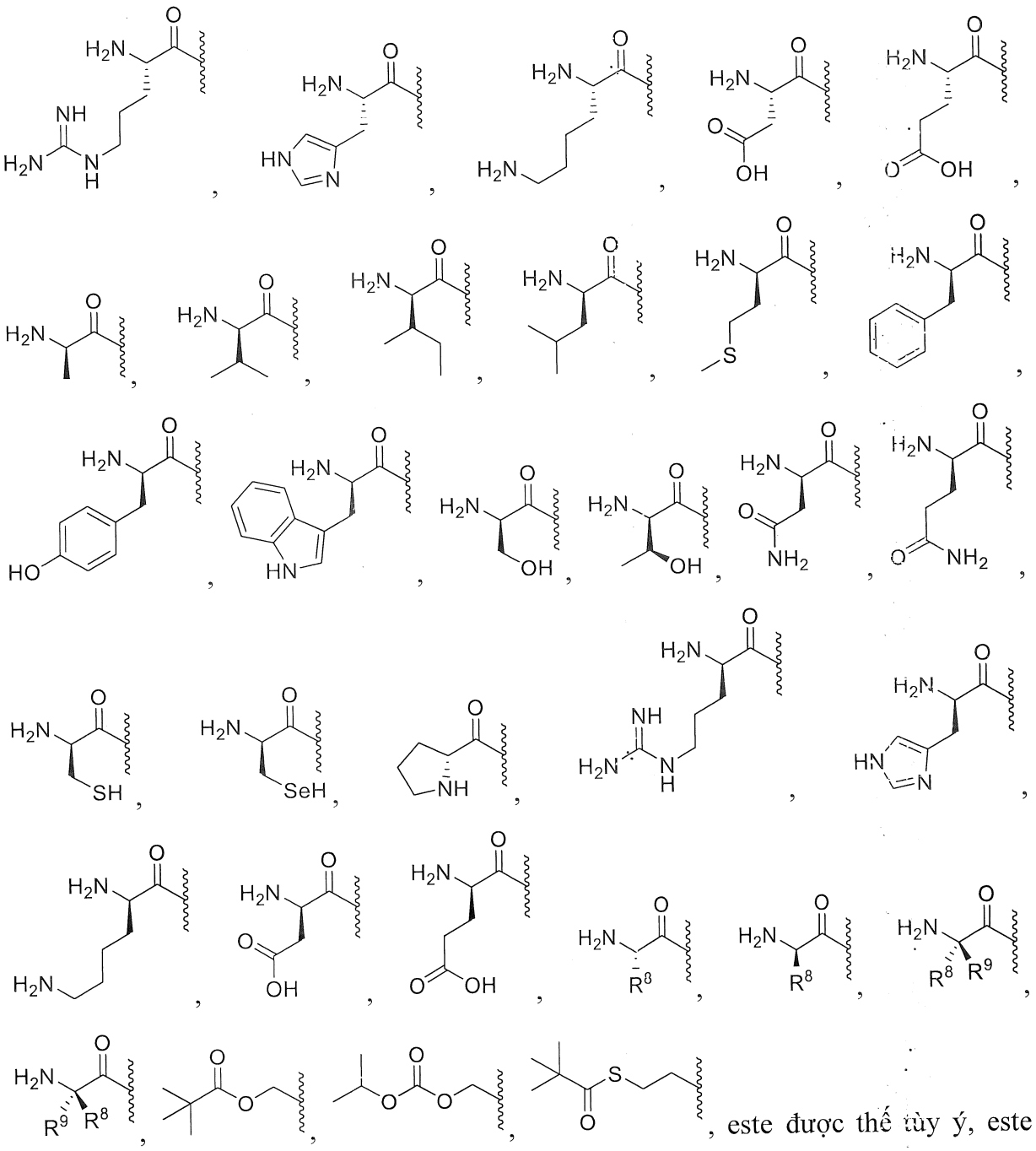
hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

Z là N hoặc CR";

R" là đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ H,





, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal

được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 được chọn từ đơteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^3 và $R^{3'}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 và $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl,

sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

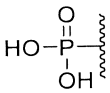
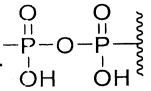
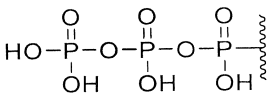
R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVIII, R^1 là hydro,  ,  ,  , và .

Theo phương án ví dụ về Công thức XVIII, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino..

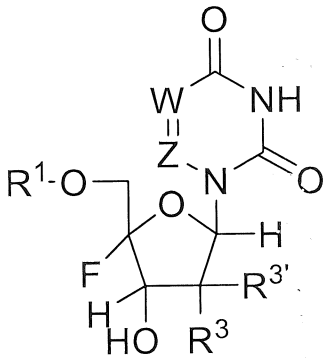
Theo phương án ví dụ về Công thức XVIII, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVIII, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVIII, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XVIII, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XIX,



Công thức XIX

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

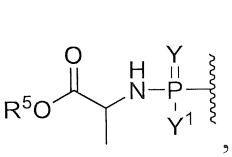
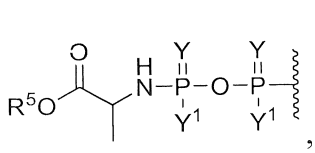
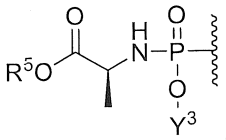
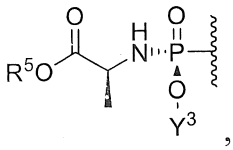
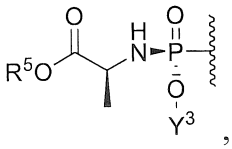
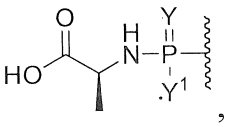
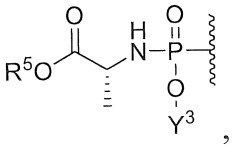
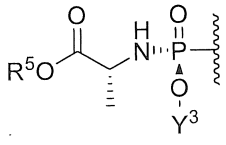
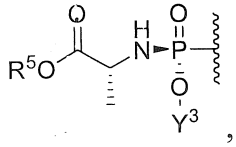
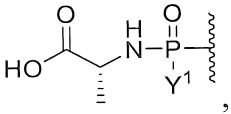
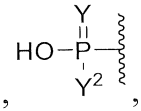
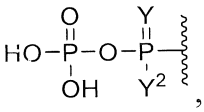
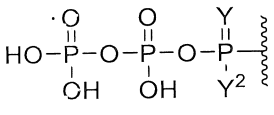
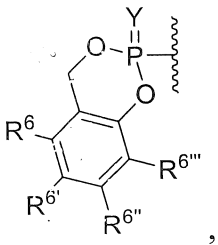
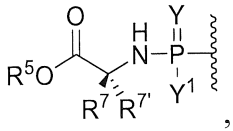
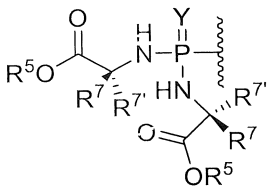
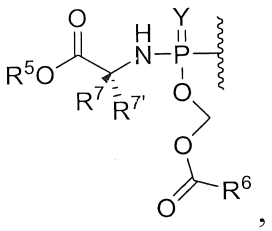
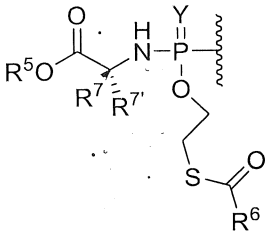
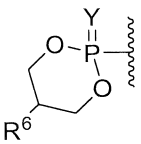
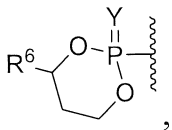
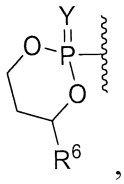
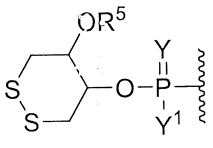
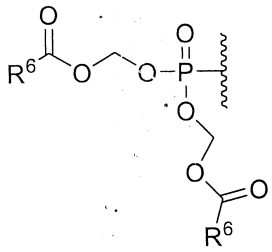
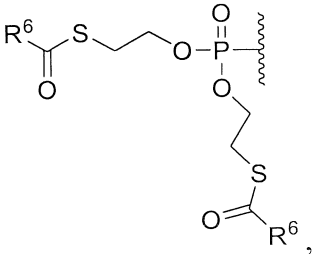
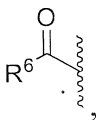
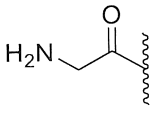
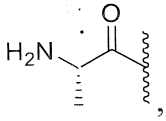
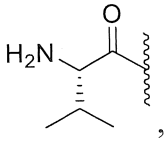
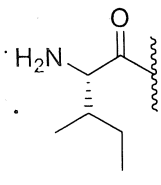
W là N hoặc CR';

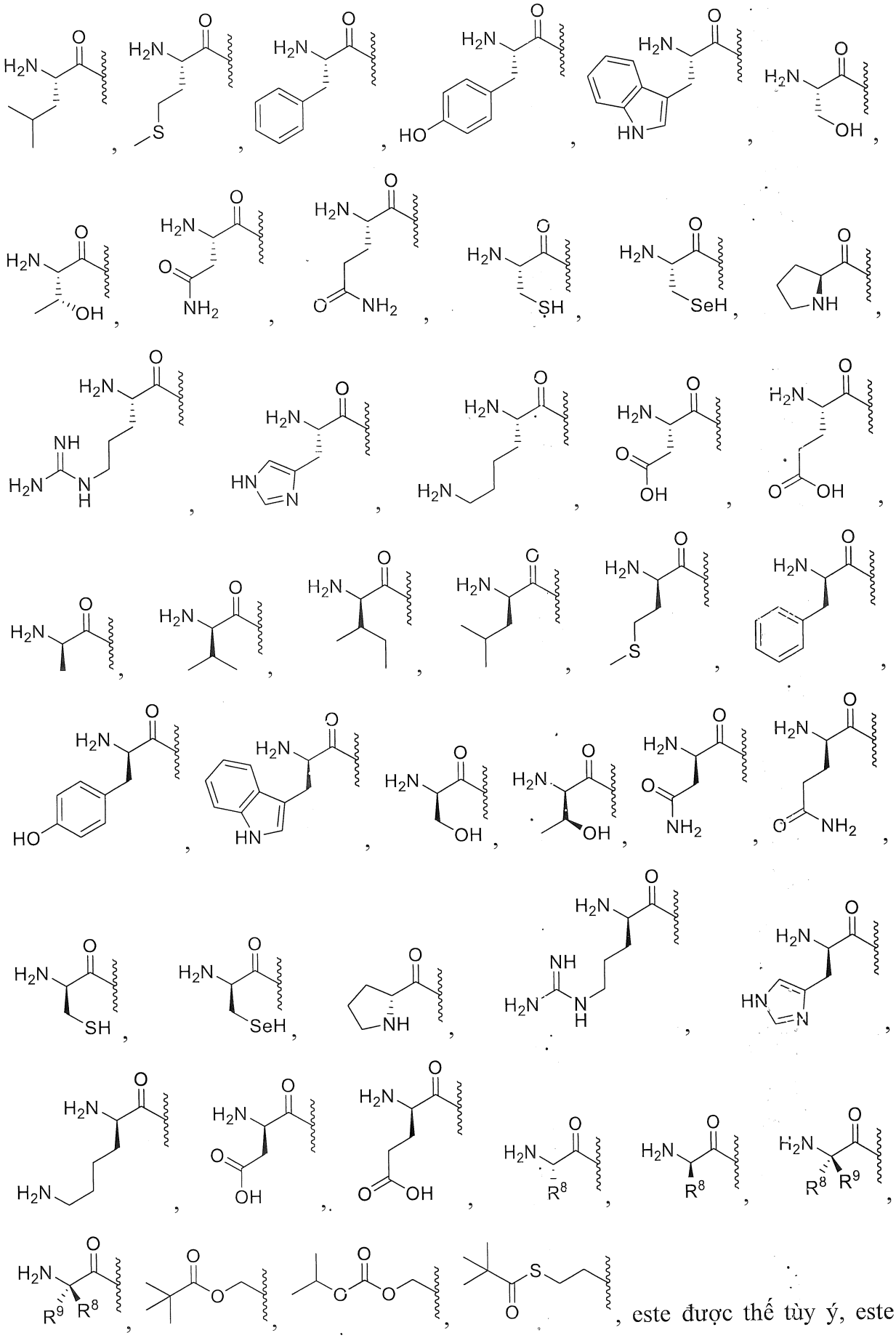
Z là N hoặc CR";

R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R'' là đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ H,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste

được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

$R^{3'}$ được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyi, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino,

heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

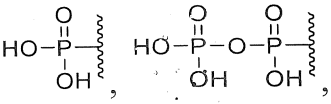
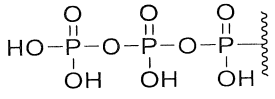
R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIX, R^1 là hydro,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức XIX, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino..

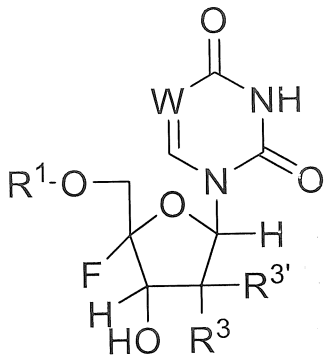
Theo phương án ví dụ về Công thức XIX, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIX, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIX, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XIX, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XX,



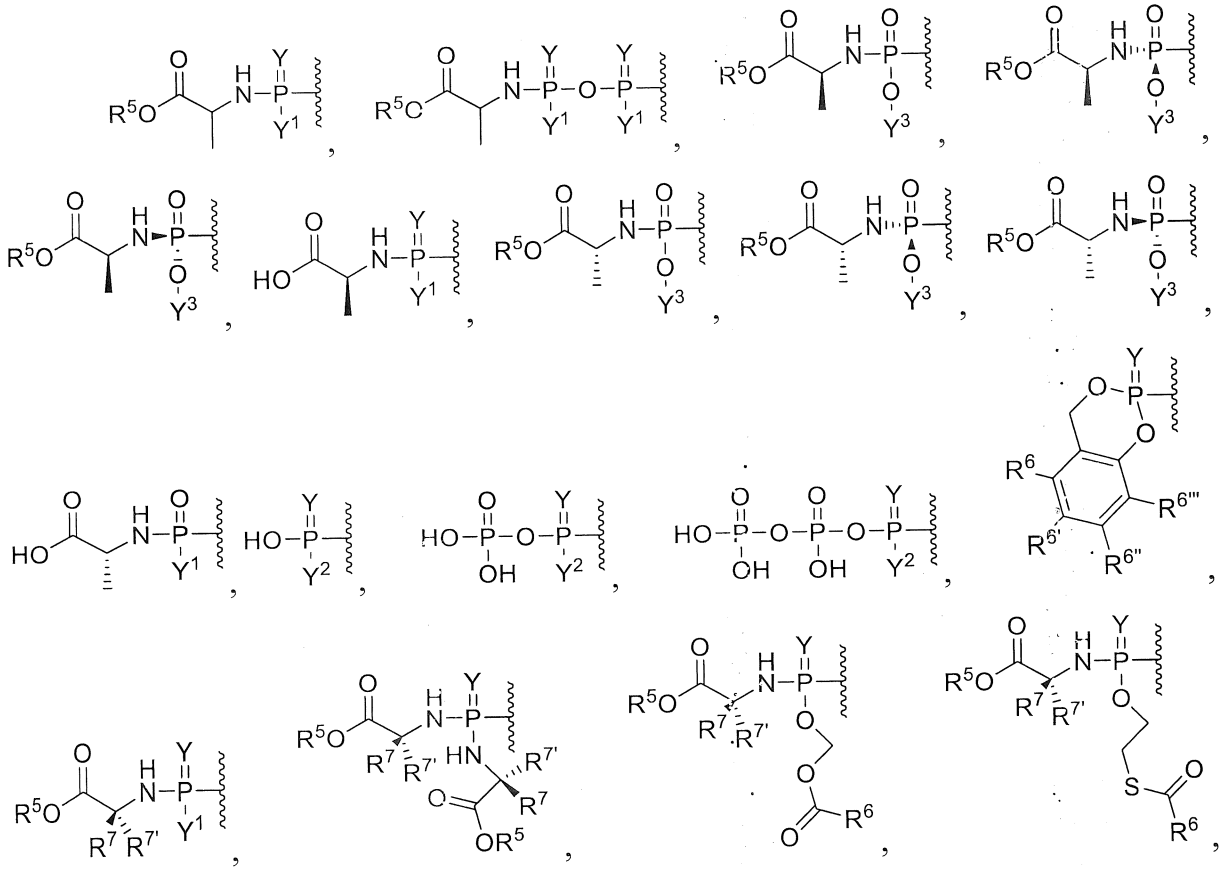
Công thức XX

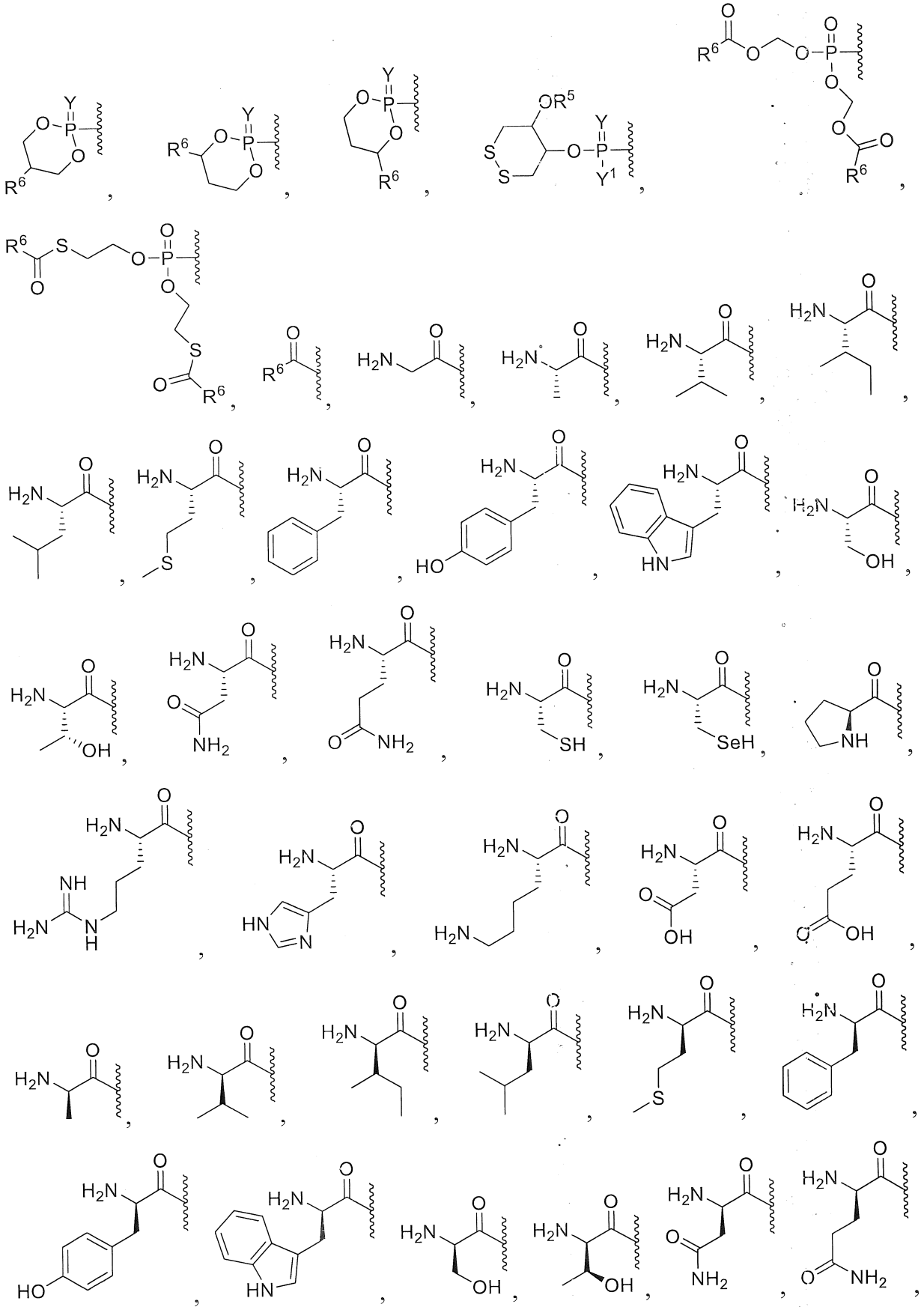
hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

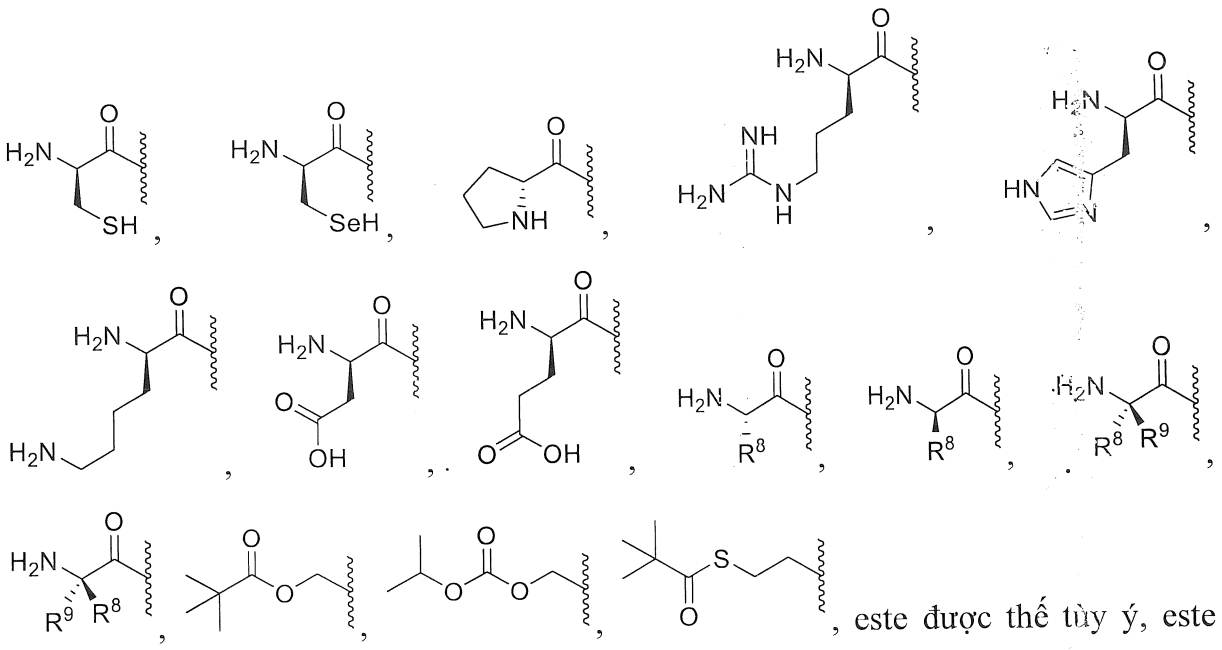
W là N hoặc CR';

R' là đơteri, clo, iodo, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ H,







, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 được chọn từ đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

$R^{3'}$ được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

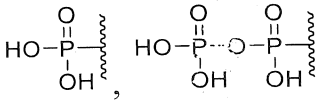
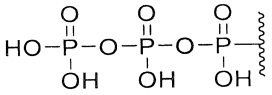
R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl,

sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XX, R^1 là hydro,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức XX, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

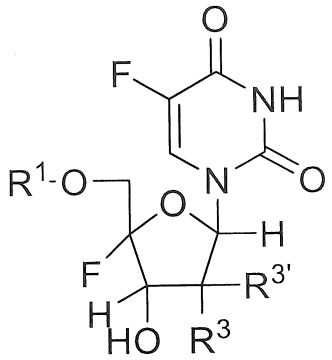
Theo phương án ví dụ về Công thức XX, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XX, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XX, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XX, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

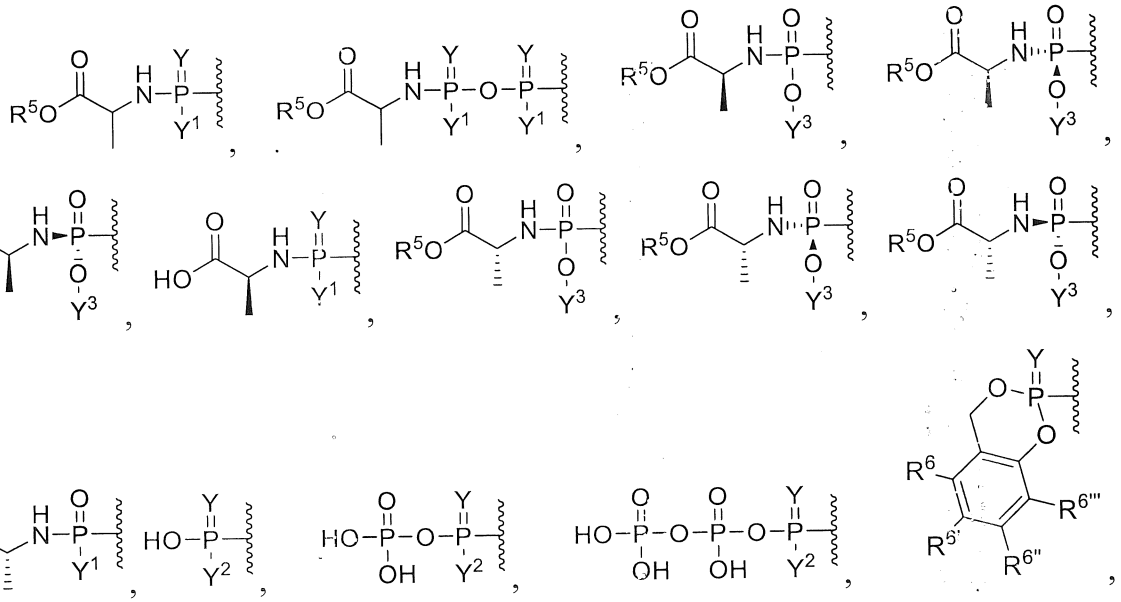
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XXI,

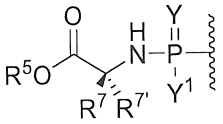
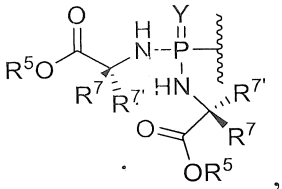
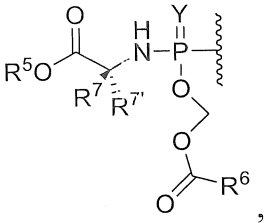
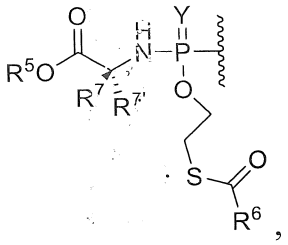
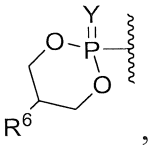
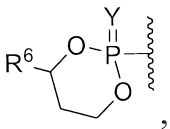
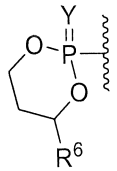
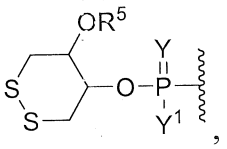
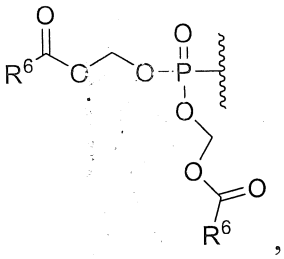
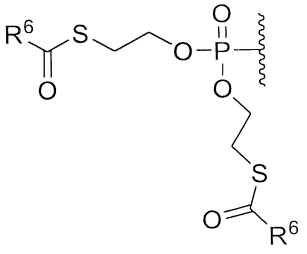
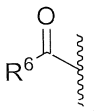
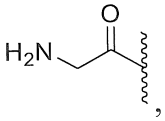
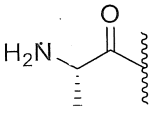
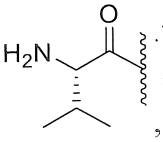
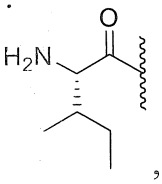
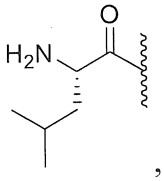
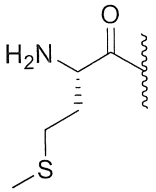
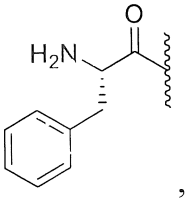
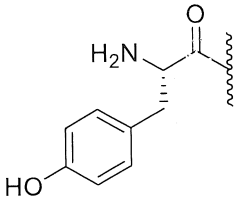
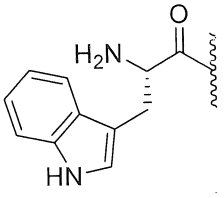
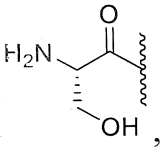
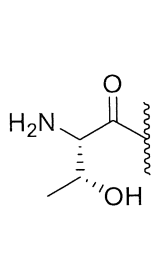
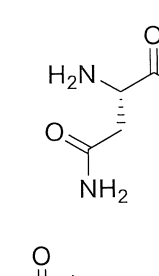
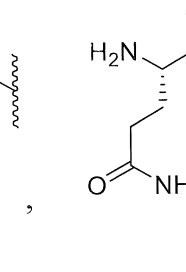
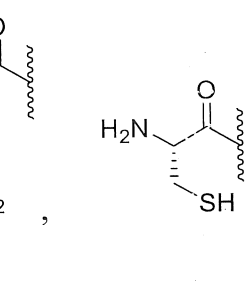
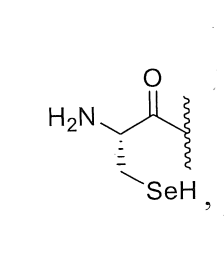
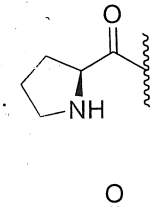
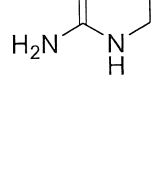
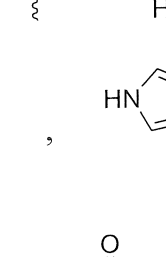
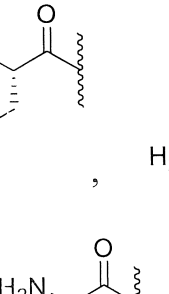
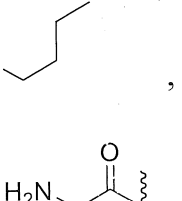
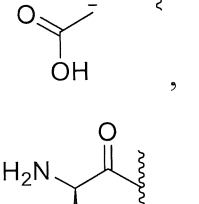
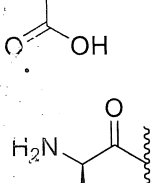
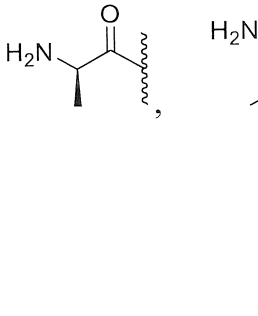


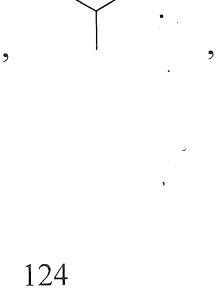
Công thức XXI

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

R^1 được chọn từ H,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

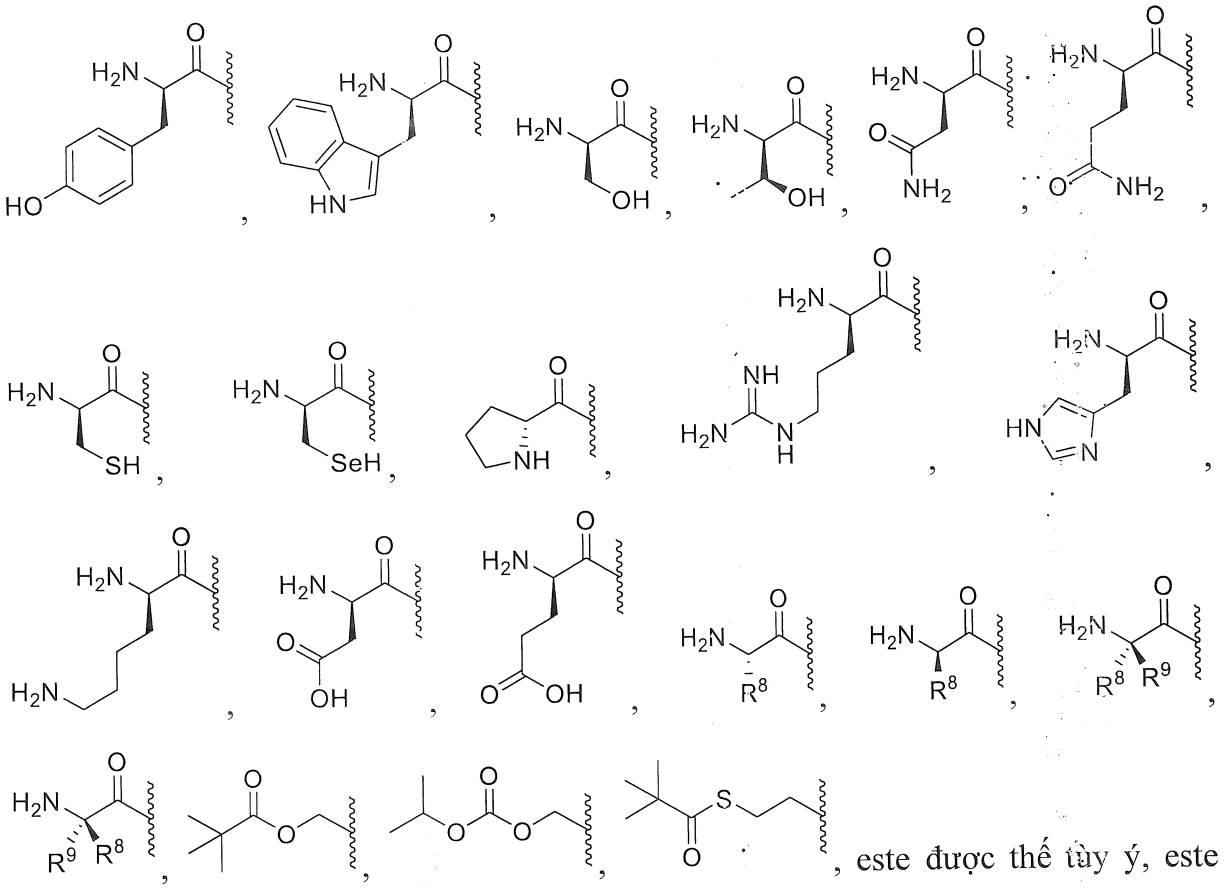
,

,

,

,

,



, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 được chọn từ đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

$R^{3'}$ được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10},;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio,

heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

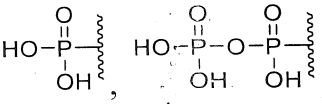
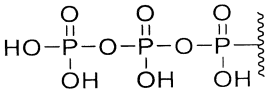
R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino,

cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXI, R^1 là hydro,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức XXI, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXI, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

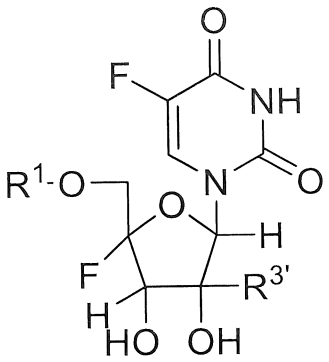
Theo phương án ví dụ về Công thức XXI, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-

septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXI, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXI, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

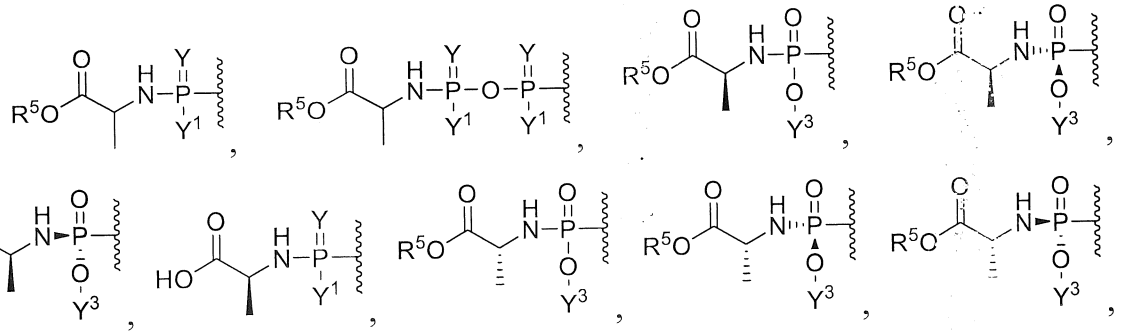
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XXII,

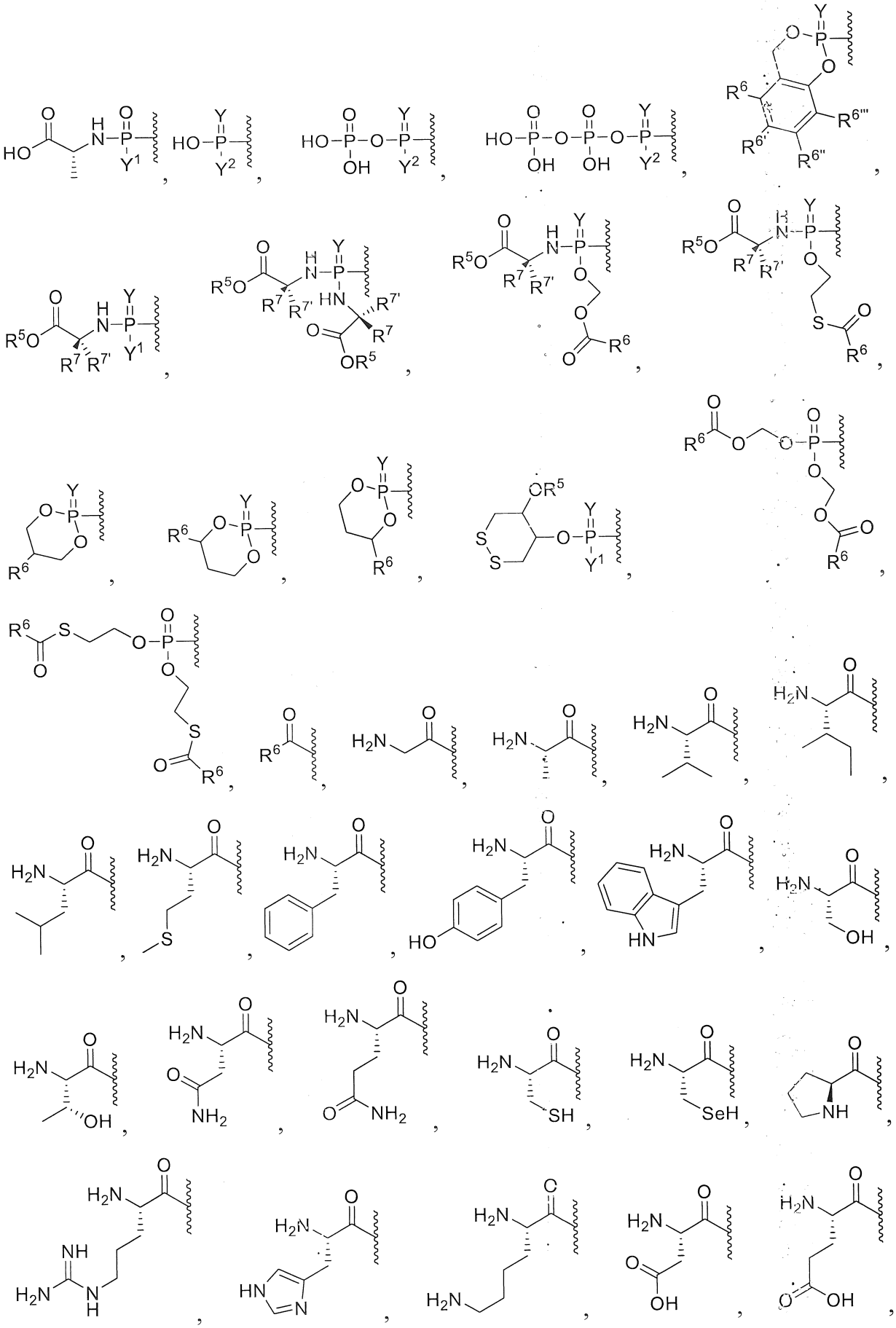


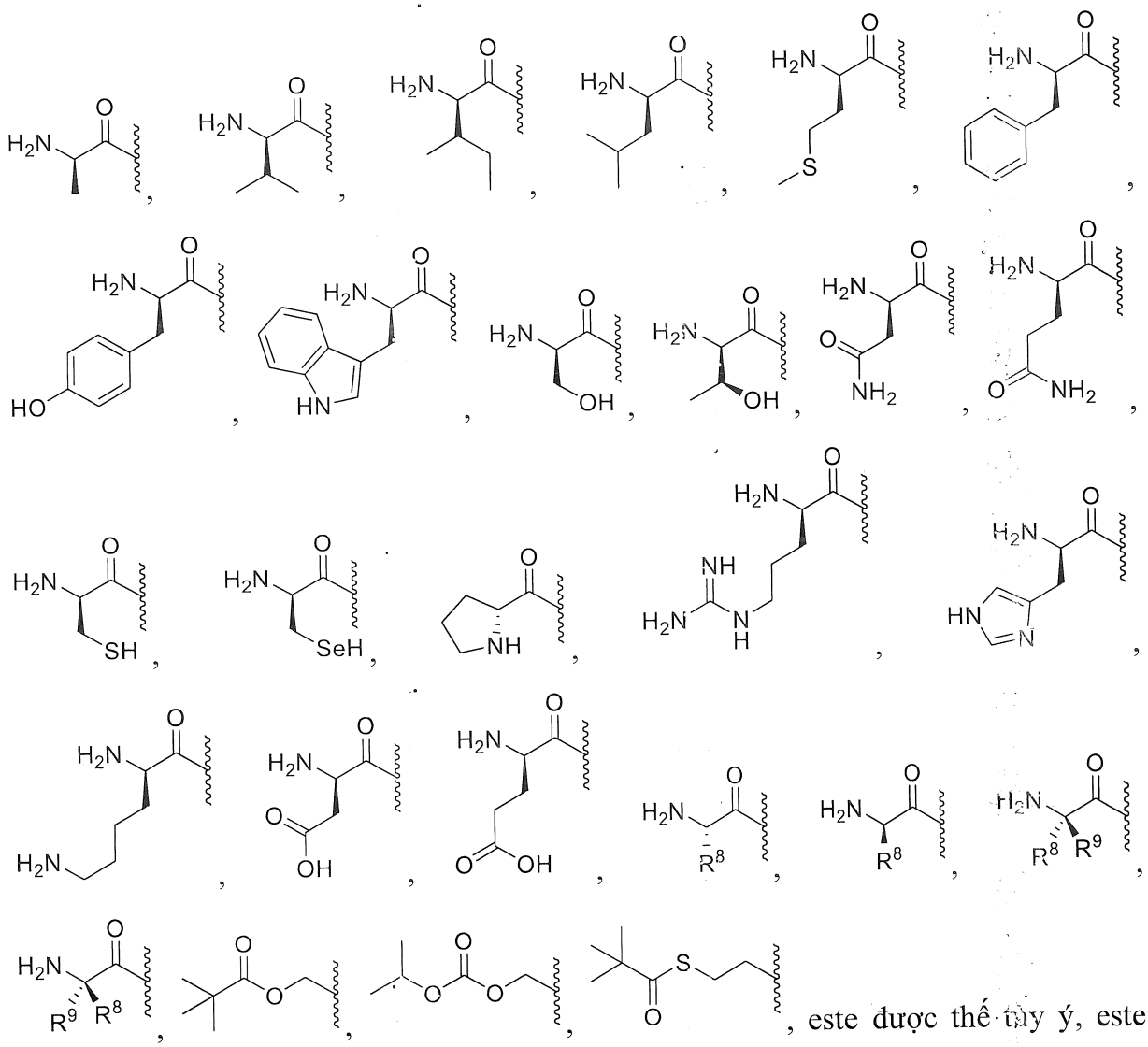
Công thức XXII

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

R^1 được chọn từ H,







, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế

tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

$R^{3'}$ được chọn từ đơteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio,

xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

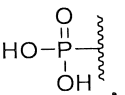
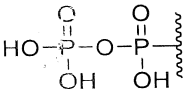
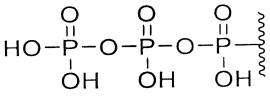
R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino,

xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXII, R^1 là hydro,  ,  ,  .

Theo phương án ví dụ về Công thức XXII, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXII, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

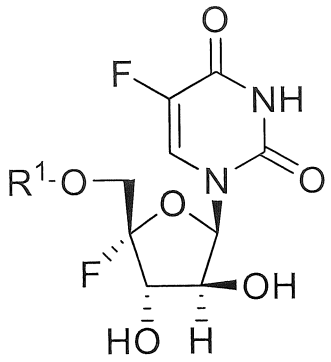
Theo phương án ví dụ về Công thức XXII, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl,

isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

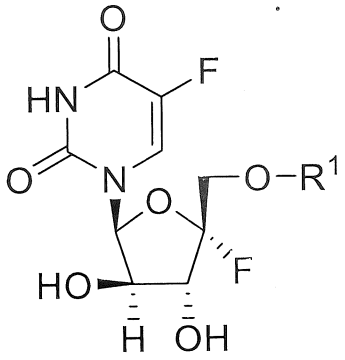
Theo phương án ví dụ về Công thức XXII, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXII, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XXIII,



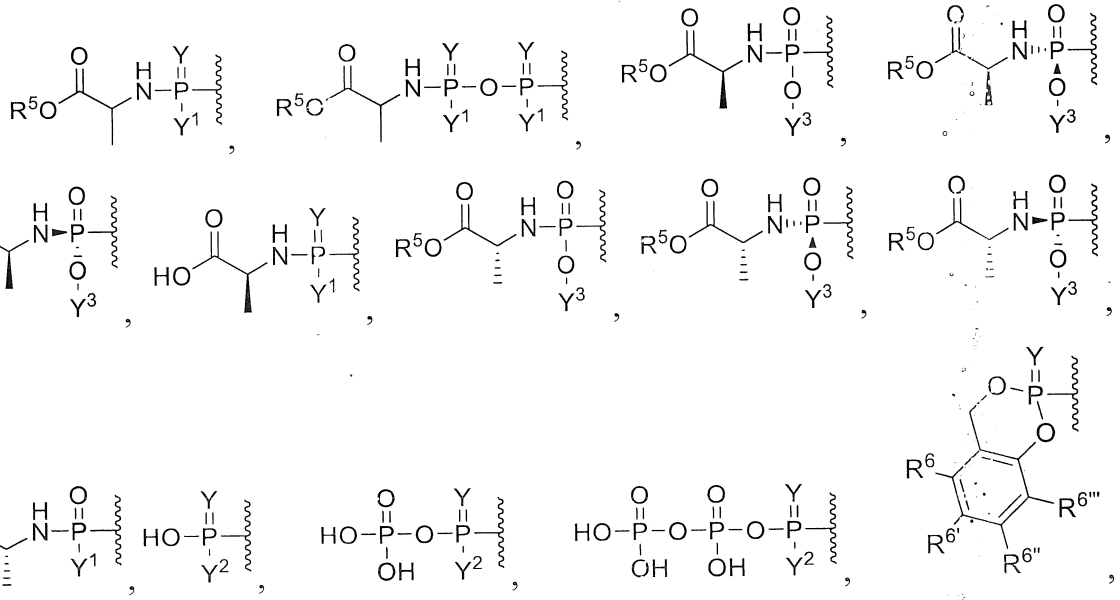
Công thức XXIIIa

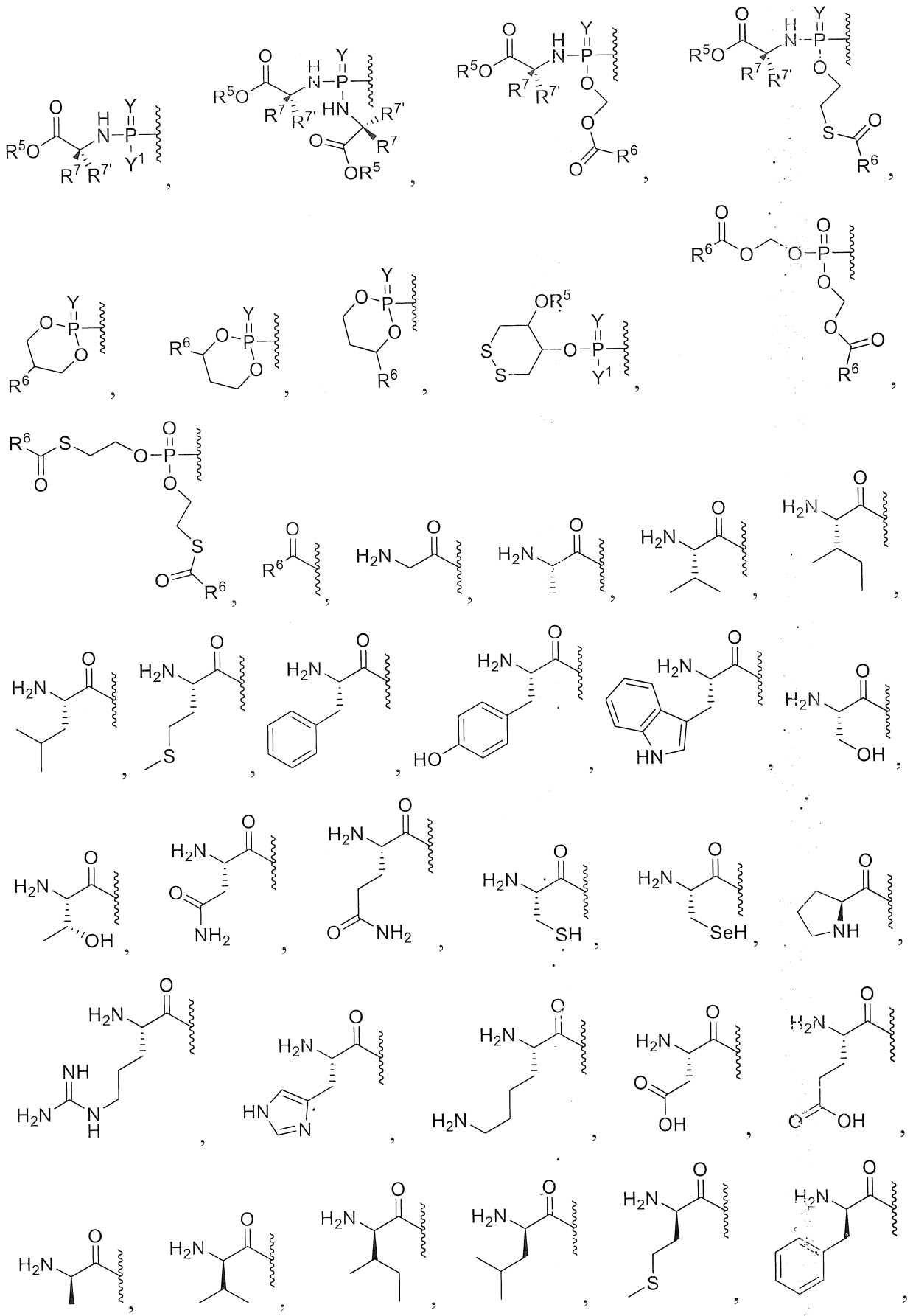


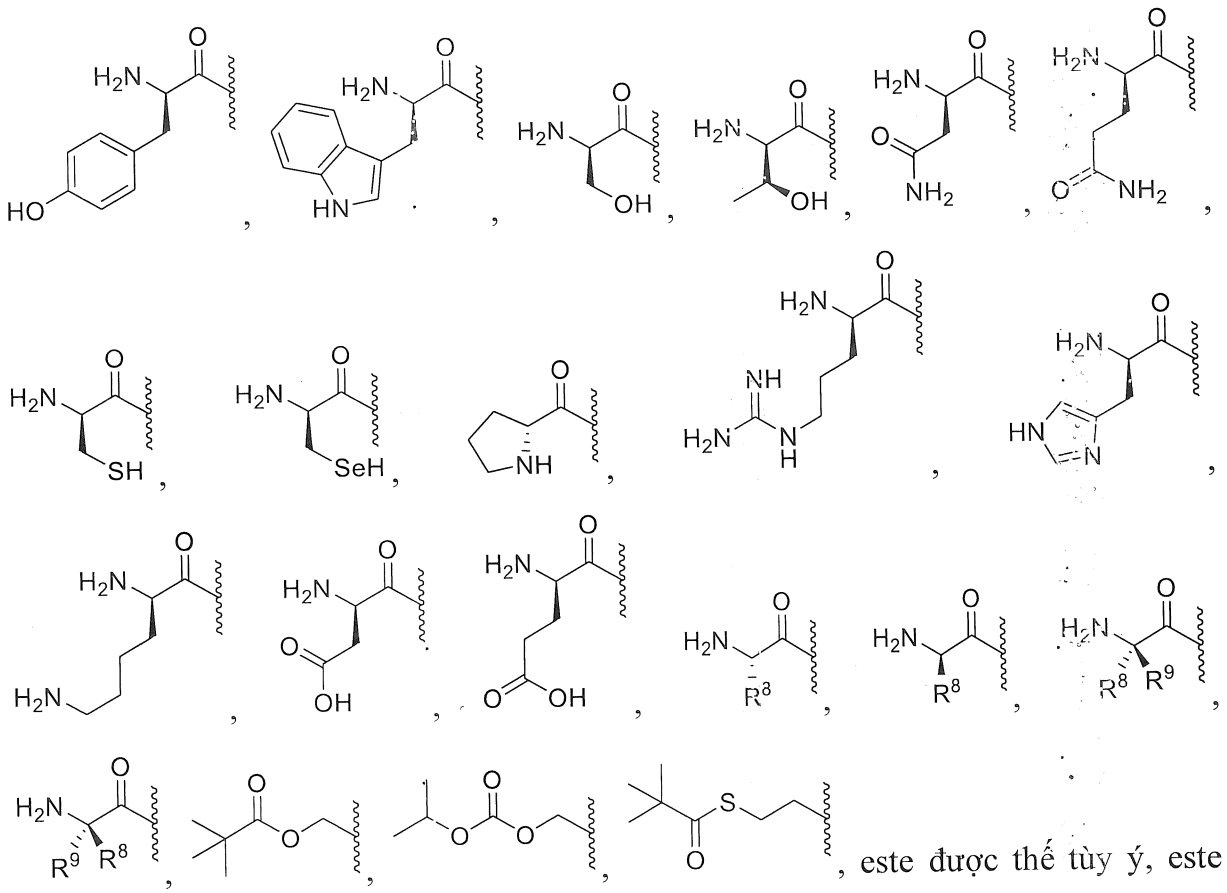
Công thức XXIIIb

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

R^1 được chọn từ H,







, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^i được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl,

sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

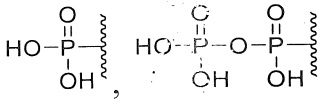
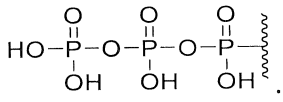
R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino,

xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXIII, R^1 là hydro,  ,  , và .

Theo phương án ví dụ về Công thức XXIII, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXIII, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

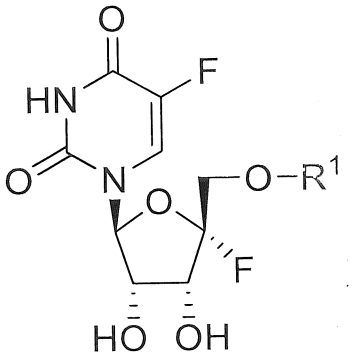
Theo phương án ví dụ về Công thức XXIII, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXIII, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXIII, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-

septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

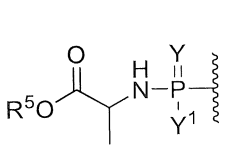
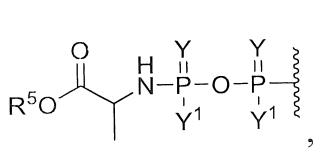
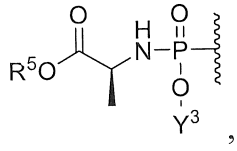
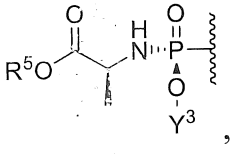
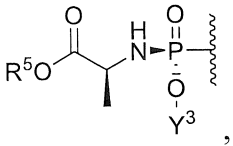
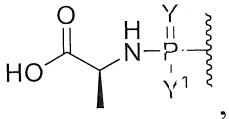
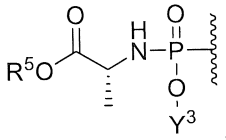
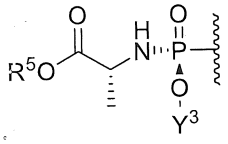
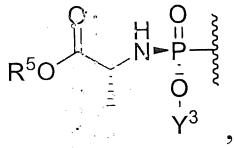
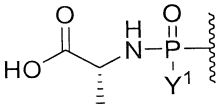
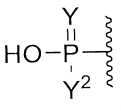
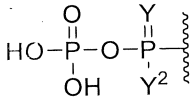
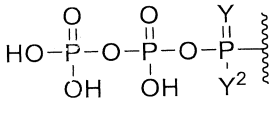
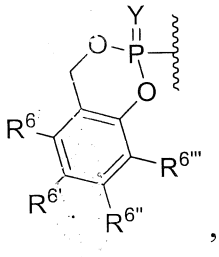
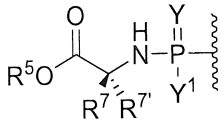
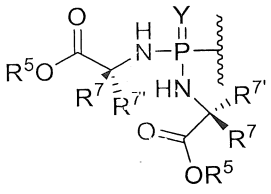
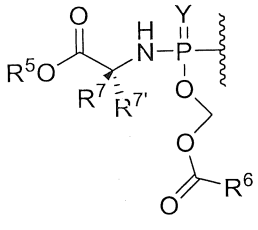
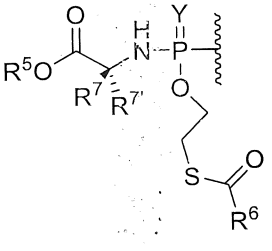
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XXIV,

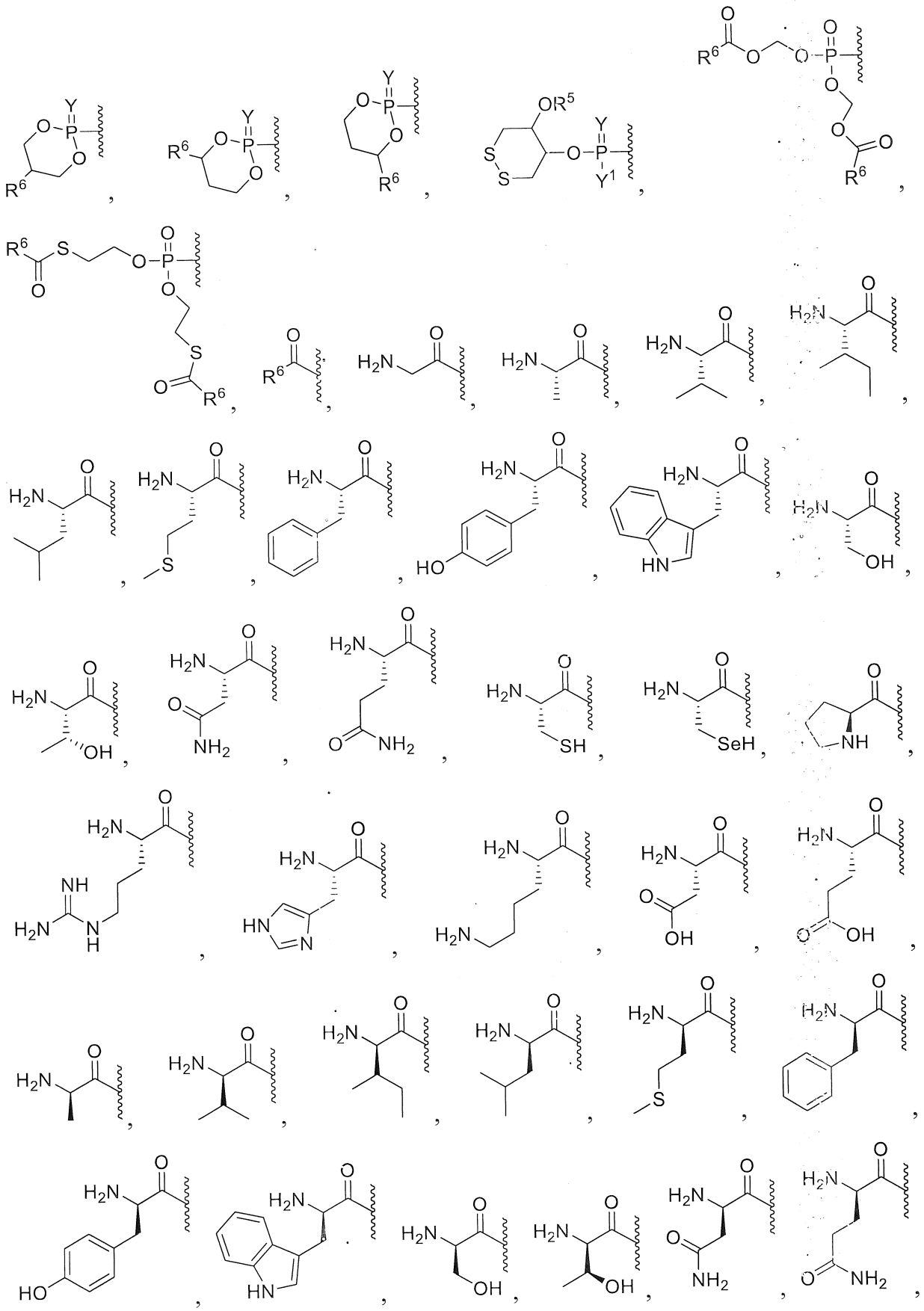


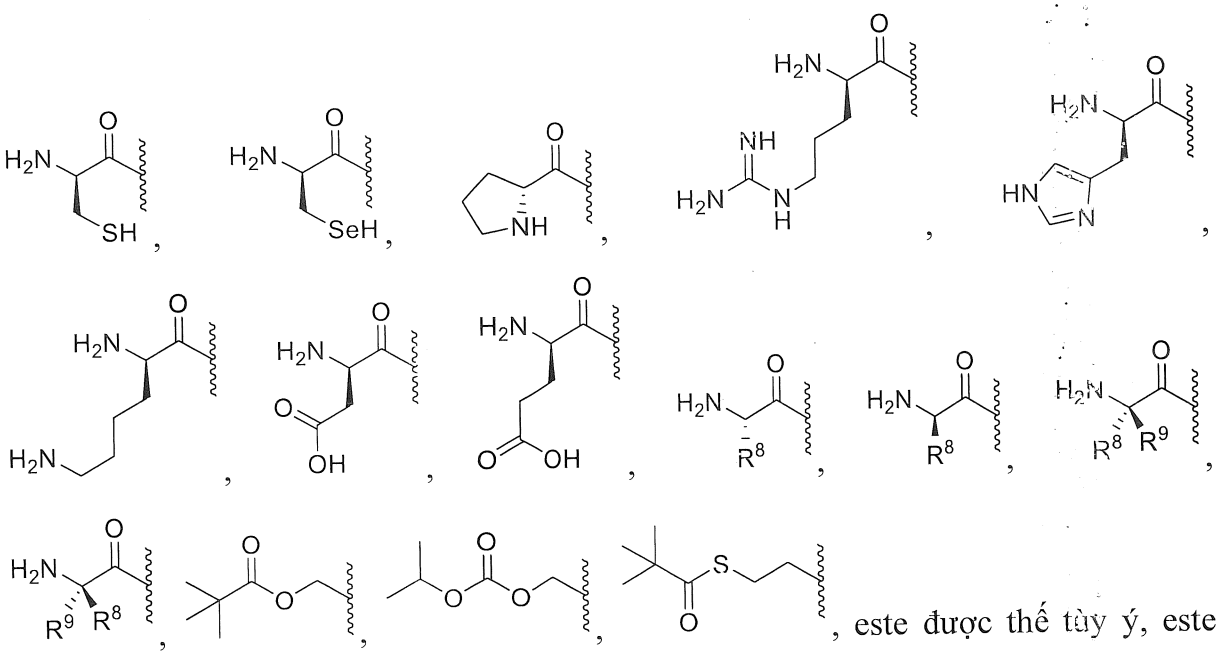
Công thức XXIV

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

R^1 được chọn từ H,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,





, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

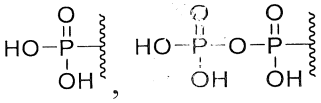
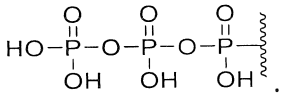
R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio,

arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXIV, R^1 là hydro,  ,  , và .

Theo phương án ví dụ về Công thức XXIV, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXIV, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

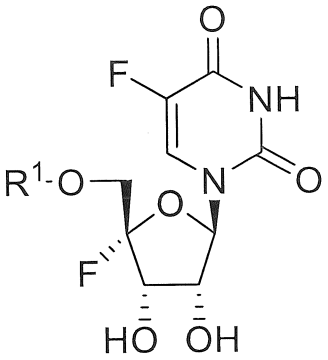
Theo phương án ví dụ về Công thức XXIV, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXIV, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXIV, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl,

isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

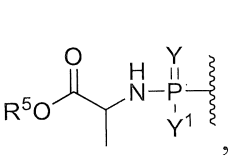
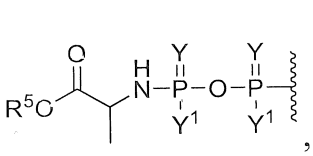
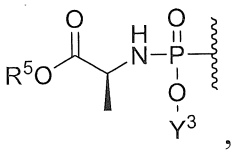
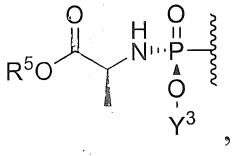
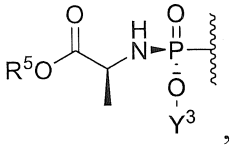
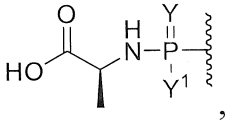
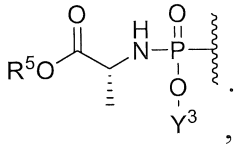
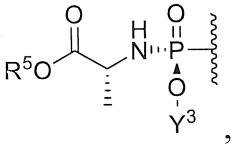
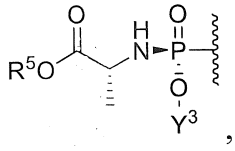
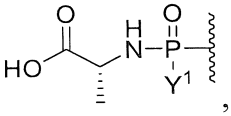
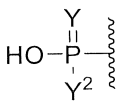
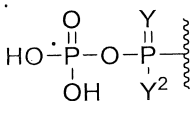
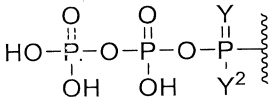
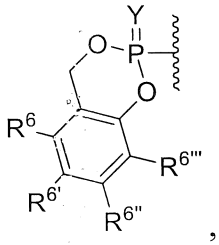
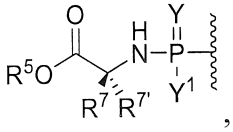
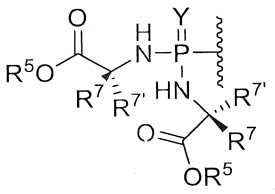
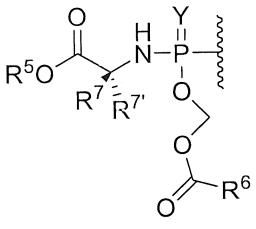
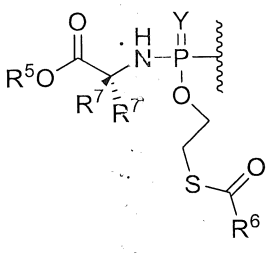
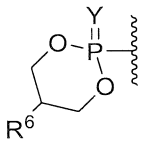
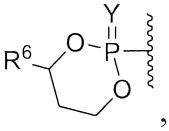
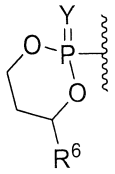
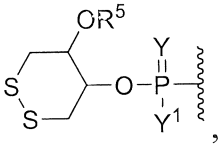
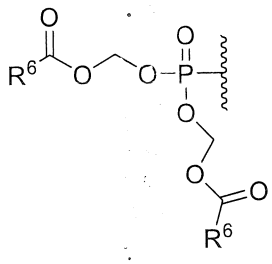
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XXV,

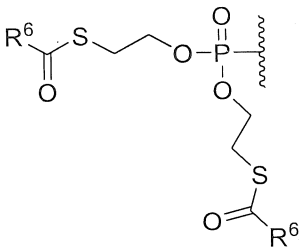
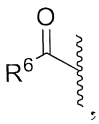
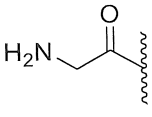
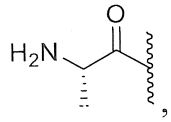
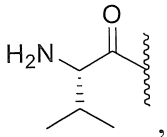
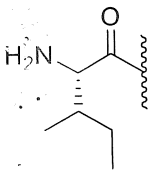
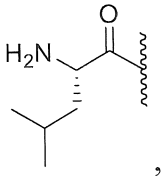
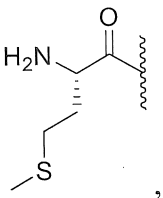
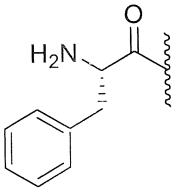
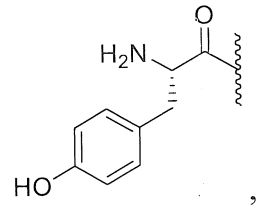
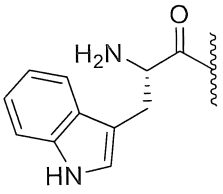
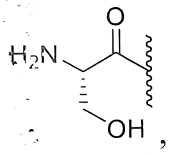
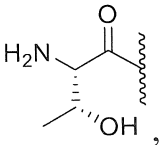
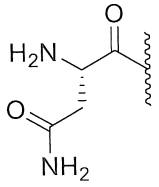
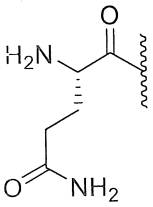
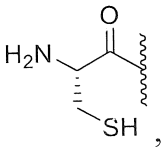
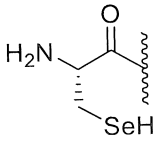
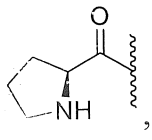
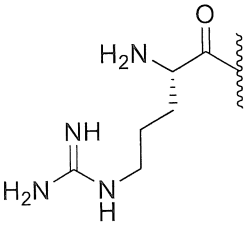
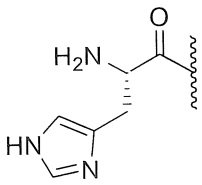
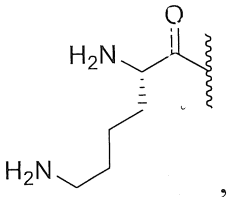
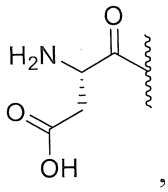
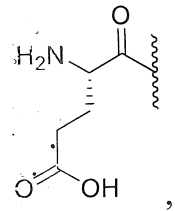
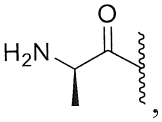
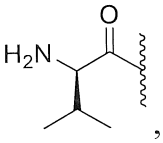
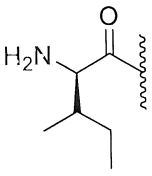
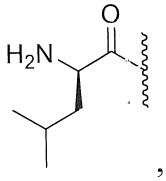
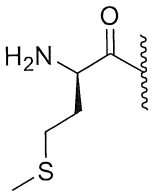
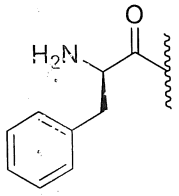
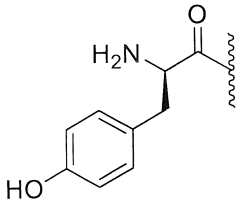
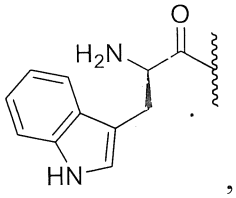
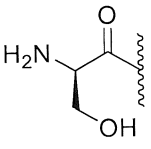
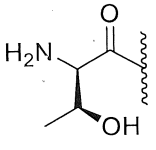
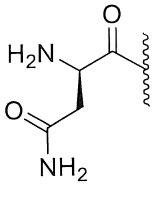
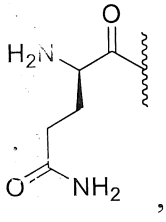
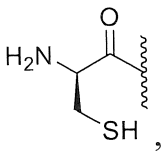
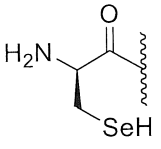
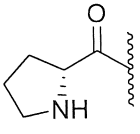
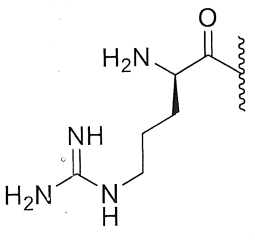
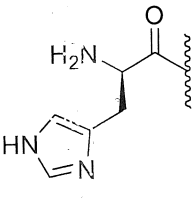


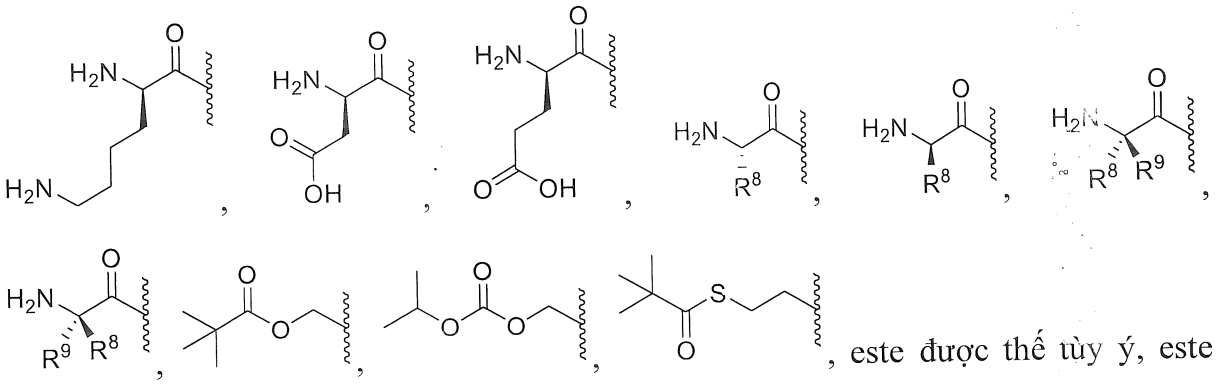
Công thức XXV

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

R^1 được chọn từ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^i được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy,

carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl,

sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

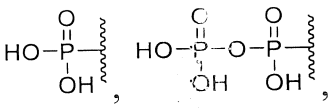
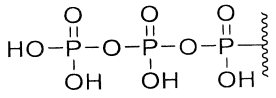
R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXV, R^1 là hydro,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức XXV, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

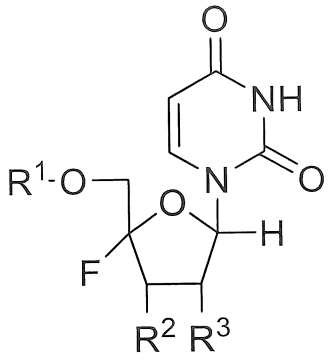
Theo phương án ví dụ về Công thức XXV, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXV, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXV, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXV, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

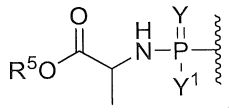
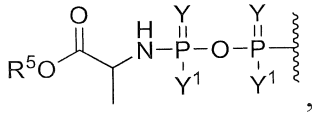
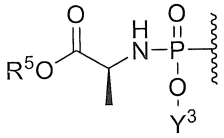
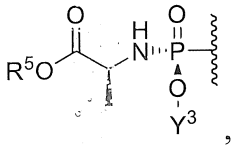
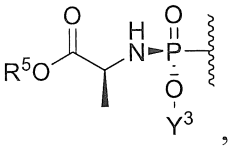
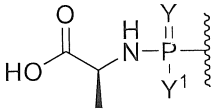
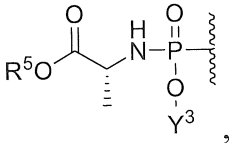
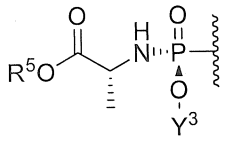
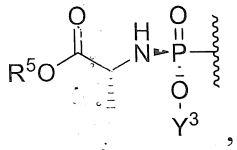
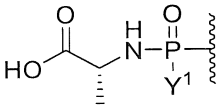
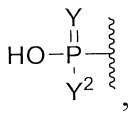
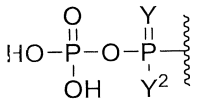
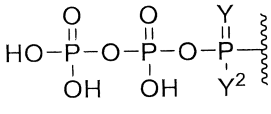
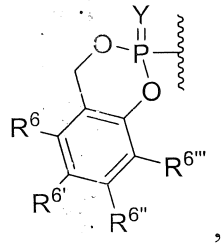
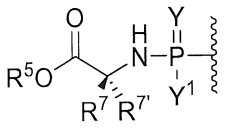
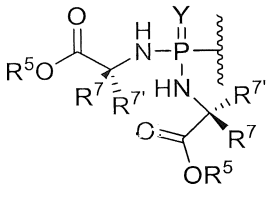
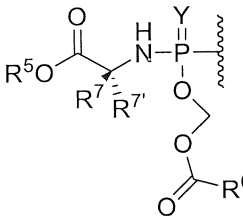
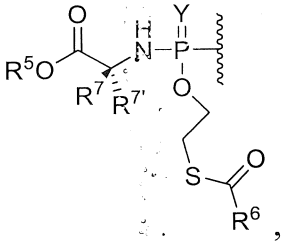
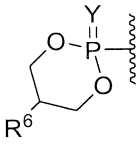
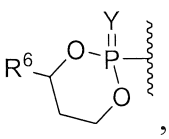
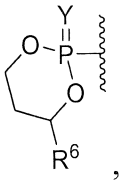
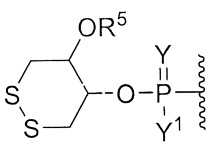
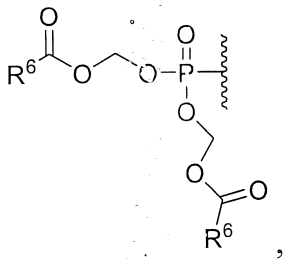
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XXVI,

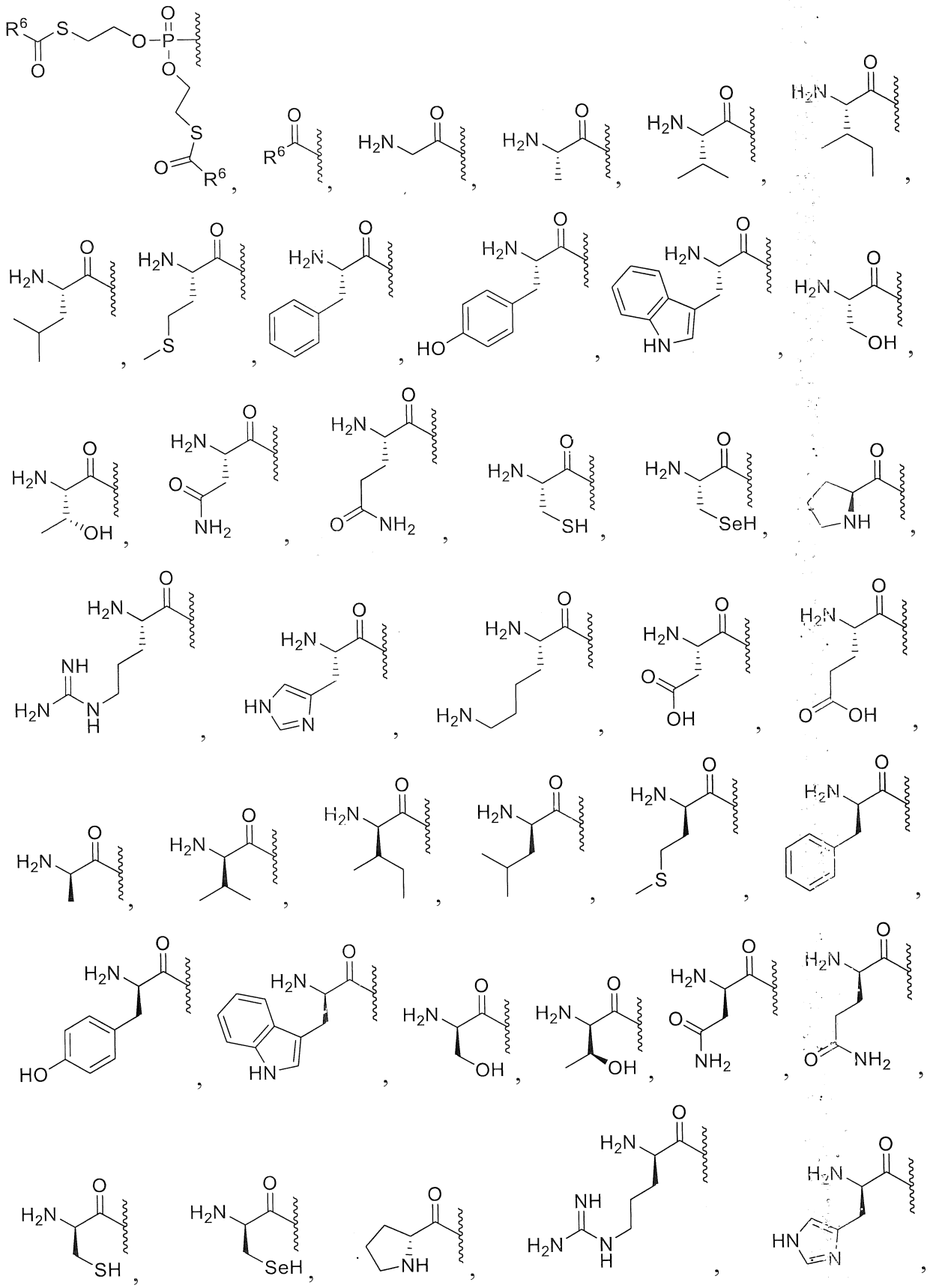


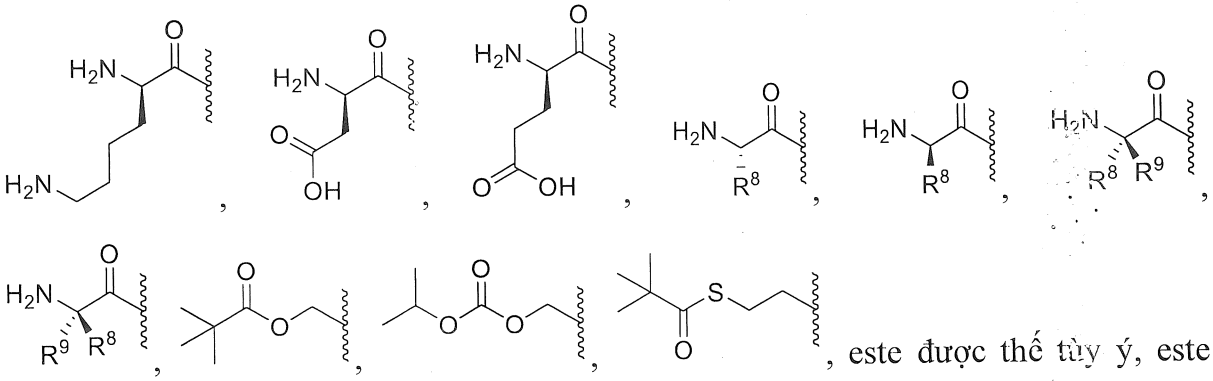
Công thức XXVI

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

R^1 được chọn từ H,





, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 được chọn từ đoteri, C2-C22 alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, clo, bromo, iodo, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 được chọn từ đoteri, C2-C22 alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl,

heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 và $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl,

sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

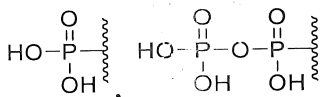
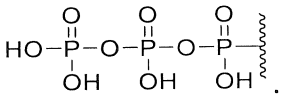
R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino,

xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVI, R^1 là hydro,  , và  .

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVI, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVI, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

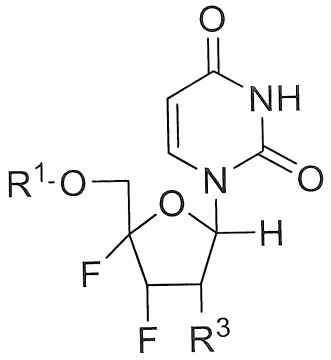
Theo phương án ví dụ về Công thức XXVI, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVI, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVI, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-

septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

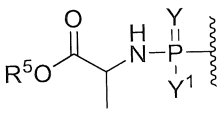
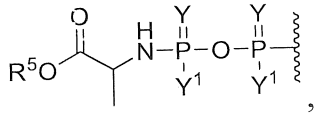
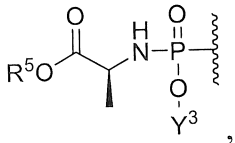
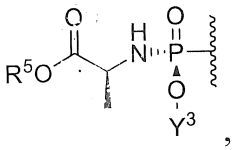
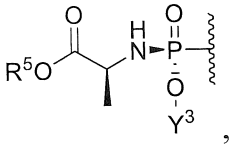
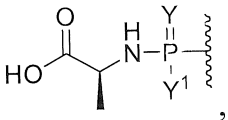
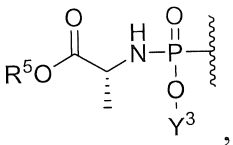
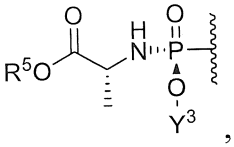
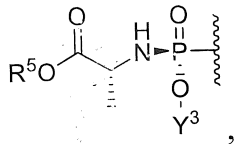
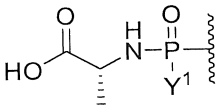
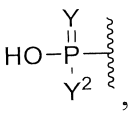
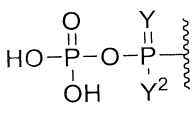
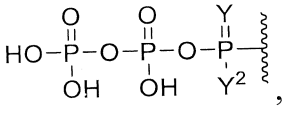
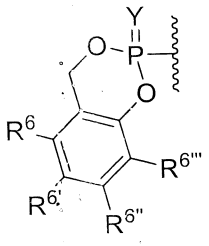
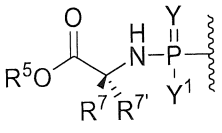
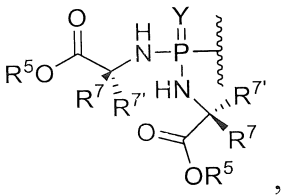
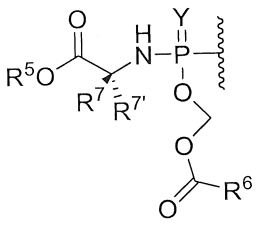
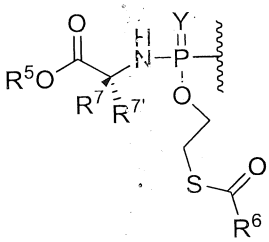
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XXVII,

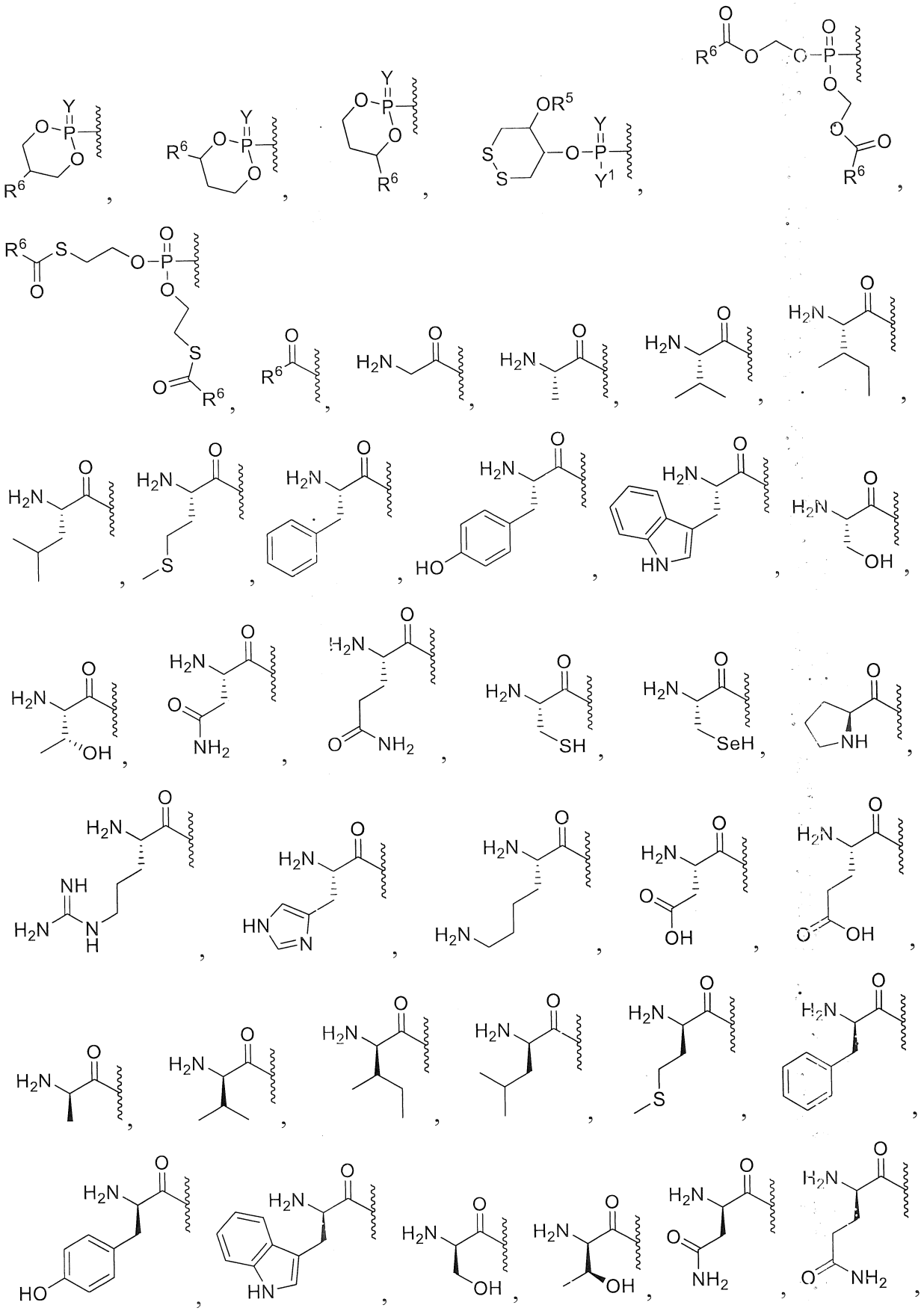


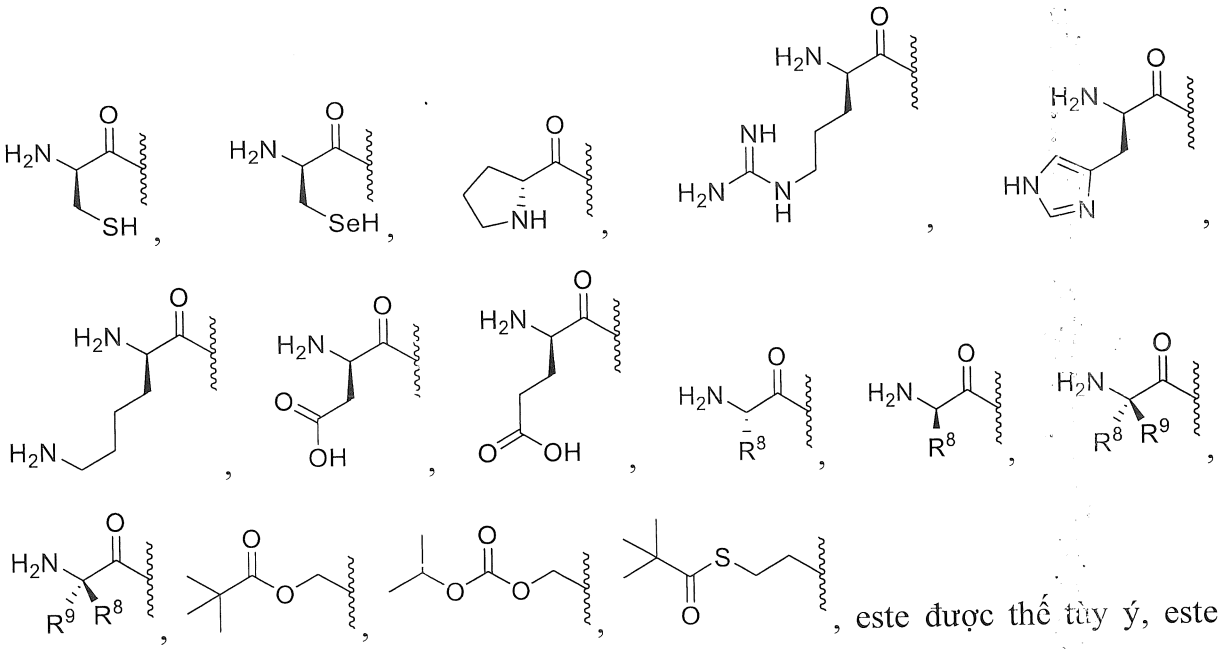
Công thức XXVII

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

R^1 được chọn từ H,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,





, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^2 là OH hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 được chọn từ đơteri, C2-C22 alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, clo, bromo, iodo, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 và $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio,

heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

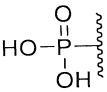
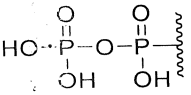
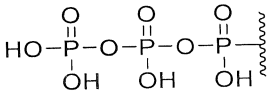
R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino,

cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVII, R^1 là hydro,  ,  ,  , và .

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVII, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

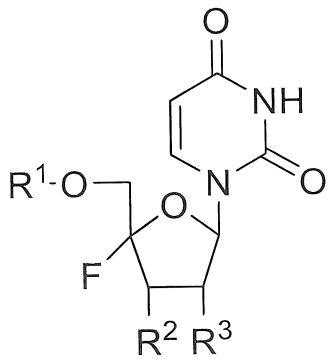
Theo phương án ví dụ về Công thức XXVII, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVII, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVII, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVII, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

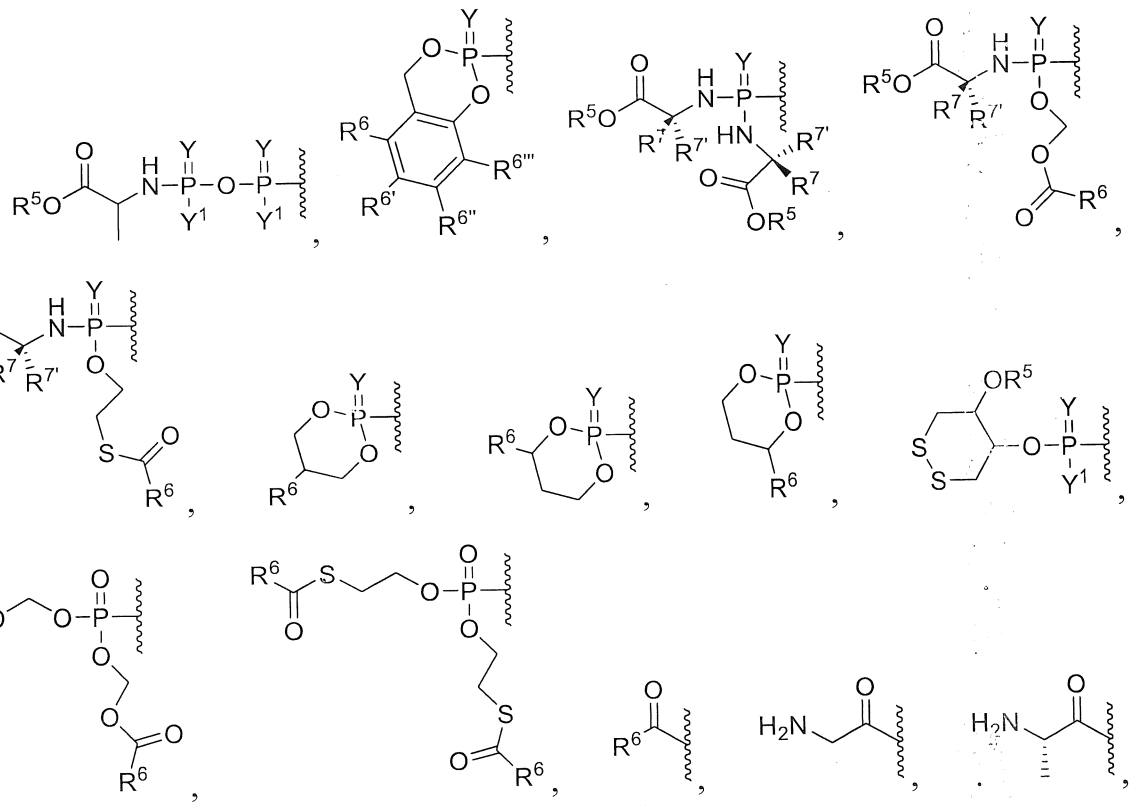
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức XXVIII,

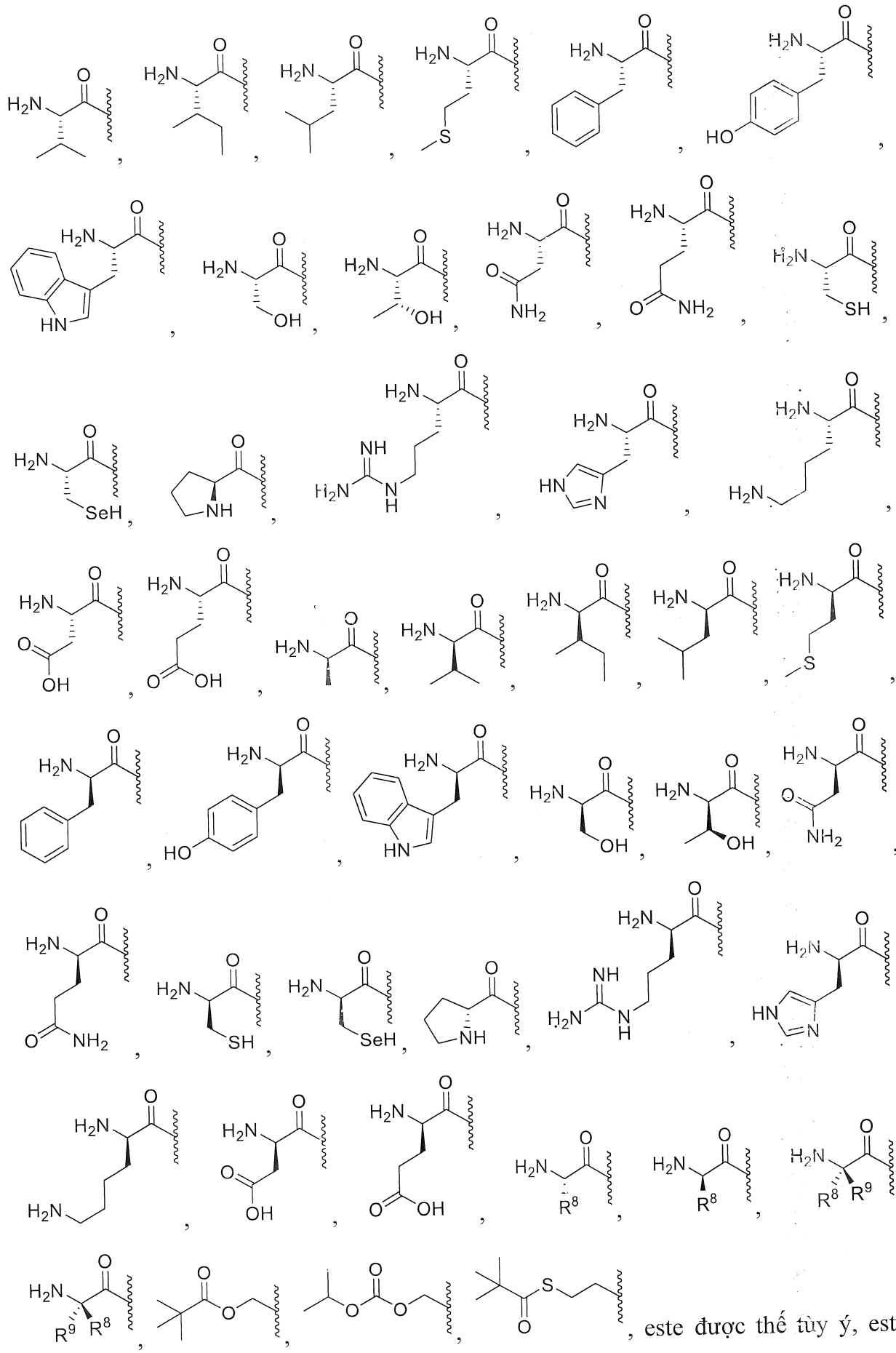


Công thức XXVIII

hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó, trong đó

R^1 được chọn từ,





, este được thế tùy ý, este mạch nhánh được thế tùy ý, carbonat được thế tùy ý, carbamat được thế tùy ý, thioeste

được thế tùy ý, thioeste mạch nhánh được thế tùy ý, thiocarbonat được thế tùy ý, S-thiocarbonat được thế tùy ý, dithiocarbonat được thế tùy ý, thiocarbamat được thế tùy ý, oxymetoxycarbonyl được thế tùy ý, oxymetoxythiocarbonyl được thế tùy ý, oxymetylcarbonyl được thế tùy ý, oxymetylthiocarbonyl được thế tùy ý, este L-axit amin, este D-axit amin, este L-axit amin được thế N, este L-axit amin được thế hai phần tử N,N, este D-axit amin được thế N, este D-axit amin được thế hai phần tử N,N, sulfenyl được thế tùy ý, imidat được thế tùy ý, hydrazonat được thế tùy ý, oximyl được thế tùy ý, imidinyl được thế tùy ý, imidyl được thế tùy ý, aminal được thế tùy ý, hemiaminal được thế tùy ý, axetal được thế tùy ý, hemiaxetal được thế tùy ý, cacbonimidat được thế tùy ý, thiocacbonimidat được thế tùy ý, cacbonimidyl được thế tùy ý, carbamimidat được thế tùy ý, carbamimidyl được thế tùy ý, thioaxetal được thế tùy ý, S-axyl-2-thioetyl được thế tùy ý, bis-(axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, (axyloxybenzyl)este được thế tùy ý, và BAB-este, trong đó R^1 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

Y là O hoặc S;

Y^1 là OH, OY^3, hoặc $BH_3^-M^+$;

Y^3 là aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl, trong đó Y^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^2 được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^3 được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R10, giống hoặc khác nhau;

R^5 là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, allenyl, hoặc lipit, trong đó R^5 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy,

carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^7 và $R^{7'}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^8 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^9 là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl,

sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^9 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7, $R^{7'}$, R^8, và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào và nhóm amino được gắn với α-cacbon, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^7 và $R^{7'}$ có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^8 và R^9 có thể tạo vòng với α-cacbon mà chúng gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, cacbocyclamino, heterocacbocyclamino, arylamino, heteroarylamino, heterocyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

Lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl, hoặc lipit như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVIII, R^2 và R^3 là hydro, hydroxyl, amino, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, vinyl, etynyl, và cloetynyl.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVIII, R^5 là lipit, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl,

t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

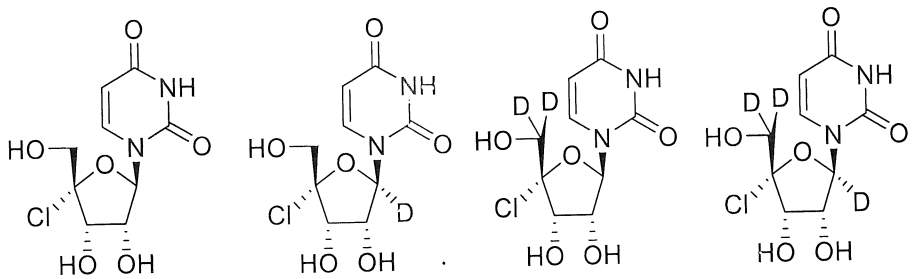
Theo phương án ví dụ về Công thức XXVIII, R^6 là hydro, hydroxyl, flo, clo, amino, lipit, metyl, metoxy, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVIII, R^7 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

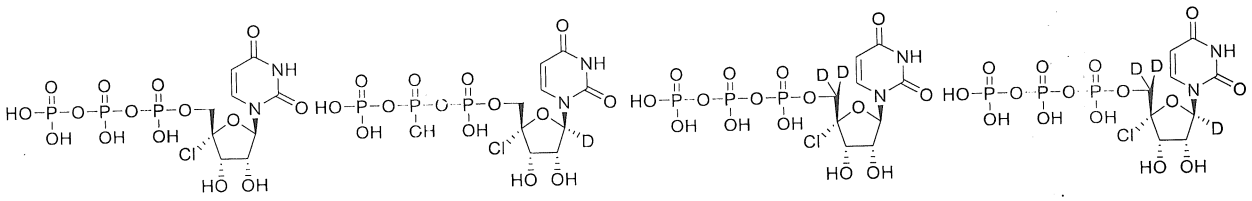
Theo phương án ví dụ về Công thức XXVIII, R^8 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

Theo phương án ví dụ về Công thức XXVIII, R^9 là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, s-pentyl, t-pentyl, neopentyl, 3-pentyl, hexyl, t-hexyl, 4-septyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl 2,6-dimetylphenyl, isopropoxit, tert-butoxit, N-propylamino, N-isopropylamino, N-tert-butylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, và N,N-dipropylamino.

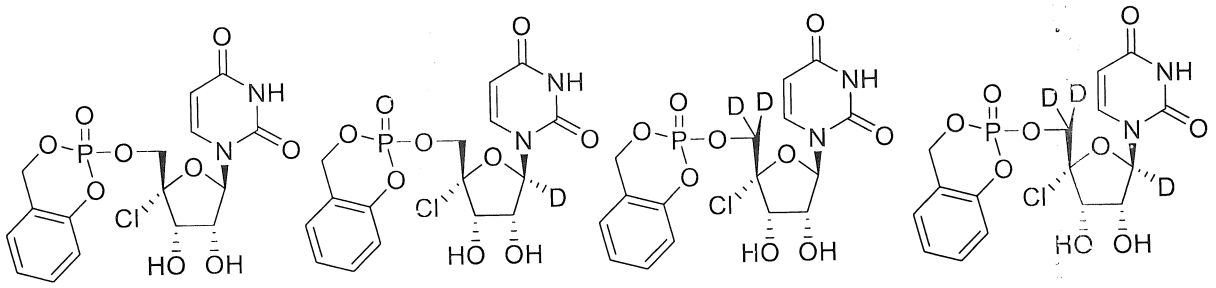
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



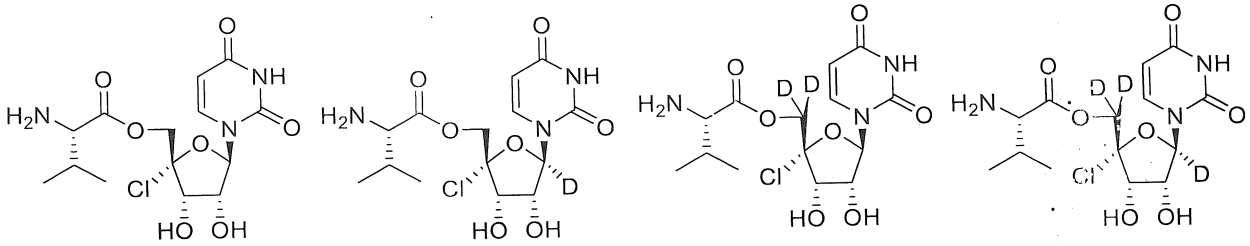
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



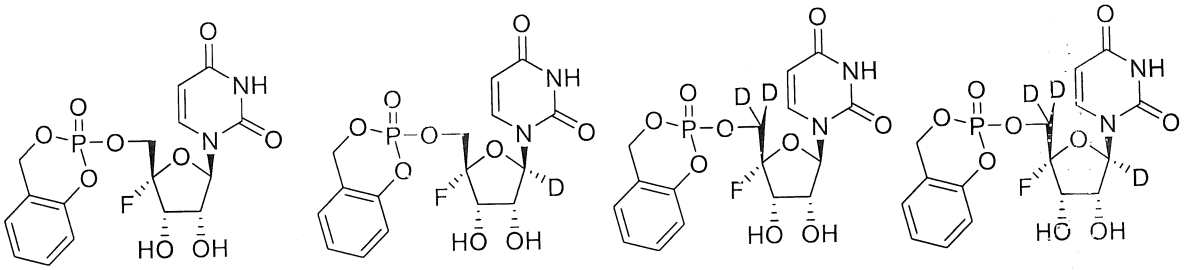
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



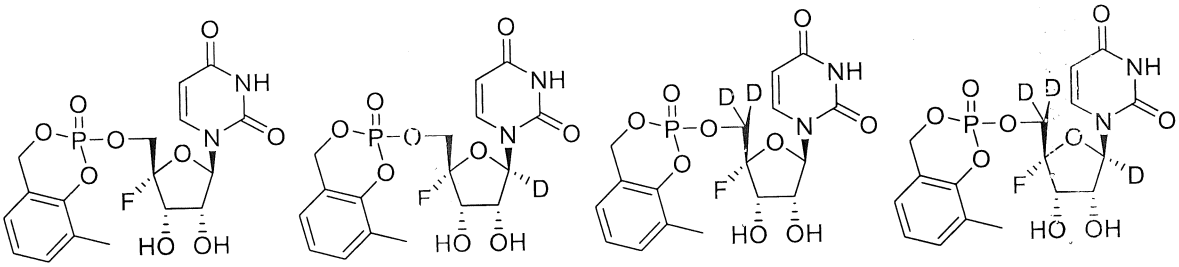
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



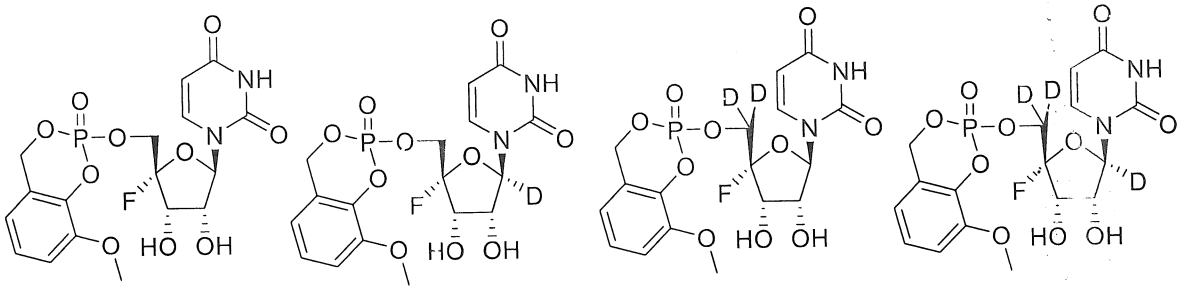
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



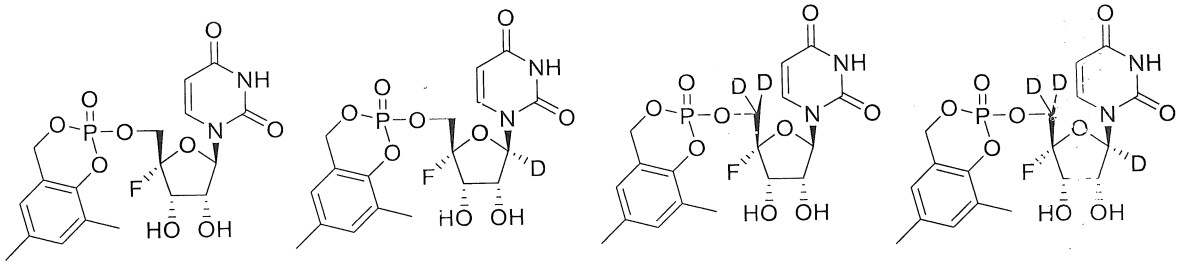
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



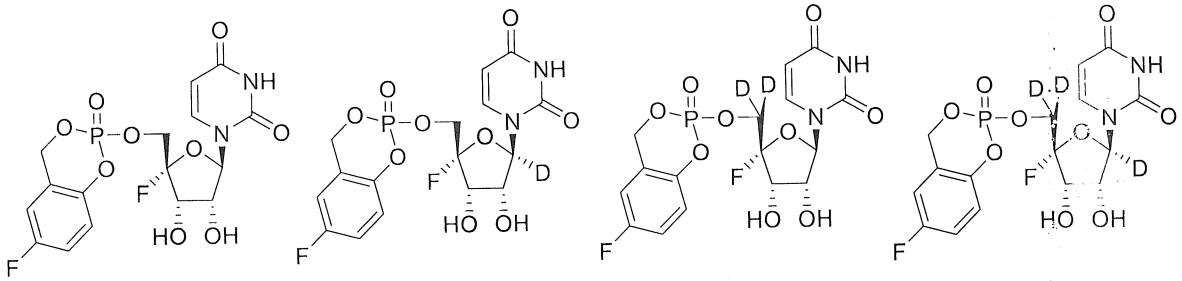
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



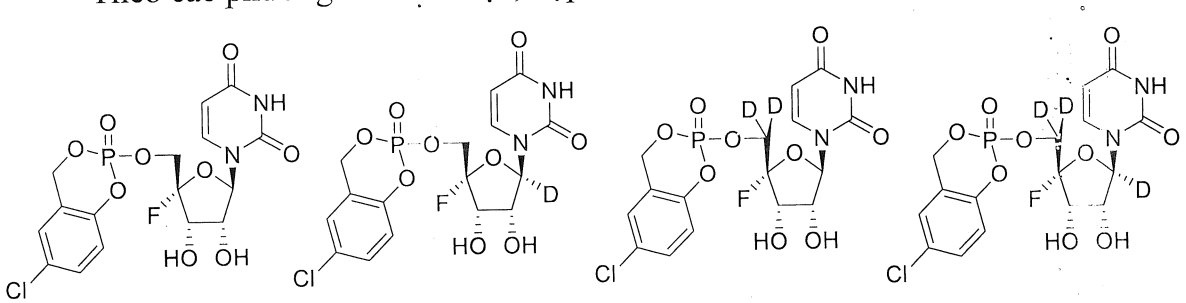
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



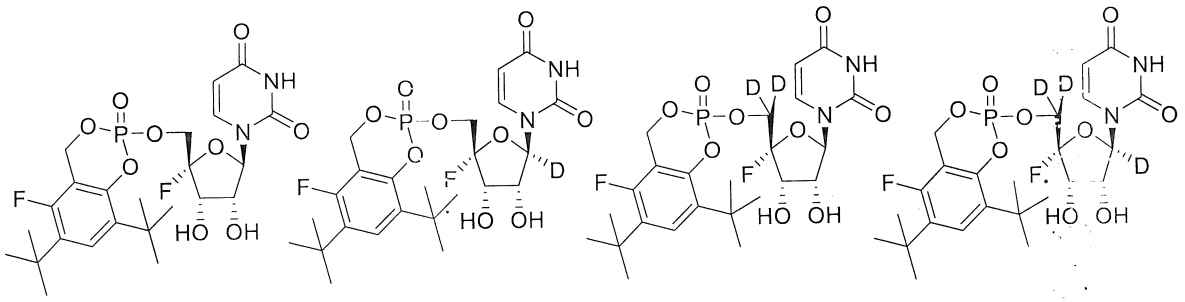
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



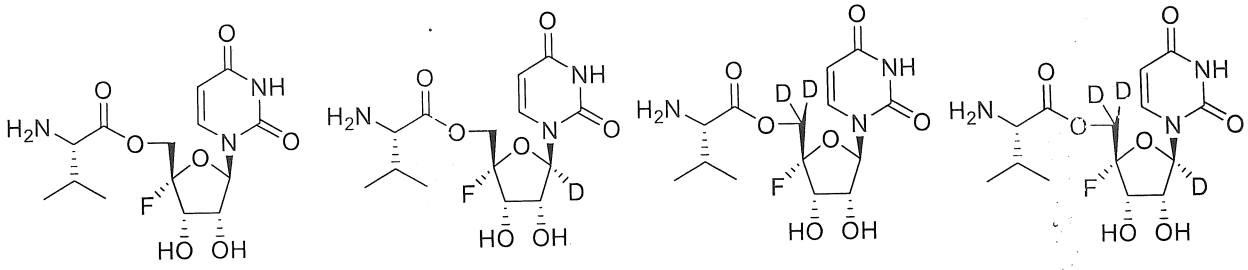
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



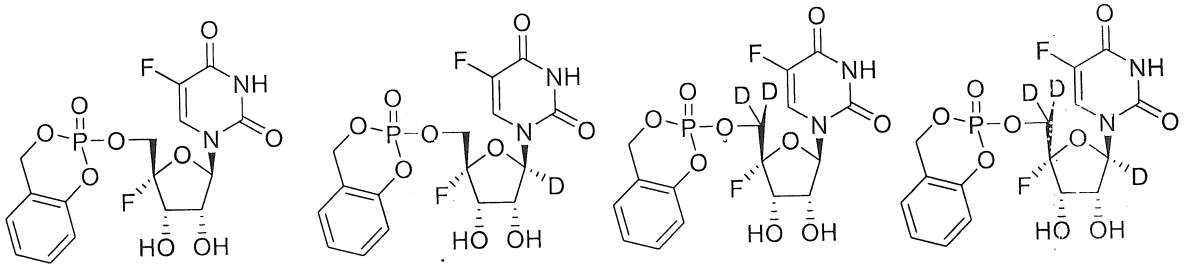
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



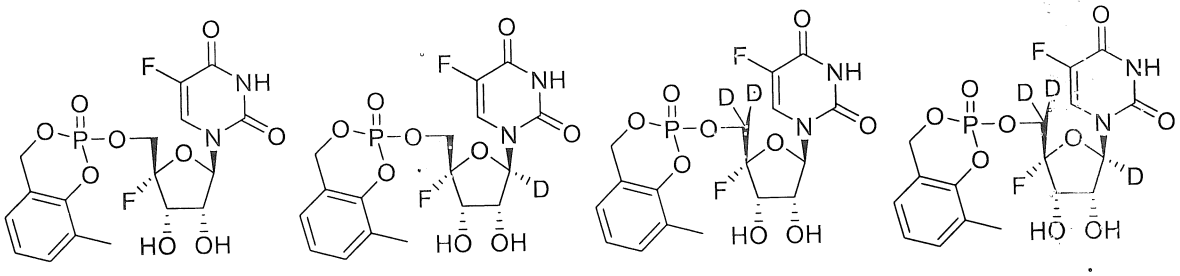
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



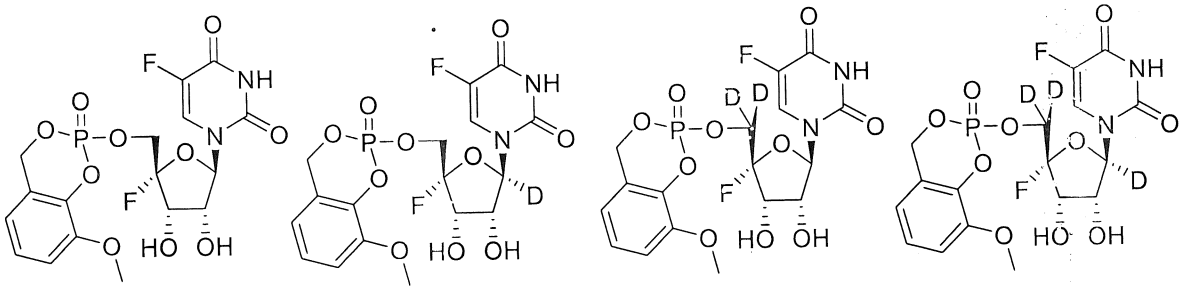
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



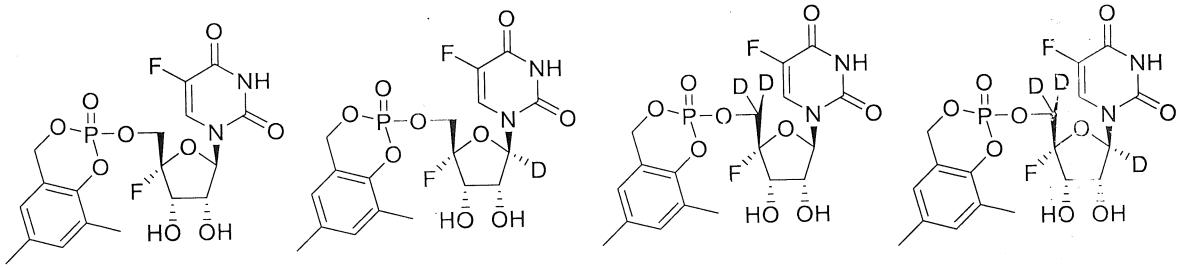
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



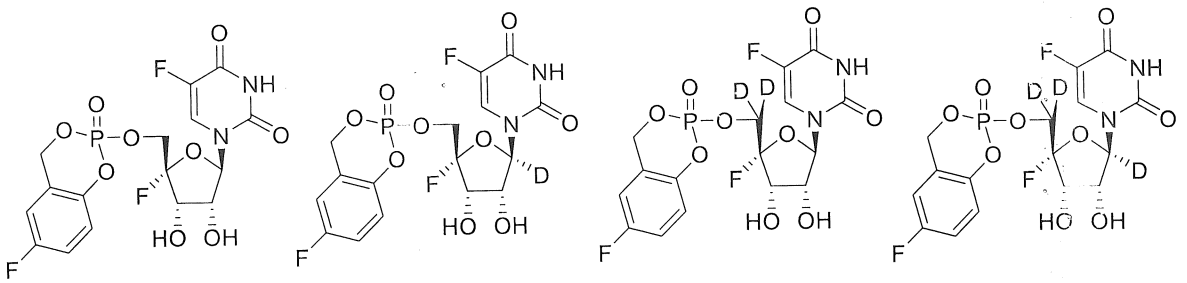
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



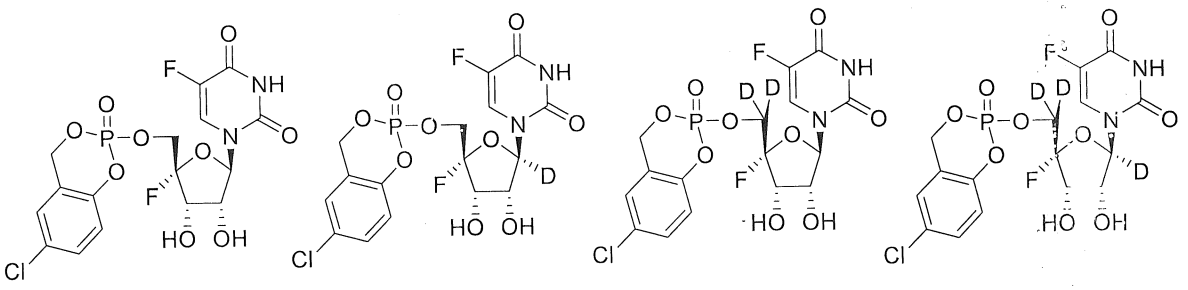
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



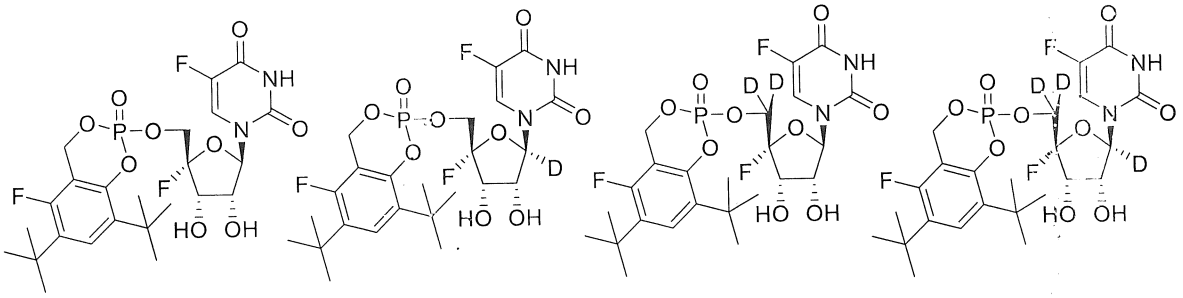
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



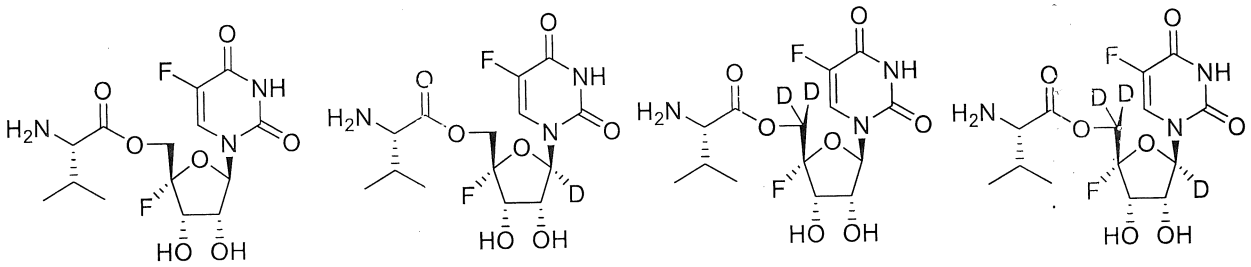
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



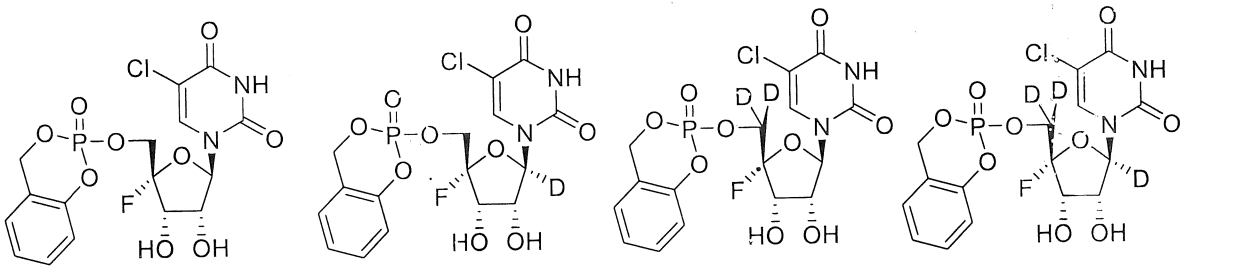
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



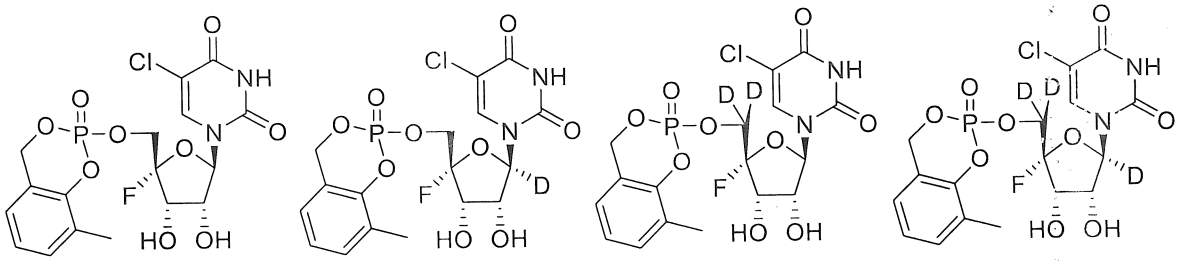
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



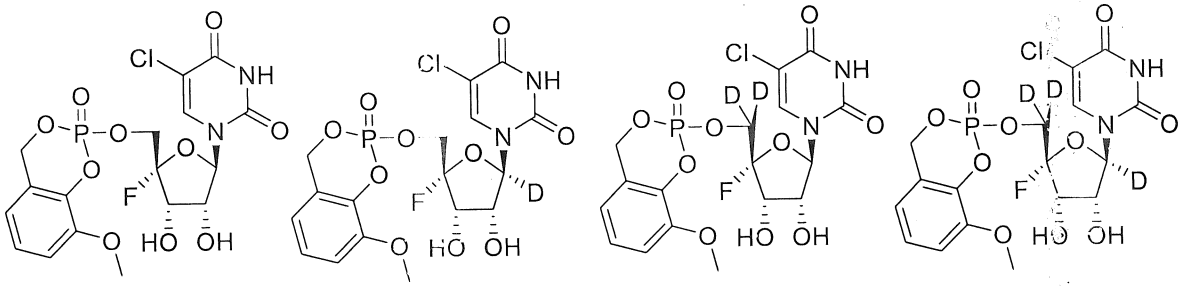
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



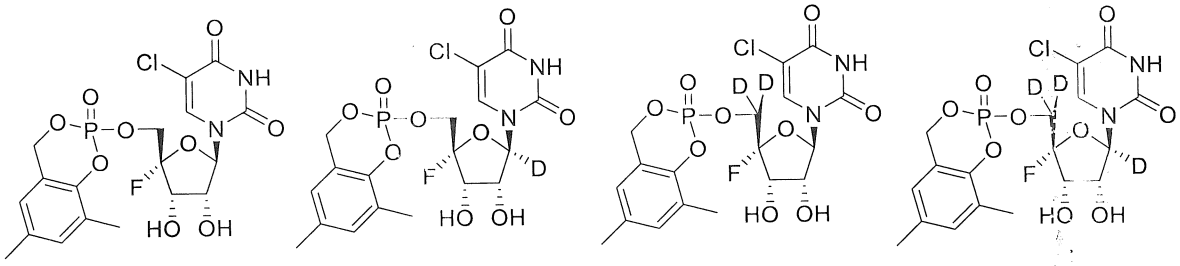
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



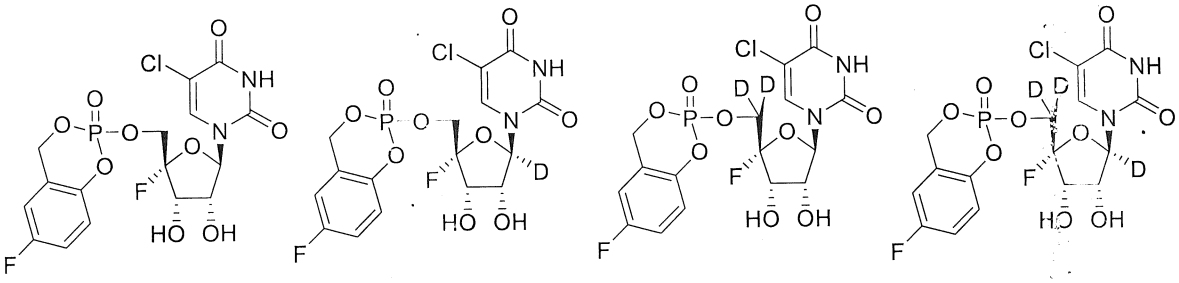
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



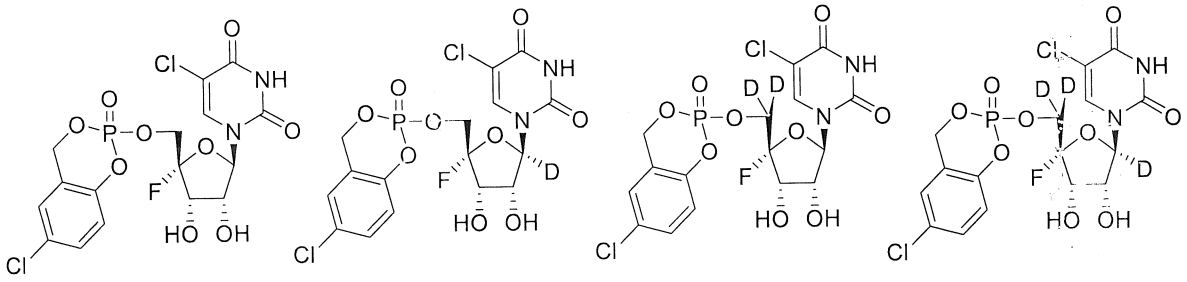
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



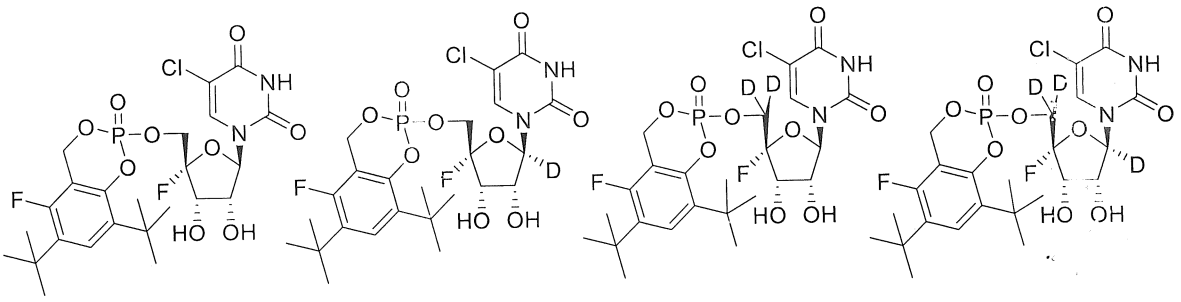
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



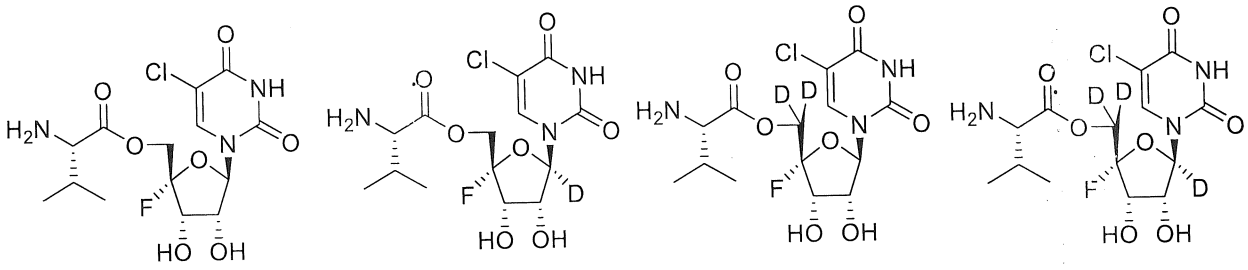
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



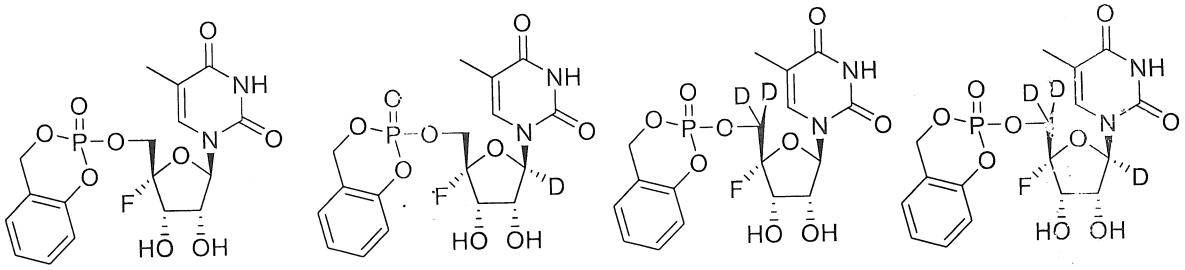
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



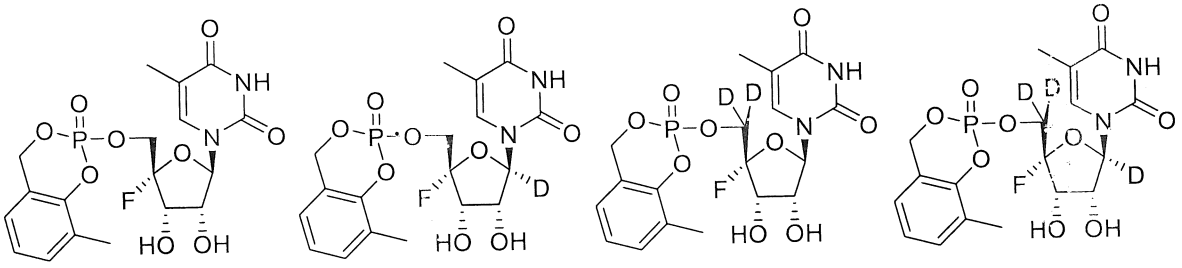
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



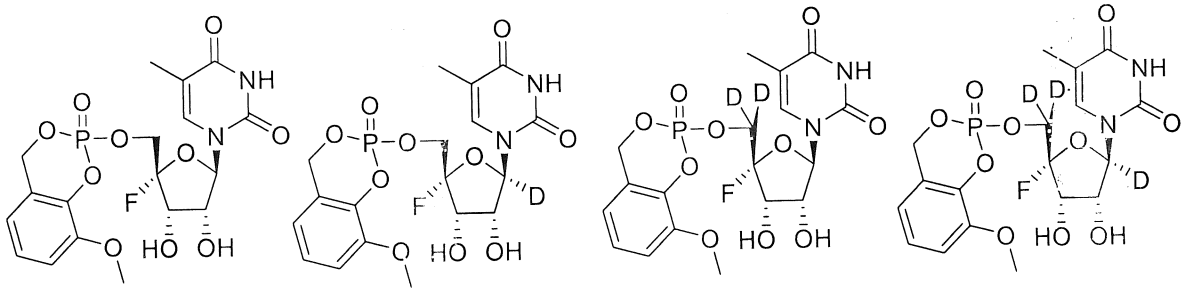
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



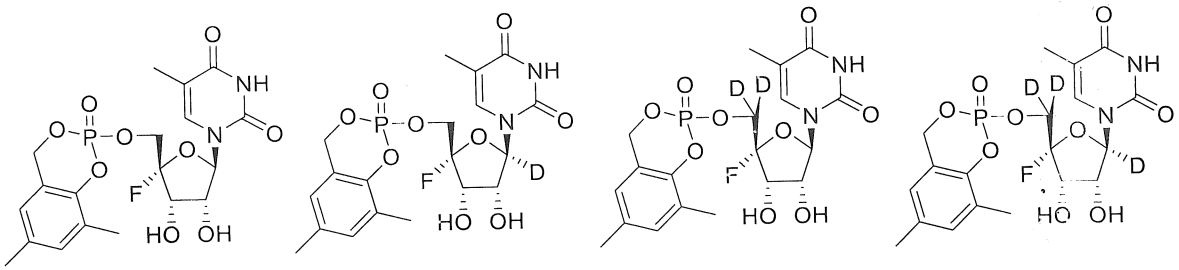
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



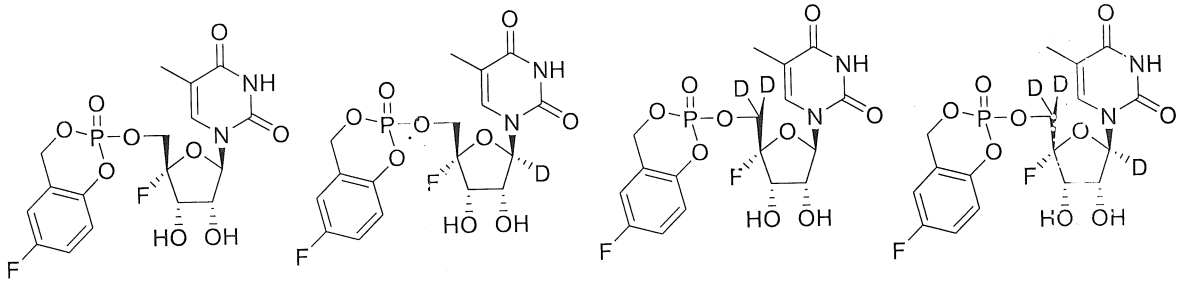
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



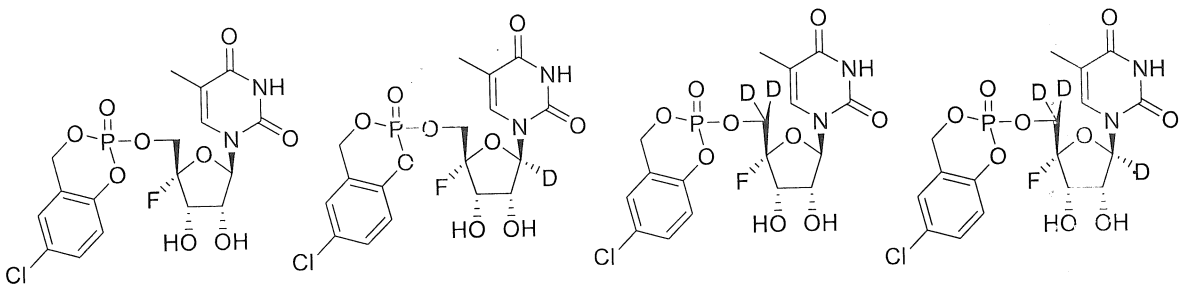
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



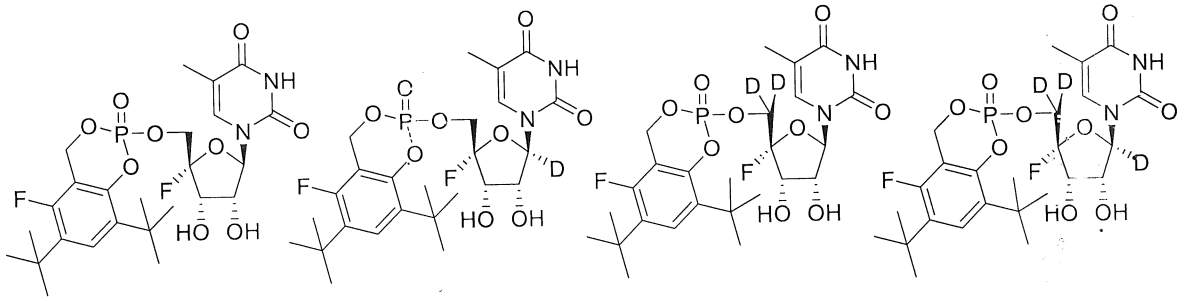
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



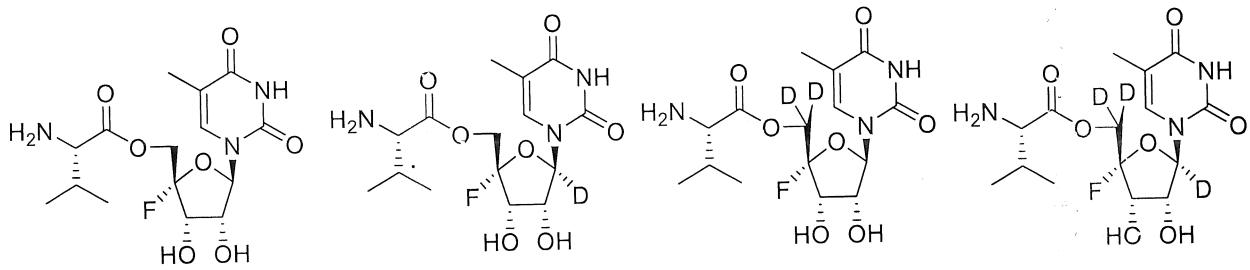
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



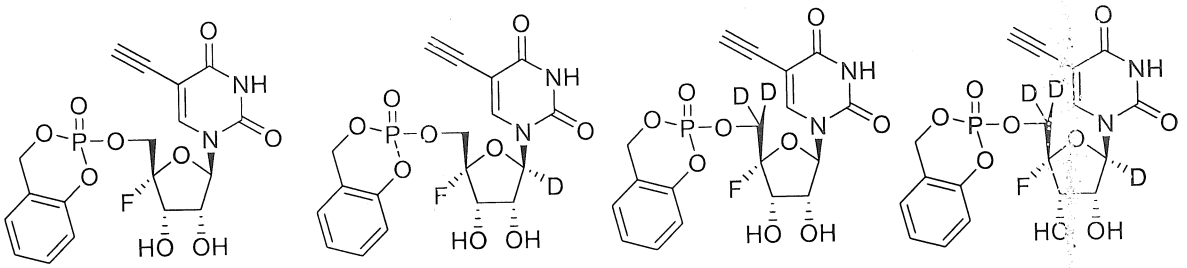
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



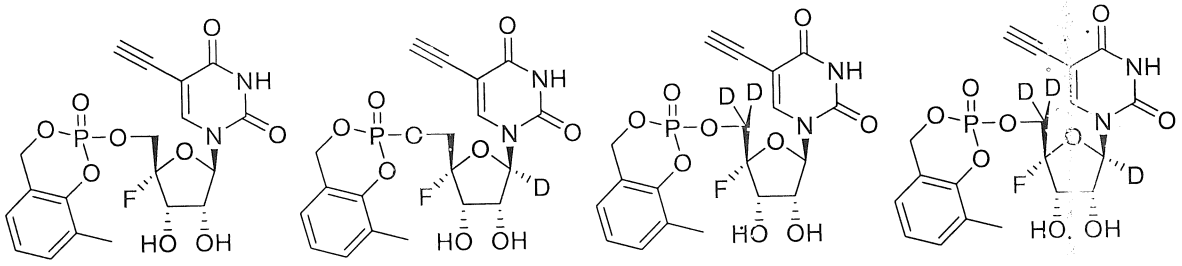
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



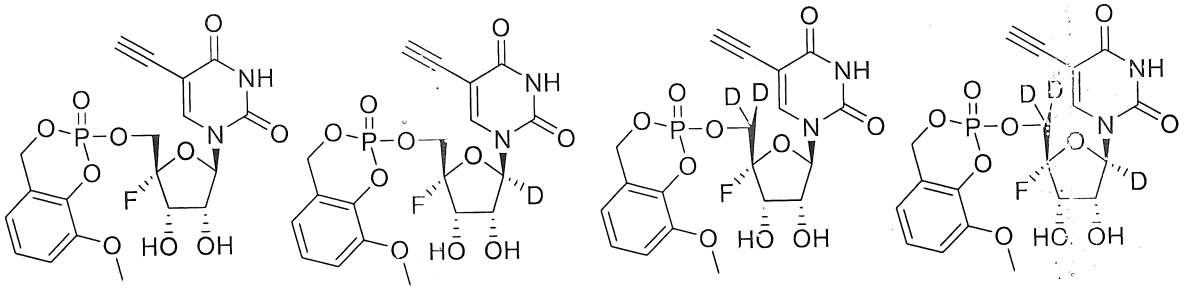
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



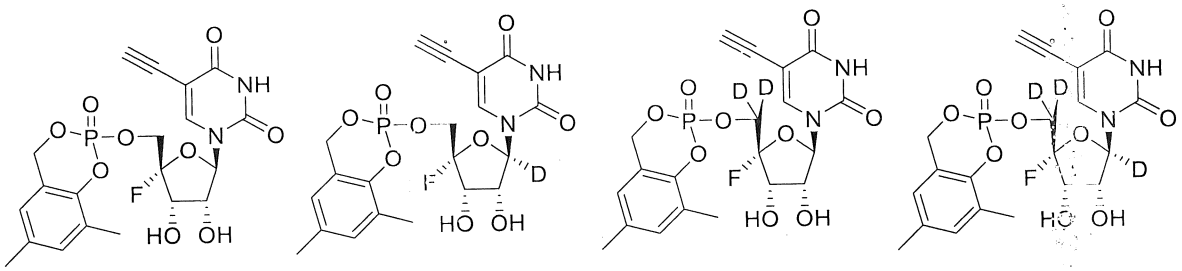
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



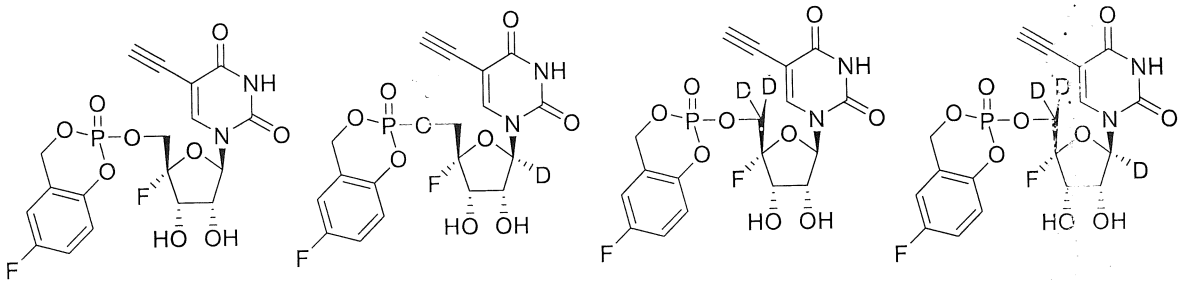
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



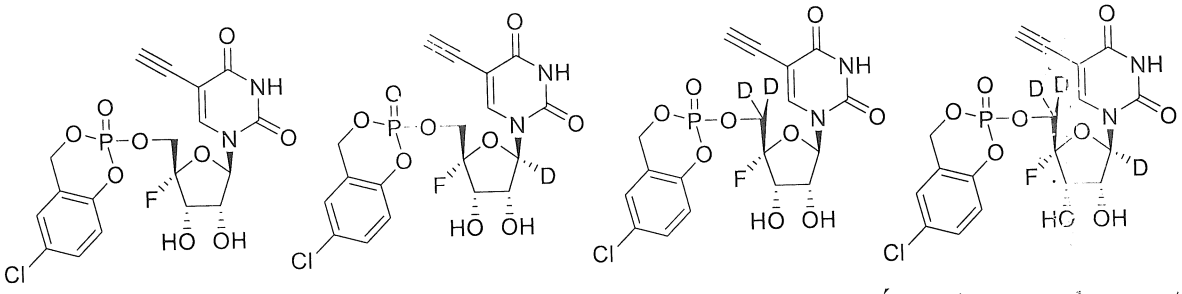
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



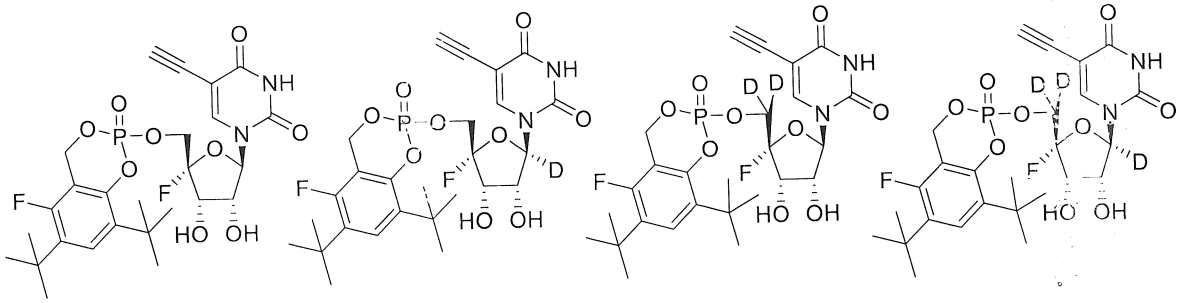
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



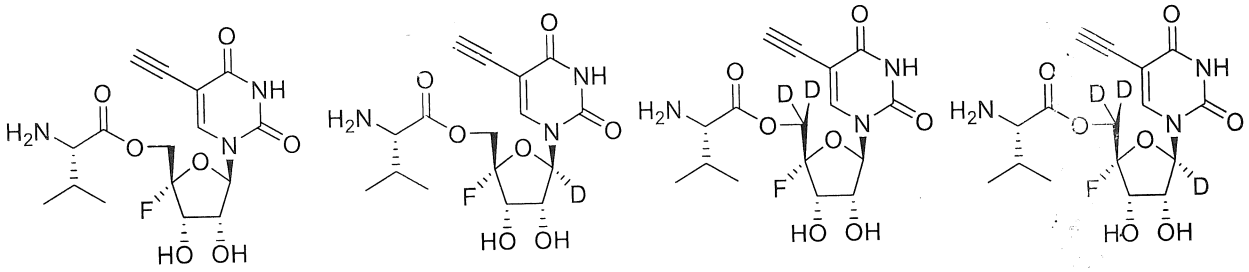
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



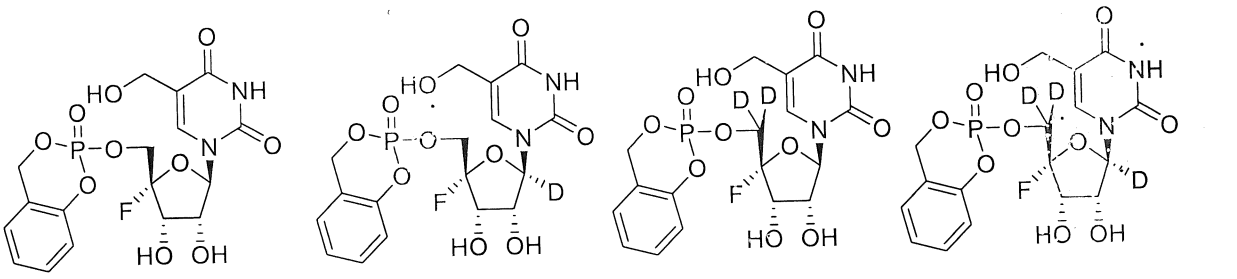
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



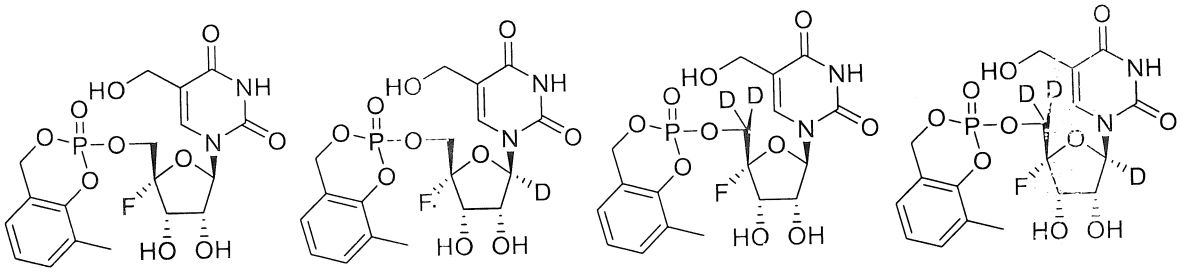
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



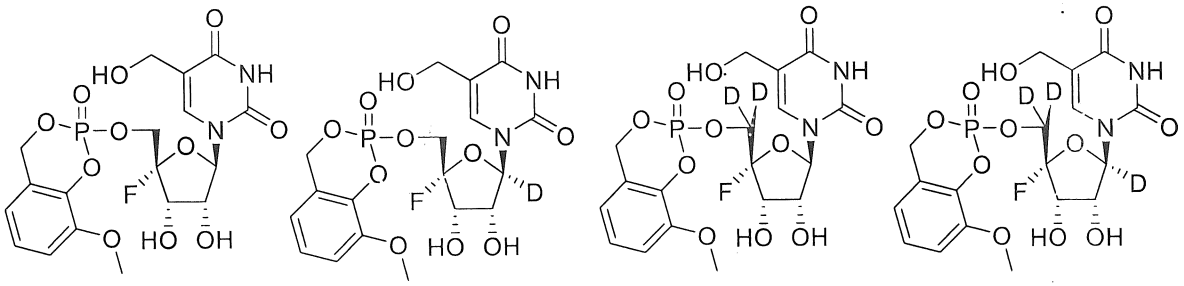
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



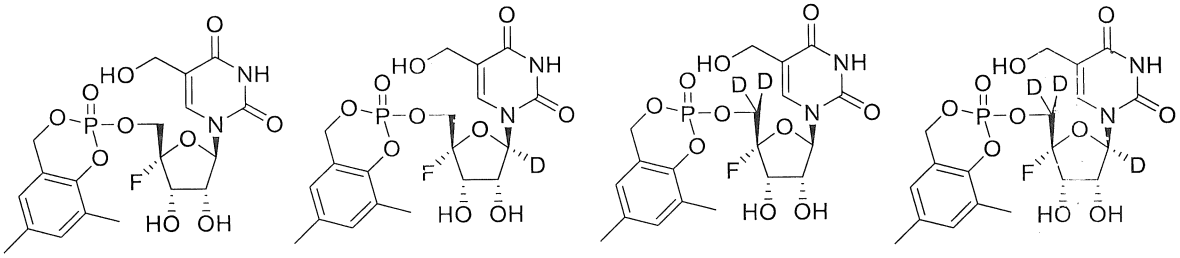
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



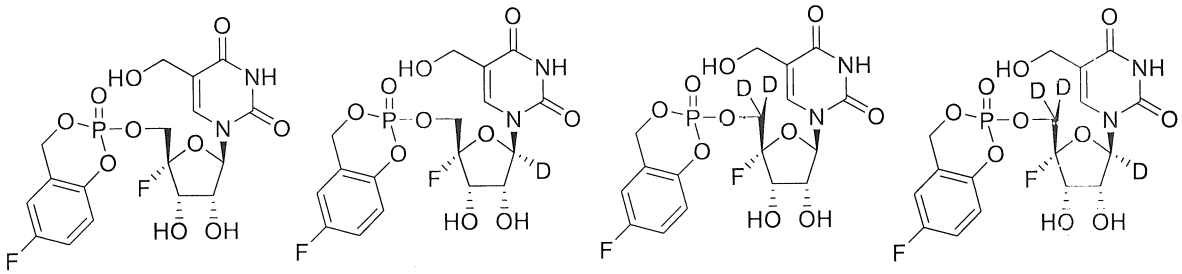
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



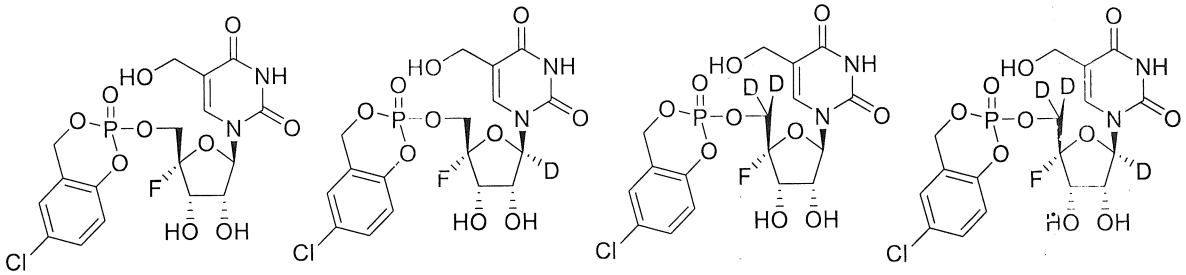
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



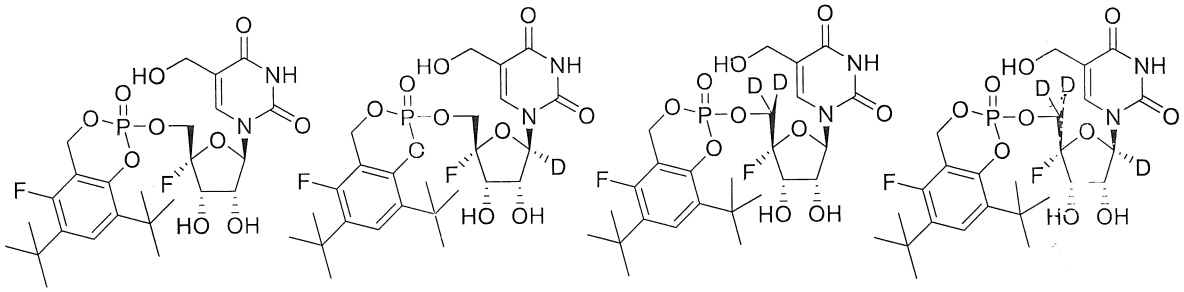
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



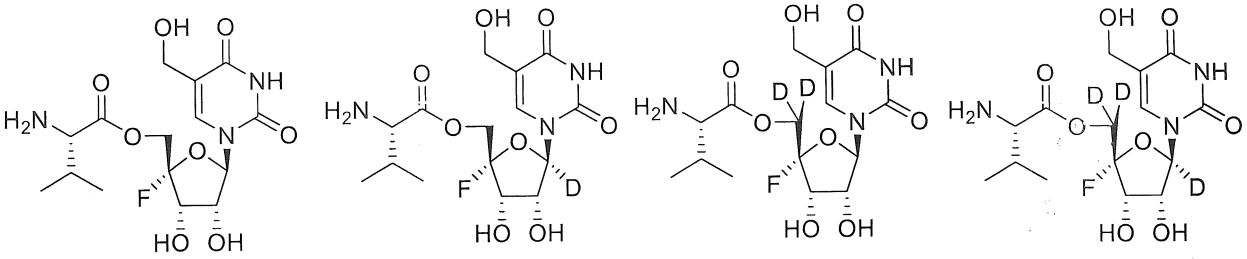
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



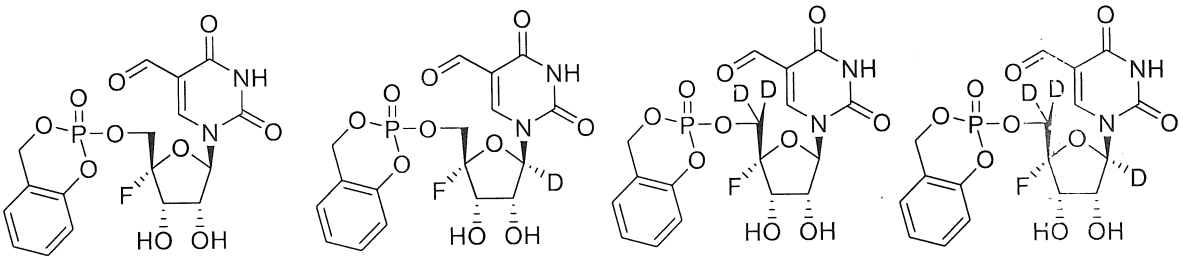
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



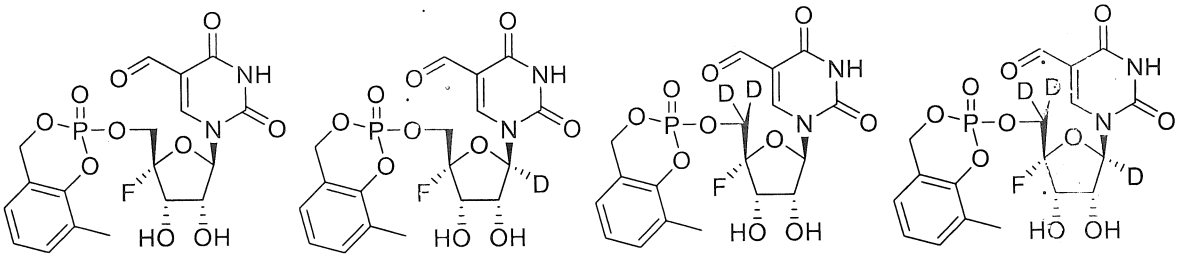
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



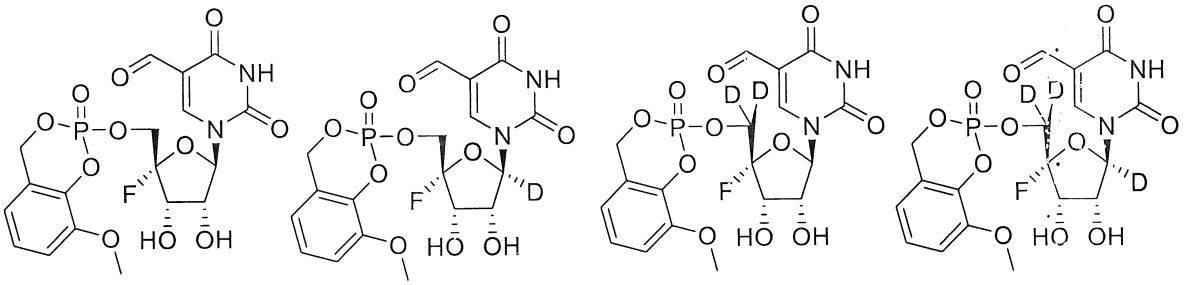
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



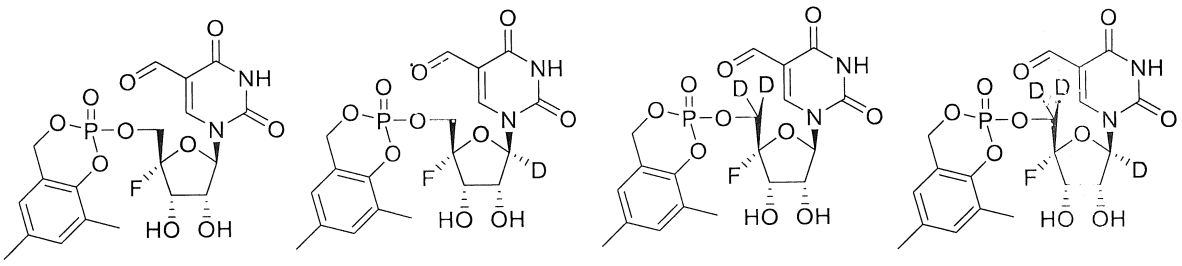
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



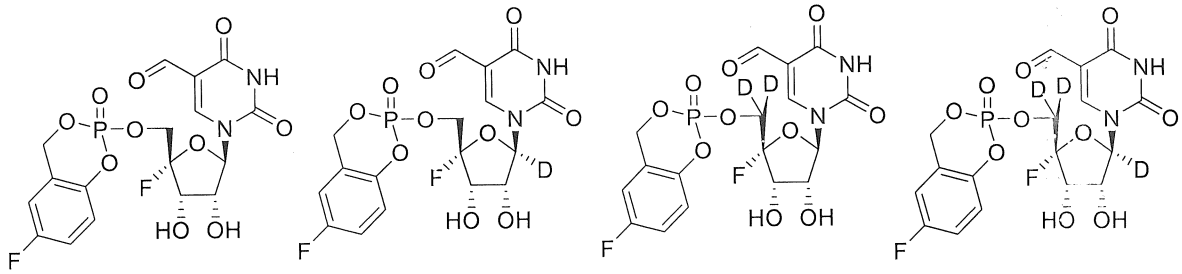
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



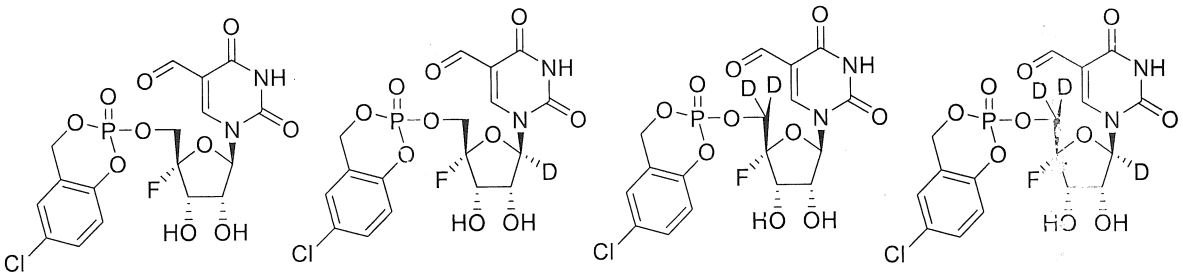
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



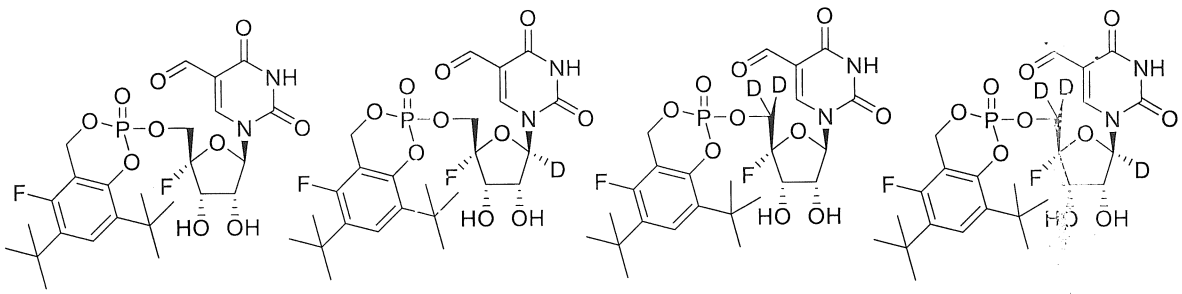
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



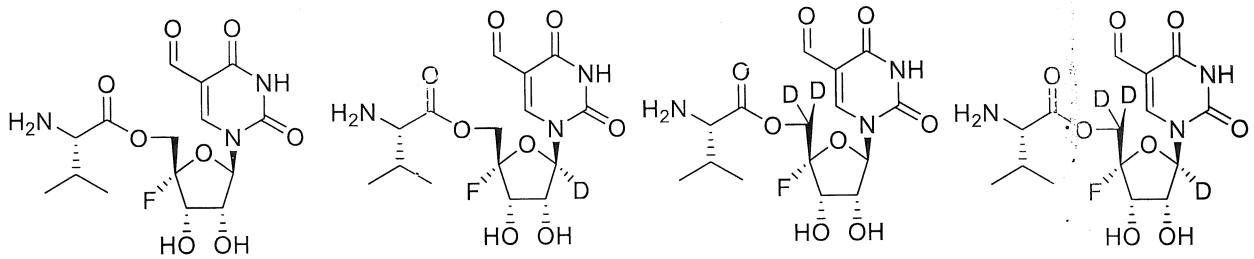
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



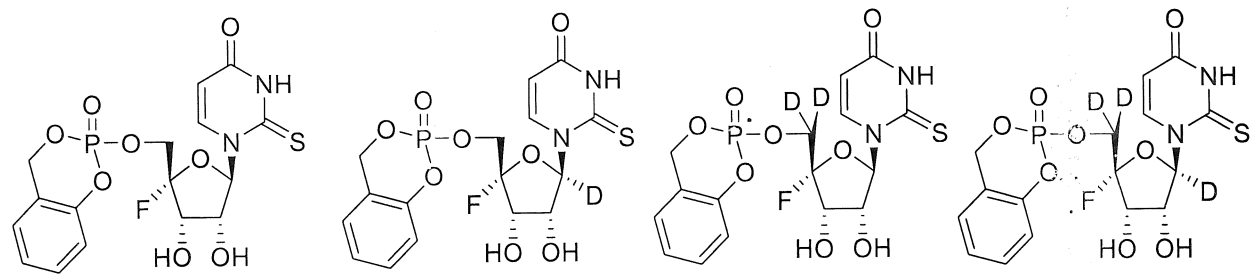
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



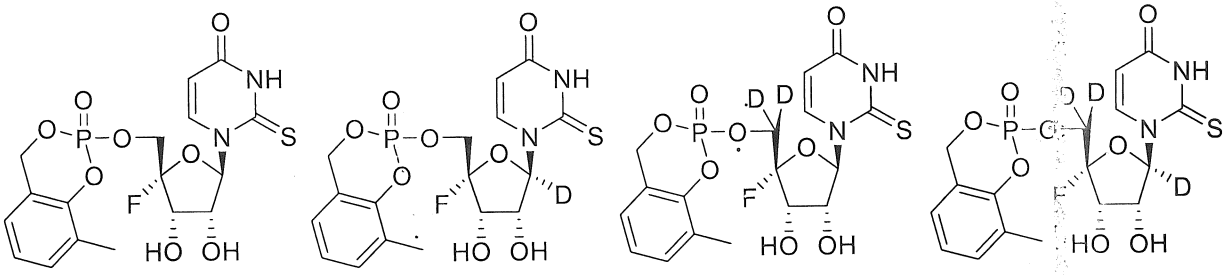
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



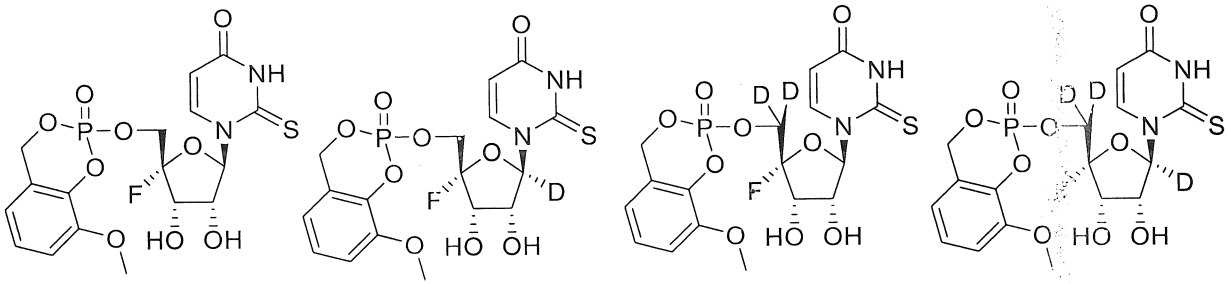
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



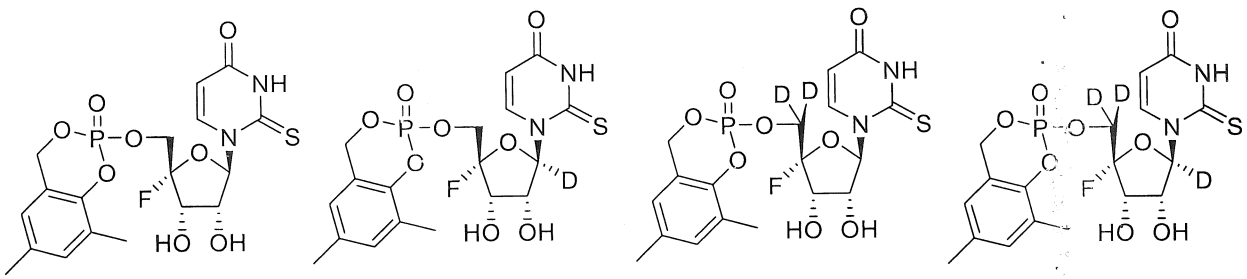
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



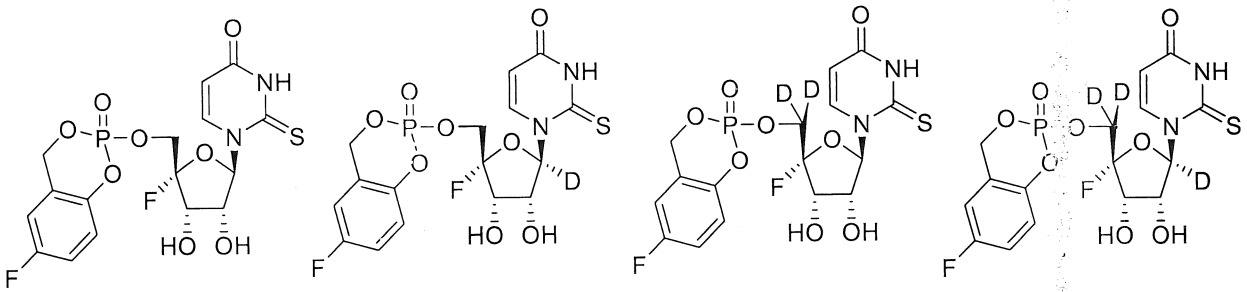
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



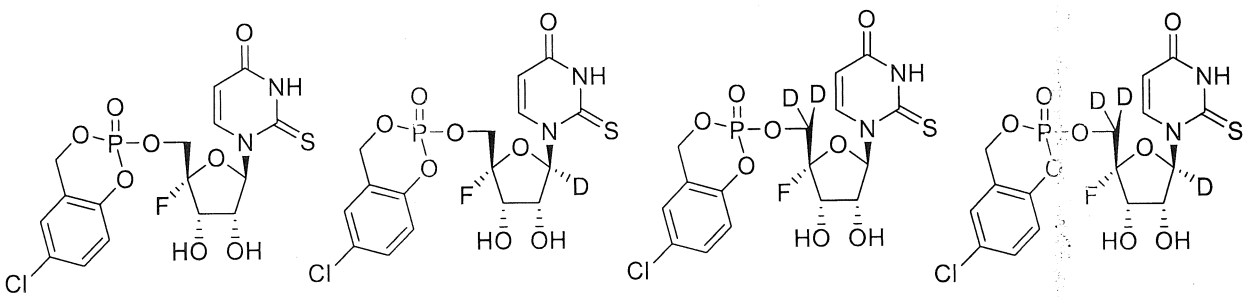
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



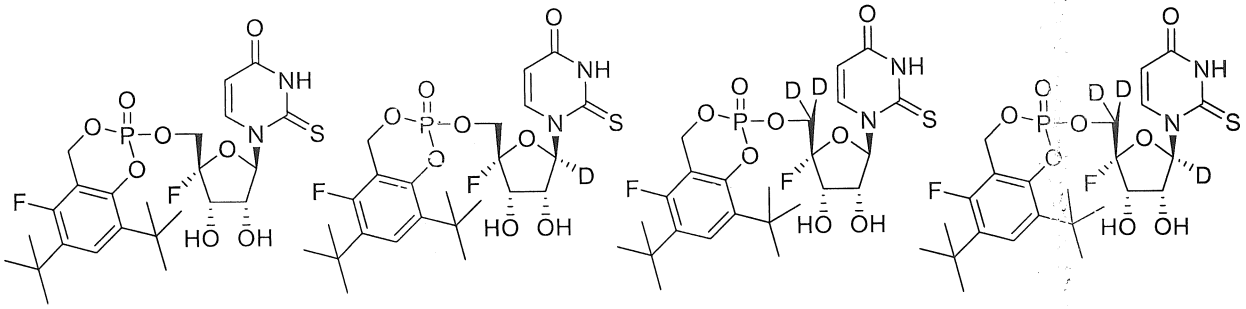
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



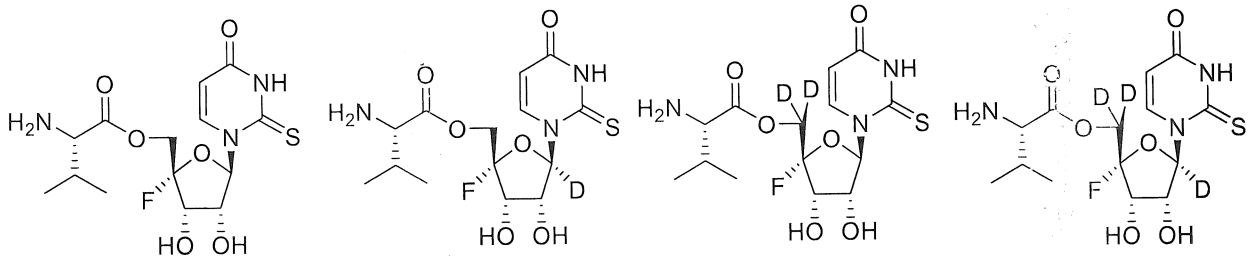
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



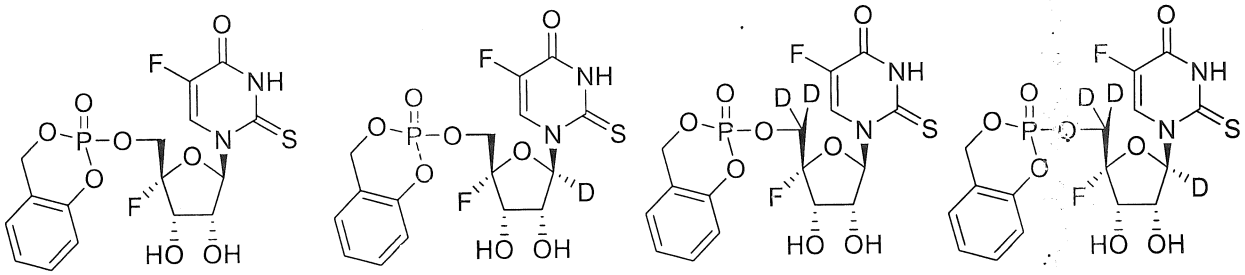
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



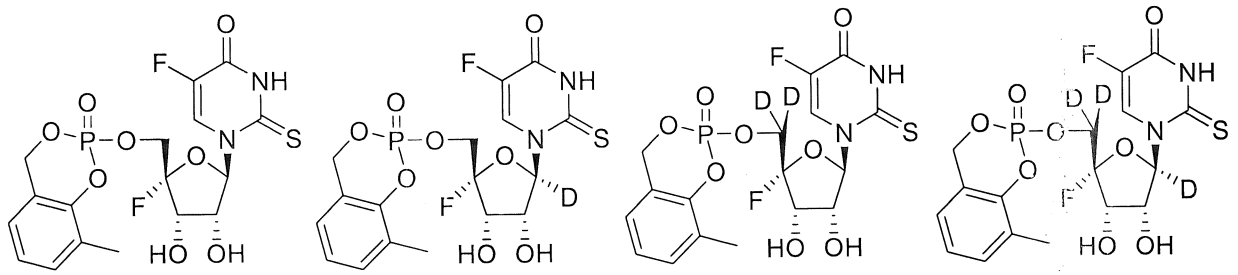
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



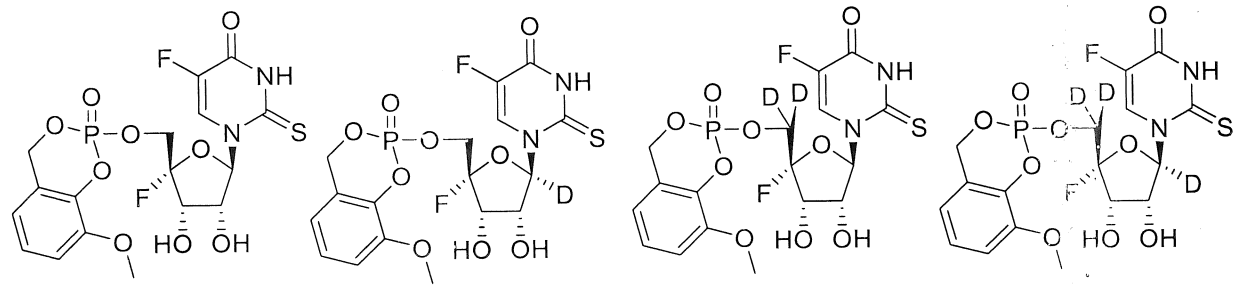
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



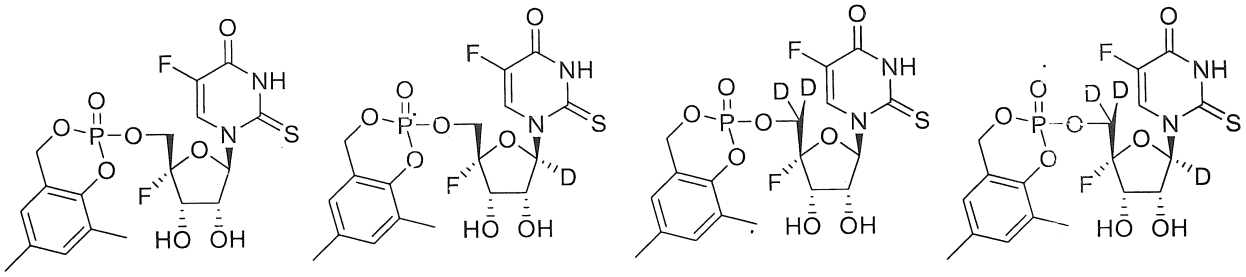
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



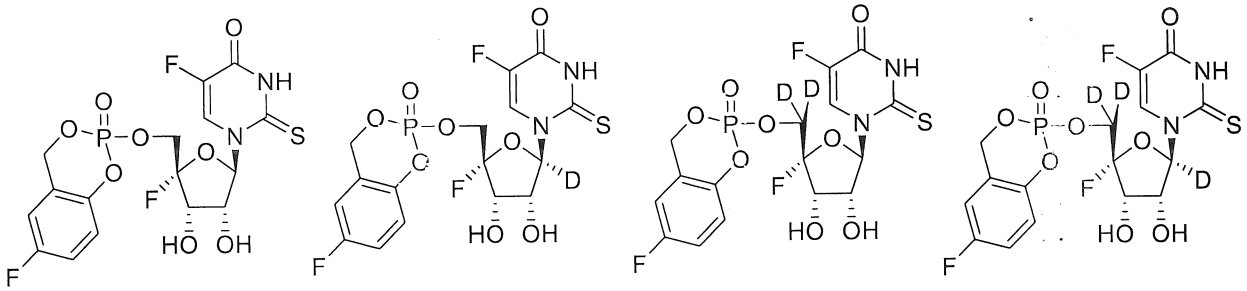
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



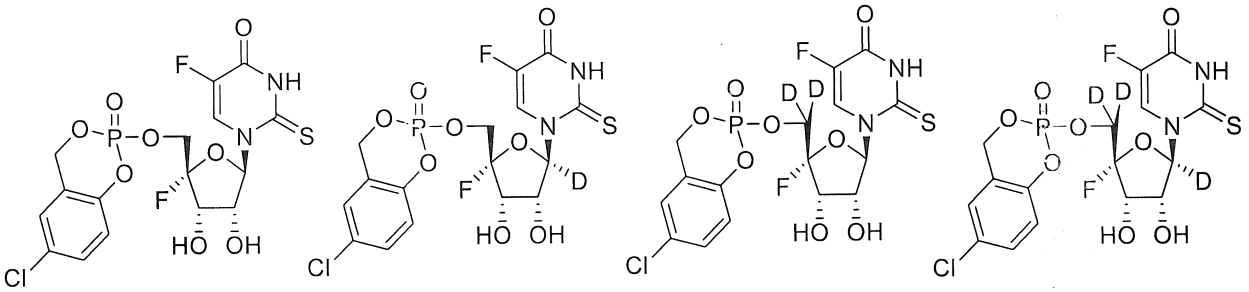
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



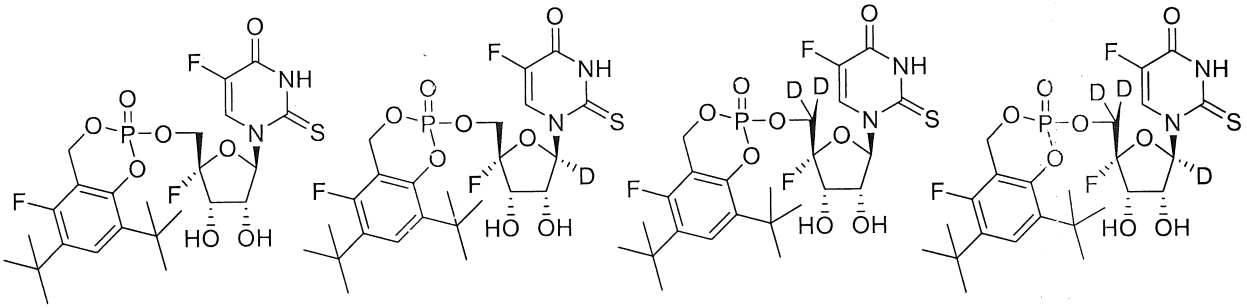
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



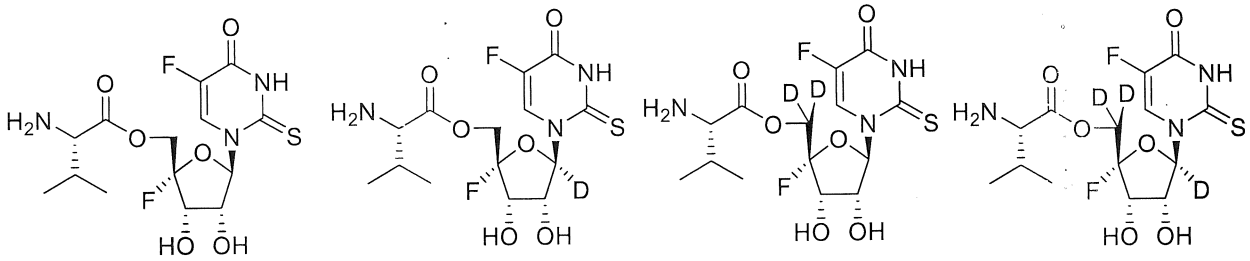
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



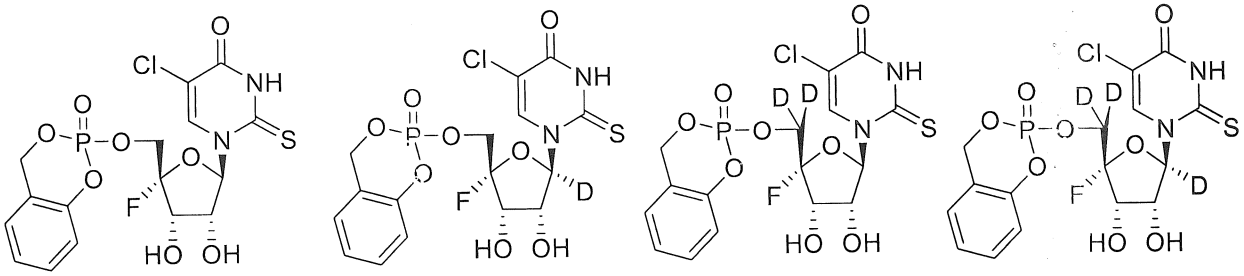
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



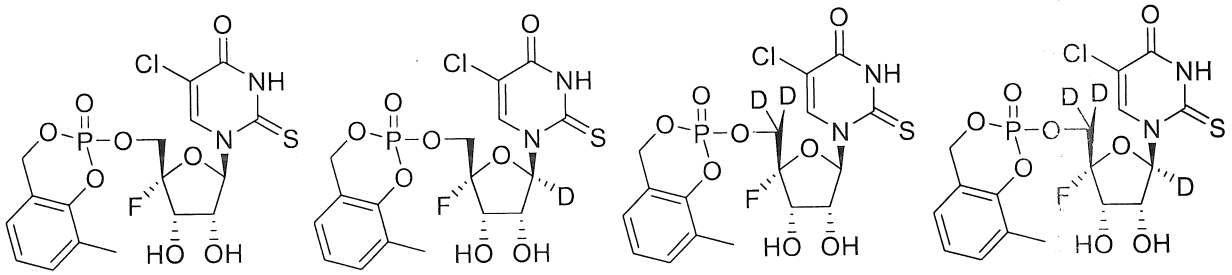
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



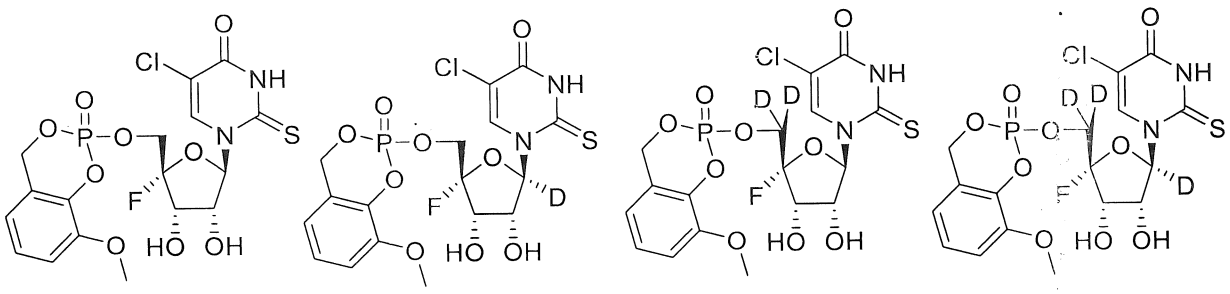
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



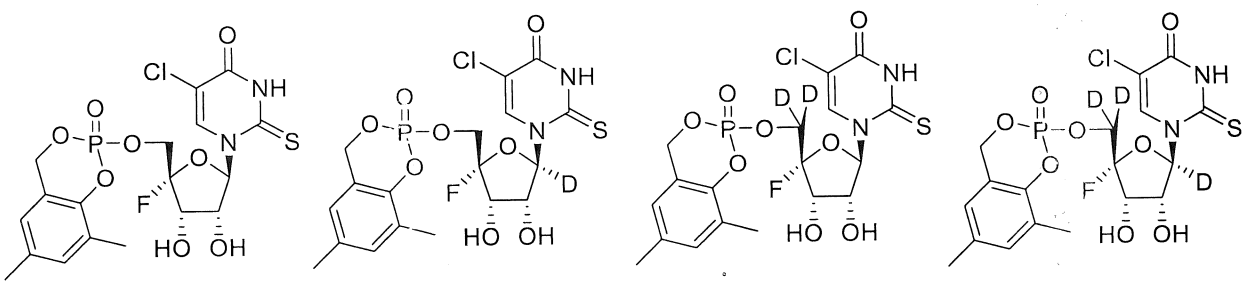
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



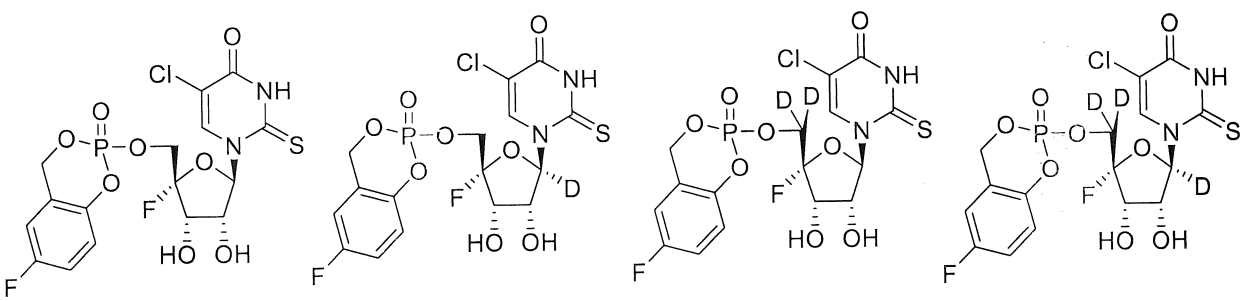
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



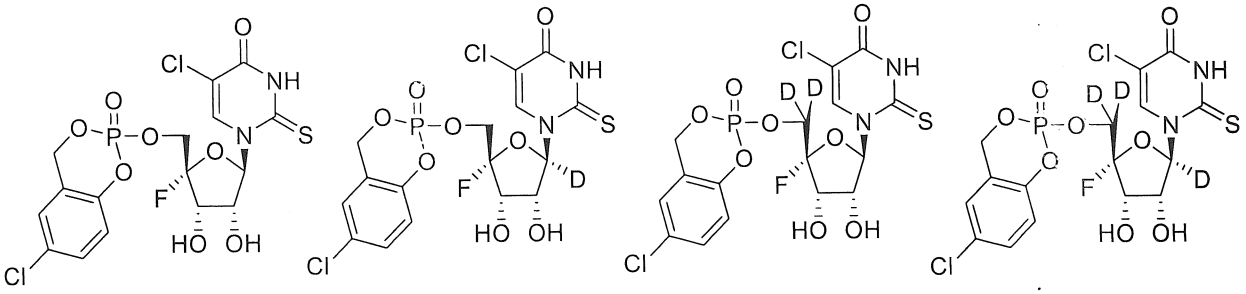
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



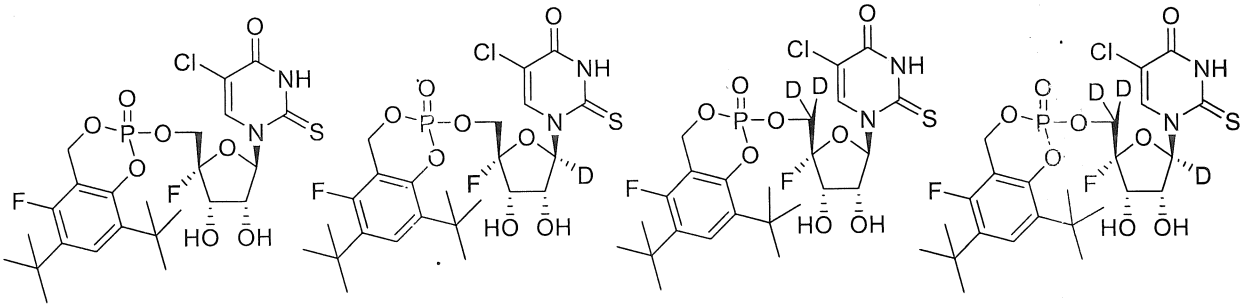
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



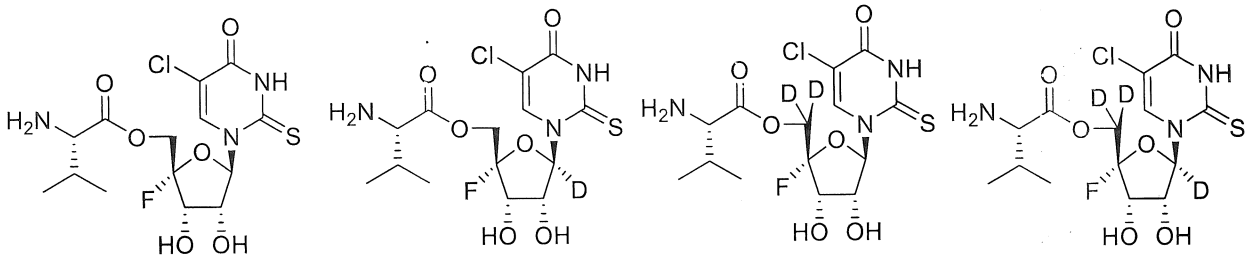
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



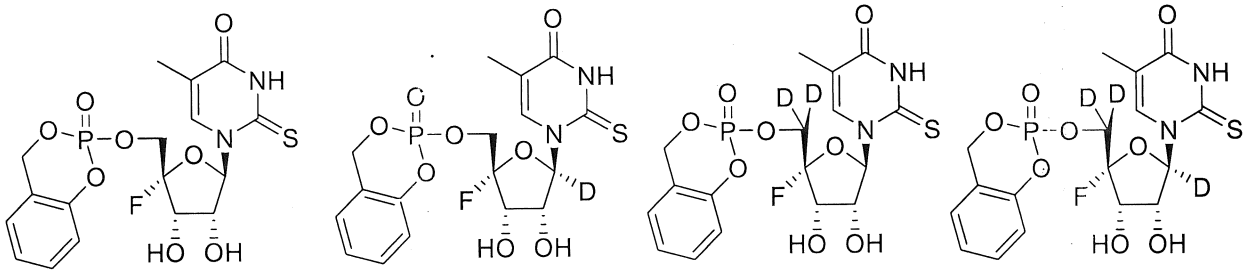
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



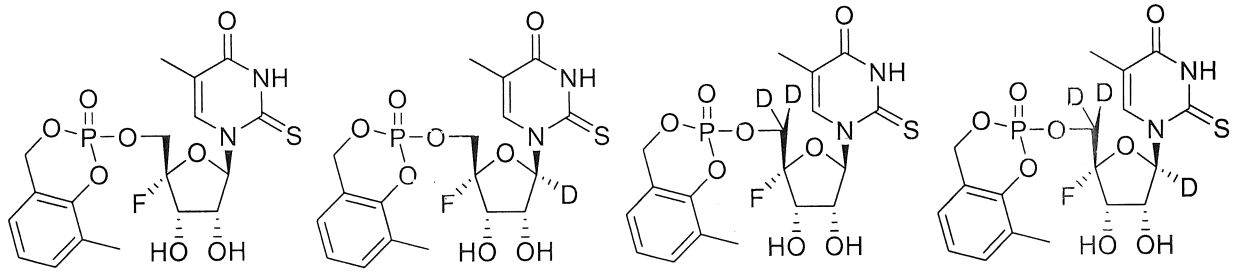
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



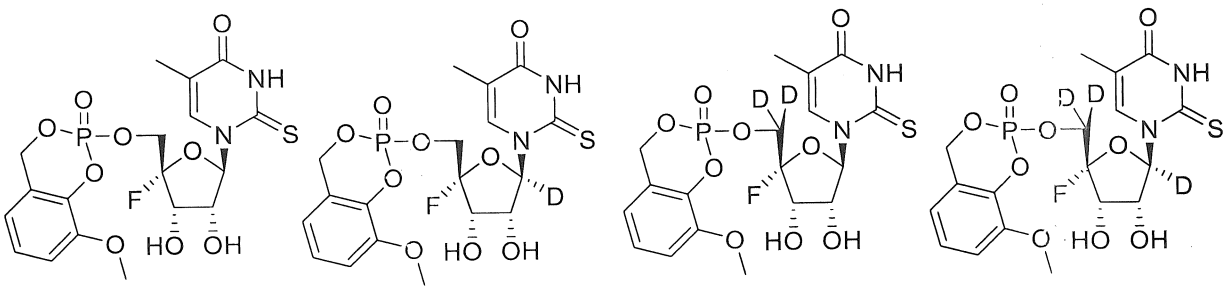
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



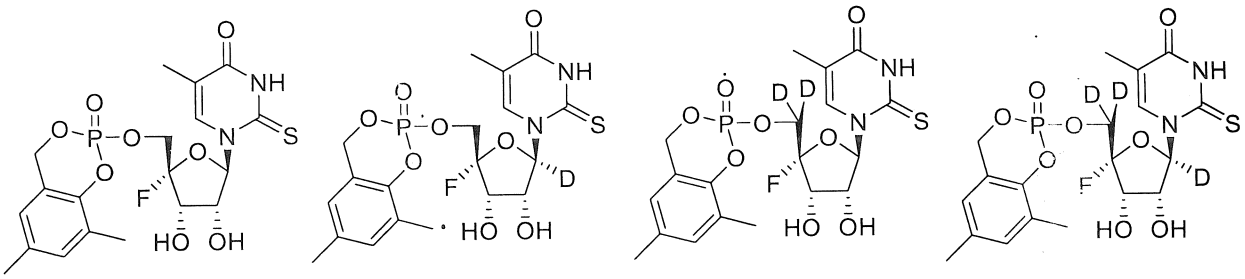
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



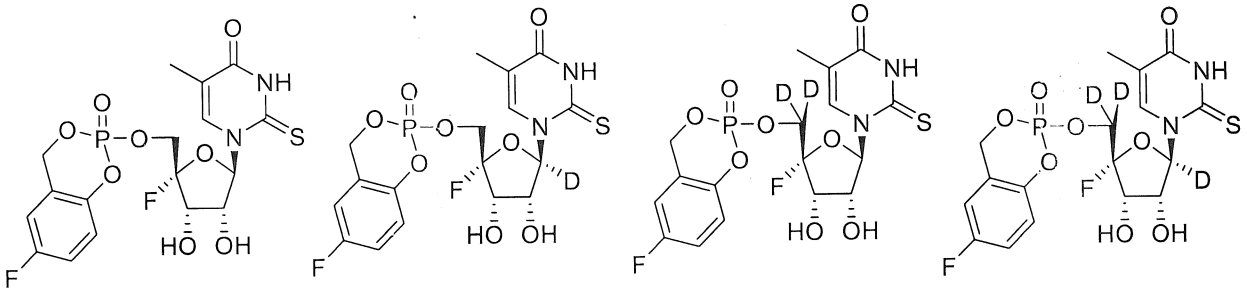
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



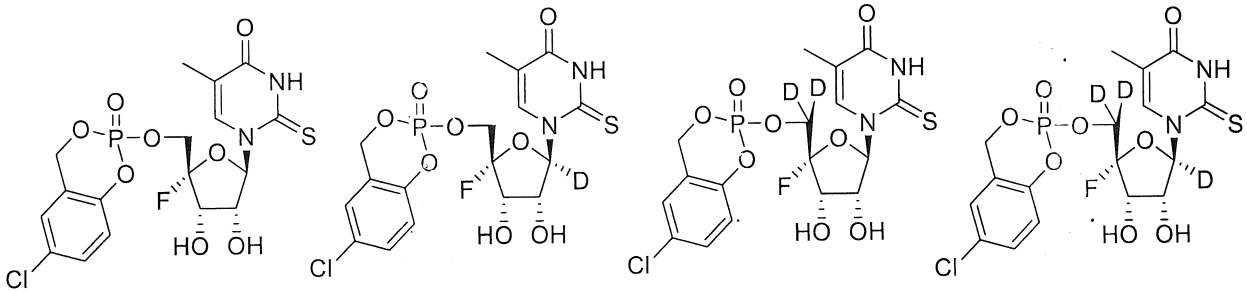
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



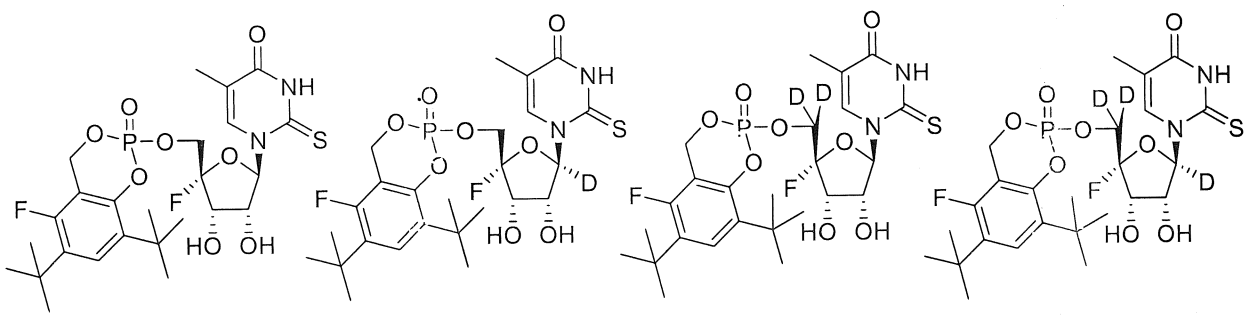
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



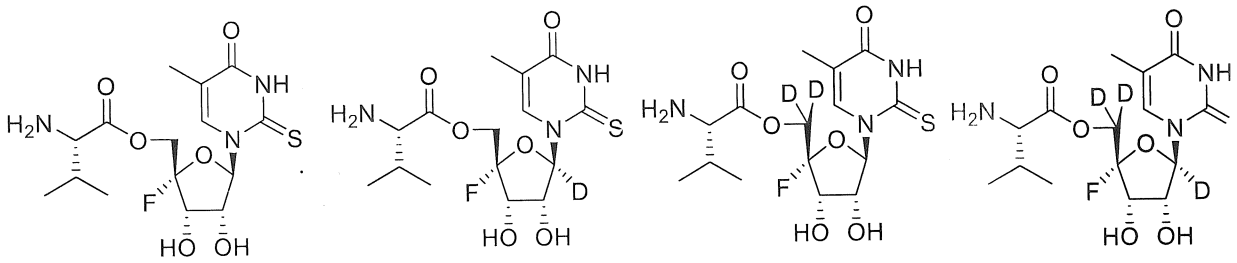
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



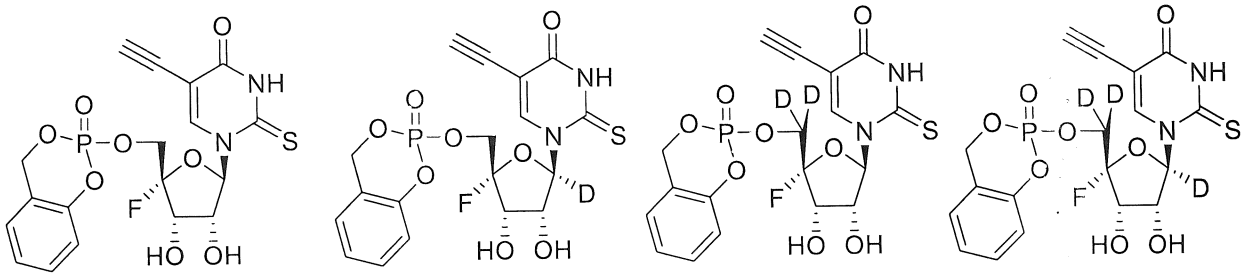
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



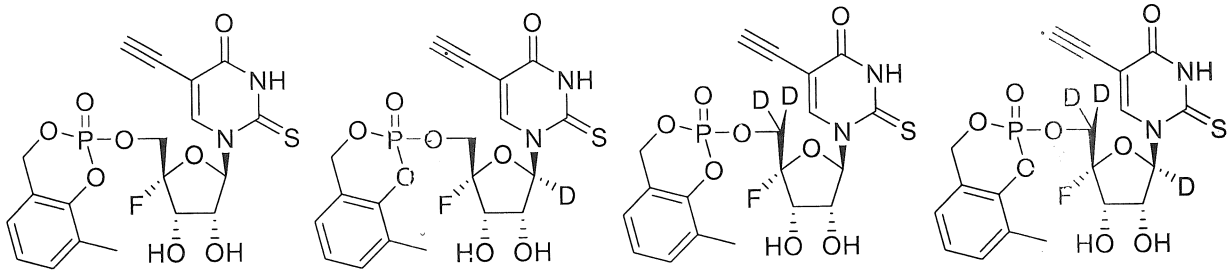
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



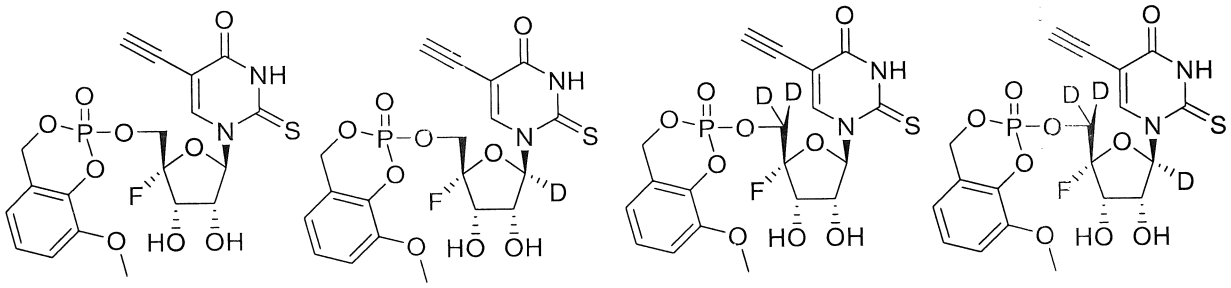
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



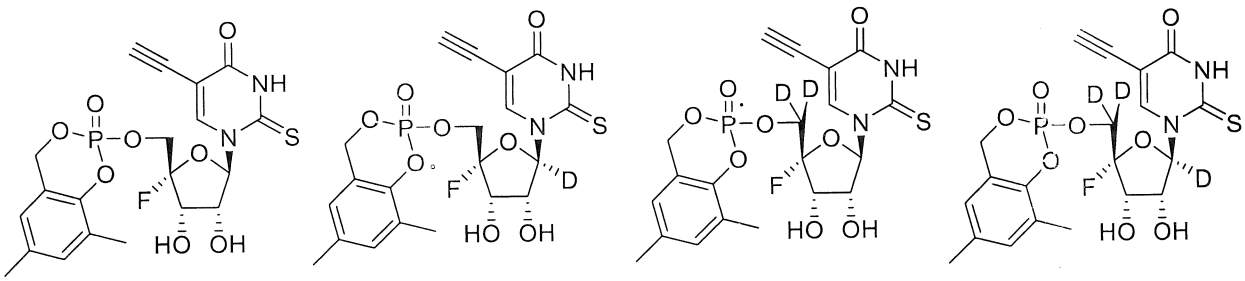
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



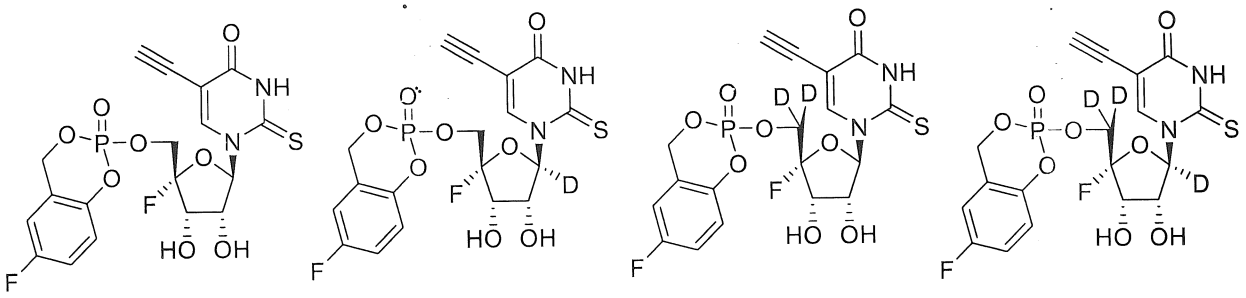
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



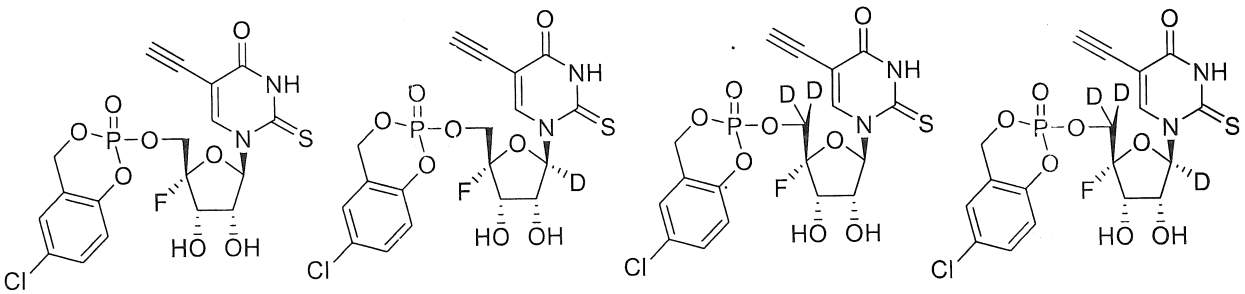
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



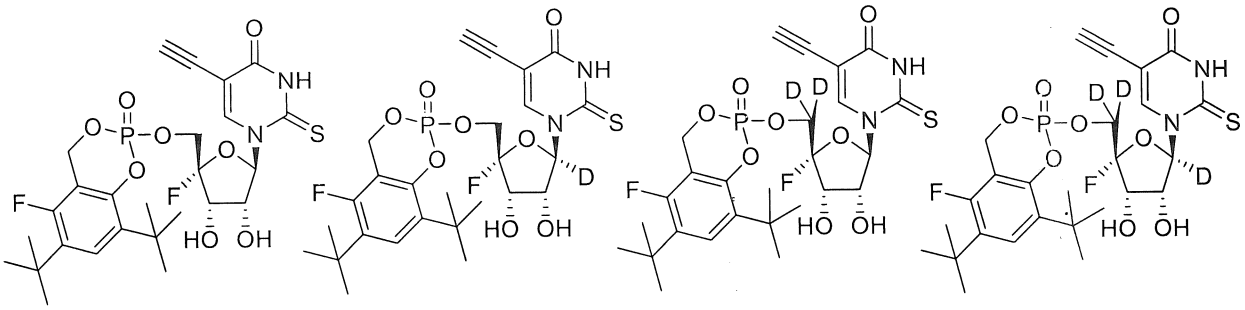
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



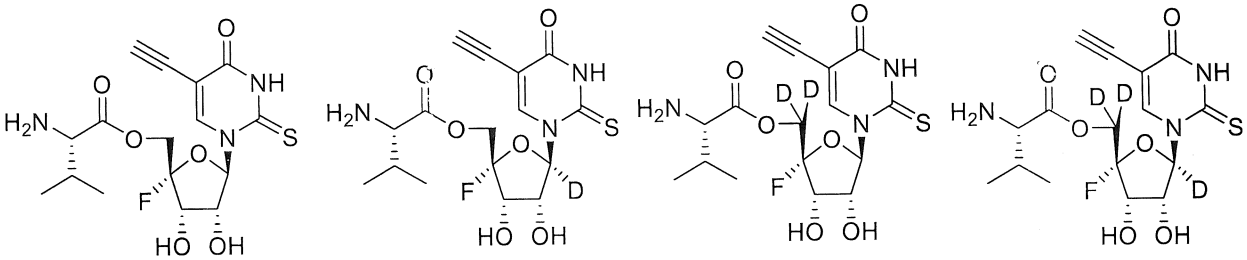
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



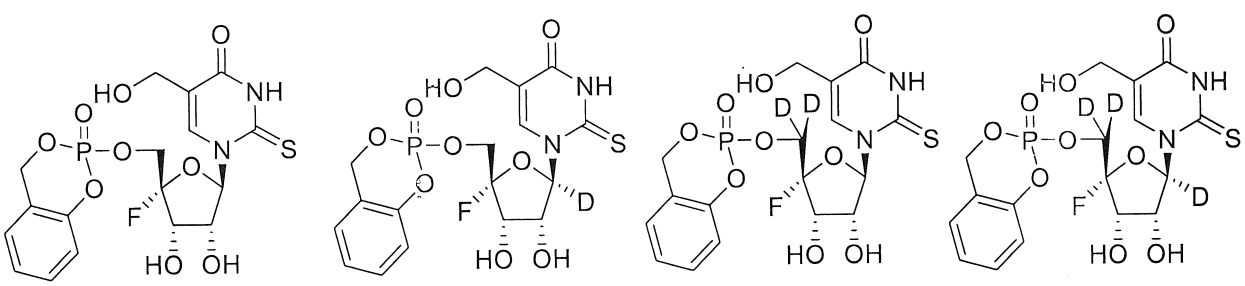
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



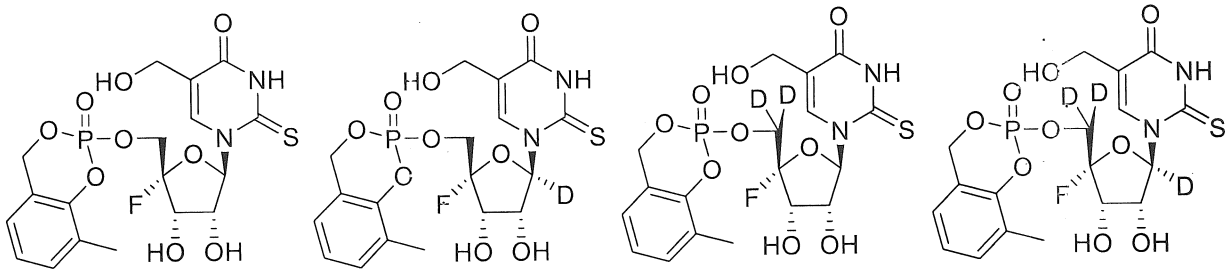
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



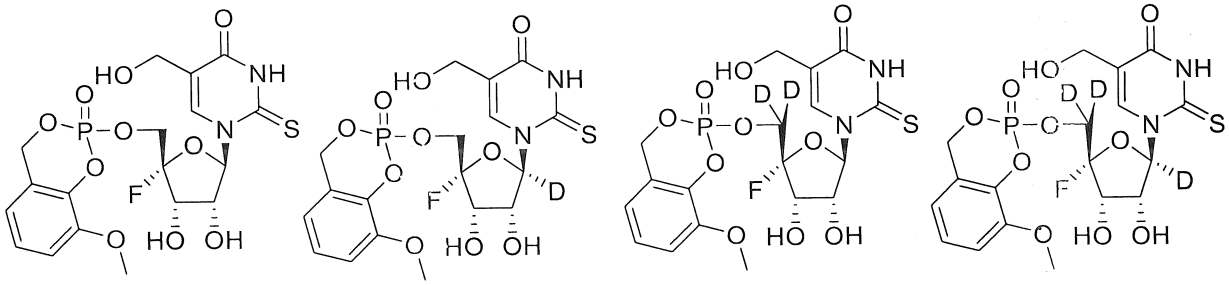
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



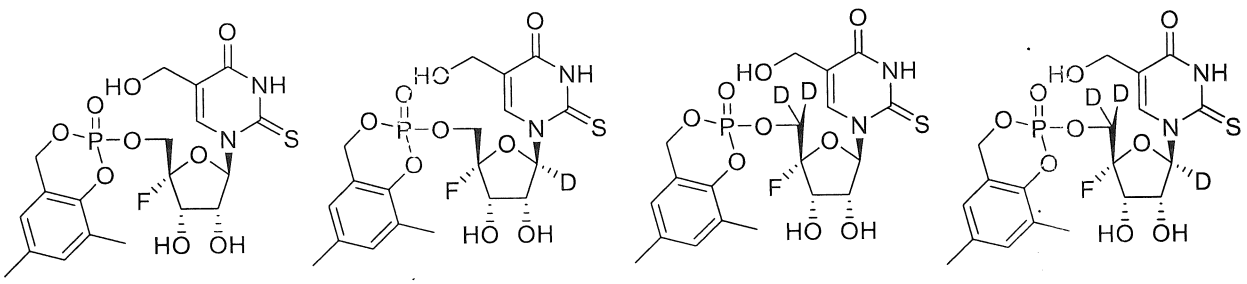
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



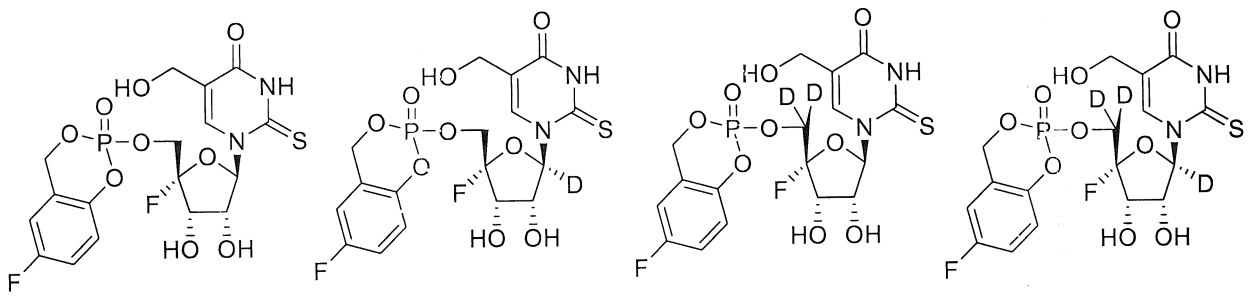
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



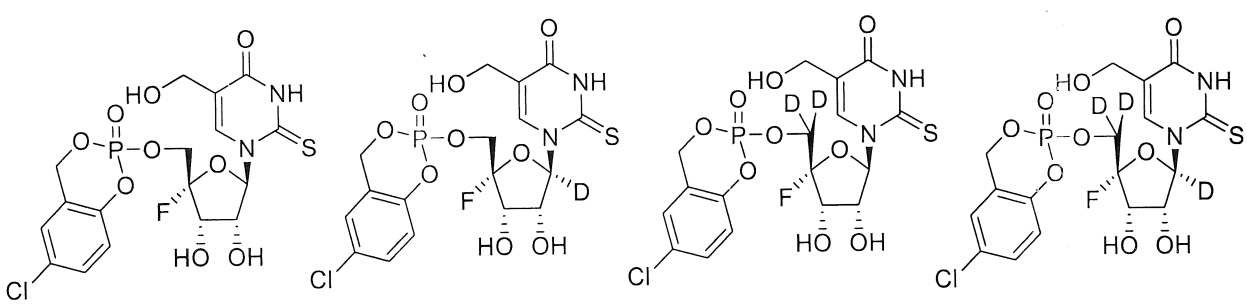
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



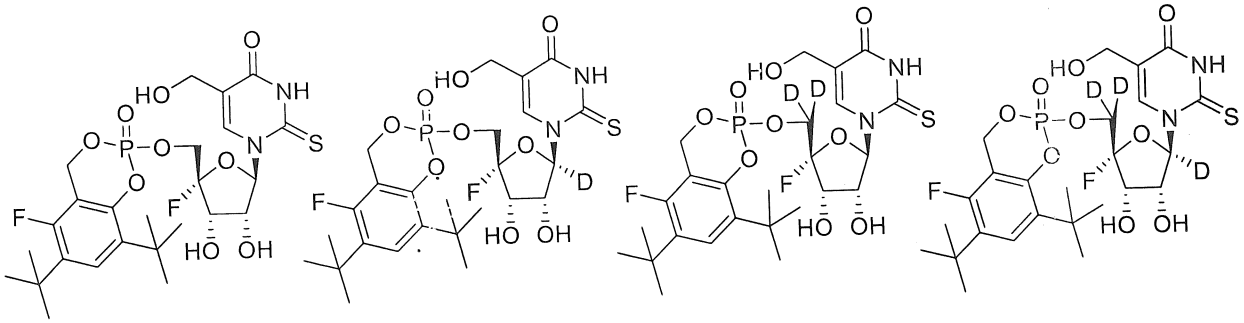
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



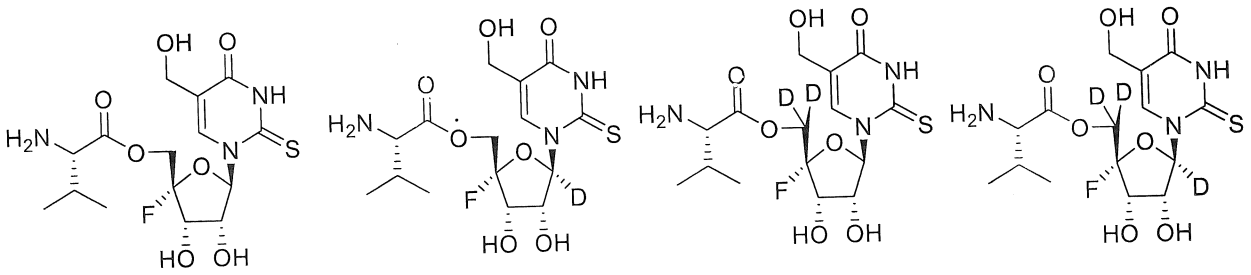
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



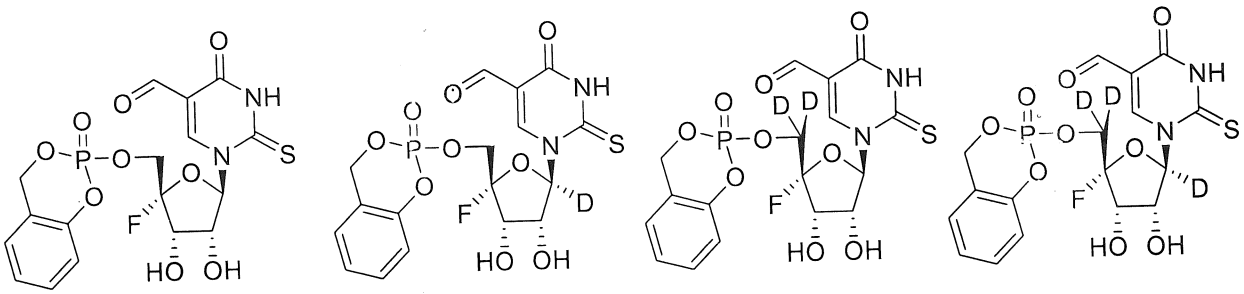
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



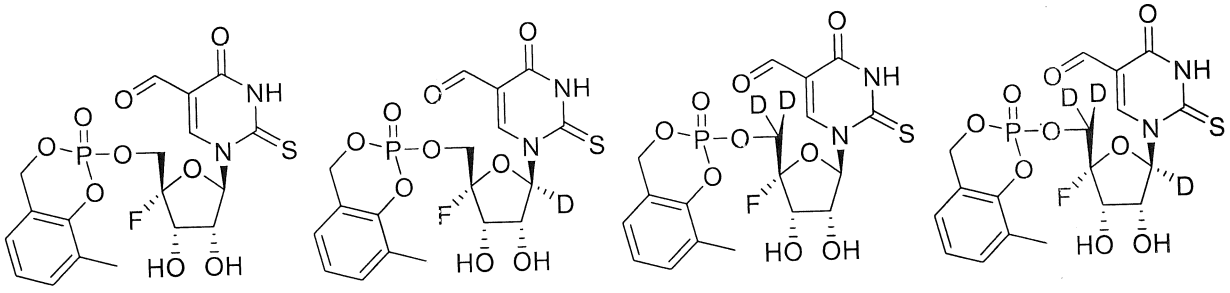
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



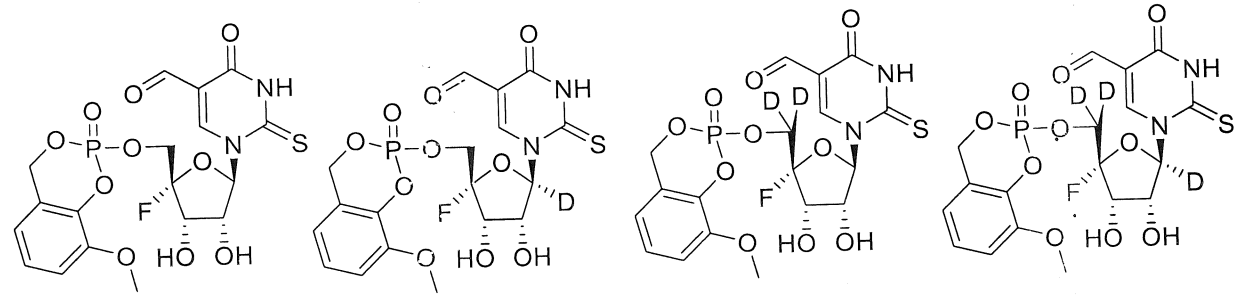
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



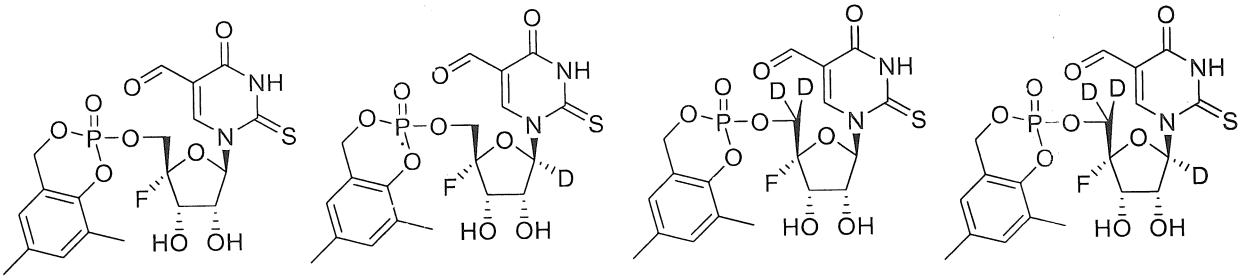
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



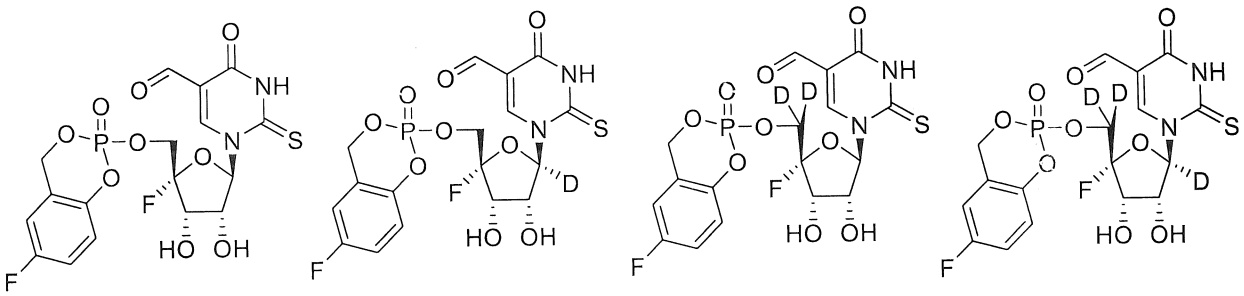
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



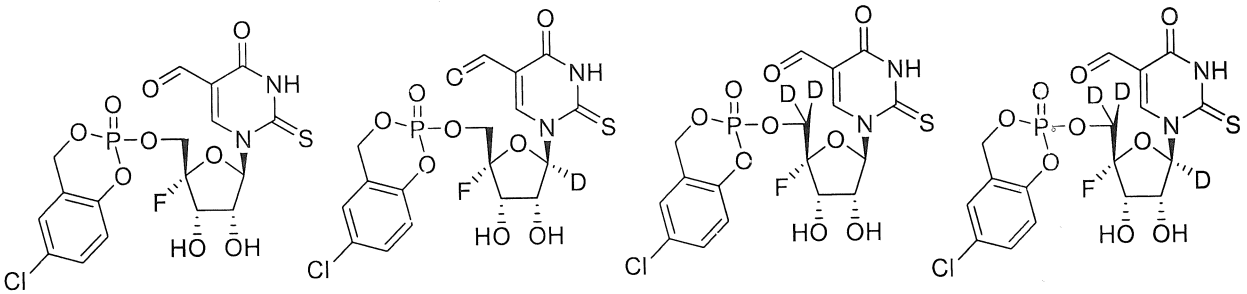
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



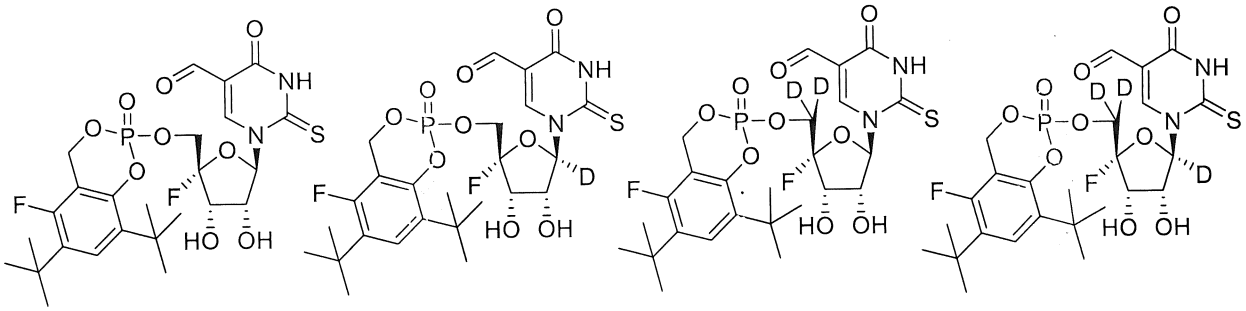
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



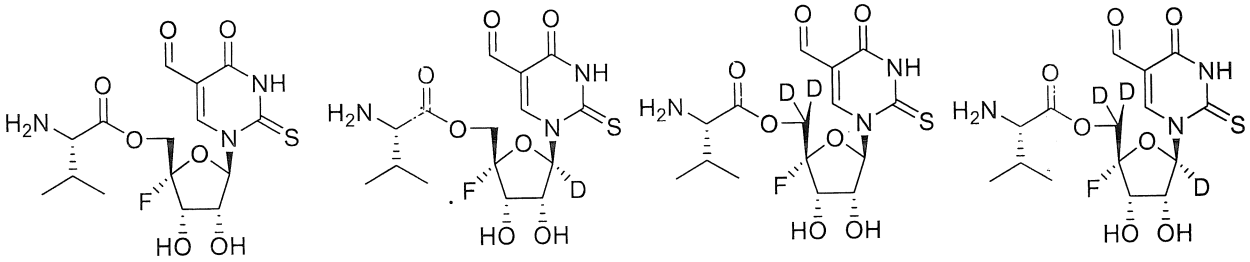
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



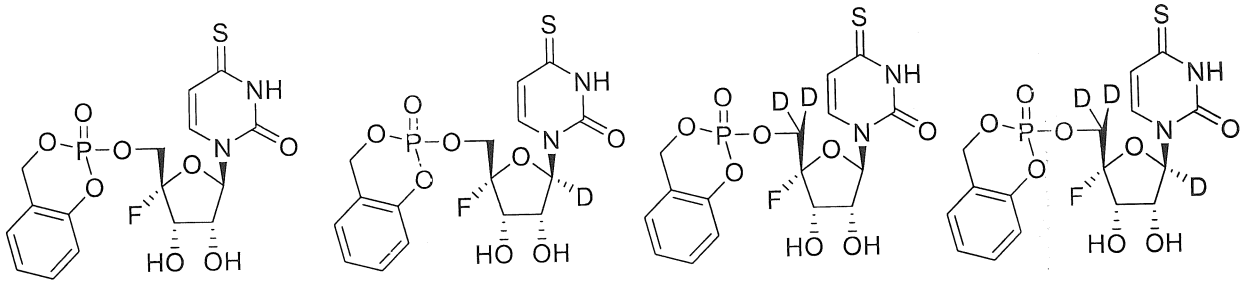
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



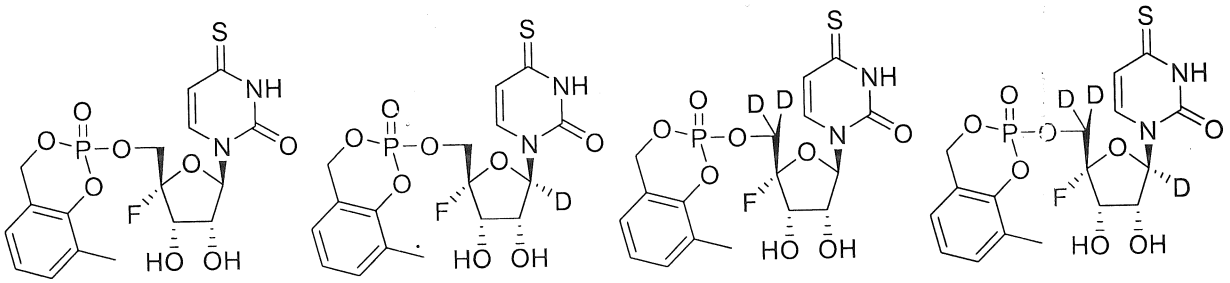
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



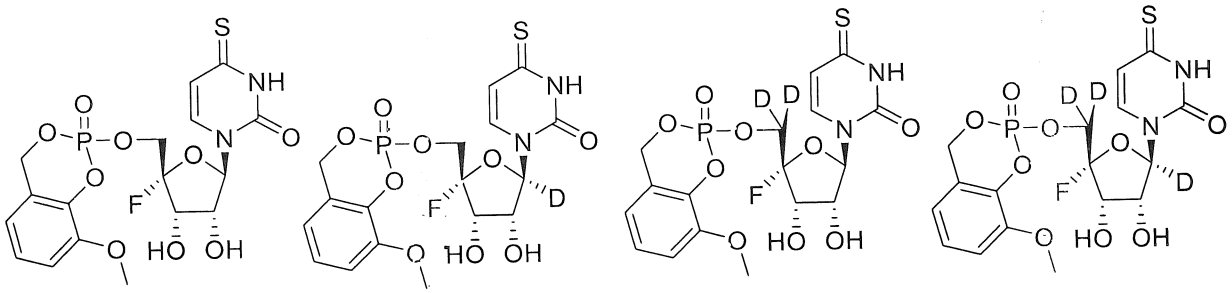
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



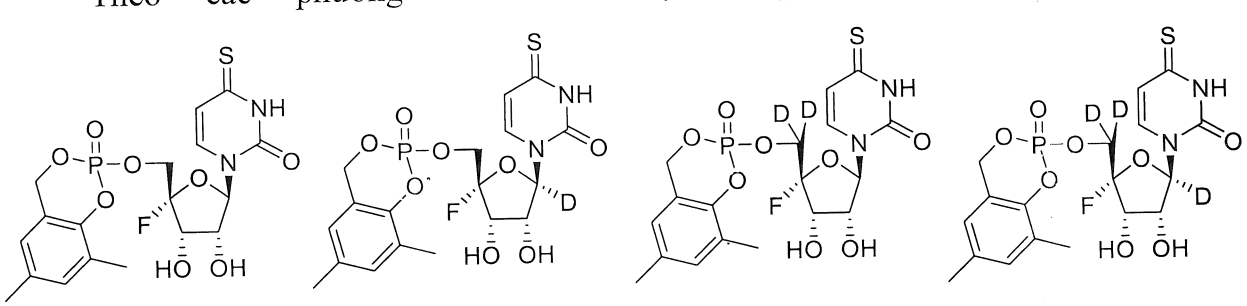
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



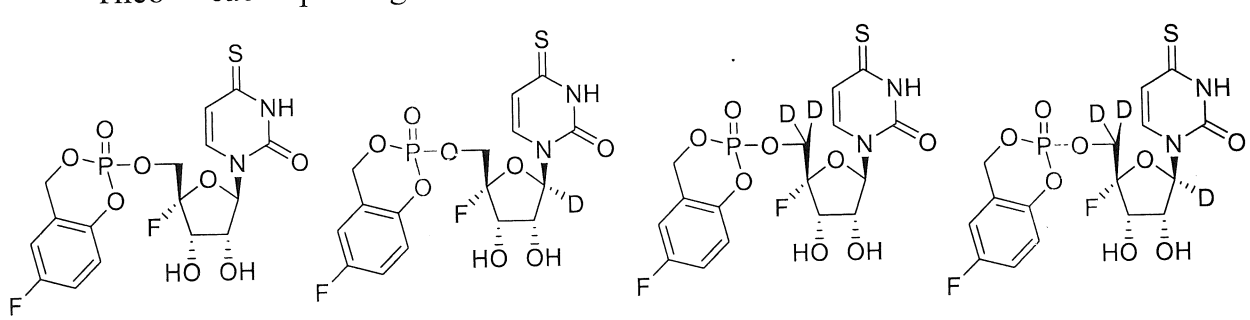
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



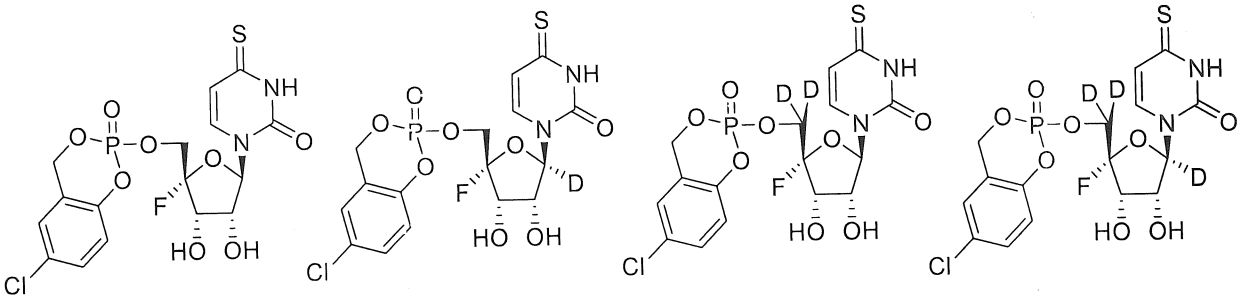
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



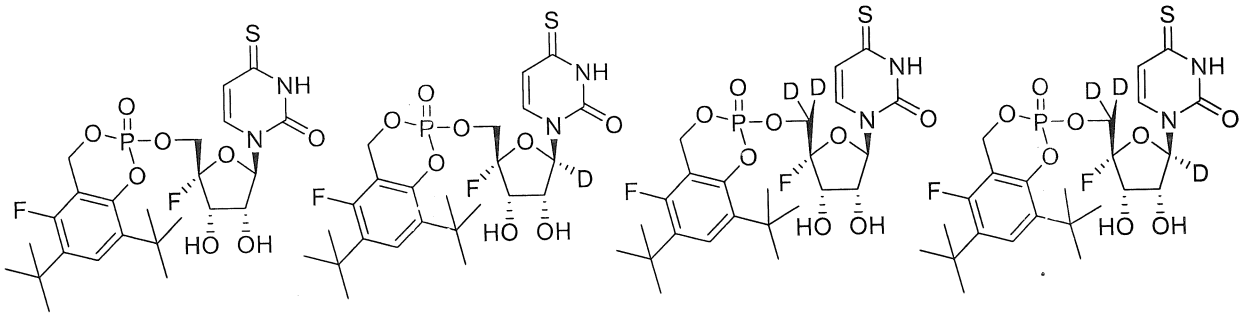
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



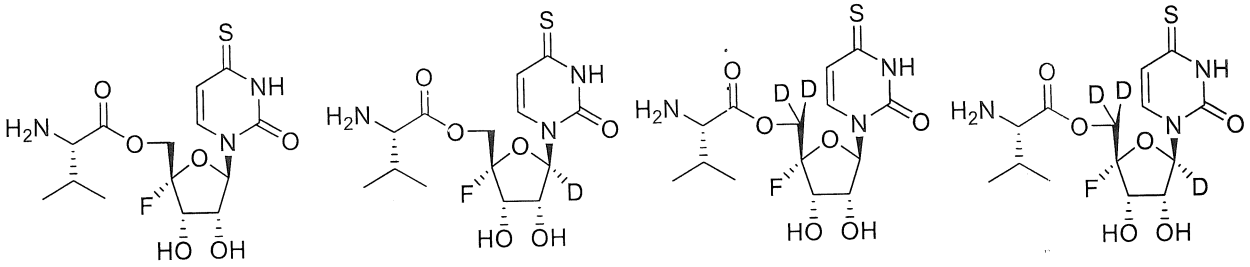
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



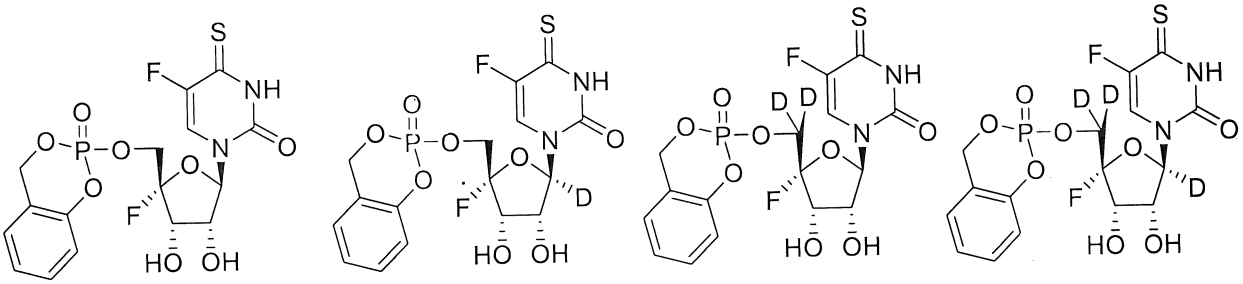
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



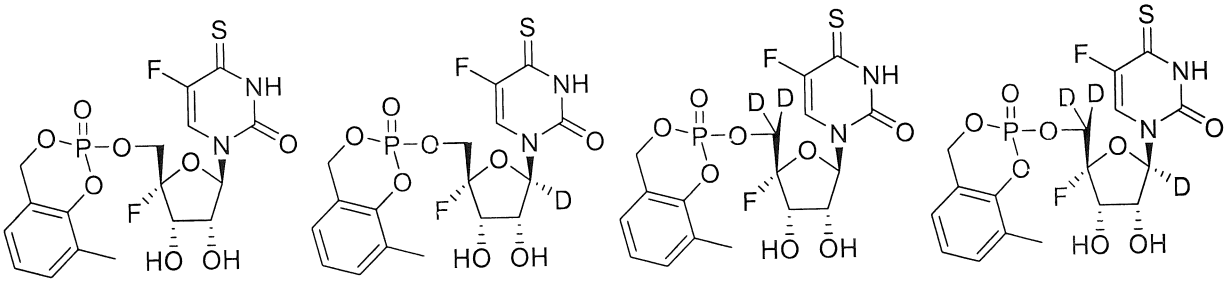
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



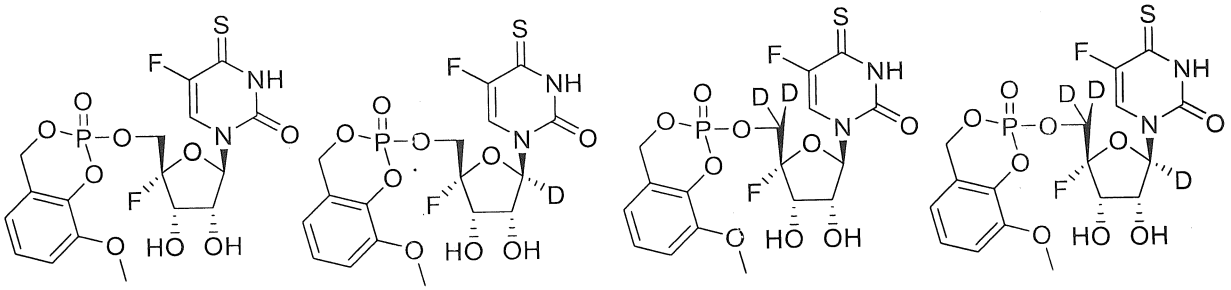
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



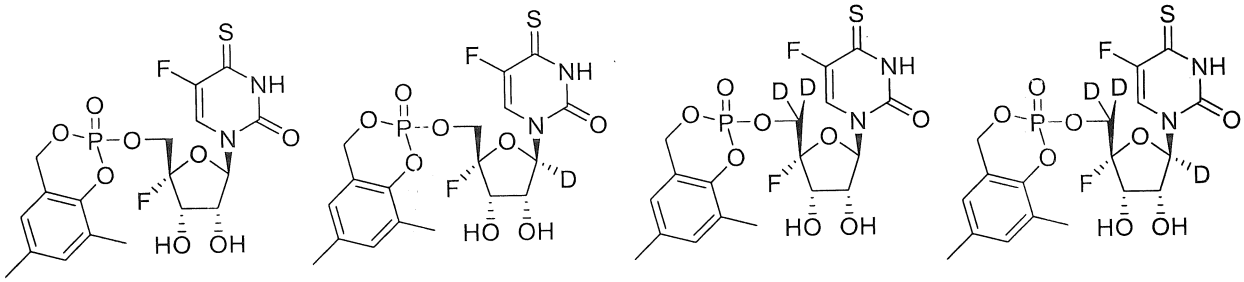
Theo các phương ản minh họa, hợp chất được chọn từ:



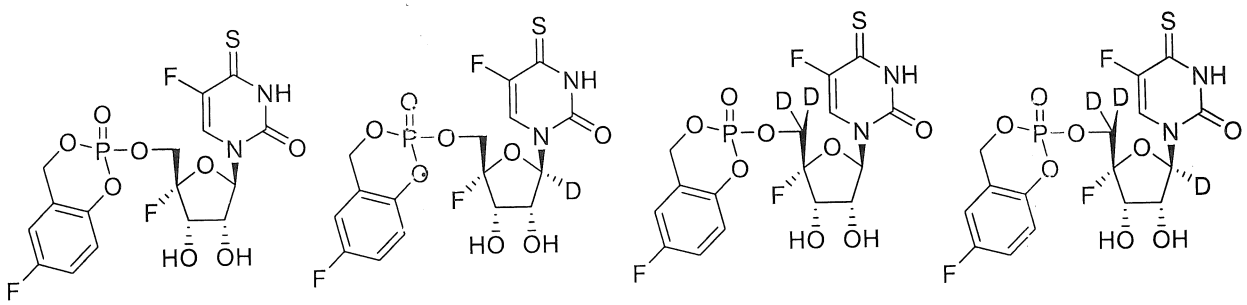
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



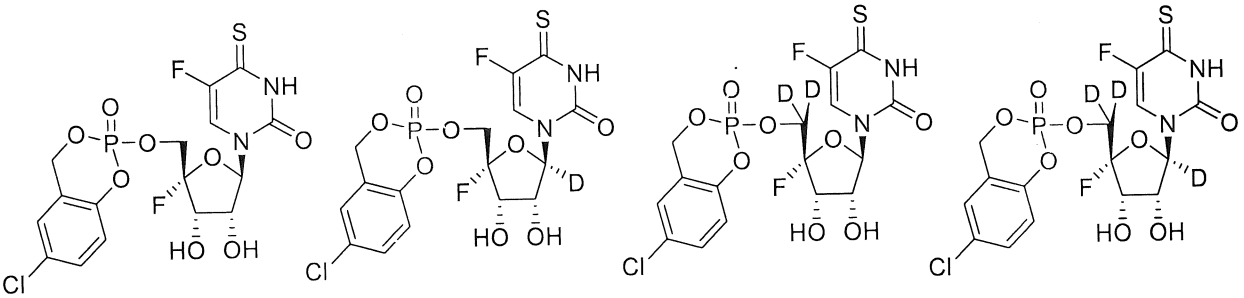
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



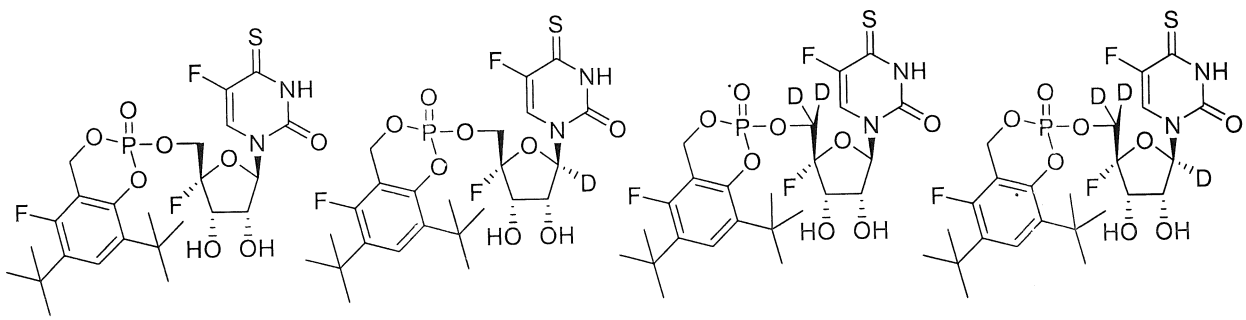
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



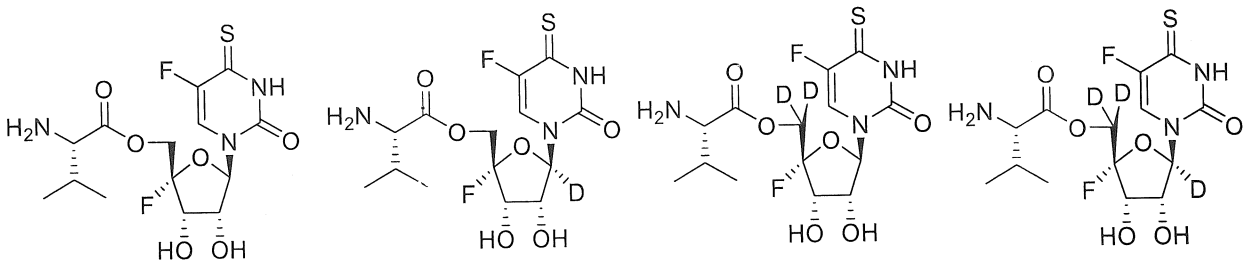
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



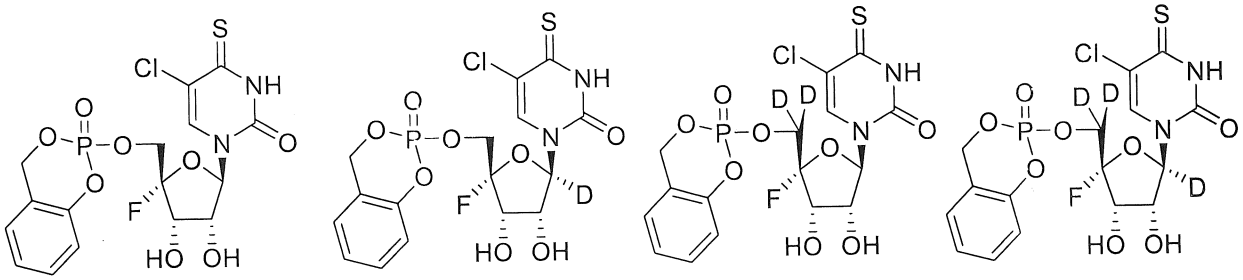
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



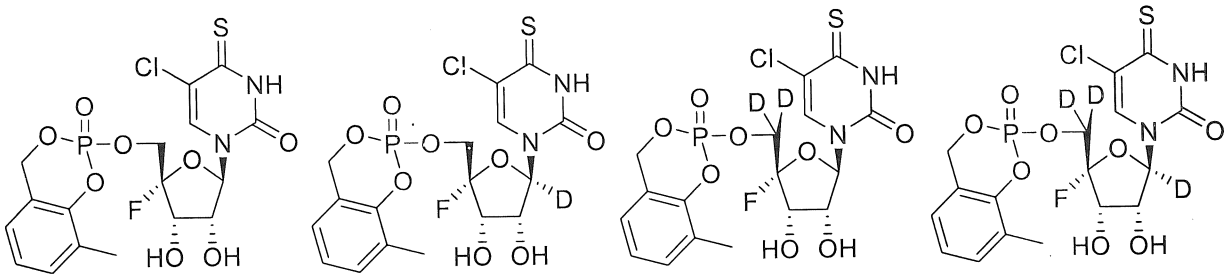
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



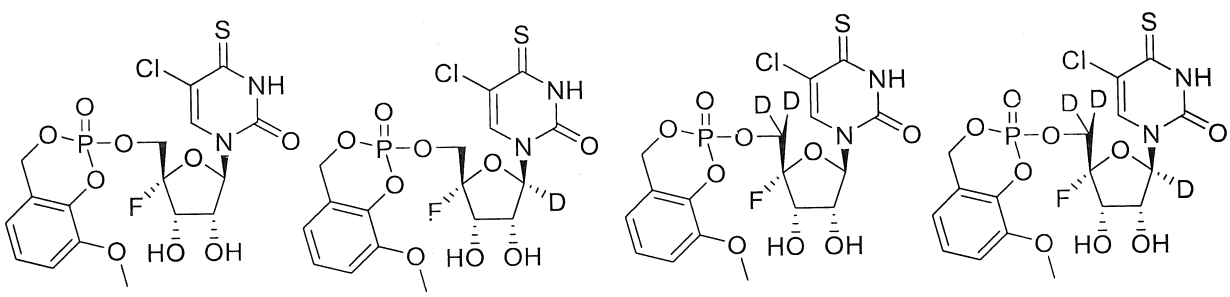
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



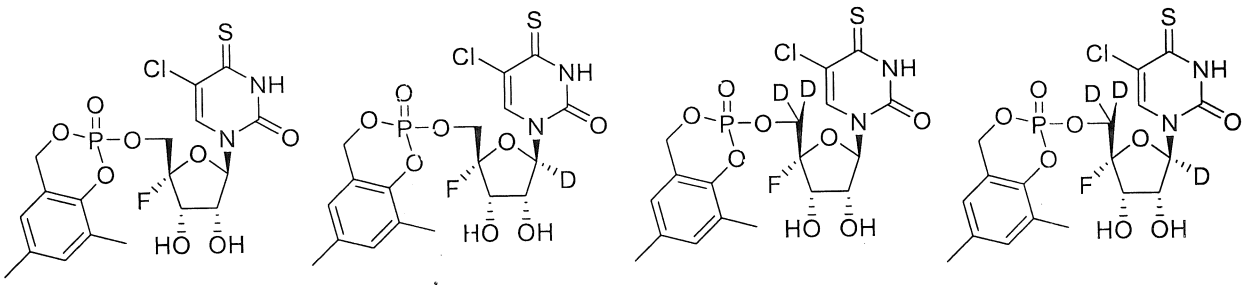
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



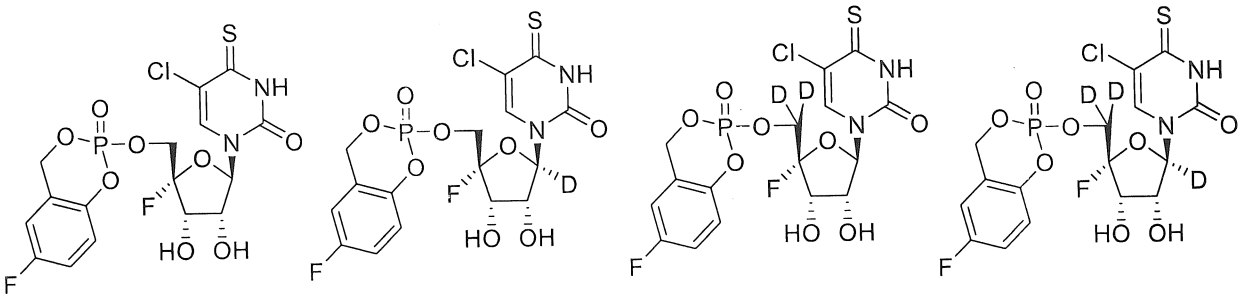
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



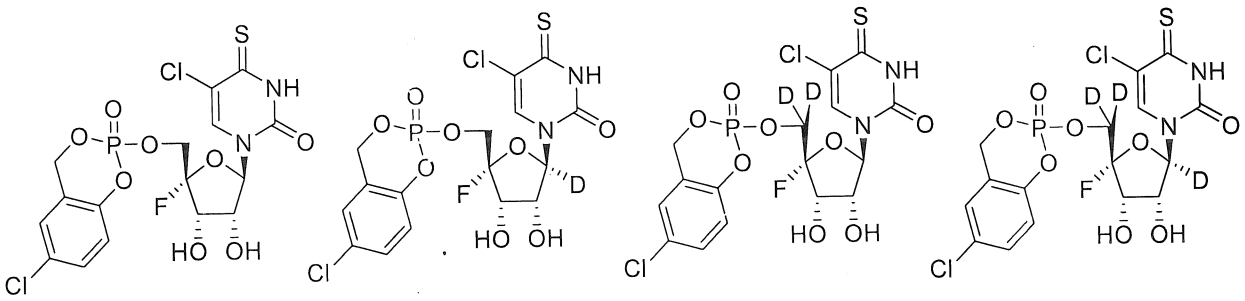
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



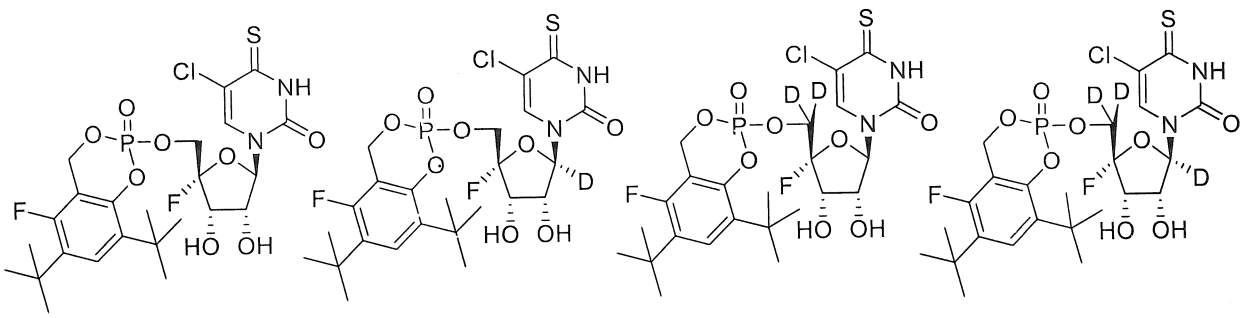
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



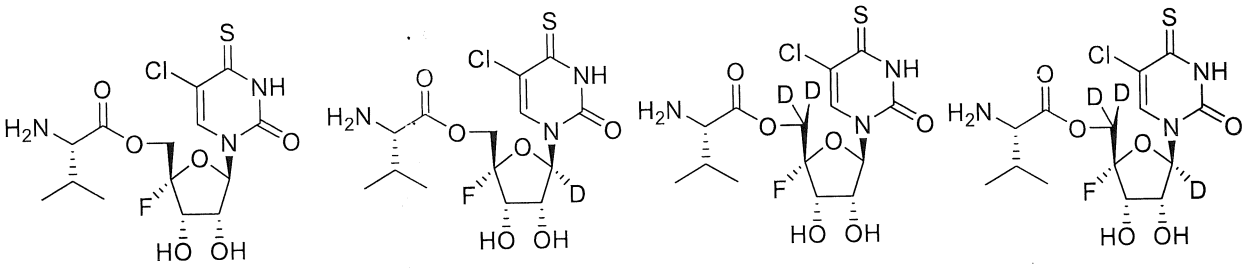
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



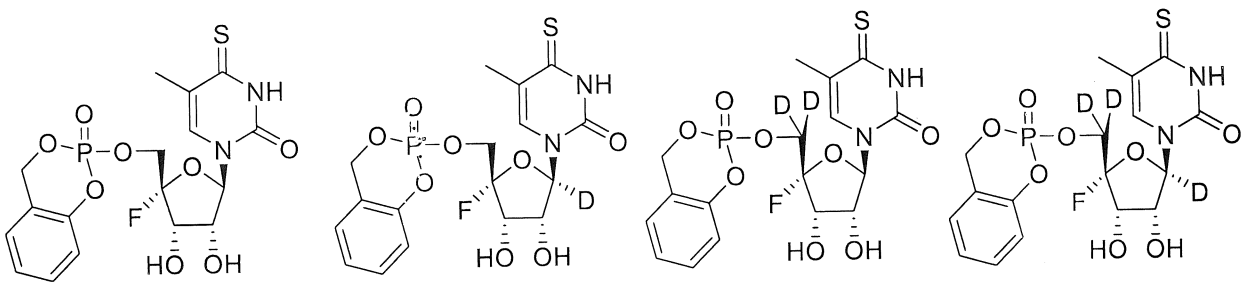
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



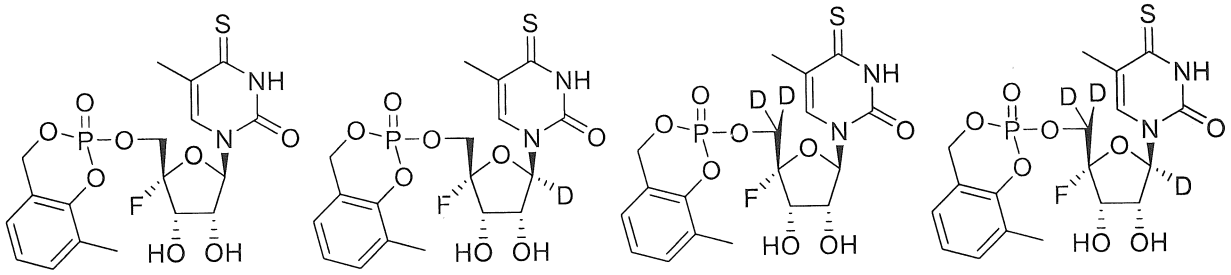
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



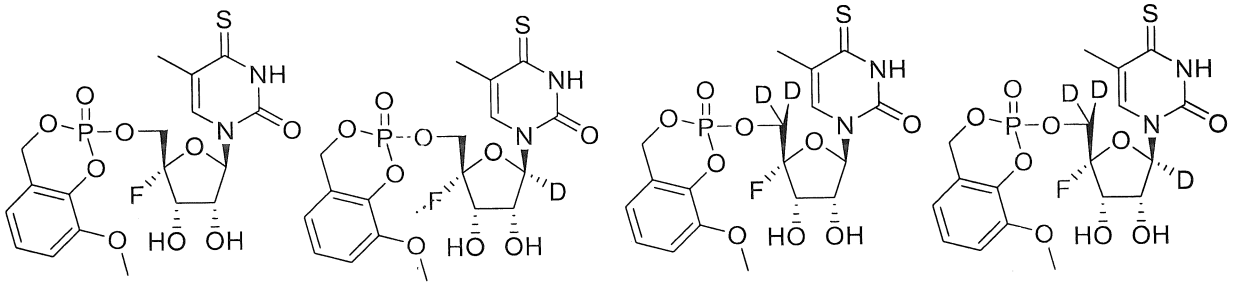
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



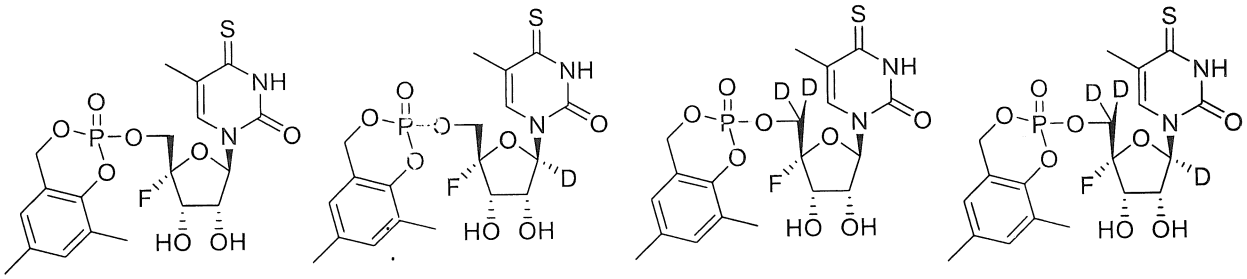
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



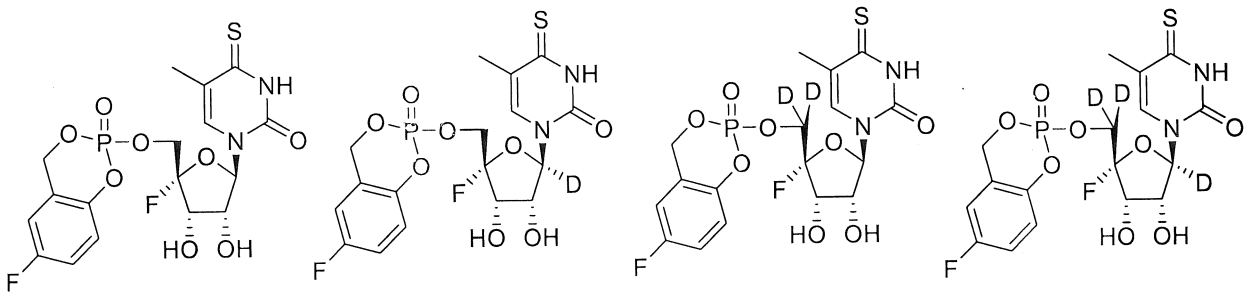
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



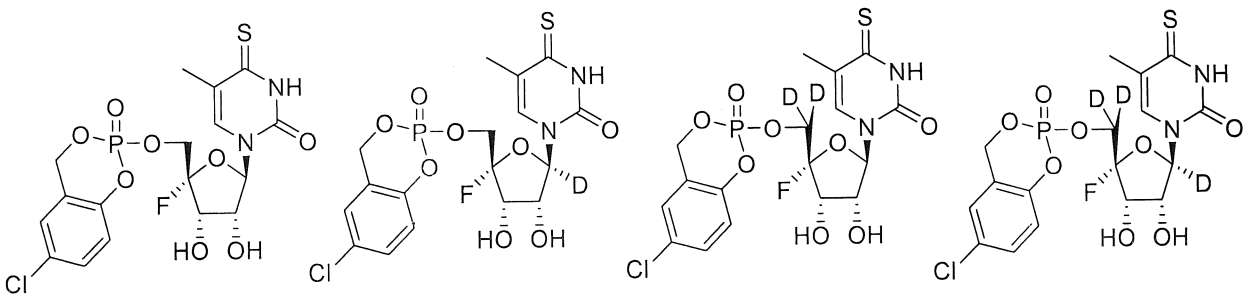
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



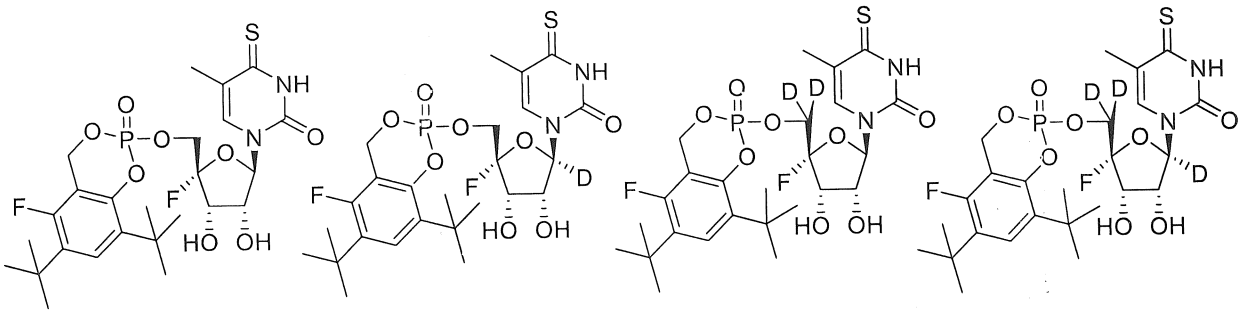
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



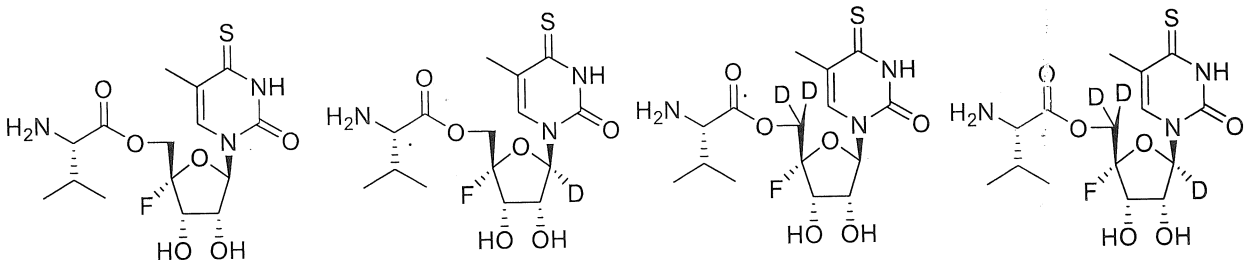
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



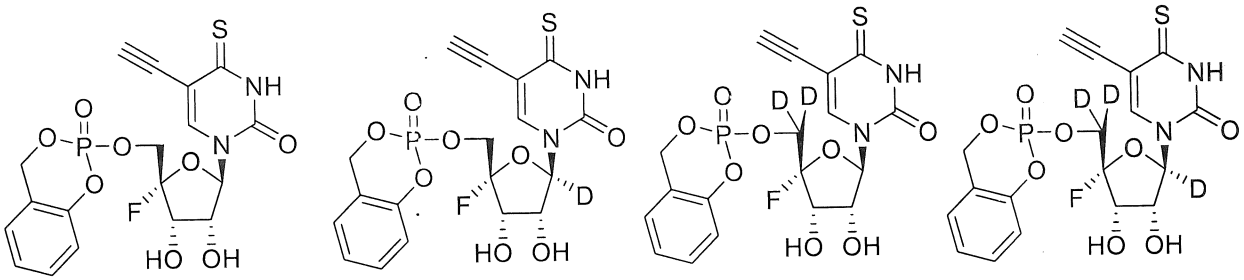
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



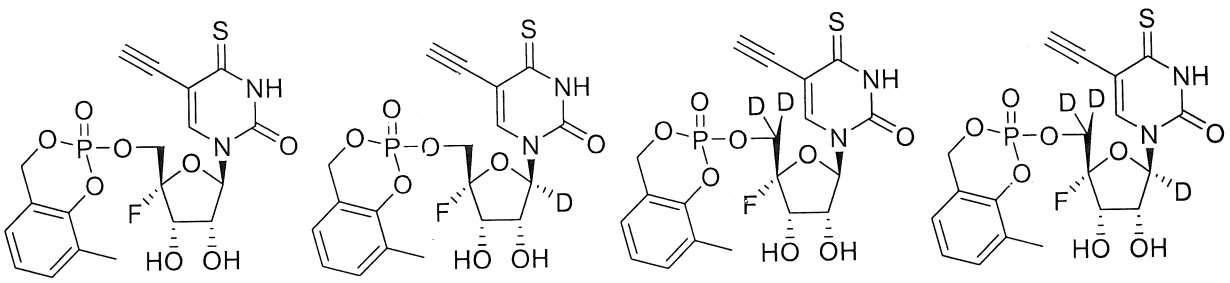
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



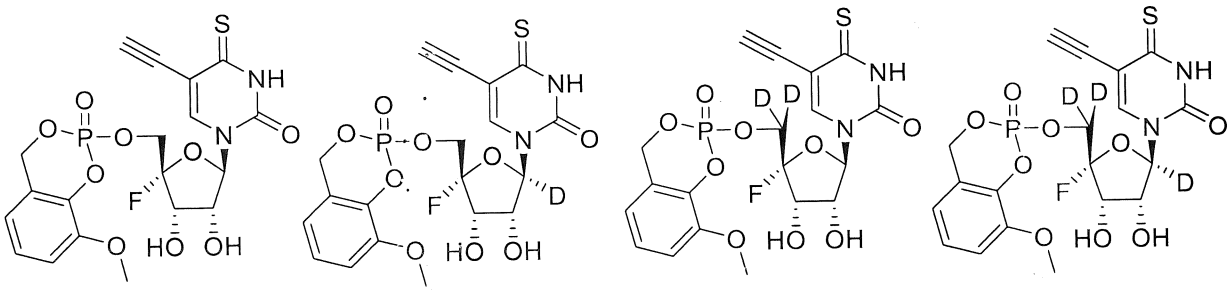
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



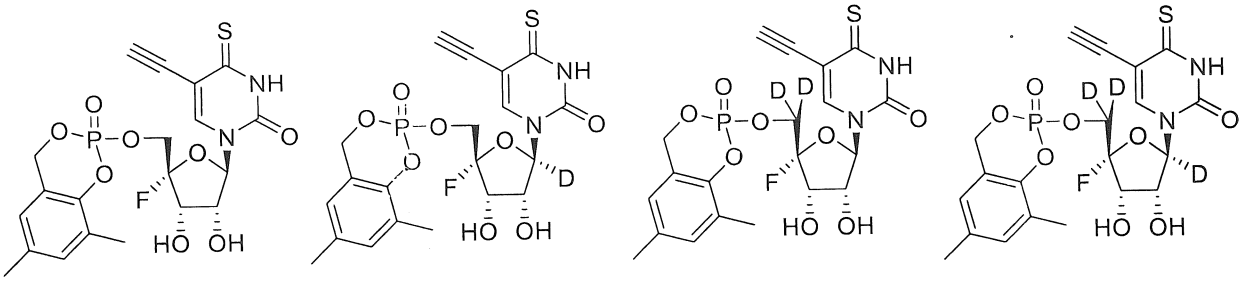
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



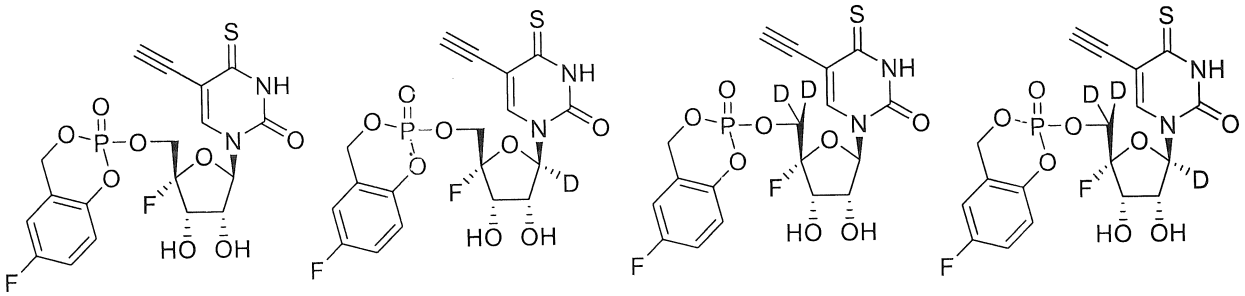
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



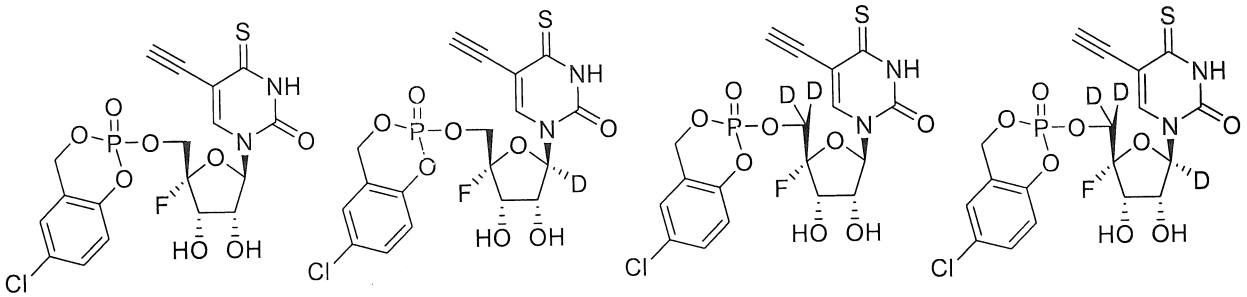
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



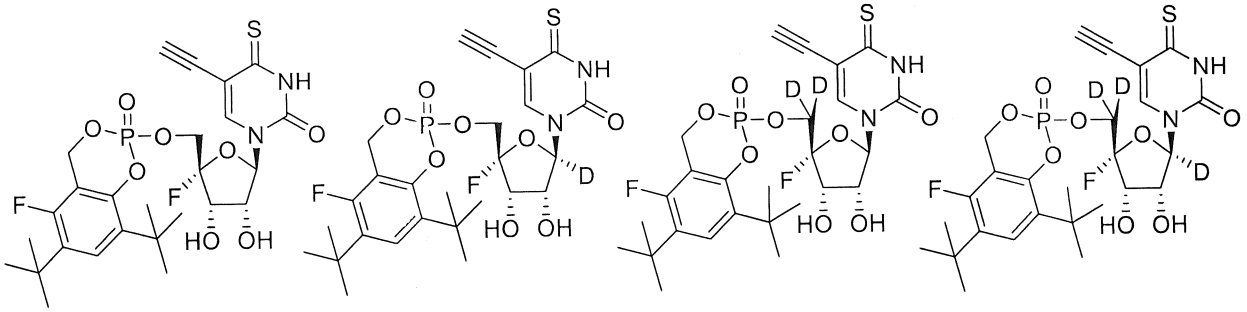
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



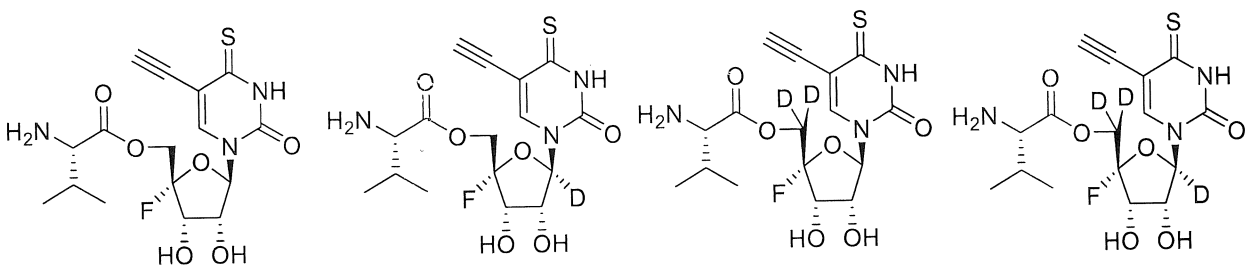
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



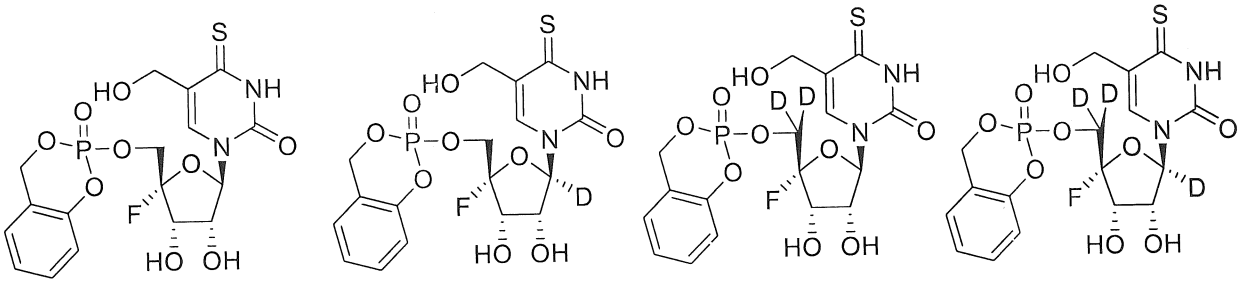
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



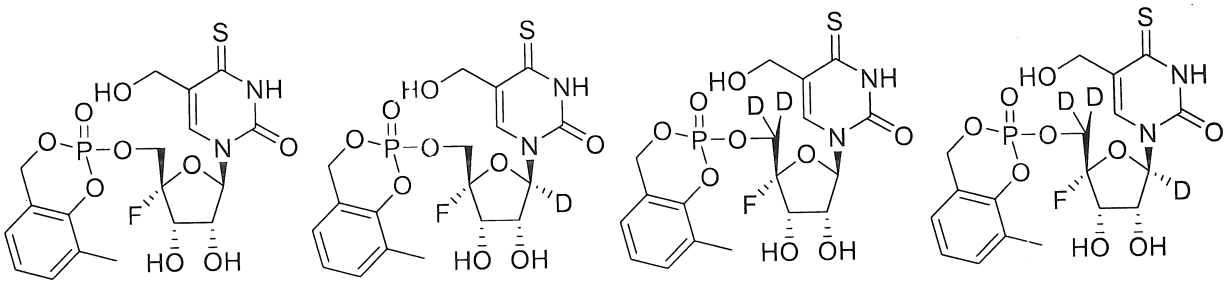
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



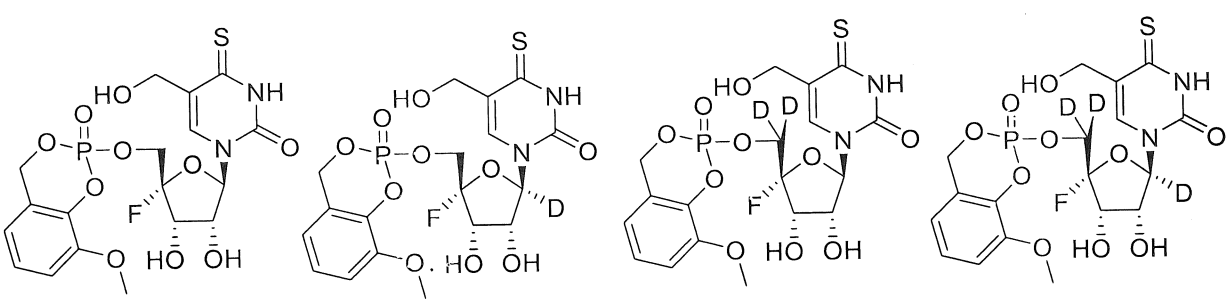
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



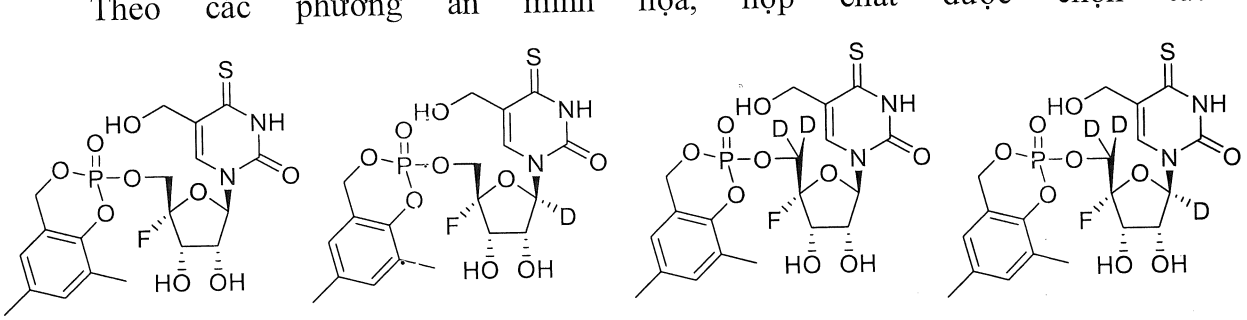
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



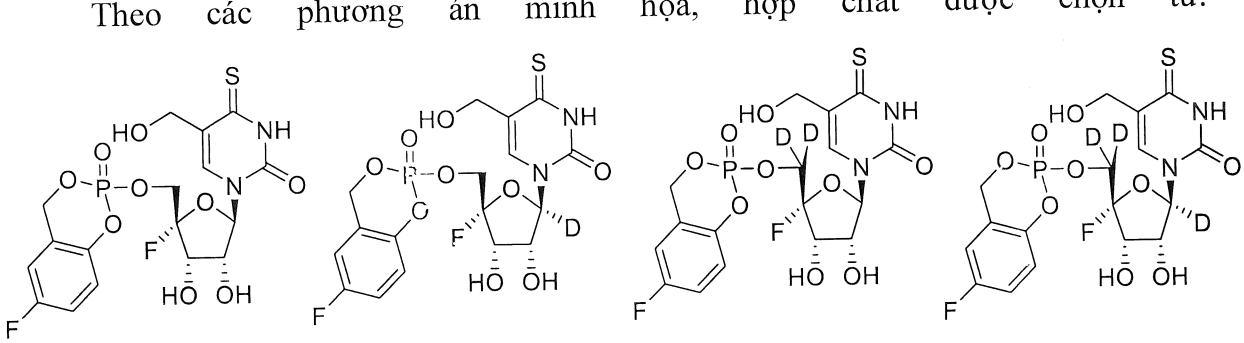
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



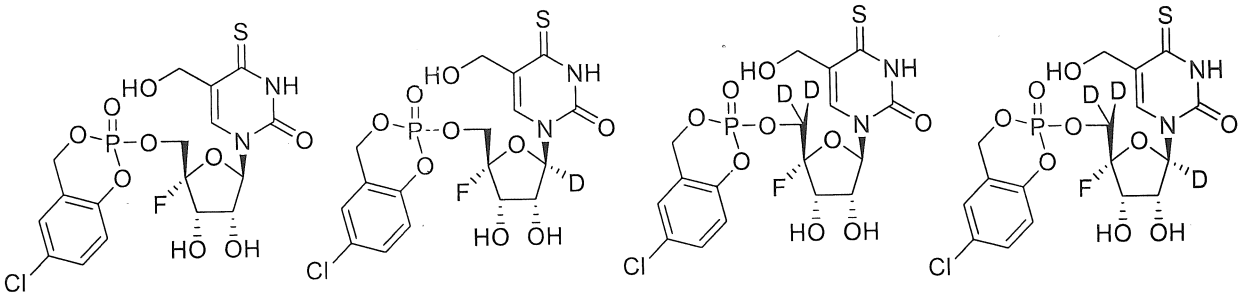
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



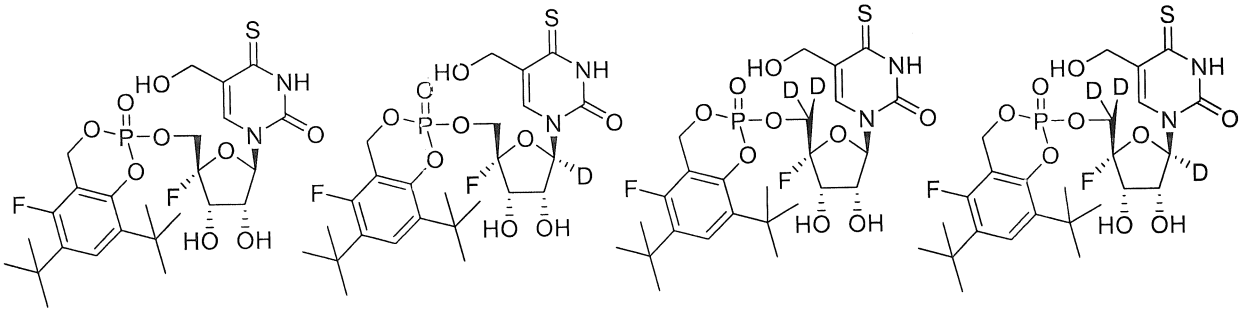
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



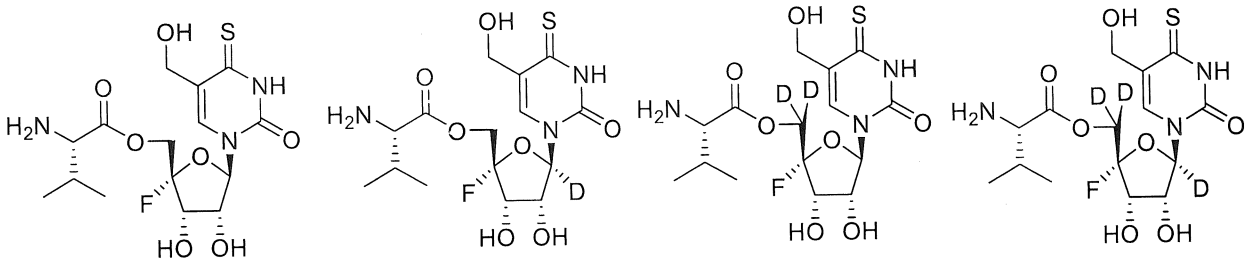
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



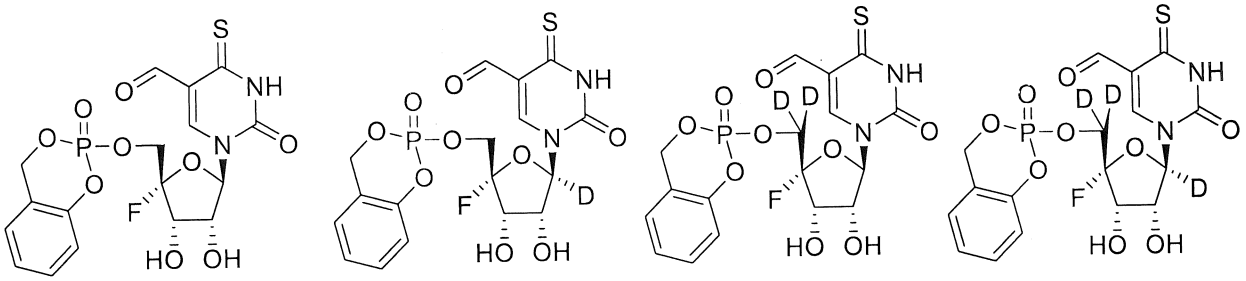
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



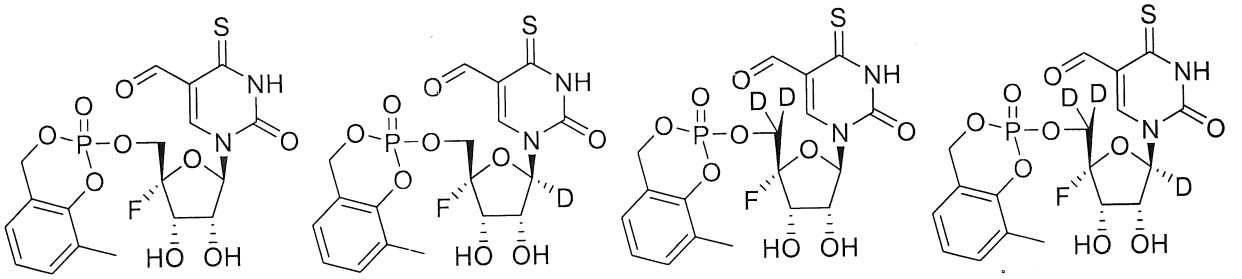
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



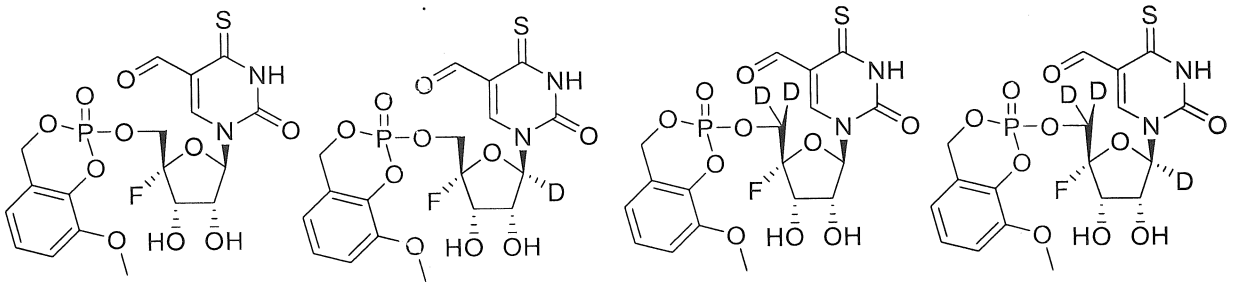
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



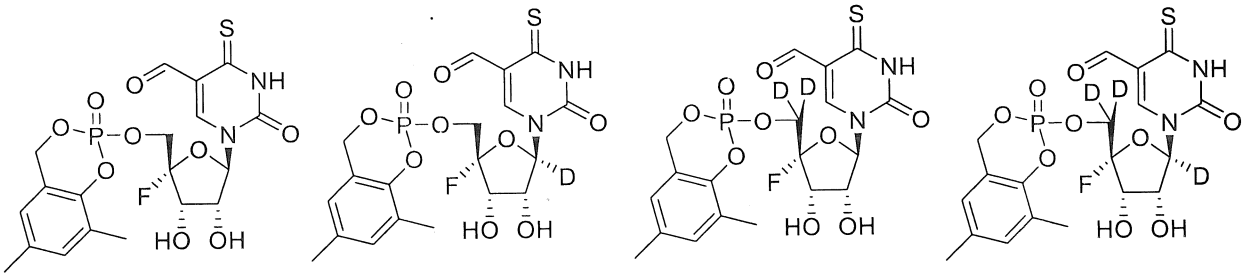
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



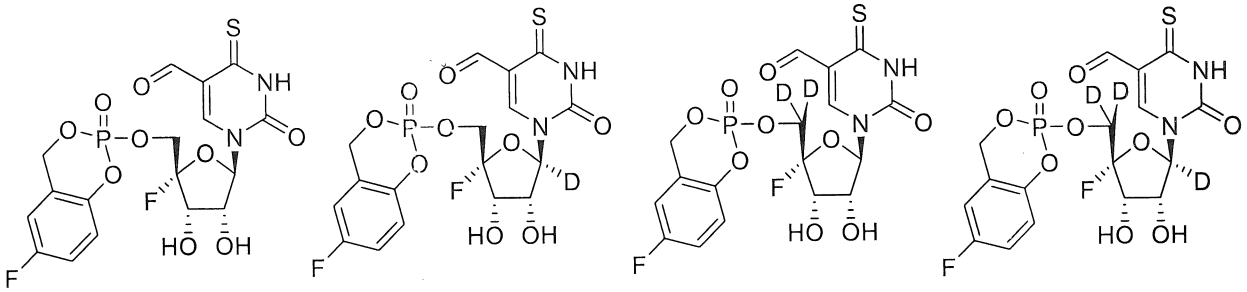
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



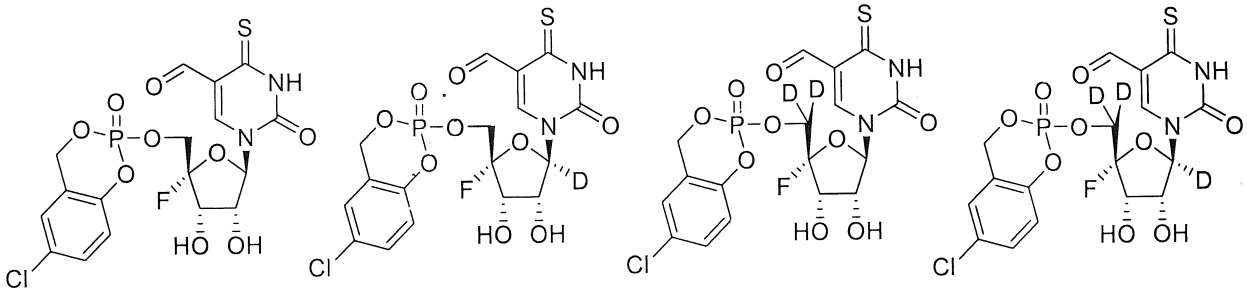
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



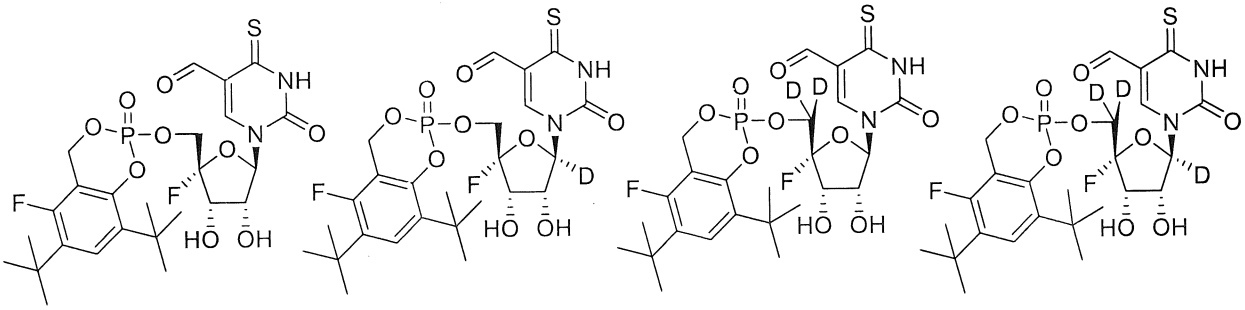
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



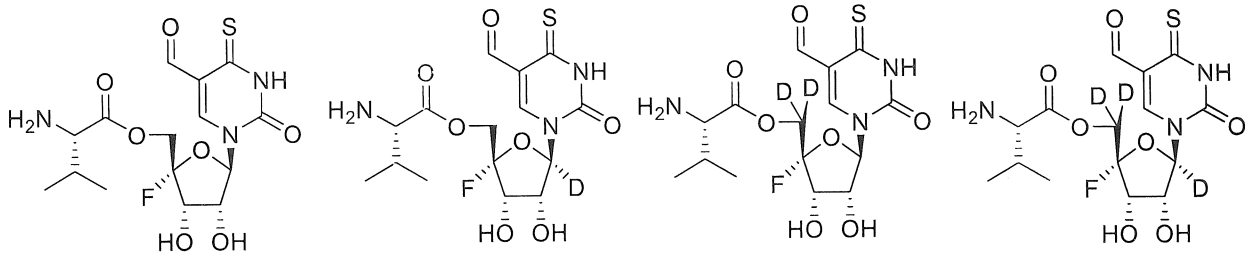
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



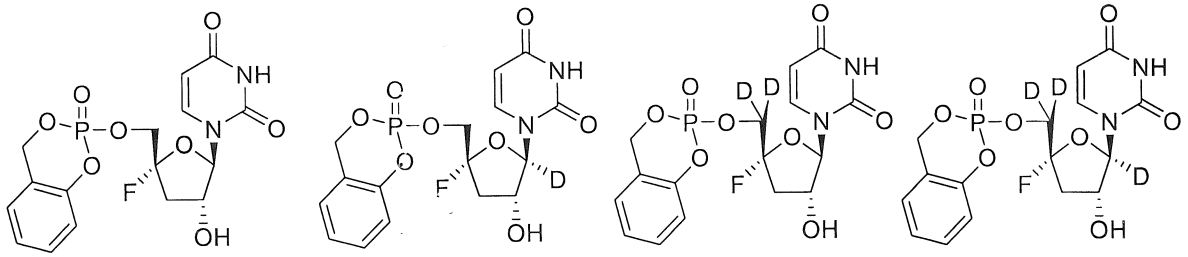
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



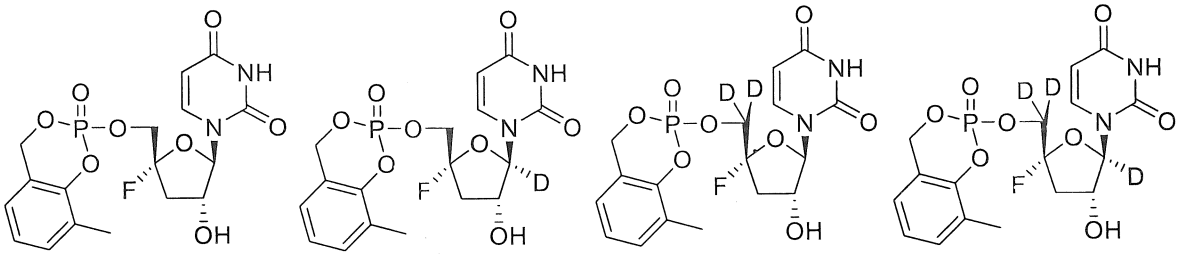
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



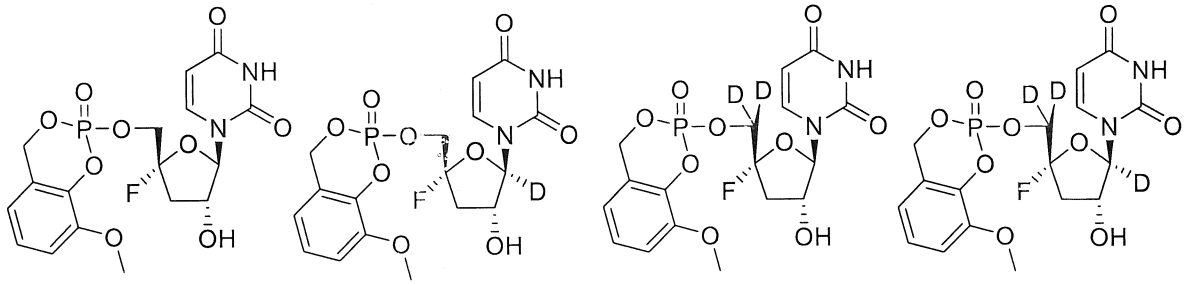
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



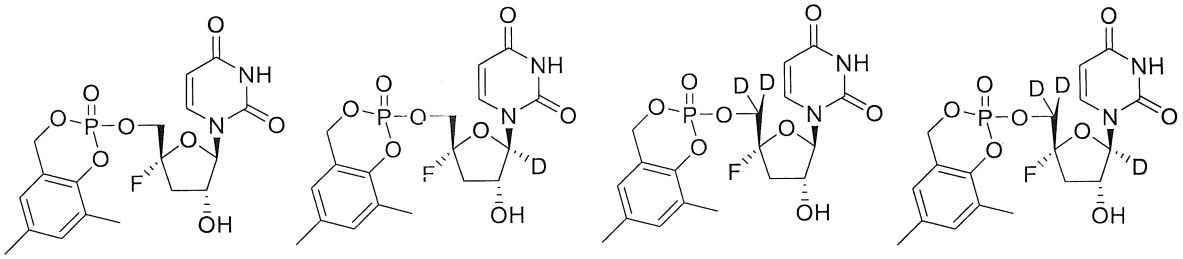
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



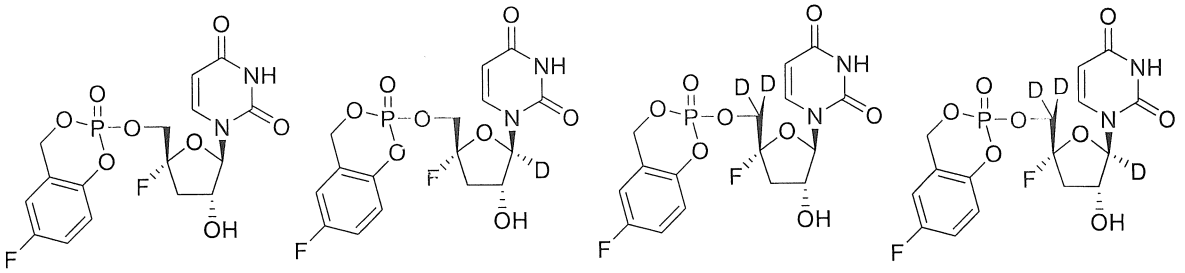
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



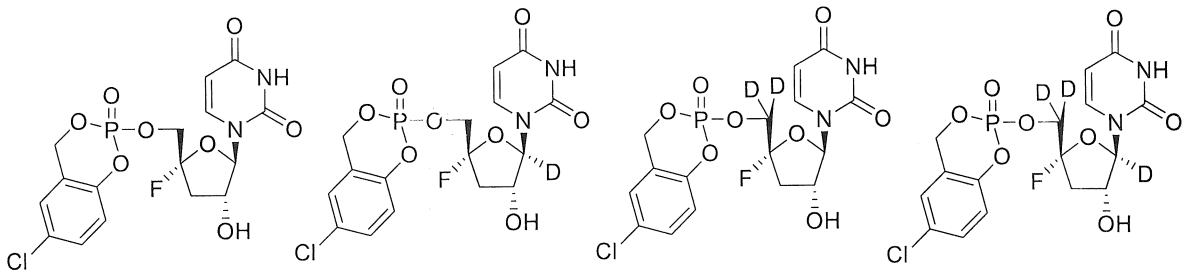
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



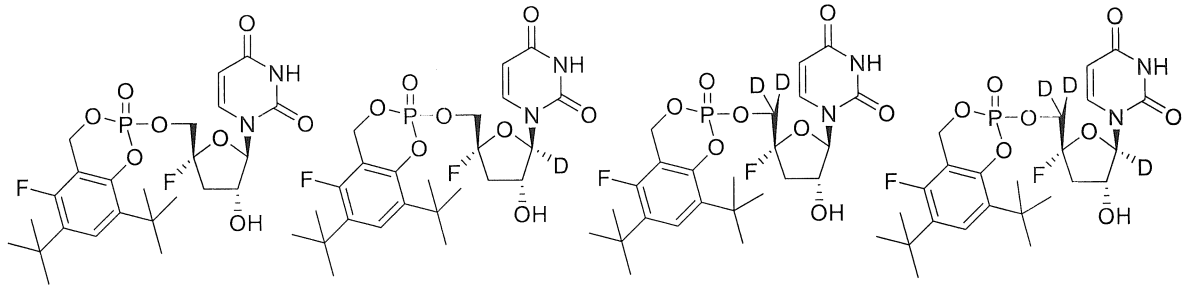
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



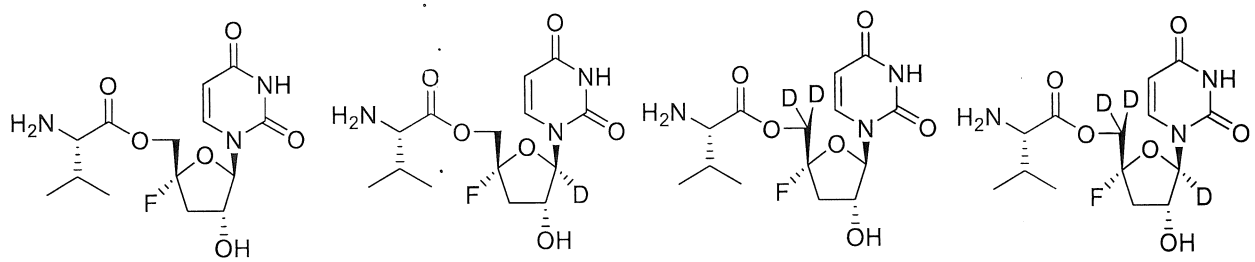
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



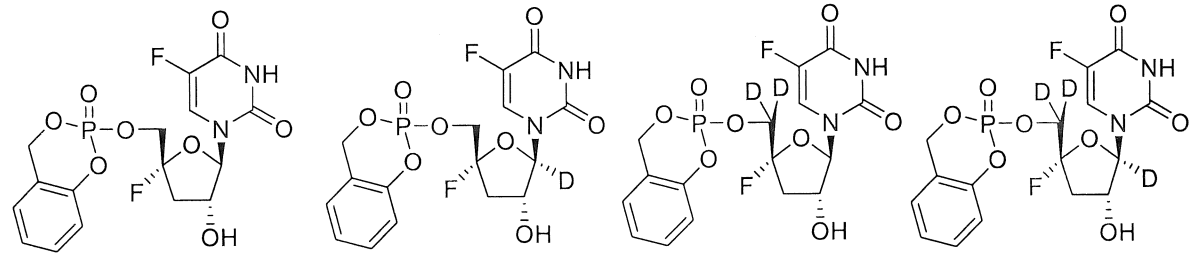
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



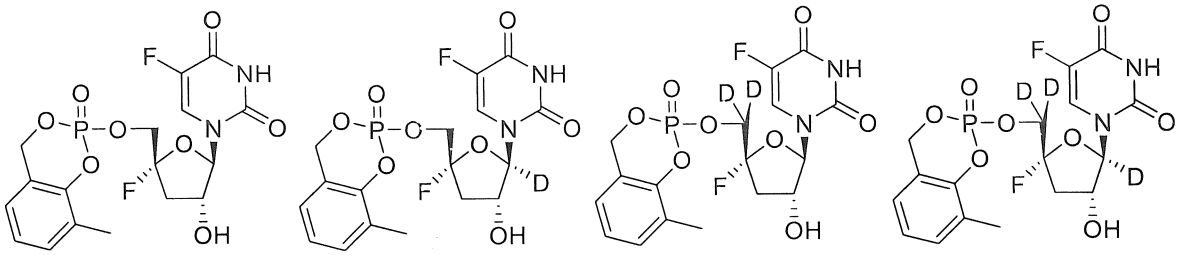
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



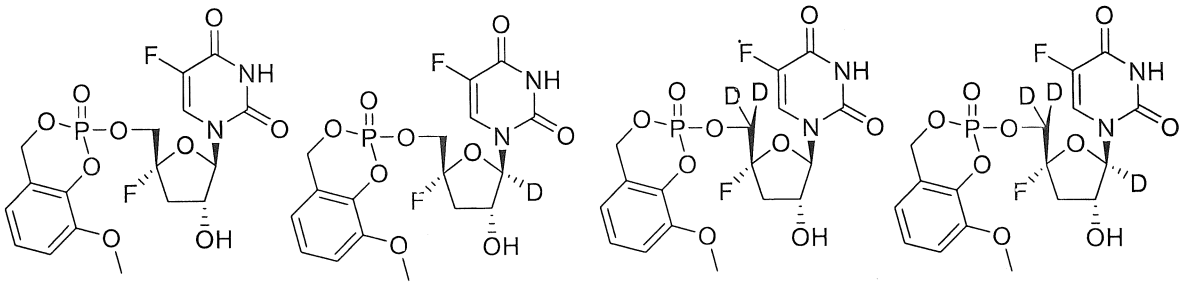
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



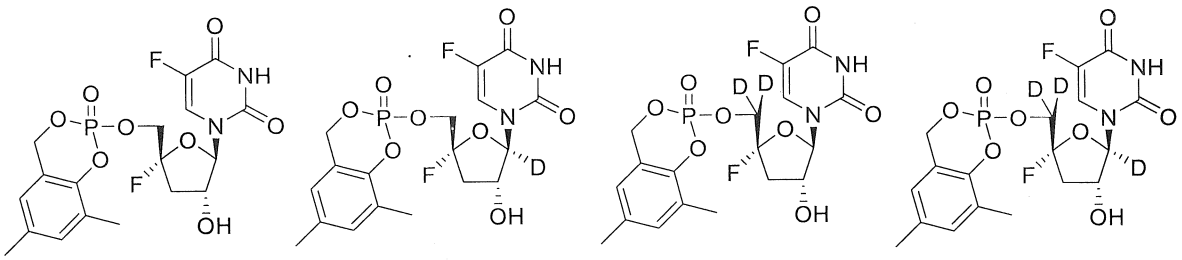
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



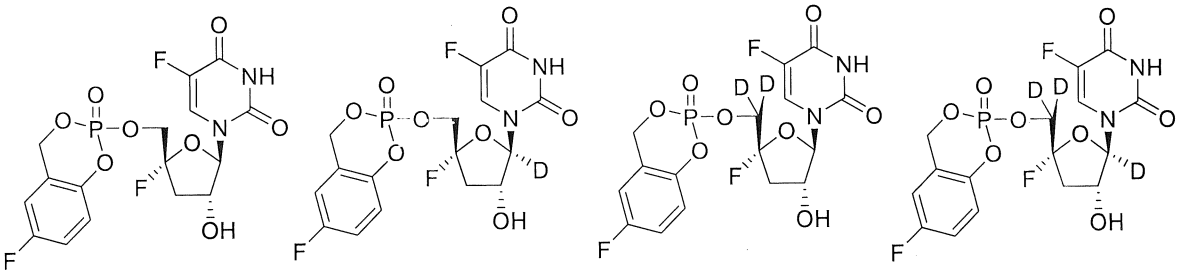
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



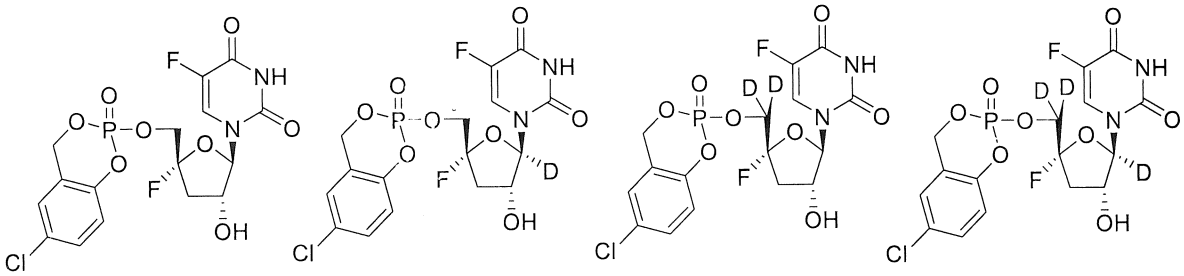
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



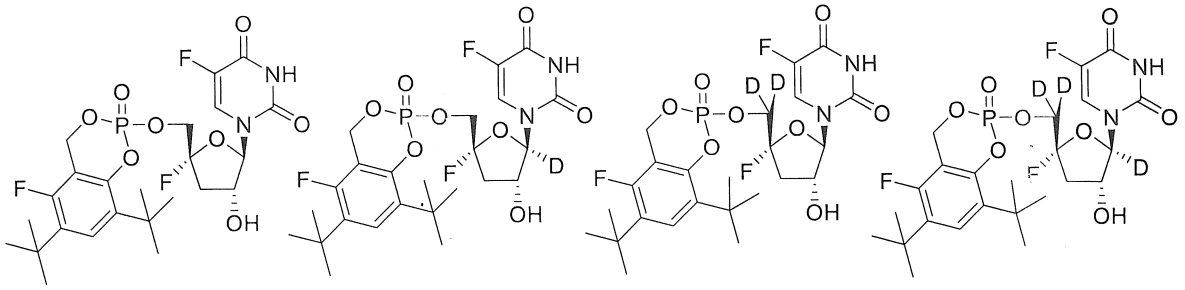
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



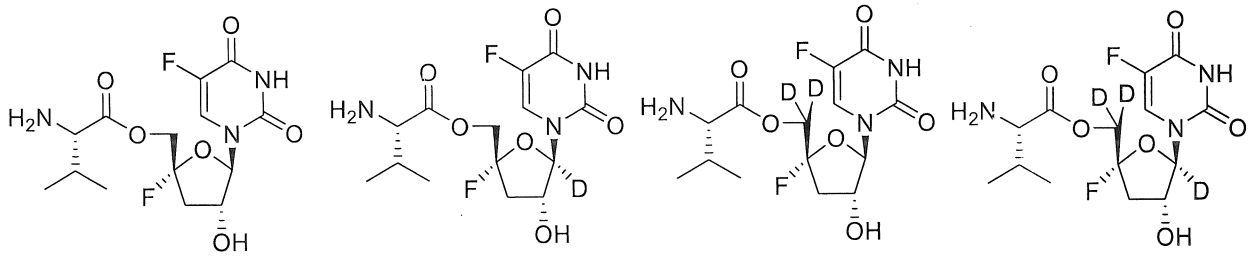
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



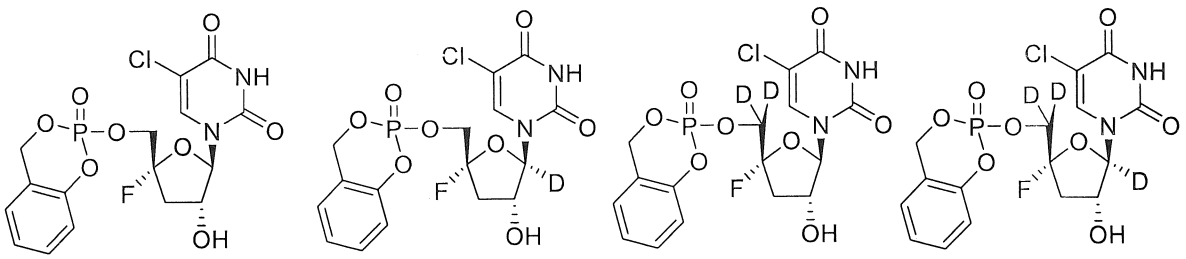
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



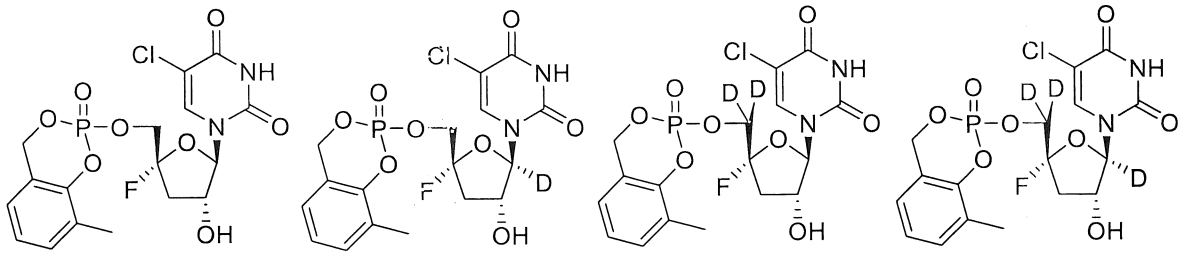
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



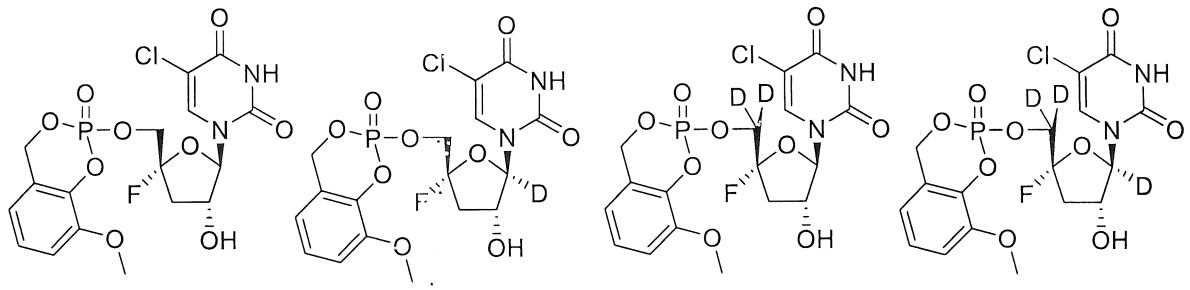
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



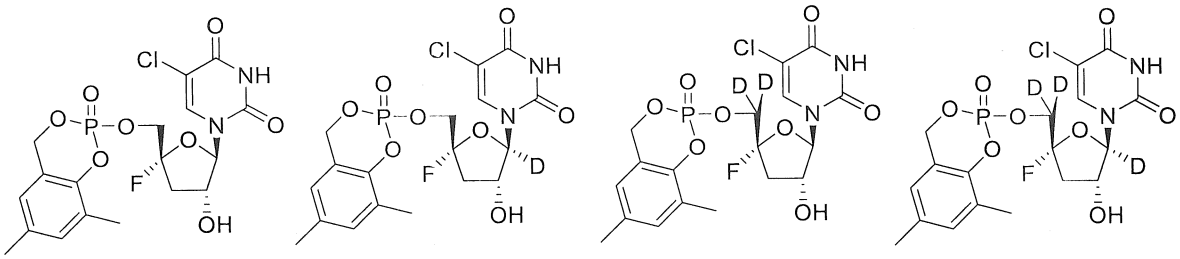
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



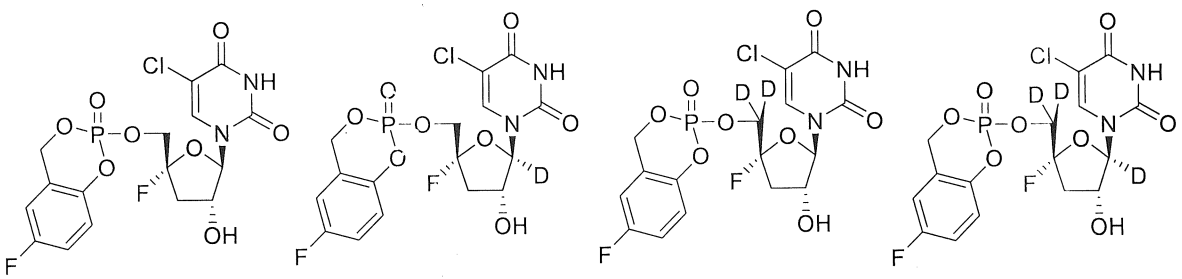
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



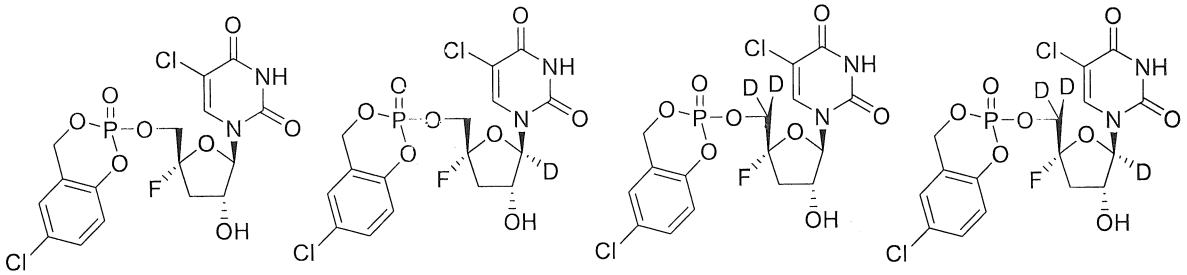
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



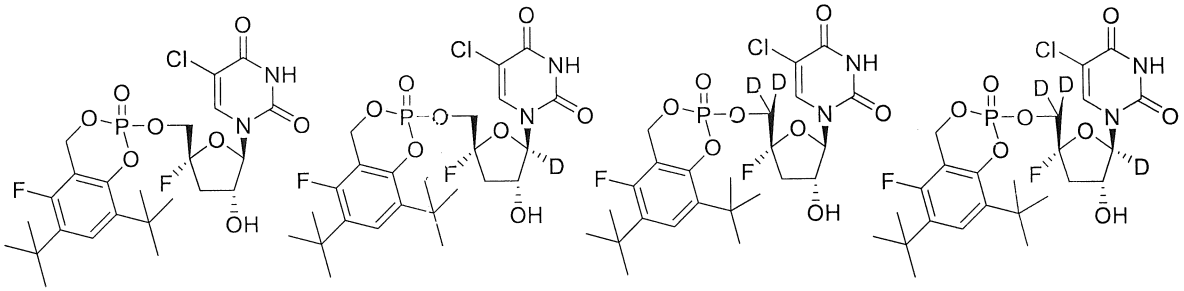
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



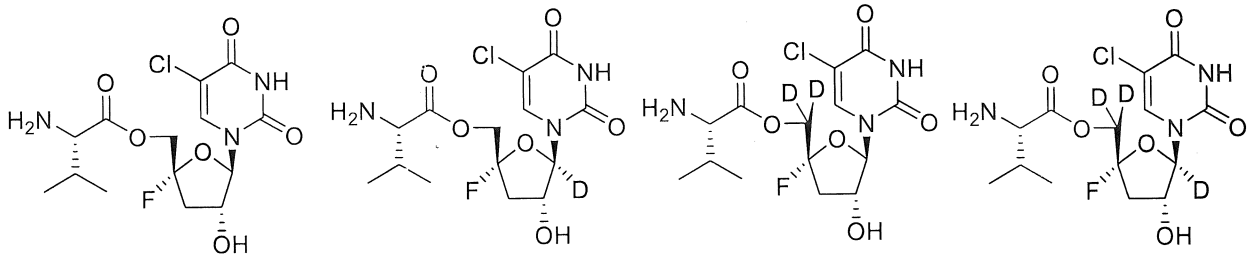
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



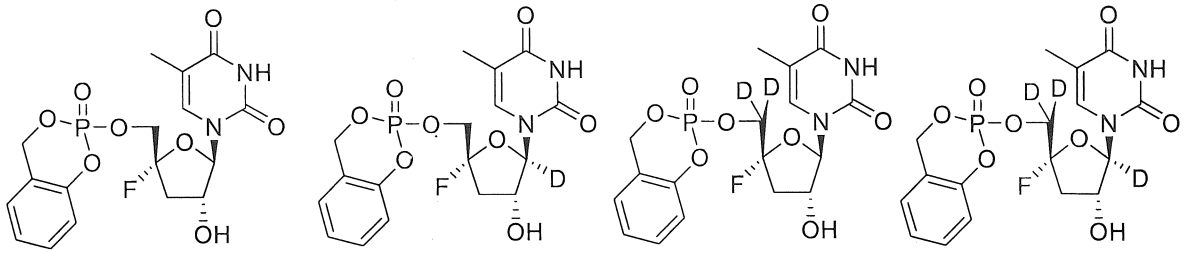
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



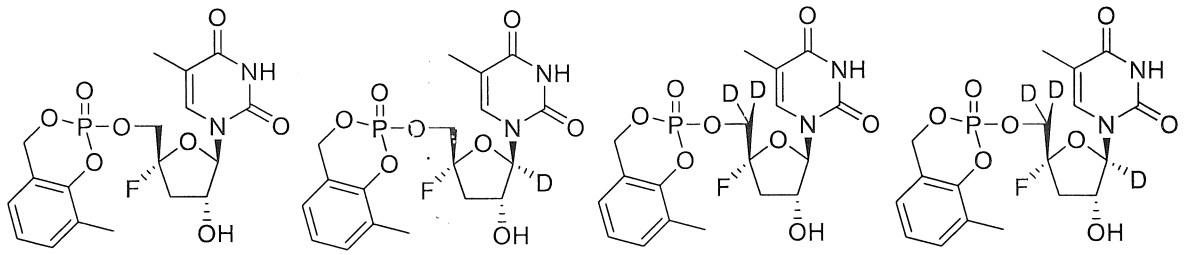
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



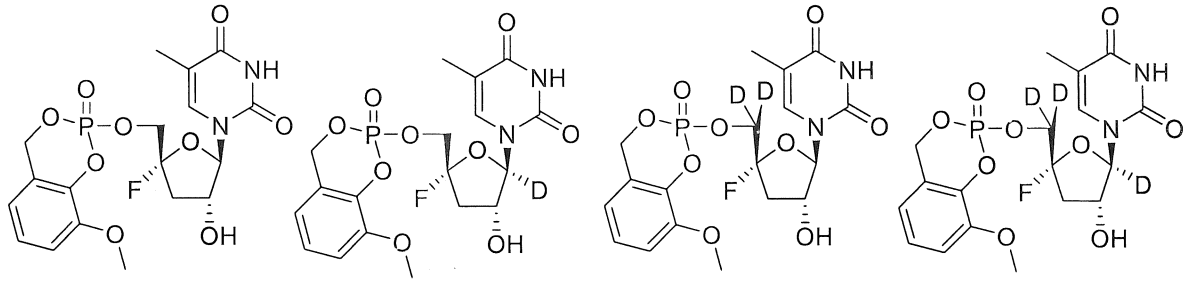
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



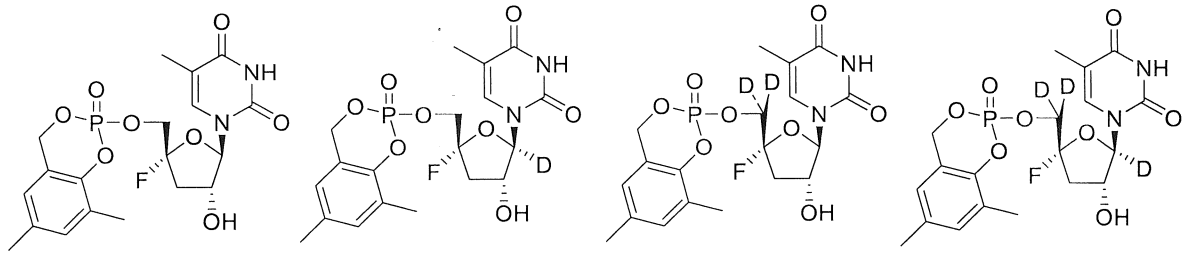
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



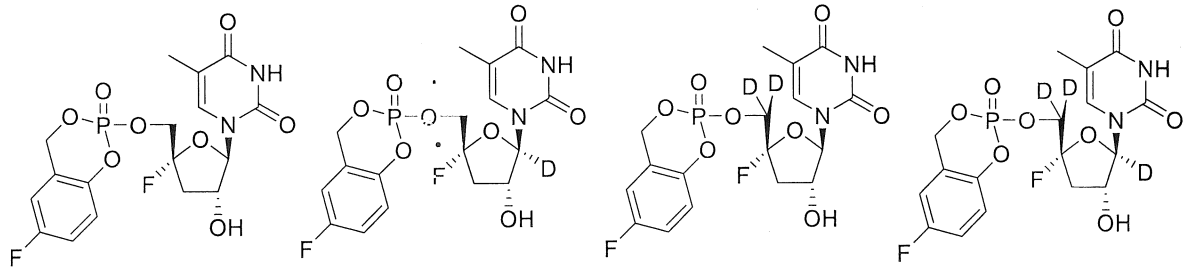
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



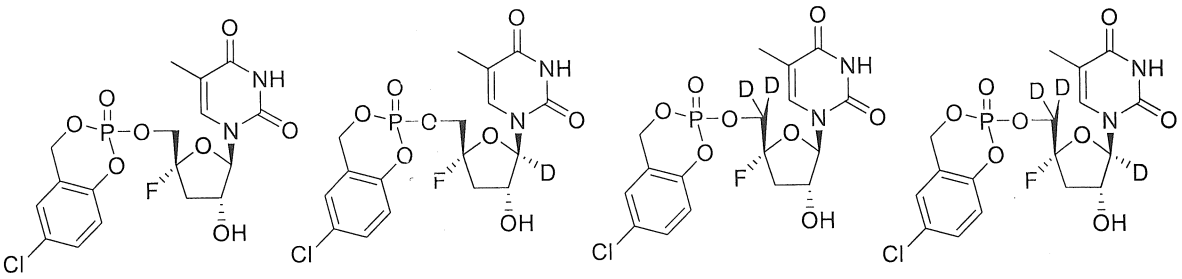
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



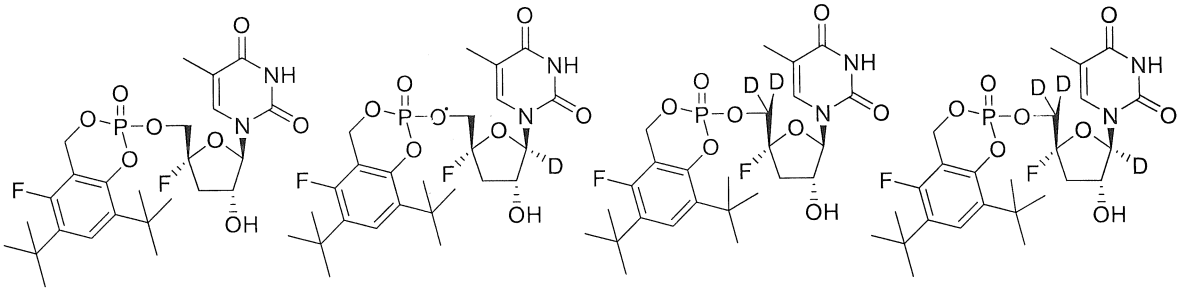
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



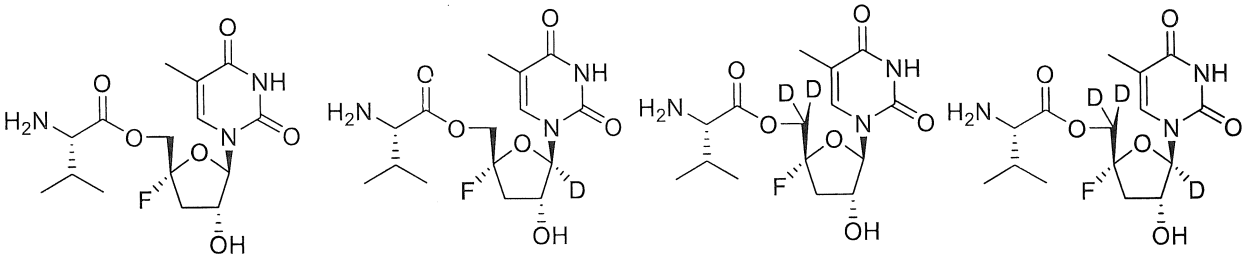
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



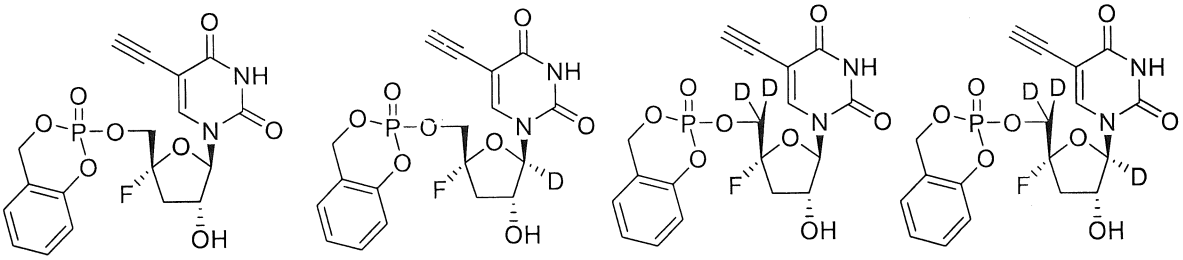
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



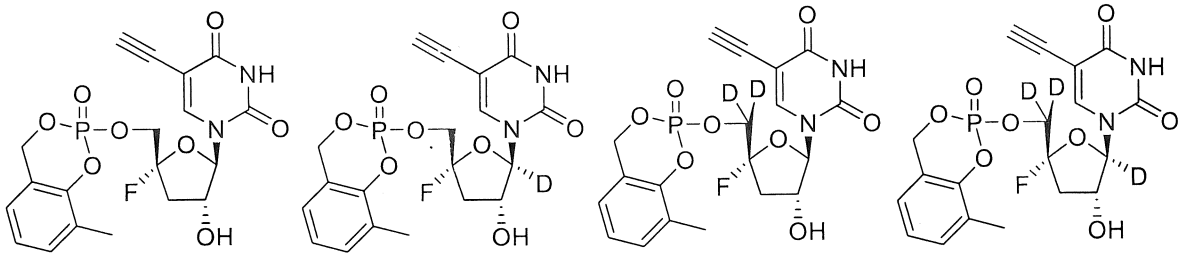
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



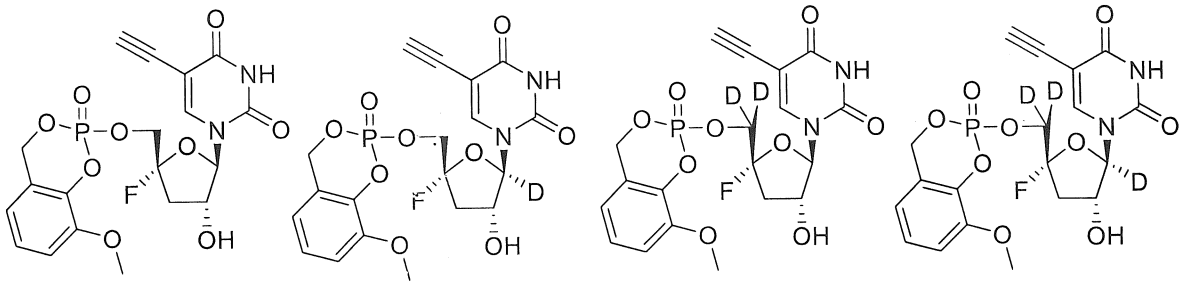
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



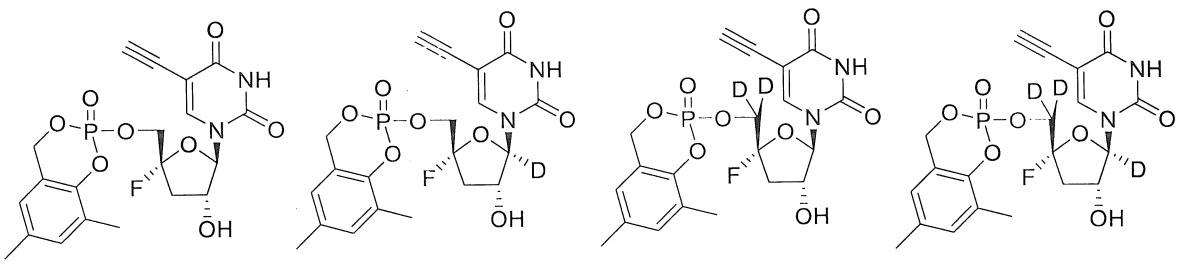
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



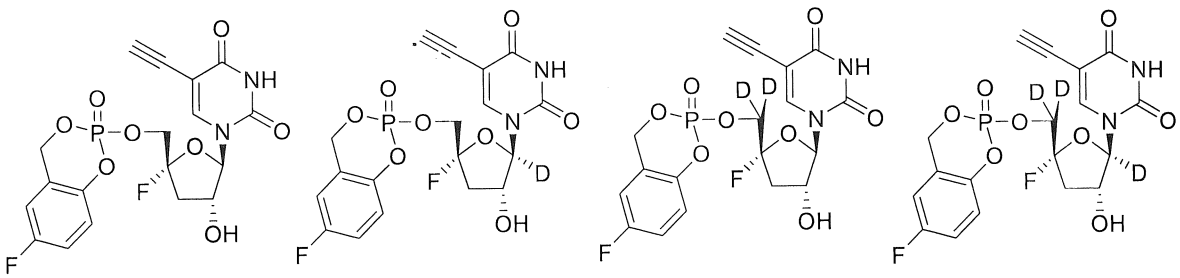
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



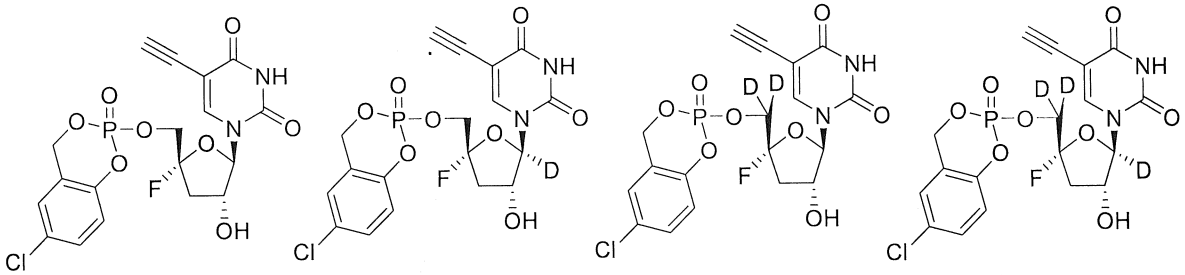
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



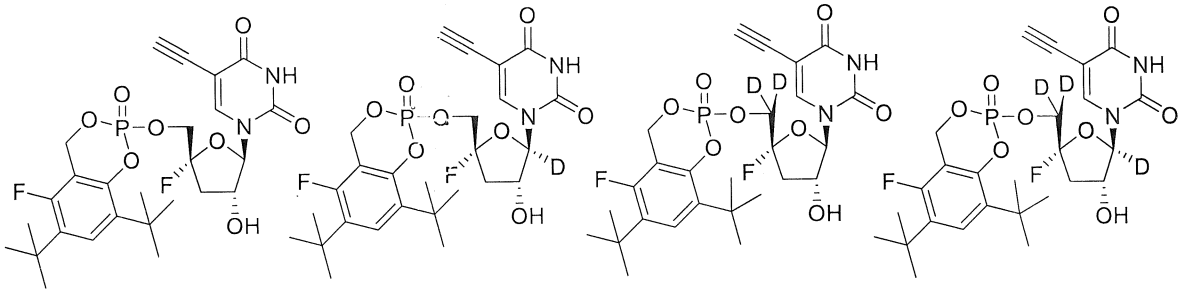
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



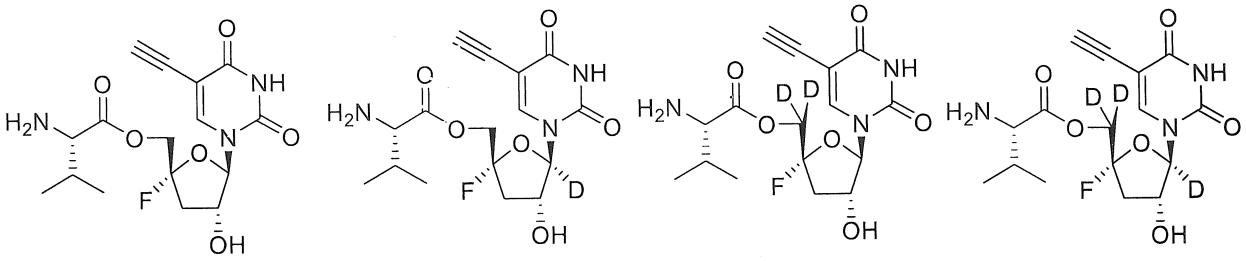
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



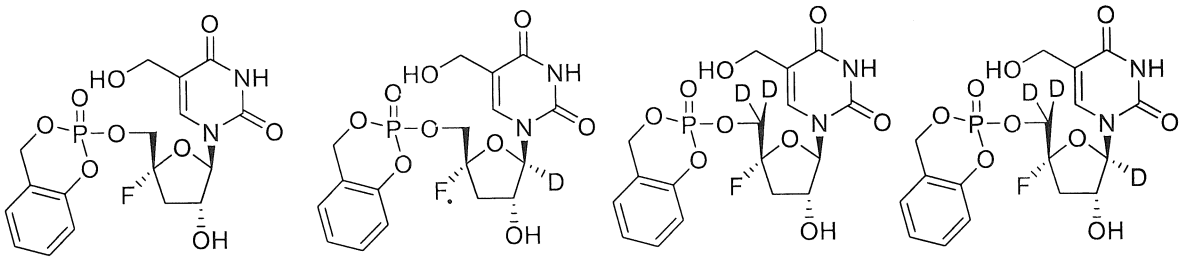
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



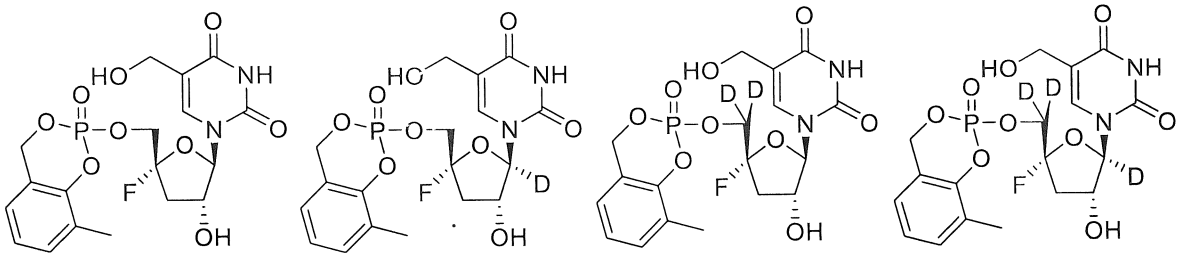
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



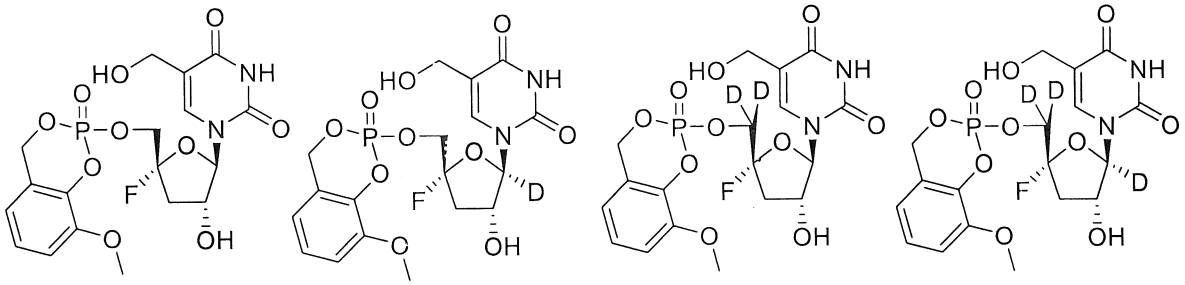
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



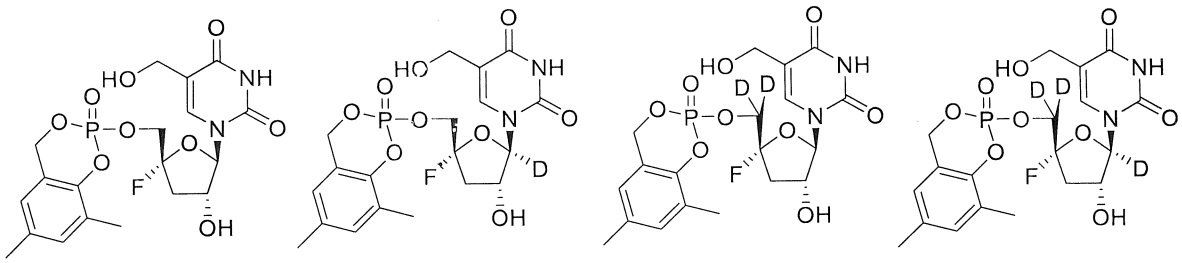
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



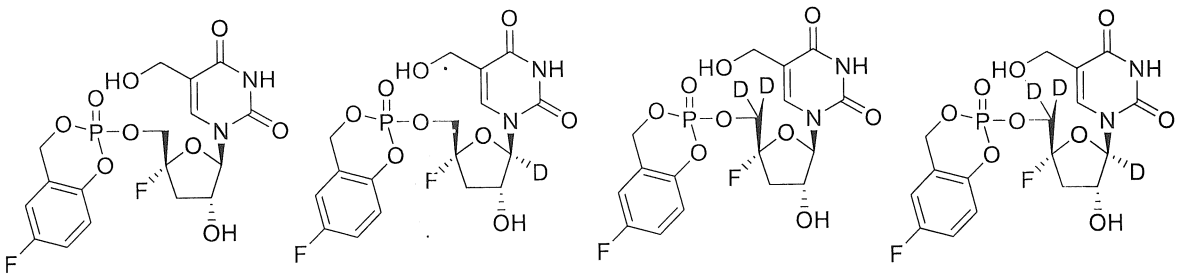
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



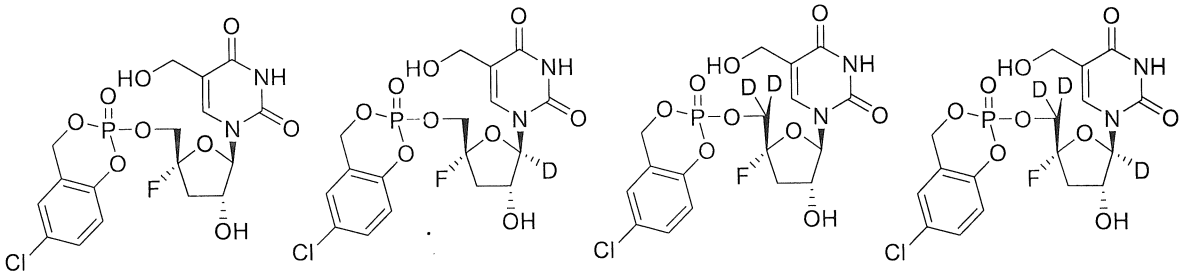
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



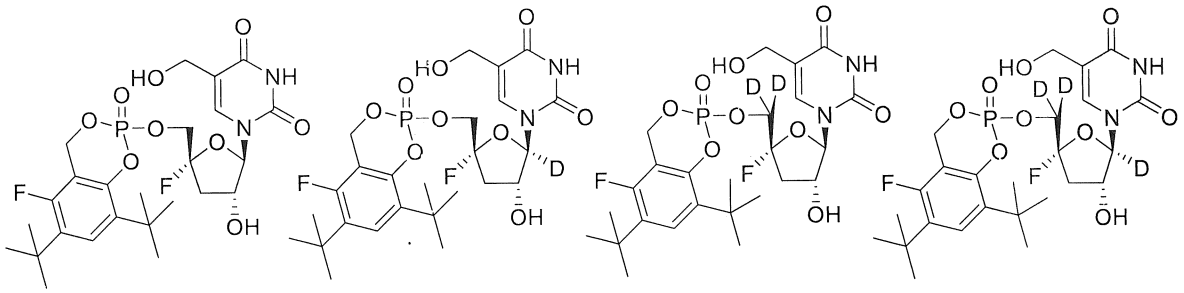
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



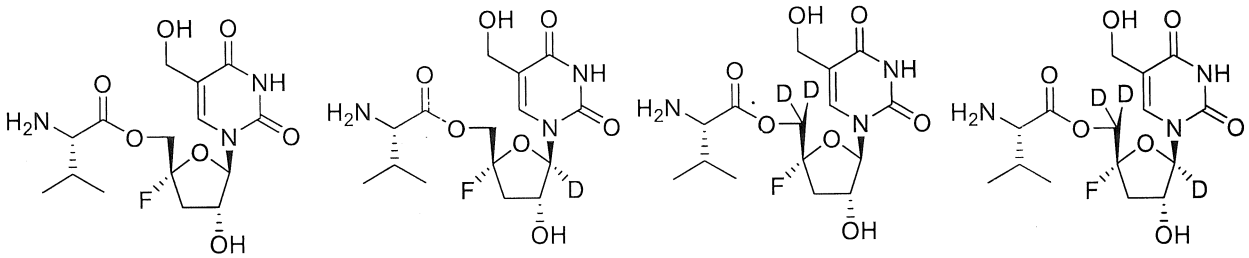
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



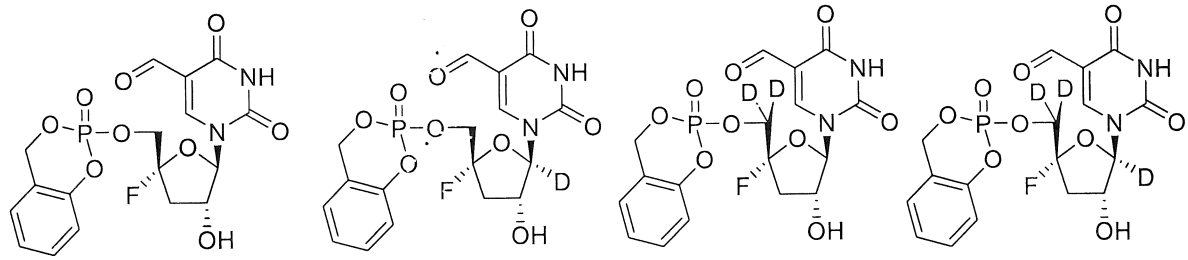
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



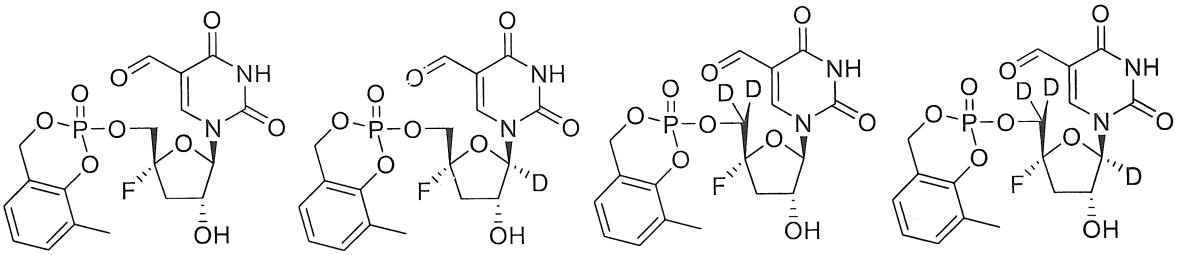
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



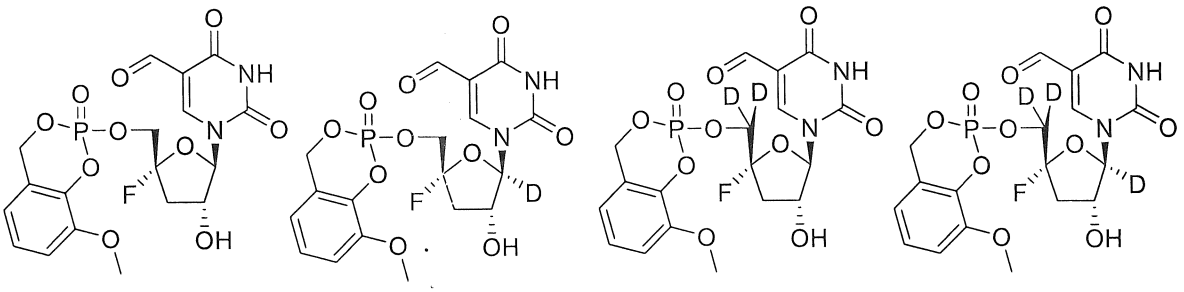
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



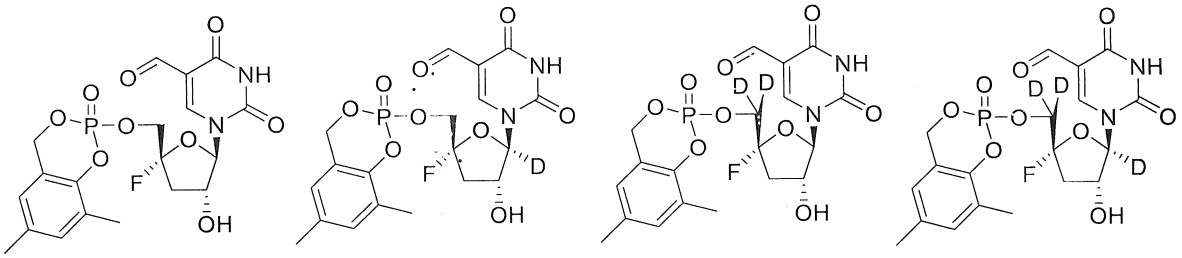
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



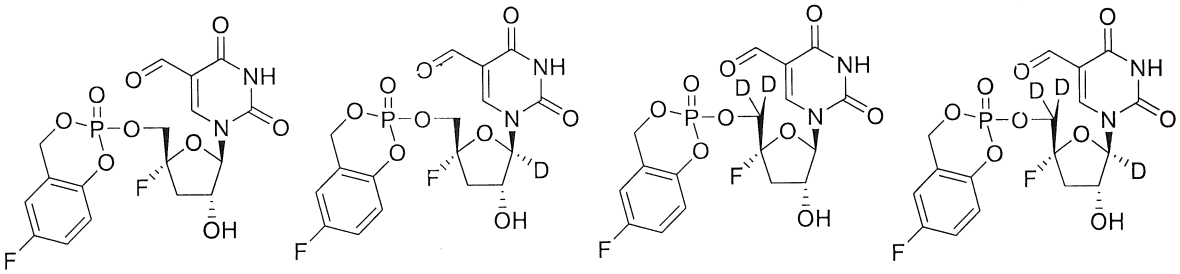
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



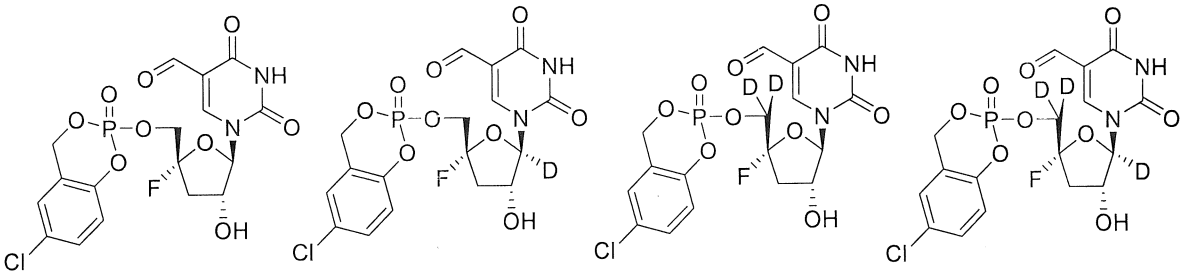
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



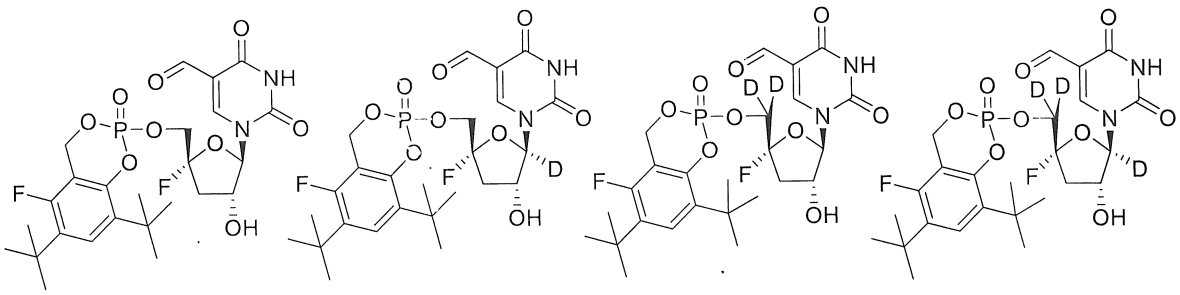
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



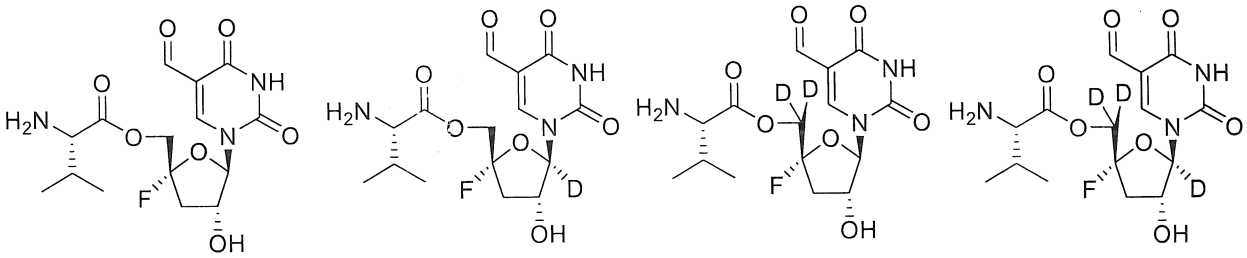
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



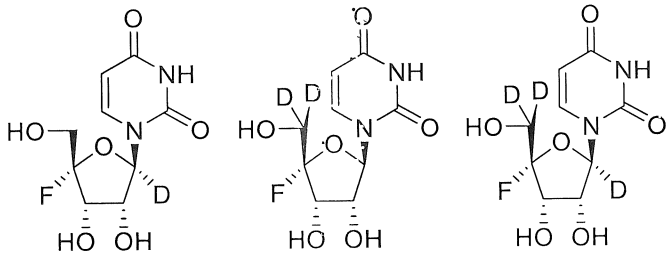
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



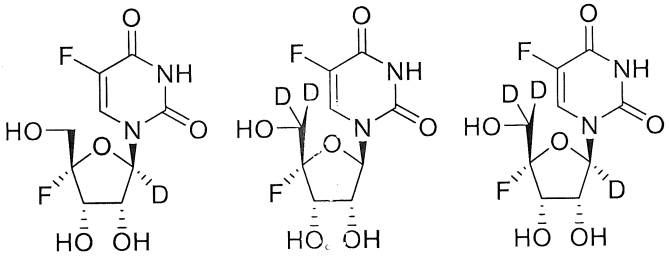
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



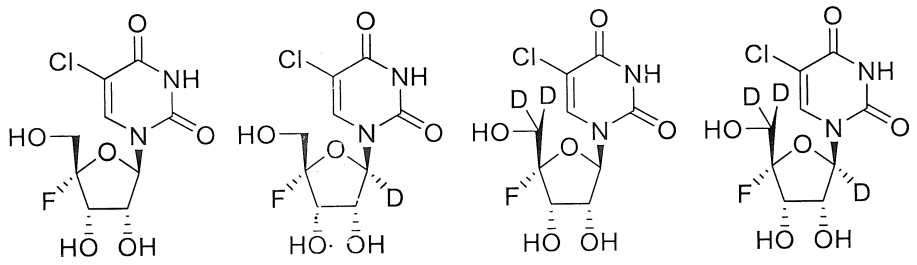
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



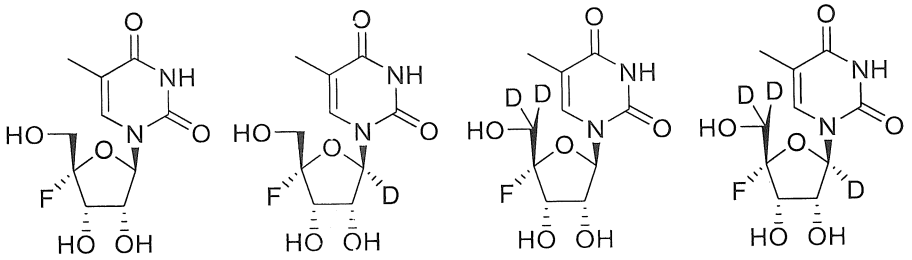
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



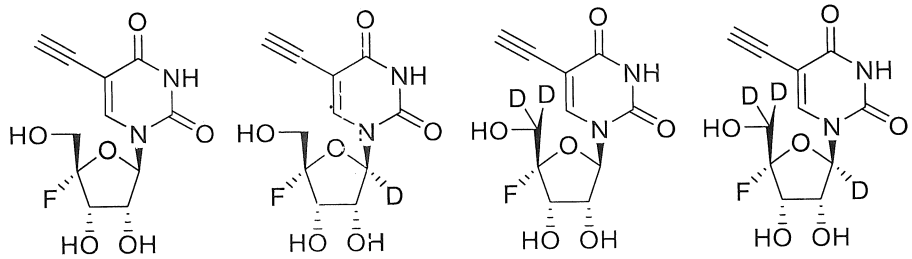
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



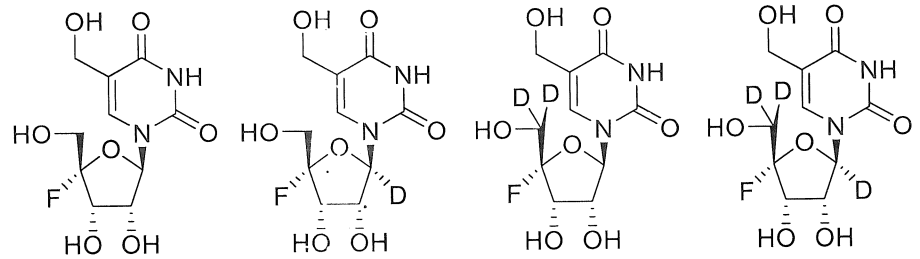
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



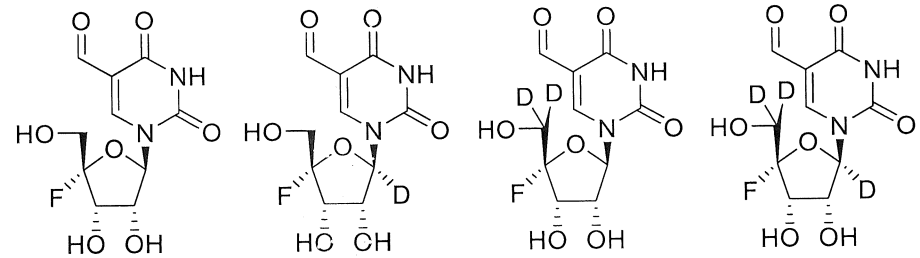
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



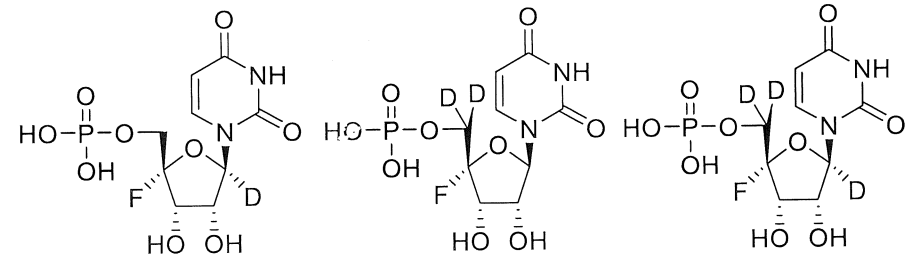
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



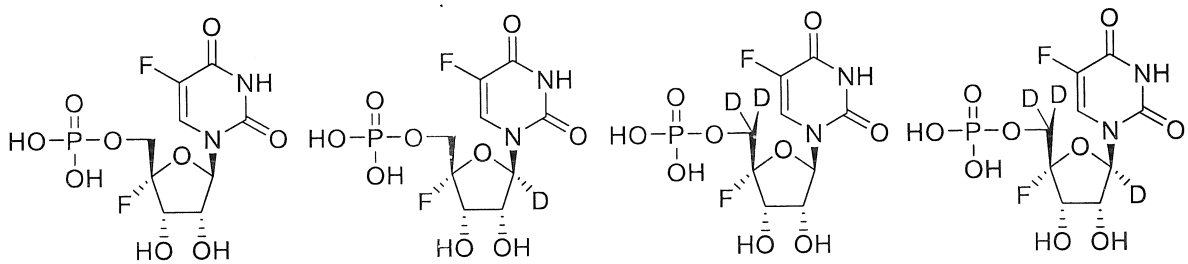
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



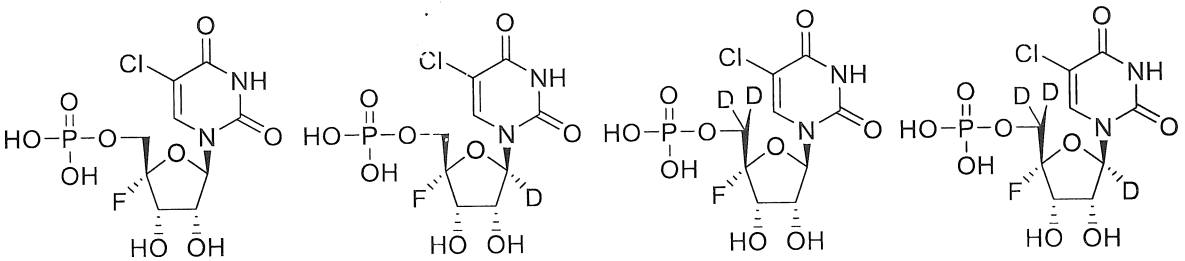
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



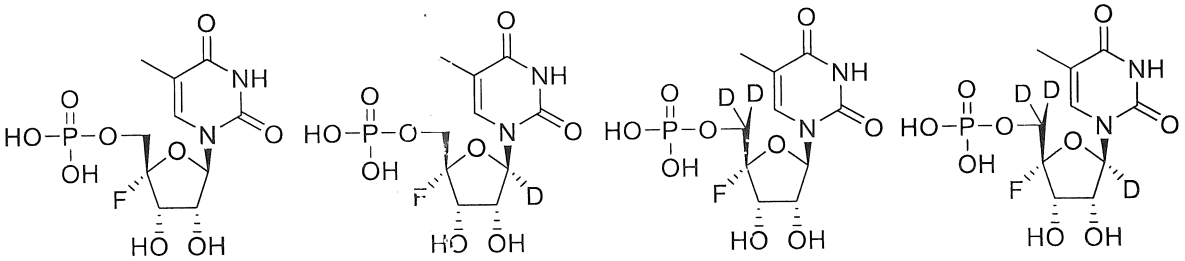
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



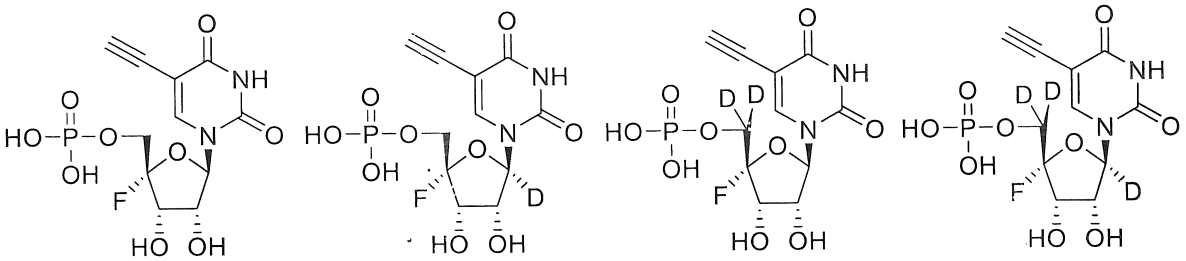
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



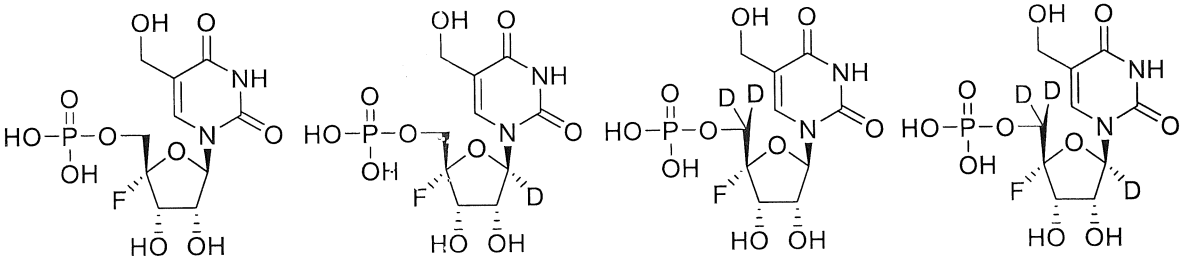
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



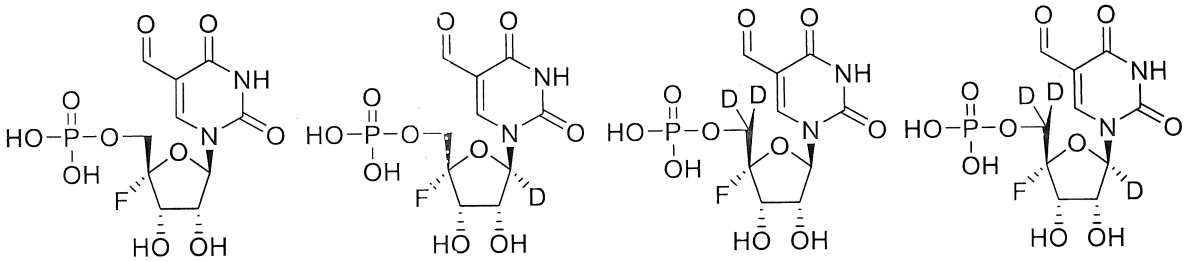
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



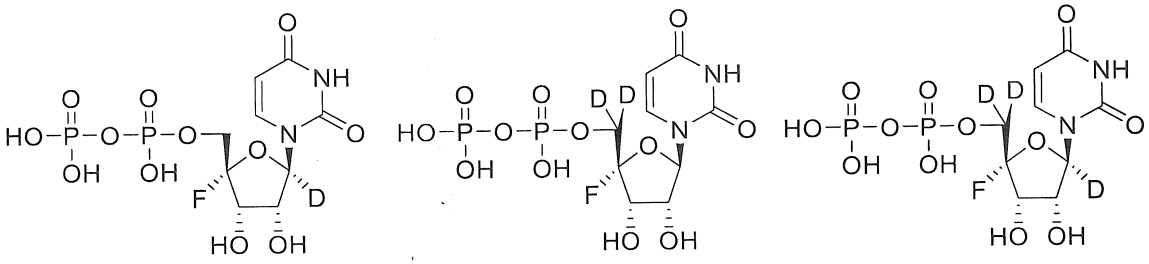
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



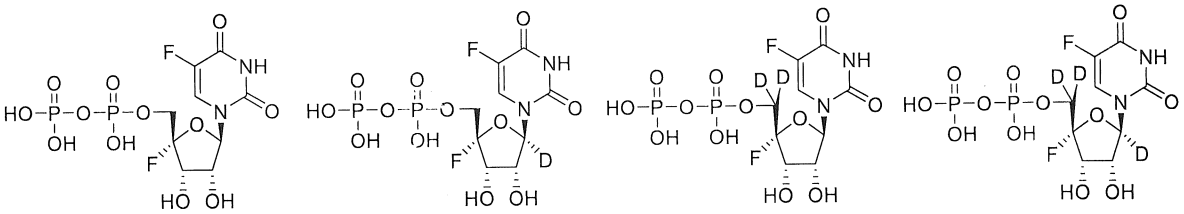
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



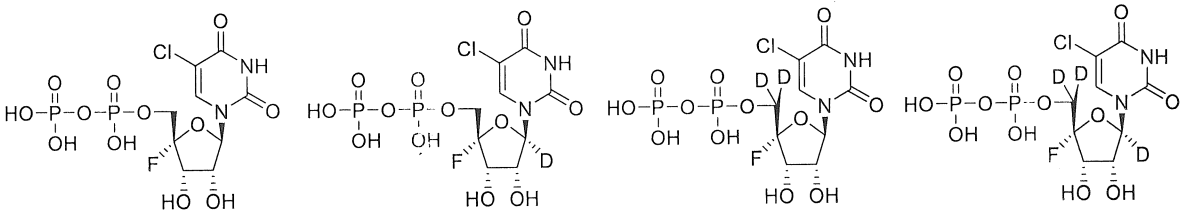
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



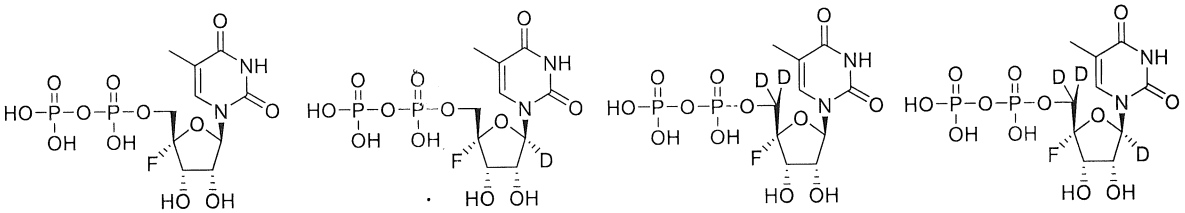
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



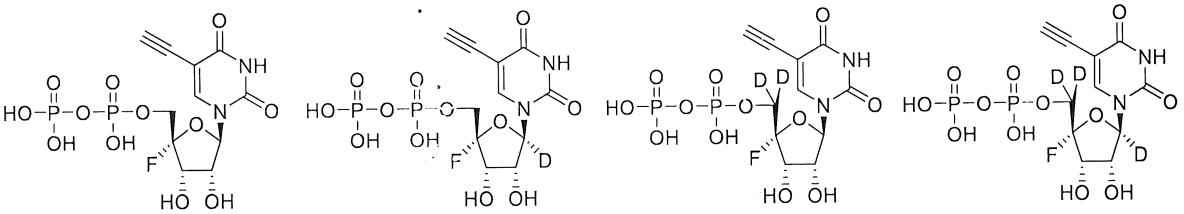
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



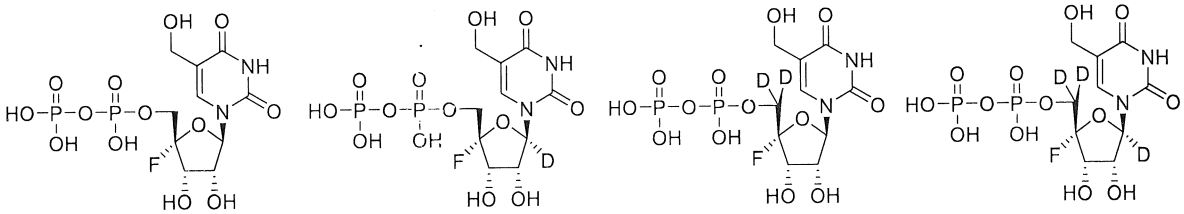
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



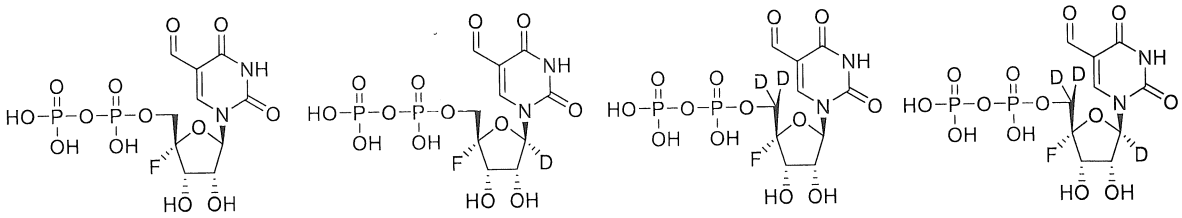
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



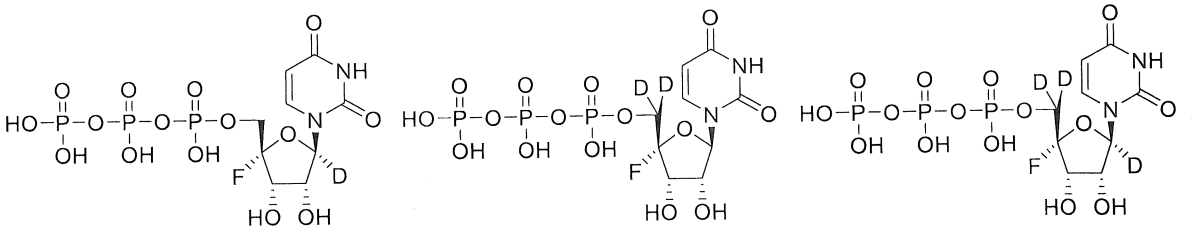
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



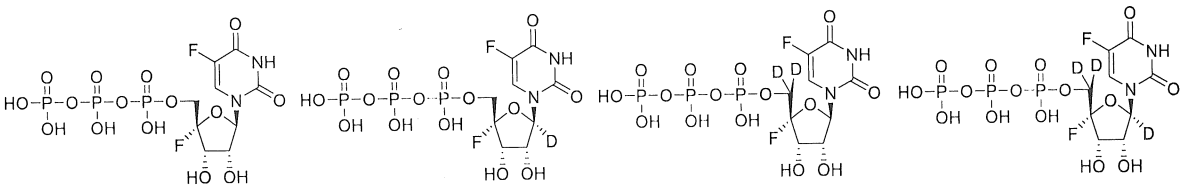
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



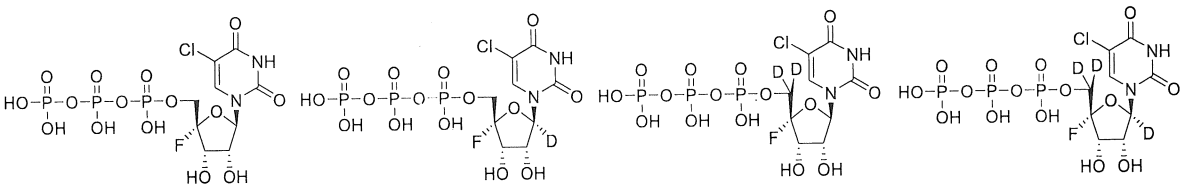
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



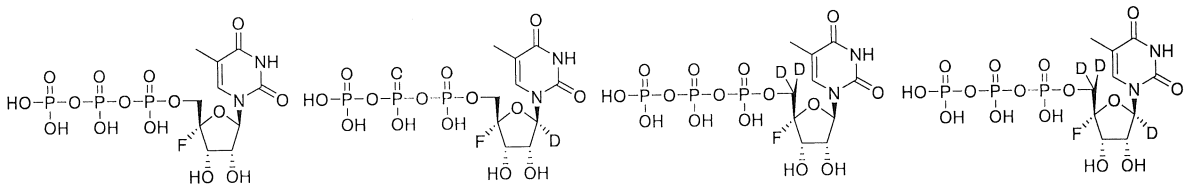
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



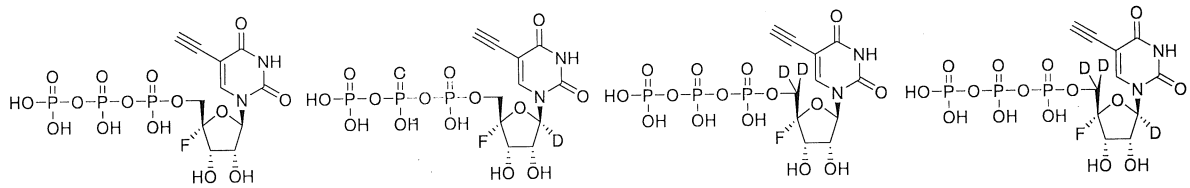
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



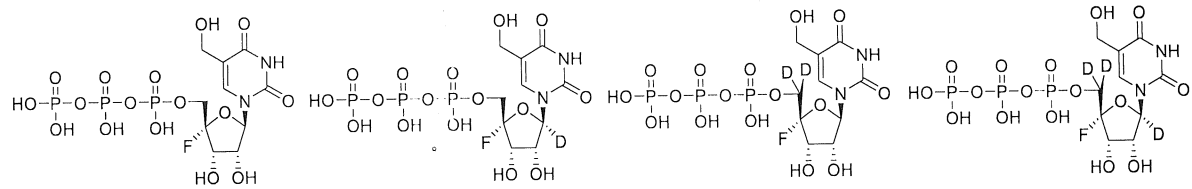
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



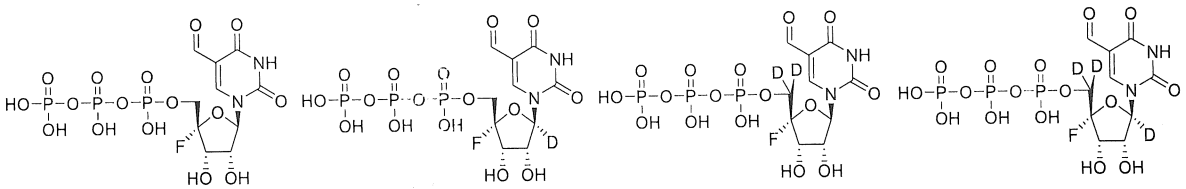
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



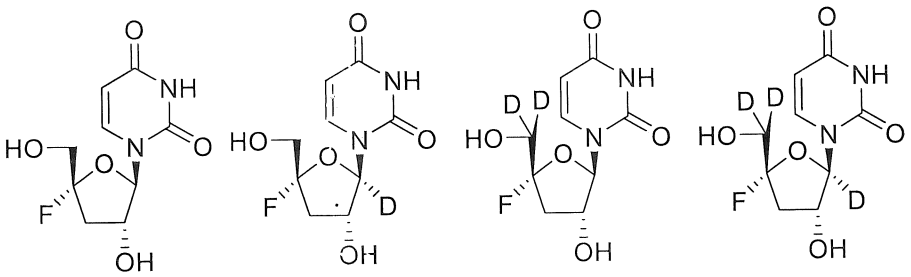
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



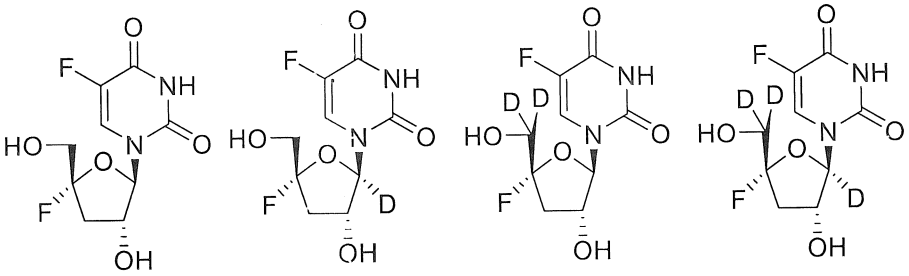
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



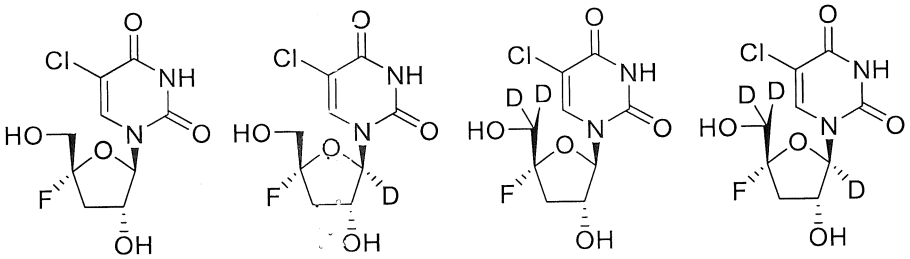
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



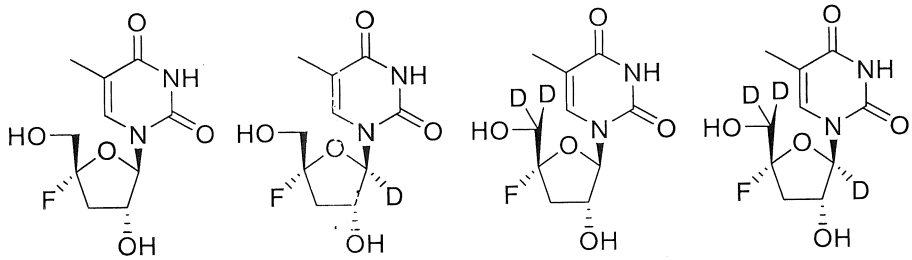
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



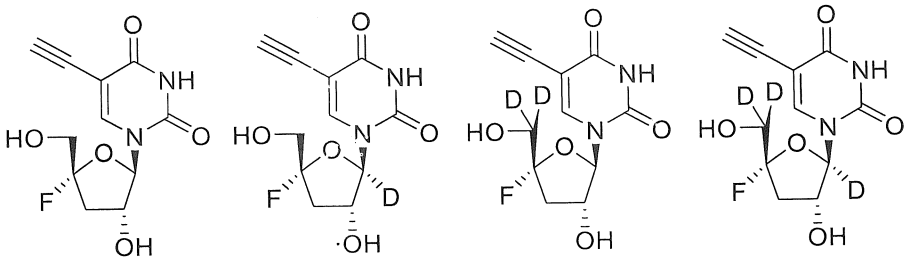
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



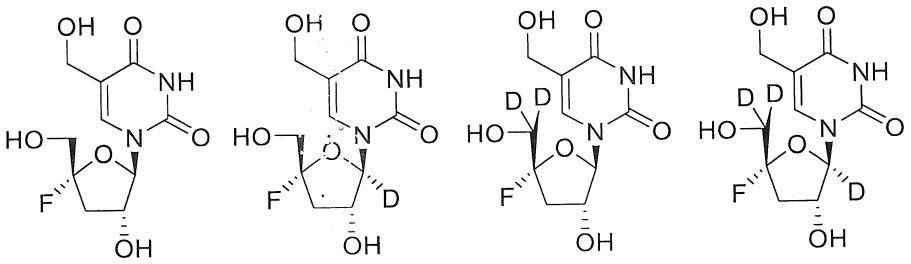
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



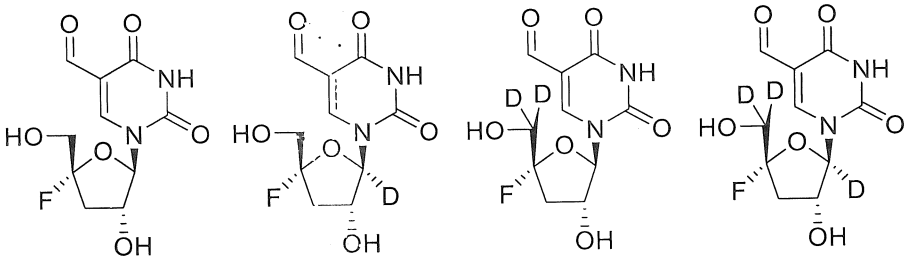
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



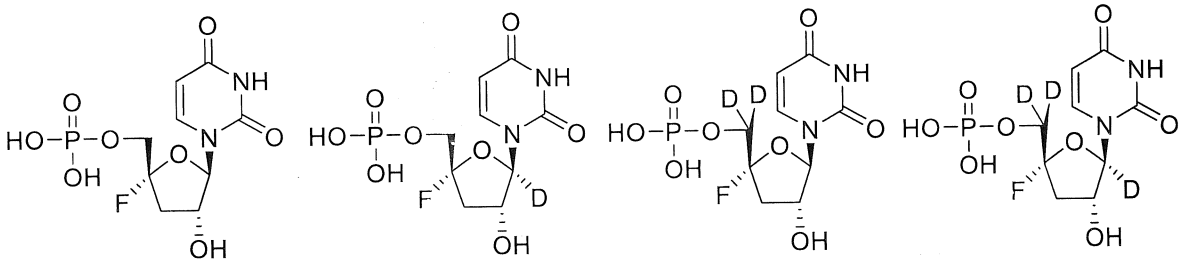
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



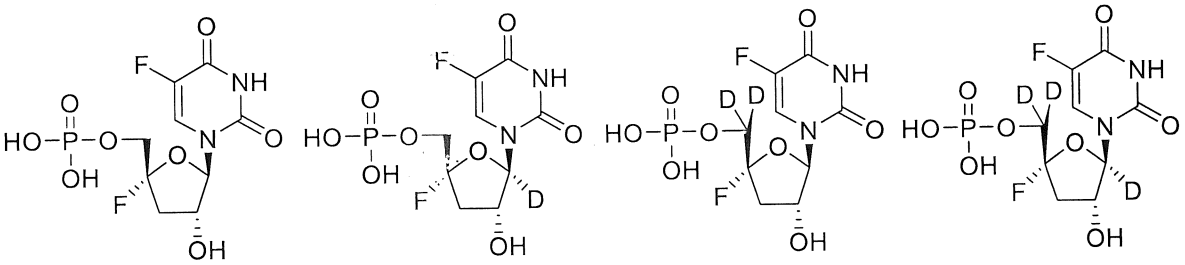
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



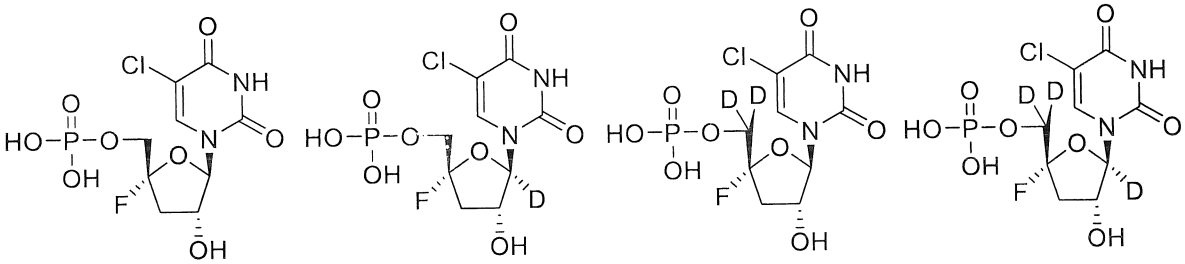
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



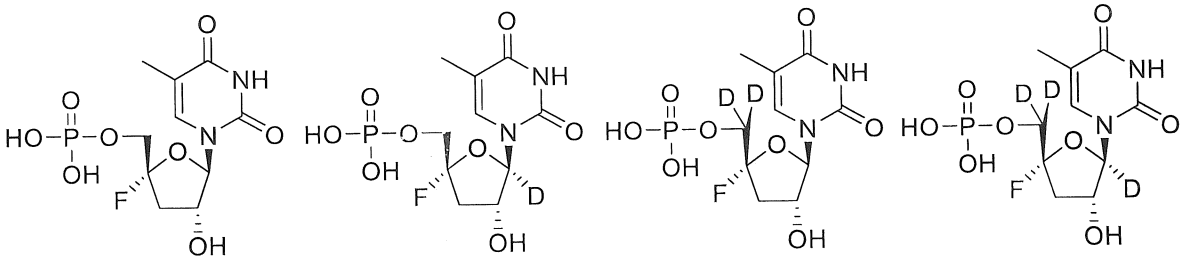
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



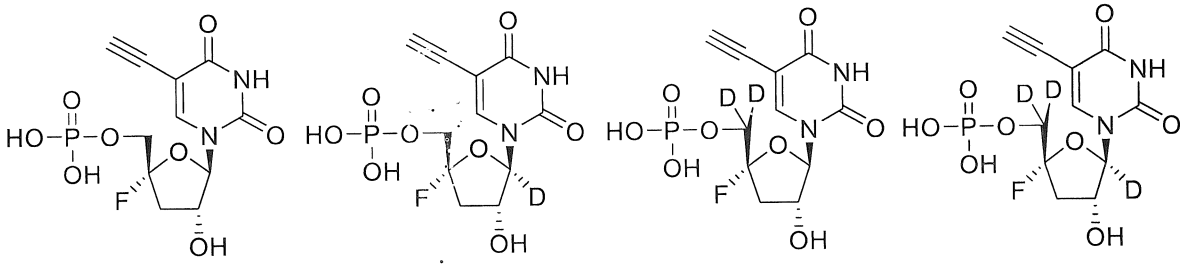
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



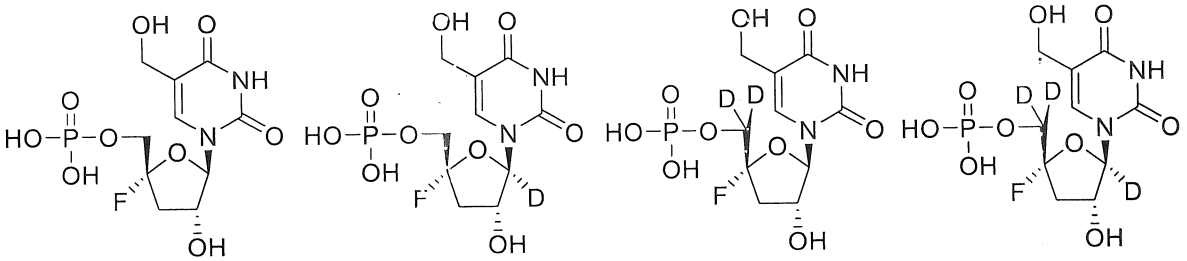
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



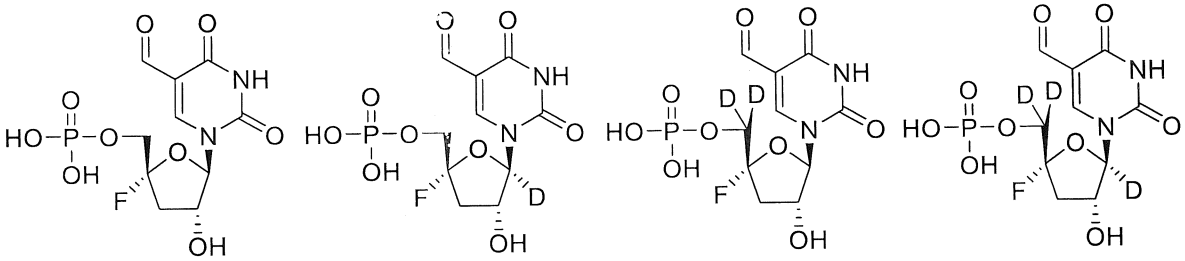
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



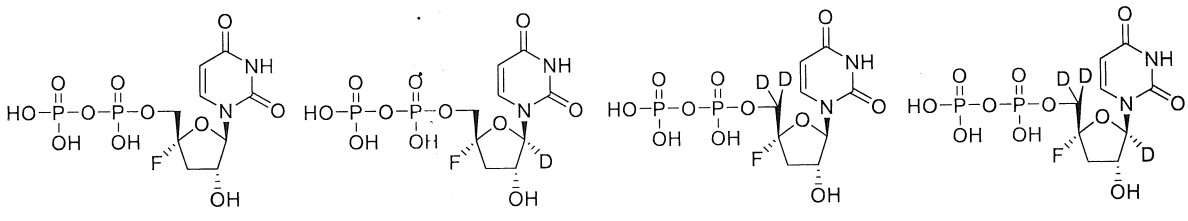
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



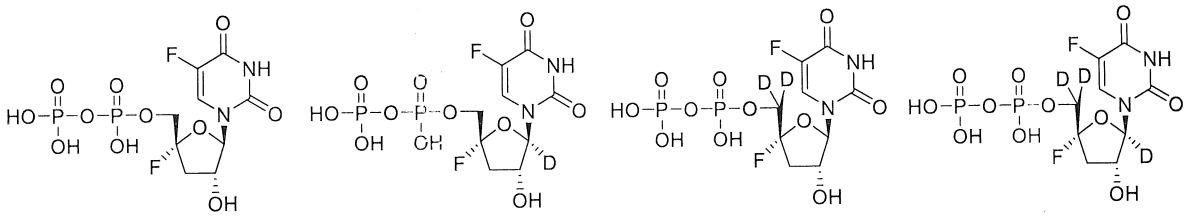
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



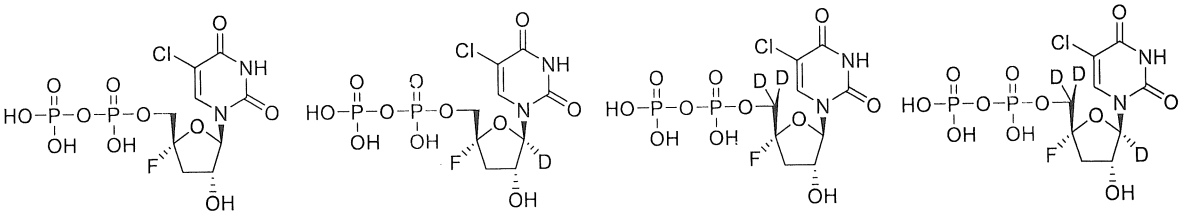
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



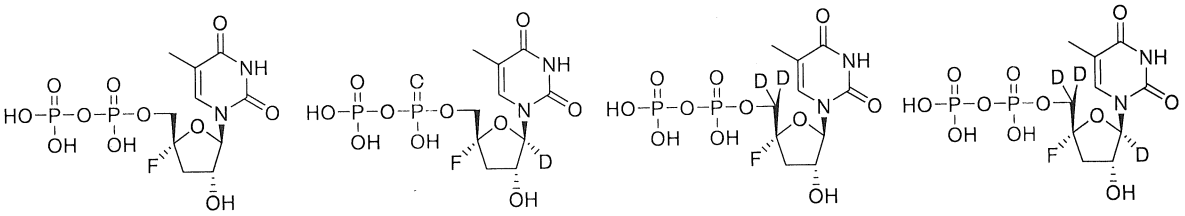
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



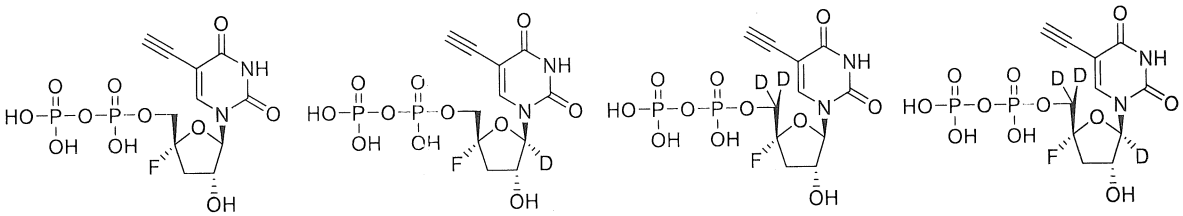
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



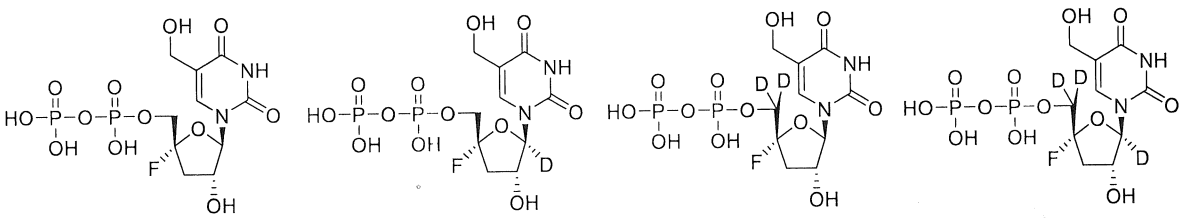
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



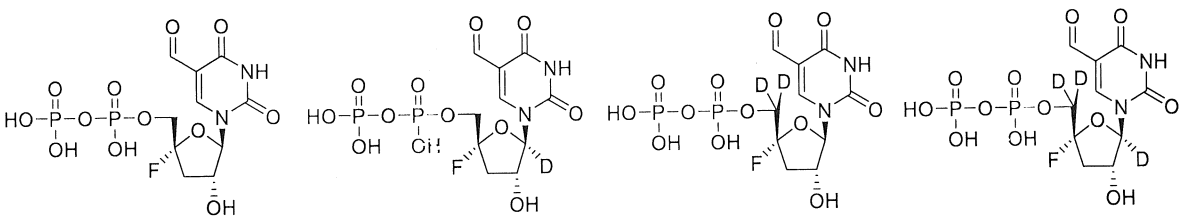
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



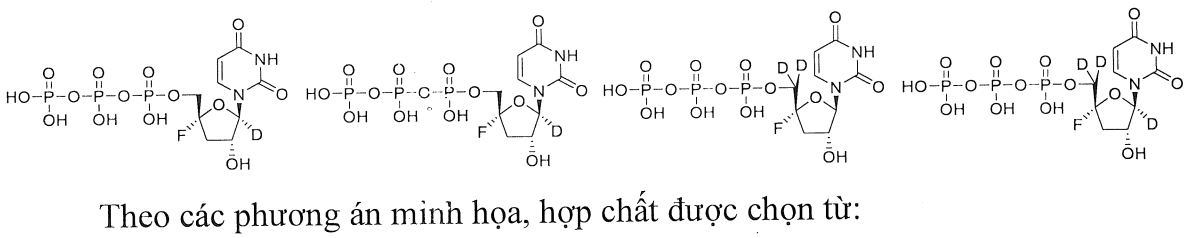
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



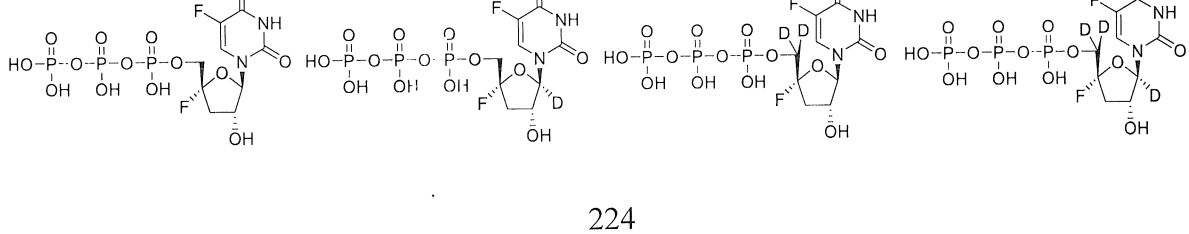
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



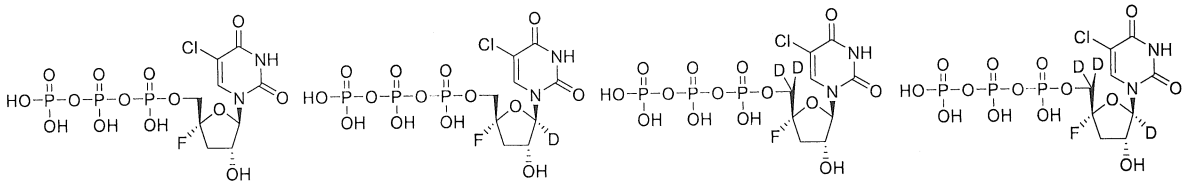
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



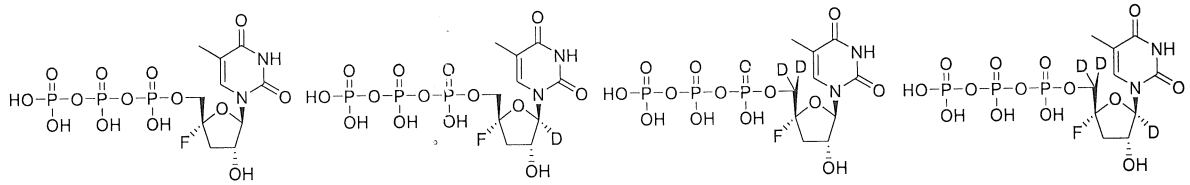
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



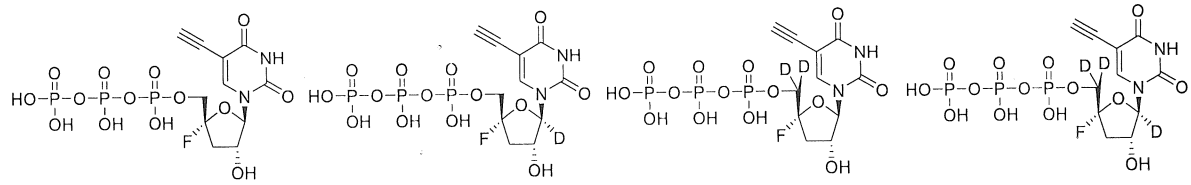
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



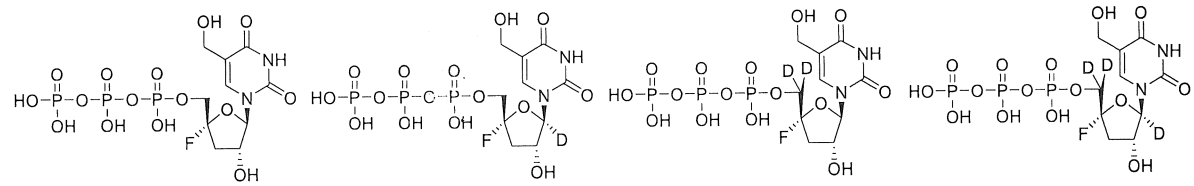
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



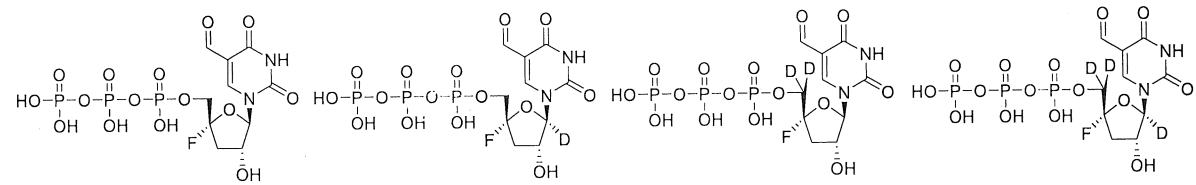
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



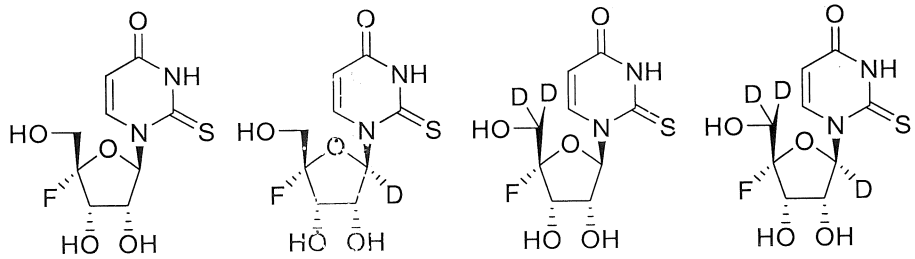
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



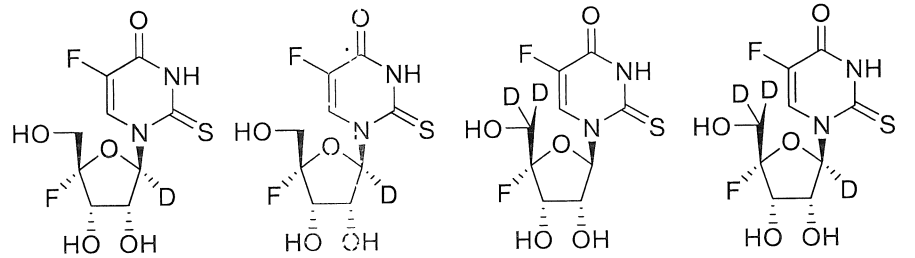
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



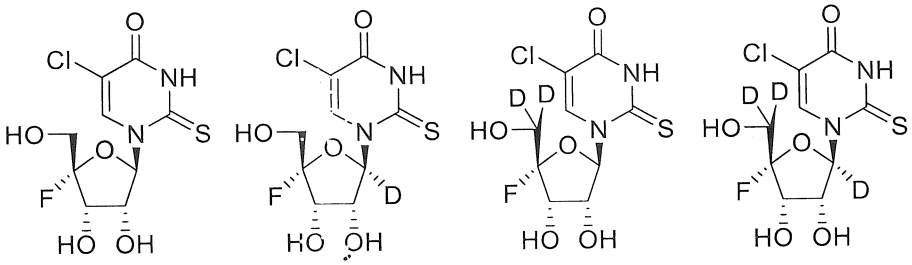
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



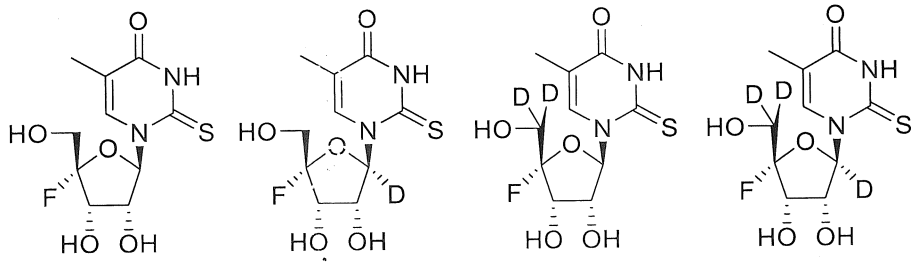
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



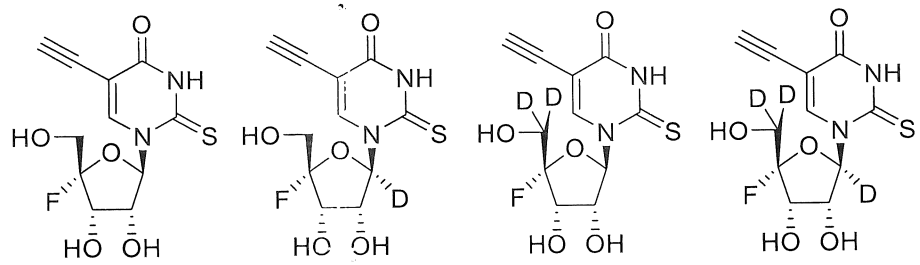
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



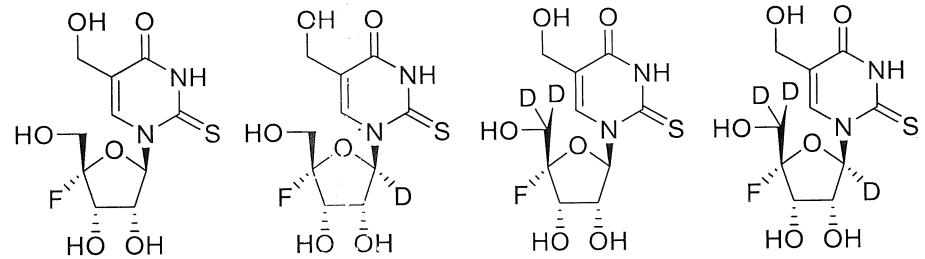
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



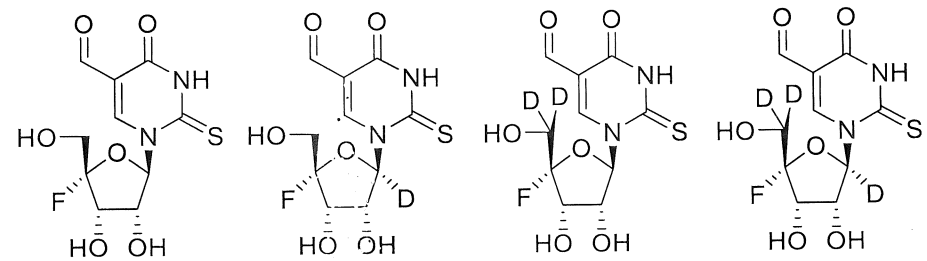
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



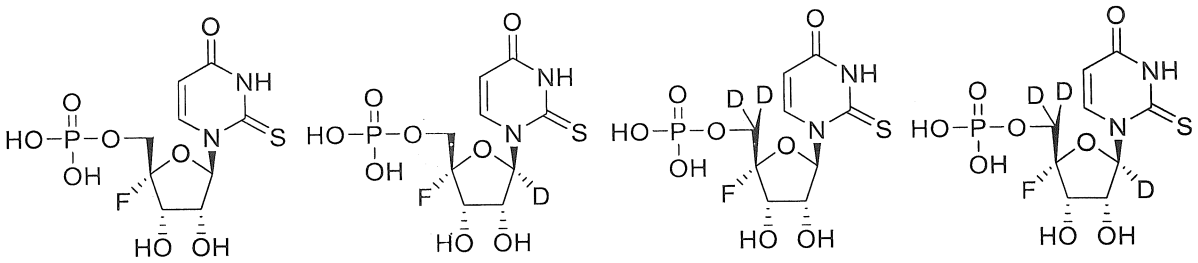
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



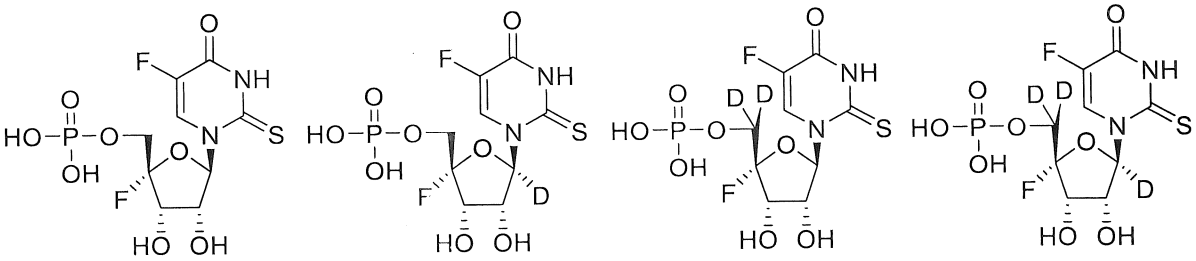
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



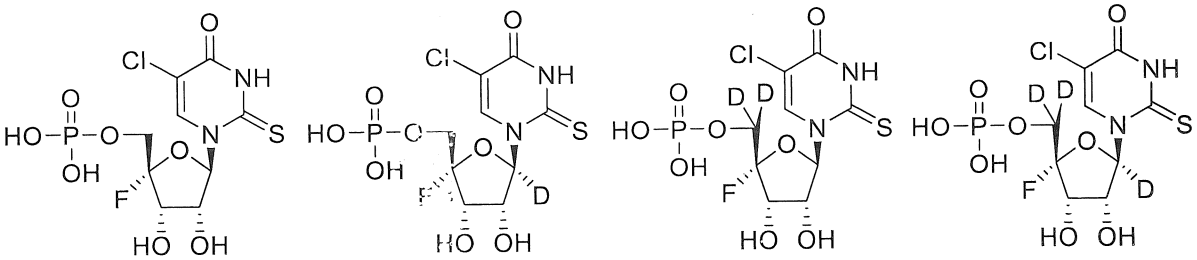
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



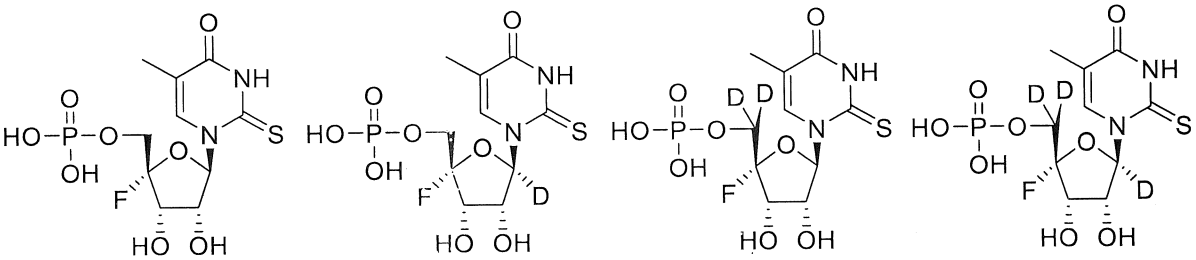
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



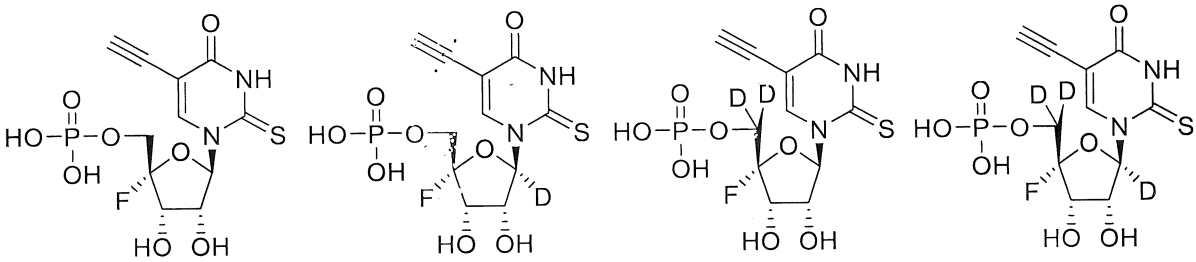
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



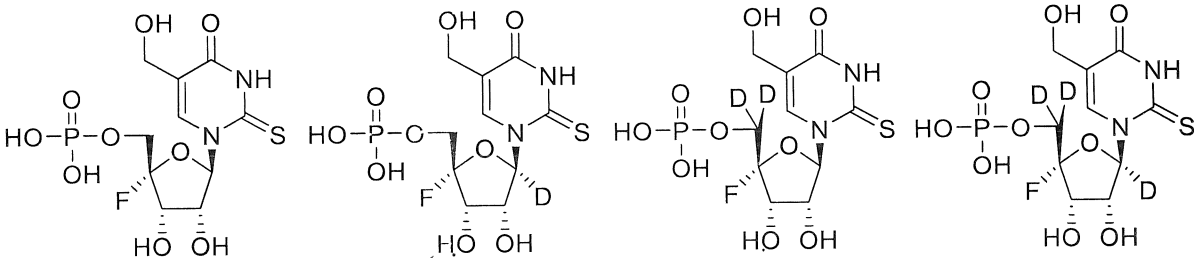
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



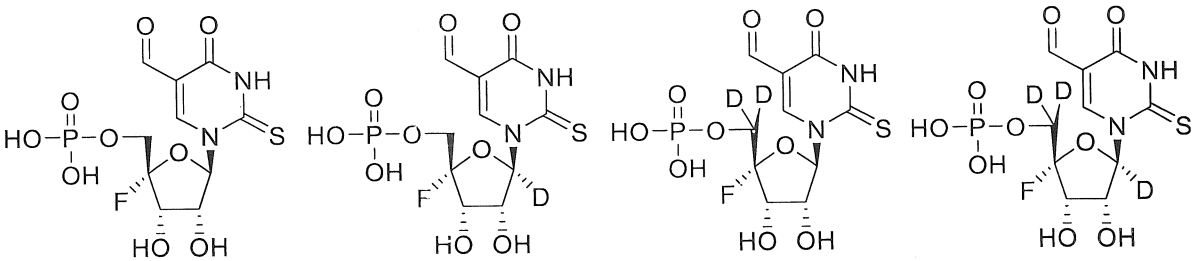
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



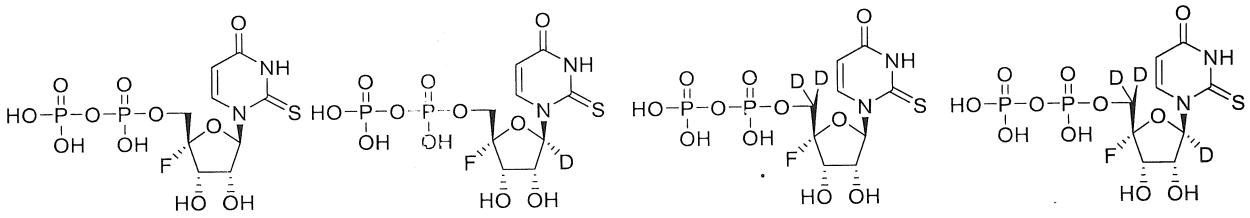
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



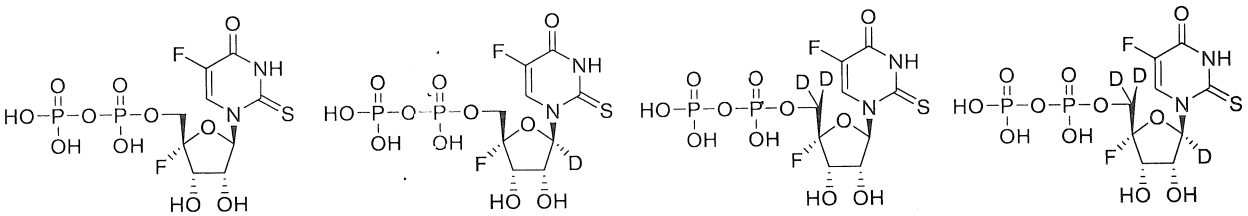
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



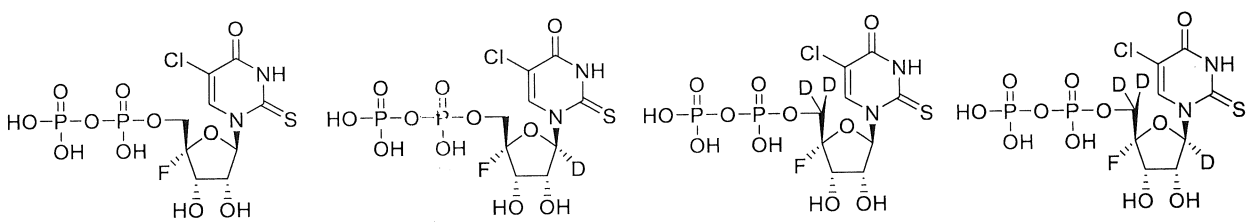
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



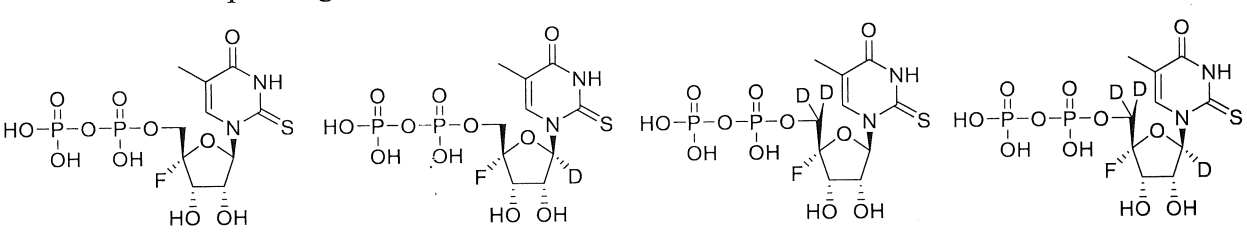
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



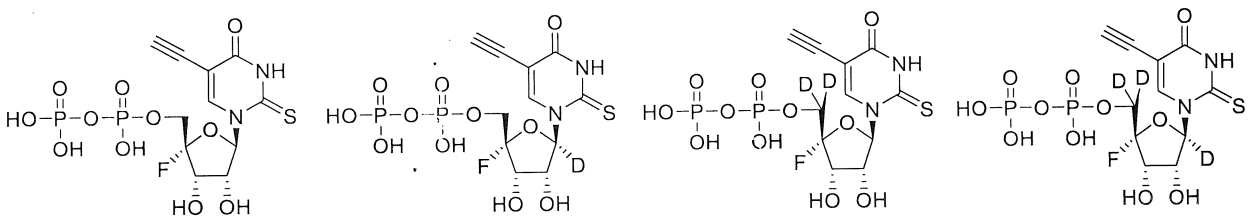
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



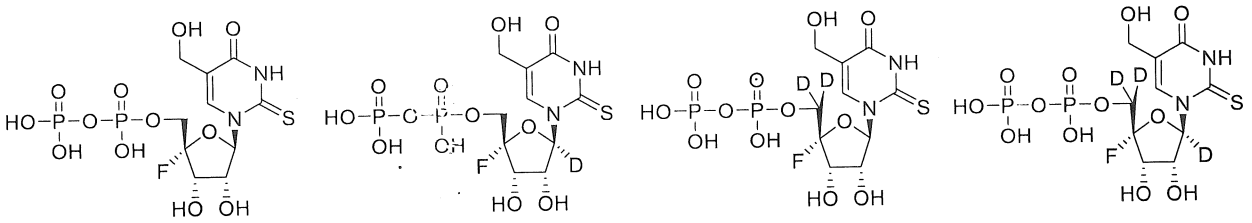
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



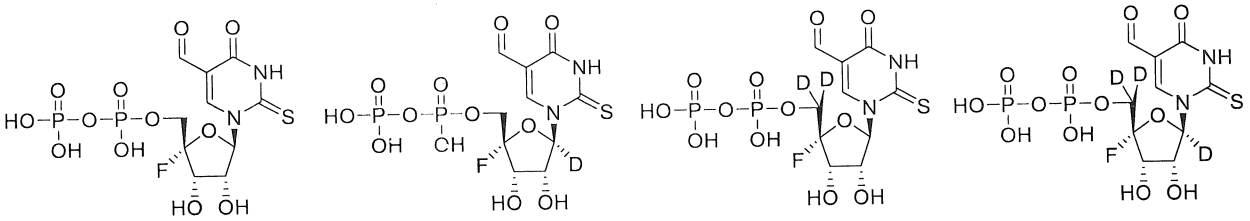
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



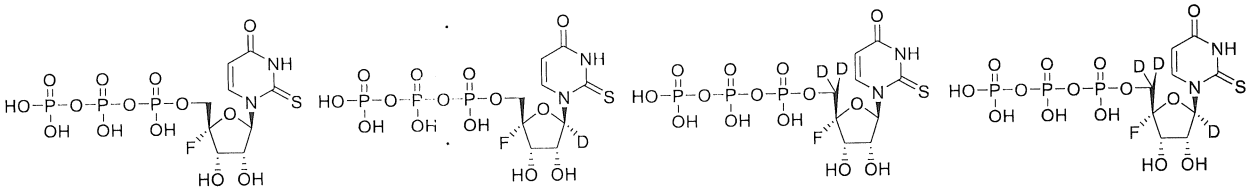
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



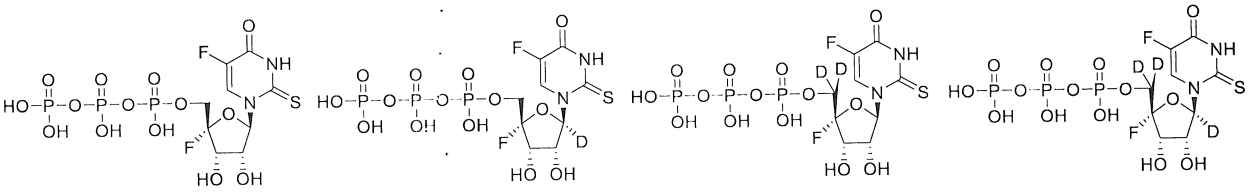
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



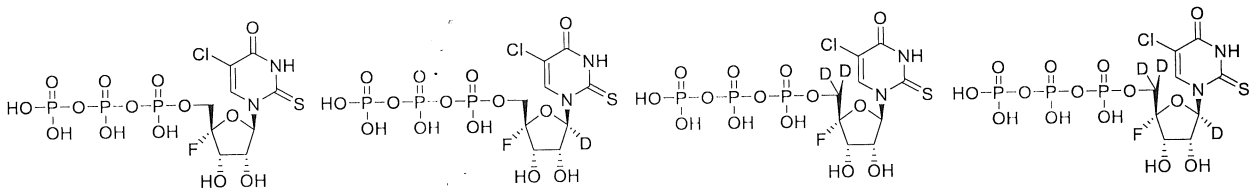
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



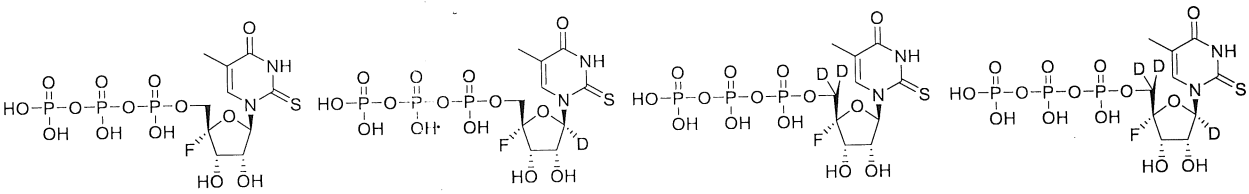
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



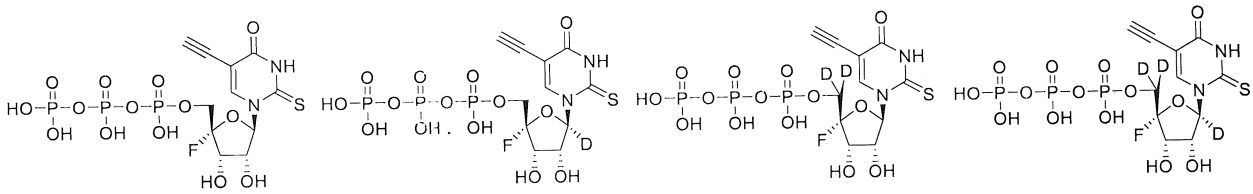
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:

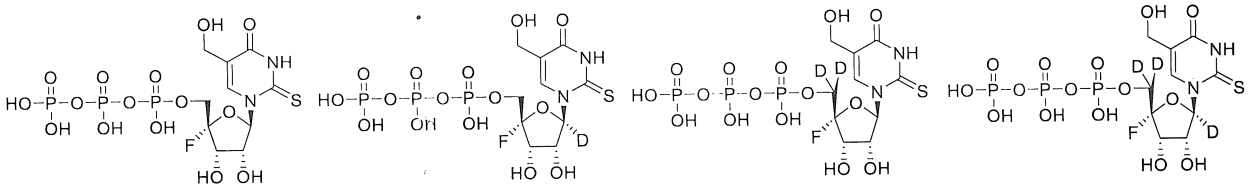


Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:

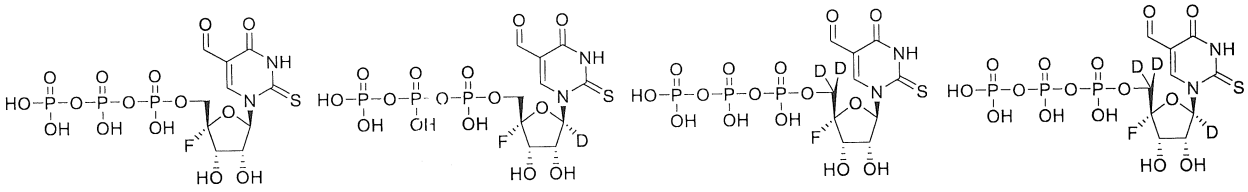


Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:

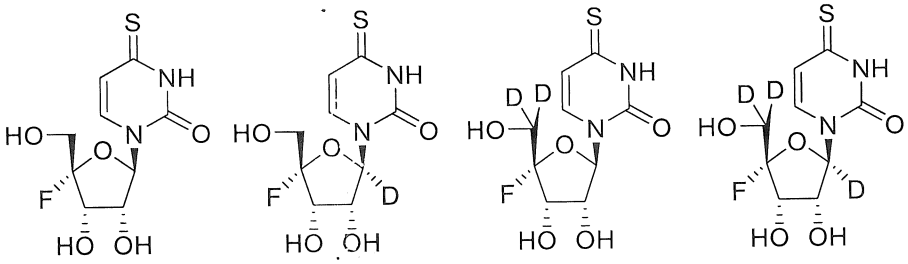
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



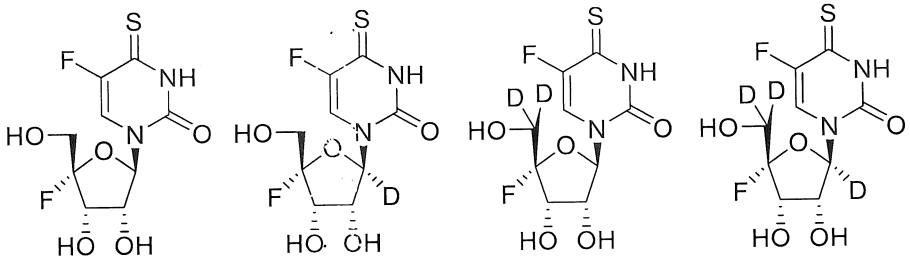
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



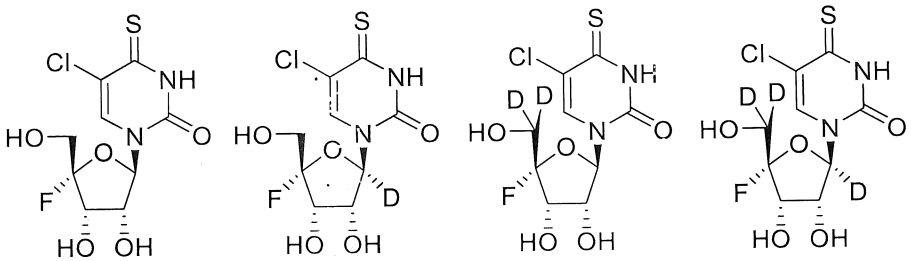
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



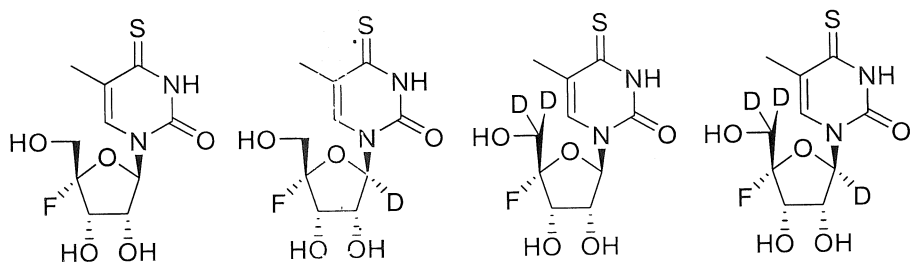
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



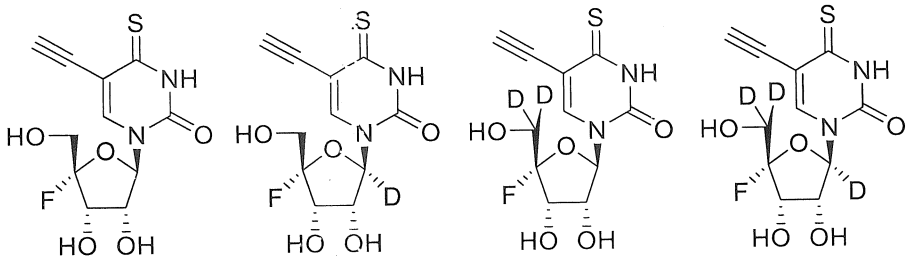
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



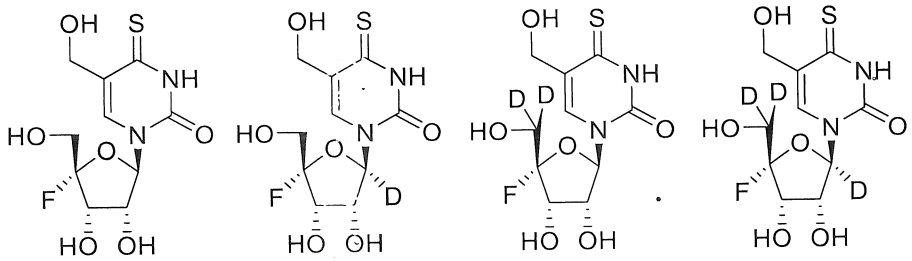
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



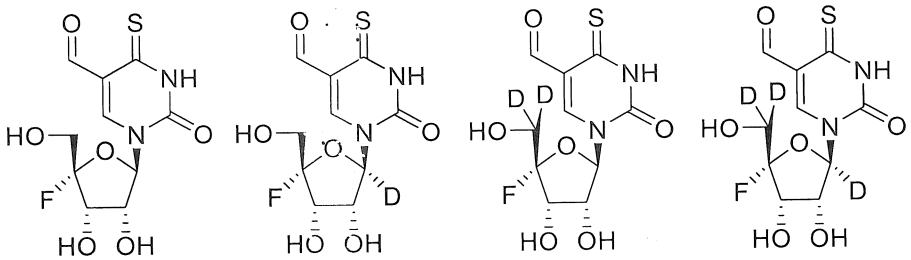
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



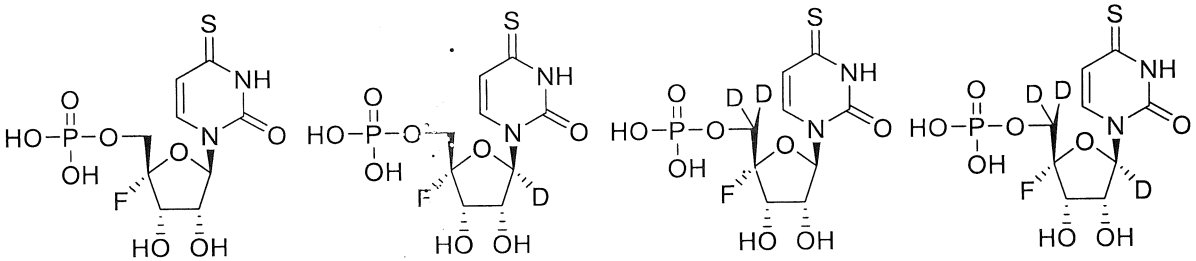
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



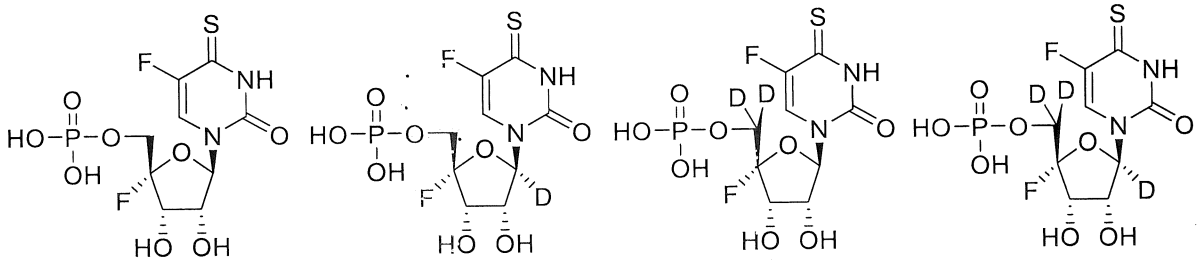
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



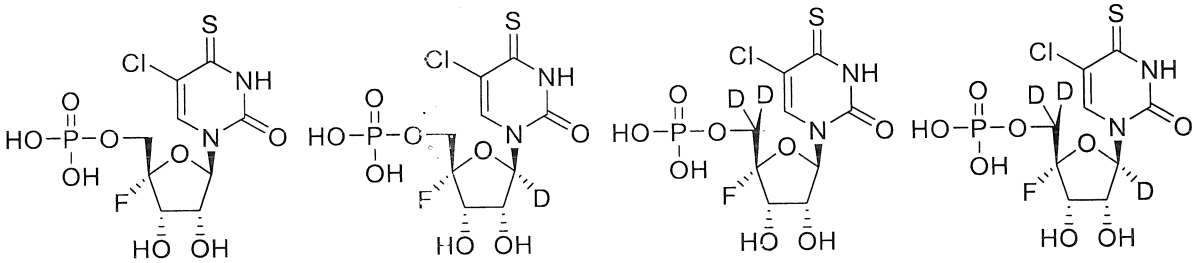
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



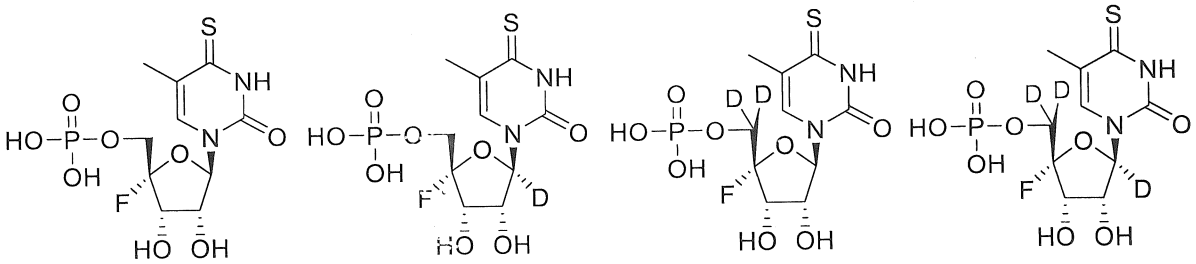
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



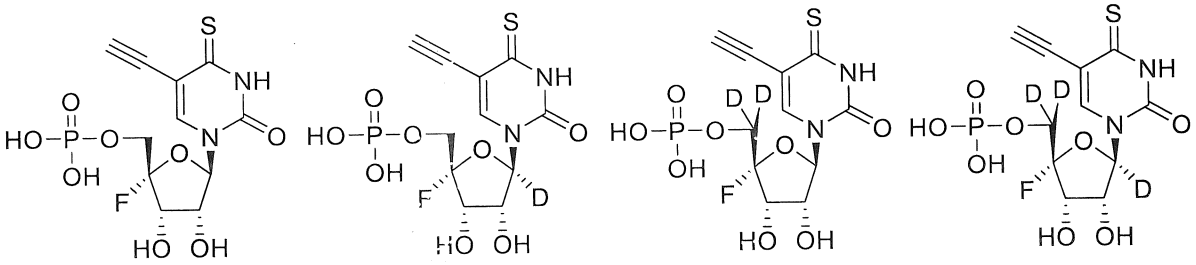
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



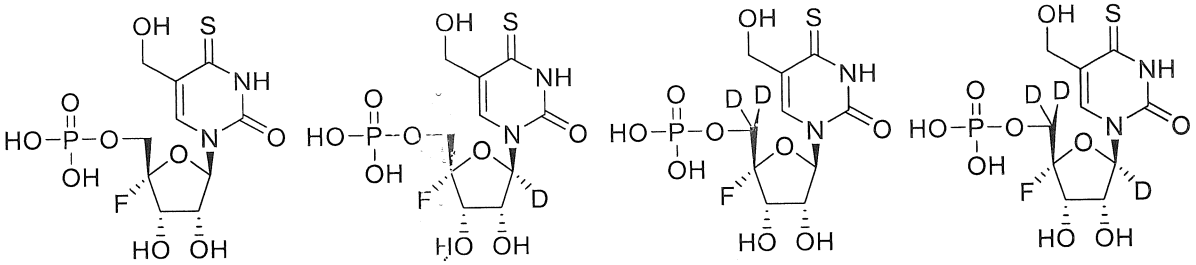
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



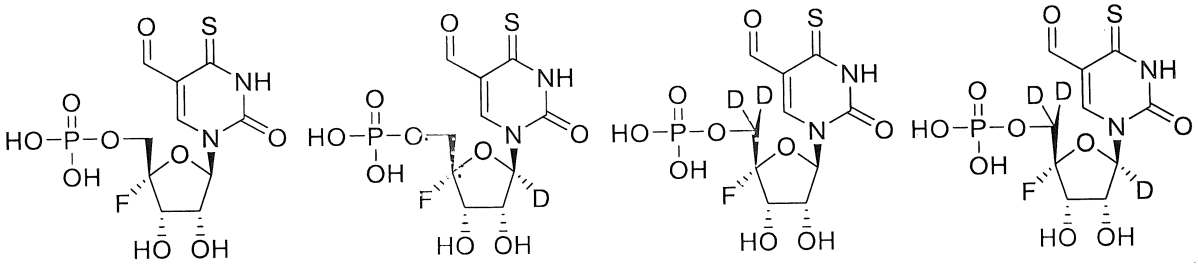
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



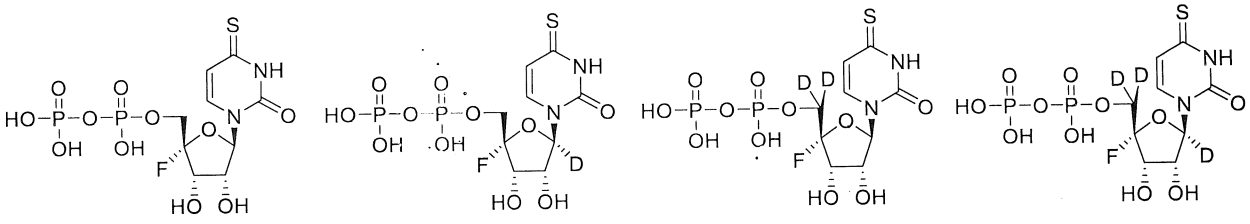
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



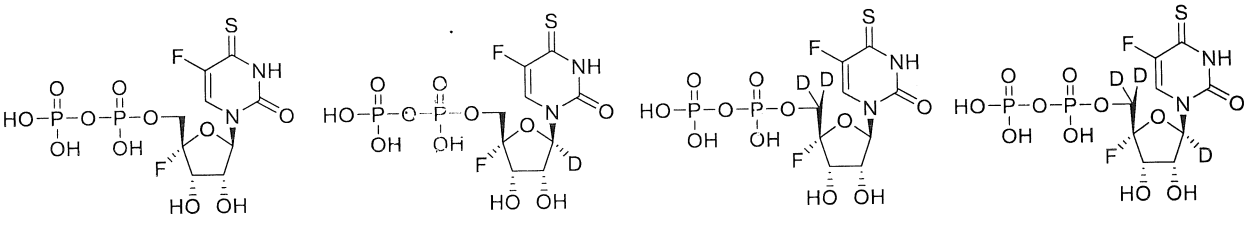
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



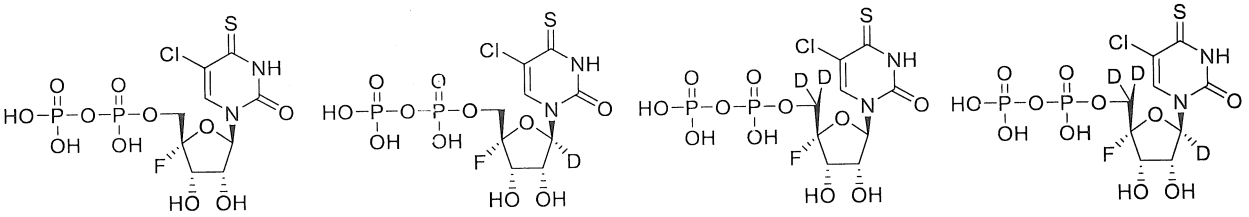
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



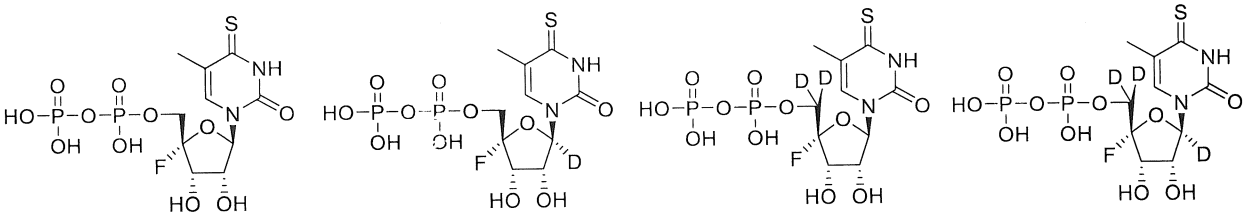
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



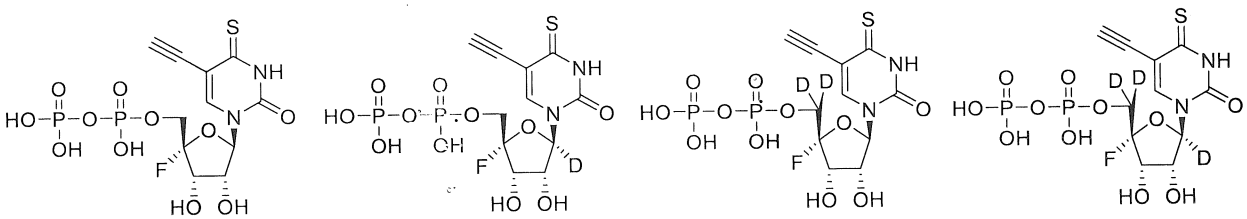
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



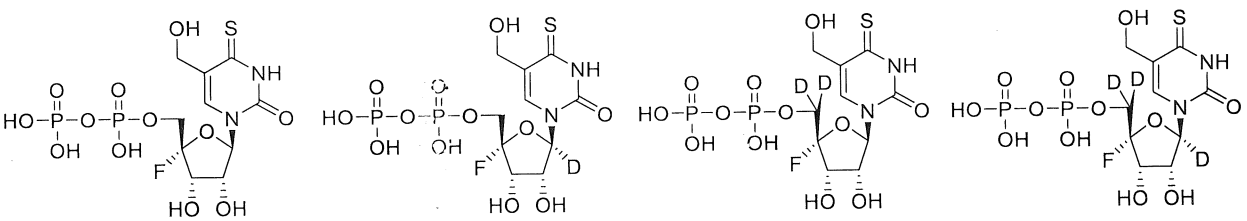
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



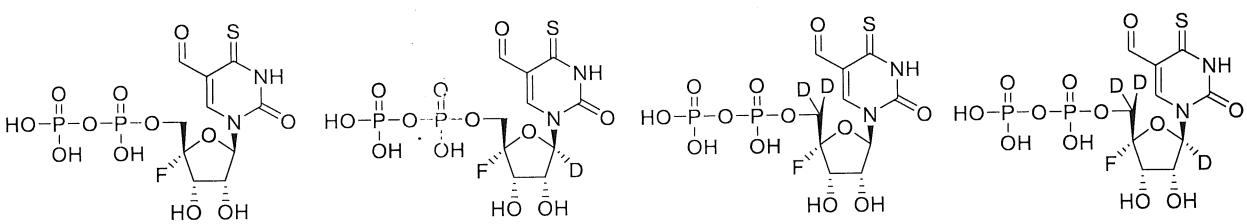
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



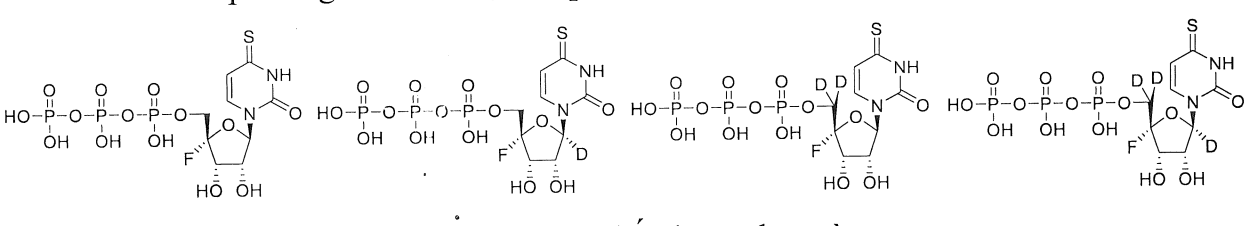
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



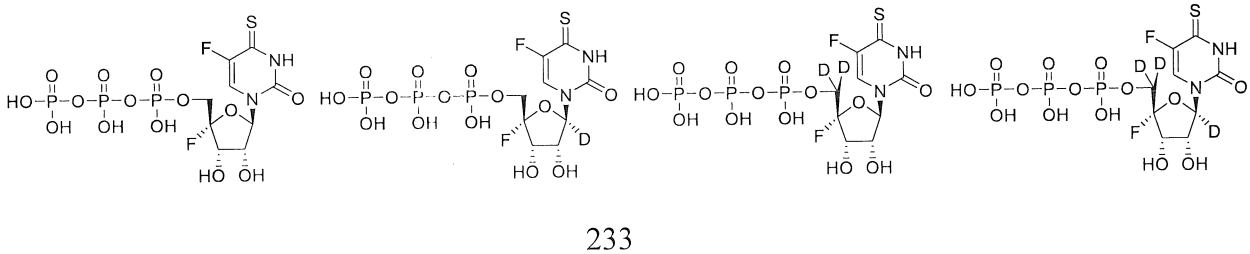
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



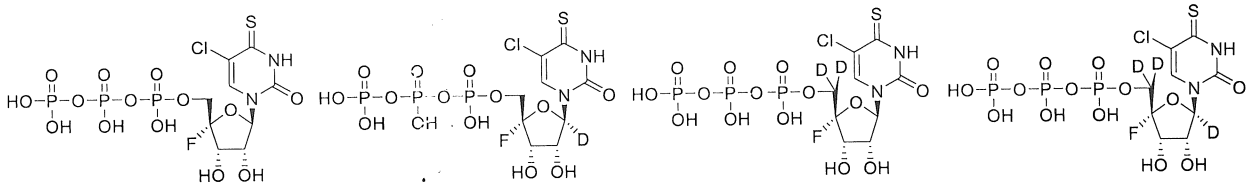
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



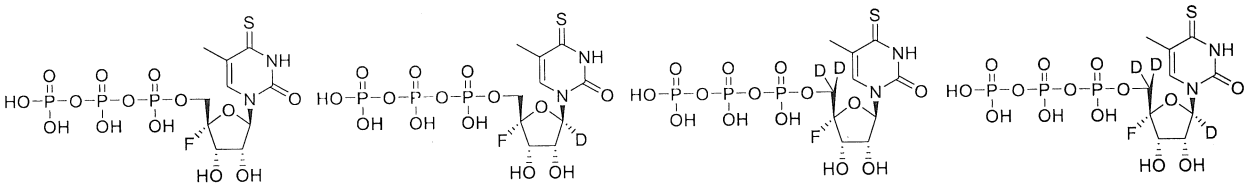
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



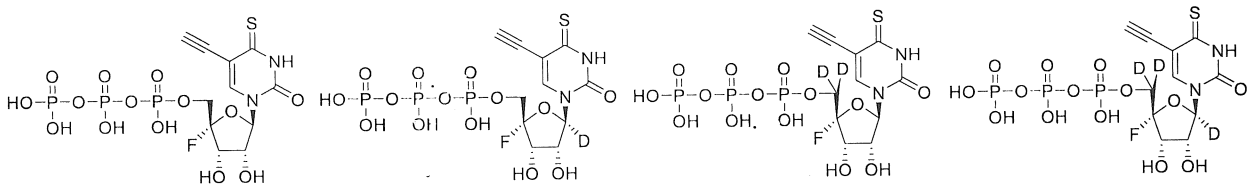
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



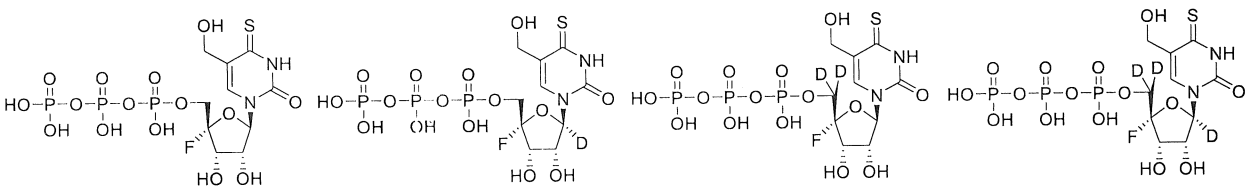
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



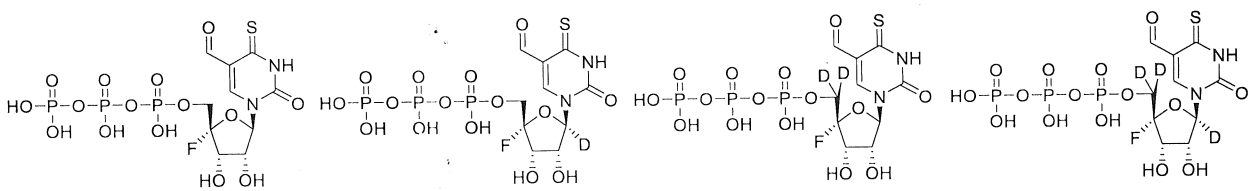
Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



Theo các phương án minh họa, hợp chất được chọn từ:



Bệnh lây nhiễm

Hợp chất được nêu trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị bệnh lây nhiễm virut. Ví dụ về lây nhiễm virut bao gồm nhưng không giới hạn ở, lây nhiễm gây ra bởi virut ARN (bao gồm virut ARN sợi âm, virut ARN sợi dương, virut ARN sợi đôi và virut retro) hoặc virut ADN. Tất cả các chủng, loại, và phân typ của virut ARN và virut ADN đều được dự tính trong bản mô tả này.

Ví dụ về virut ARN bao gồm, nhưng không giới hạn ở virut picorna, mà bao gồm virut aphtho (ví dụ, virut gây bệnh tay chân miệng O, A, C, Asia 1, SAT1, SAT2 và SAT3), virut cardio (ví dụ, virut gây bệnh viêm não-cơ tim và virut gây bệnh viêm não tủy ở chuột Theiller), virut entero (ví dụ virut polio 1, 2 và 3, virut entero A-D ở người, virut entero 1 và 2 ở bò, virut coxsackie A1-A22 và A24 ở người, virut coxsackie B1-

B5 ở người, virut echo 1-7, 9, 11-12, 24, 27, 29-33 ở người, virut entero 68-71 ở người, virut entero 8-10 ở lợn và virut entero 1-18 ở khỉ), virut erbo (ví dụ, virut viêm mũi ngựa), virut hepato (ví dụ virut viêm gan A ở người và virut viêm gan A ở khỉ), virut kobu (ví dụ, virut kobu ở bò và virut Aichi), virut parecho (ví dụ, virut parecho 1 ở người và virut parecho 2 ở người), virut rhino (ví dụ, virut rhino A, virut rhino B, virut rhino C, HRV16, HRV16 (VR-11757), HRV14 (VR-284), hoặc HRV1A (VR-1559), virut rhino 1-100 ở người và virut rhino 1-3 ở bò) và virut tescho (ví dụ, virut tescho ở lợn).

Các ví dụ khác về virut ARN bao gồm virut calici, mà bao gồm virut noro (ví dụ, virut Norwalk), virutsapo (ví dụ, virut Sapporo), virut lago (ví dụ, virut gây bệnh xuất huyết ở thỏ và hội chứng thỏ nâu châu Âu) và virut vesi (ví dụ virut mụn nước gây phát ban ở lợn và virut calici ở mèo). Virut ARN khác bao gồm virut astro, mà bao gồm virut mamastor và virut avastro. Virut toga cũng là virut ARN. Virut toga bao gồm virut alpha (ví dụ, Virut Chikungunya, virut Sindbis, virut rừng Semliki, virut viêm não ngựa miền Tây, virut Getah miền Đông, virut đầm lầy, virut viêm não ngựa Venezuela, virut sông Ross, virut rừng Barmah và Virut Aura) và virut Rubella.

Các ví dụ khác về virut ARN là virut corona, mà bao gồm, virut corona hô hấp ở người như SARS-CoV, HCoV-229E, HCoV-NL63 và HCoV-OC43. Virut corona còn bao gồm CoV giống SARS ở dơi, virut corona gây hội chứng hô hấp ở Trung Đông (MERS), virut corona ở gà tây, virut corona ở gà, virut corona ở mèo và virut corona ở chó. Virut ARN khác bao gồm virut arteri (ví dụ, virut arteri ở ngựa, virut gây hội chứng rối loạn hô hấp và sinh sản ở lợn, virut làm tăng lactat dehyrogenaza ở chuột và virut sốt phát ban ở khỉ. Các virut ARN khác bao gồm virutrhabdo, mà bao gồm virut lyssa (ví dụ, virut dại, virut ở dơi Lagos, virut Mokola, virut Duvenhage và virut lyssa ở dơi châu Âu), virut vesiculo (ví dụ, VSV-Ấn Độ, VSV-New Jersey, VSV-Alagoas, virut Piry, virut Cocal, virut Maraba, virut Isfahan và virut Chandipura), và virut ephemero (ví dụ, virut gây sốt cấp tính ở bò, virut sông Adelaide và virut Berrimah). Các ví dụ khác về virut ARN bao gồm virut filo. Chúng bao gồm virut Marburg và virut Ebola (ví dụ, EBOV-Z, EBOV-S, EBOV-IC và EBOV-R).

Virut paramyxo cũng là virut ARN. Ví dụ về virut này là virut rubula (ví dụ, virut quai bị, virut parainfluenza 5, virut parainfluenza typ 2 ở người, virut Mapuera và virut rubula ở lợn), avulavirut (ví dụ, virut gây bệnh Newcastle), virut respo (ví dụ, virut Sendai, virut parainfluenza typ 1 và typ 3 ở người, virut parainfluenza typ 3 ở bò), virut

henipa (ví dụ, virut Hendra và virut Nipah), virut morbillo (ví dụ, virut sởi, Cetacean morvilliirus, virut gây bệnh sốt ho ở chó, virut động vật nhai lại Peste des-petits, virut gây sốt ho ở chó biển và virut Rinderpest), virut pneumo (ví dụ, virut hợp bào hô hấp ở người (RSV) A2, B1 và S2, virut hợp bào hô hấp ở bò và virut pneumonia của chuột), virut metapneumo (ví dụ, virut metapneumo ở người và virut metapneumo ở chim). Virut paramyxo khác bao gồm virut Fer-de-Lance, virut paramyxo Tupaia, virut Menangle, virut Tioman, virut Beilong, virut J, virut Mossman, virut Salem và virut Nariva.

Các virut ARN khác bao gồm virut orthomyxo. Các virut này bao gồm virut cúm và chủng (ví dụ, cúm A, cúm A chủng A/Victoria/3/75, cúm A chủng A/Puerto Rico/8/34, cúm A H1N1 (bao gồm nhưng không giới hạn ở chủng A/WS/33, A/NWS/33 và A/California/04/2009), cúm B, cúm B chủng Lee, và virut cúm C) H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 và H10N7), cũng như cúm ở chim (ví dụ, chủng H5N1, H5N1 ở vịt/MN/1525/81, H5N2, H7N1, H7N7 và H9N2) virut thogoto và virut isa. Virut orthobunya (ví dụ, virut Akabane, virut viêm não California, virut thung lũng Cache, virut ở thỏ rừng Snowshoe), virut nairo (ví dụ, virut cừu Nairobi, nhóm virut sốt xuất huyết Crimean-Congo và virut Hughes), virut phlebo (ví dụ, Candiru, Punta Toro, sốt thung lũng Rift, sốt ruồi cát, Naples, Toscana, Sicilian và Chagres), và virut hanta (ví dụ, Hantaan, Dobrava, Seoul, Puumala, Sin Nombre, Bayou, Black Creek Canal, Andes và Thottapalayam) cũng là virut ARN. Virut arena như virut viêm màng não tế bào lympho, virut Lujo, virut sốt Lassa, virut sốt xuất huyết Argentine, virut sốt xuất huyết Bolivian, virut sốt xuất huyết Venezuelan, SABV và WWAV cũng là virut ARN. Virut gây bệnh Borna cũng là virut ARN. Virut viêm gan D (Delta) và viêm gan E cũng là virut ARN.

Virut ARN khác bao gồm virut reo, virut rota, virut birna, virut chryso, virut cysto, virut hypo virut partiti và virut toto. Virut orbi như virut gây bệnh ở ngựa châu Âu, virut ở thằn lằn lưỡi xanh, virut Changuinola, virut Chenuda, virut Chobar GorgeCorriparta, virut gây bệnh sốt xuất huyết ở súc vật, virut viêm não ở ngựa, virut Eubenangee, virut Ieri, virut đảo lớn, virut Lebombo, virut Orungo, virut Palyam, virut gây bệnh ở ngựa Peru, virut sông St. Croix, virut Umatilla, virut Wad Medani, virut Wallal, virut Warrego và virut Wongorr cũng là virut ARN. Virut retro bao gồm virut alpharetro (ví dụ, virut Rous sarcoma và virut leukemia ở chim), virut betaretro (ví dụ,

virut gây khối u vú ở chuột, virut ở khỉ Mason-Pfizer và virut retro ở cừu Jaagsiekte), virut gammaretro (ví dụ, virut leukemia ở chuột và virut leukemia ở mèo, virut deltraretro (ví dụ, virut leukemia tế bào T ở người (HTLV-1, HTLV-2), virut leukemia ở bò, STLV-1 và STLV-2), virut epsilonretri (ví dụ, virut sarcoma da Walleye và virut tăng sản biểu bì Walleye), virut gây bệnh lưới nội mô (ví dụ, virut hợp bào ở gà, virut lenti (ví dụ, virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) typ 1, virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) typ 2, virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) typ 3, virut gây suy giảm miễn dịch ở khỉ, virut thiếu máu lây nhiễm ở ngựa, virut gây suy giảm miễn dịch ở mèo, virut viêm não, viêm khớp ở dê và virut Visna maedi và virut spuma (ví dụ, virut bọt ở người và virut tạo hợp bào ở mèo).

Ví dụ về virut ADN bao gồm virut polyoma (ví dụ, virut ở khỉ 40, tác nhân ở khỉ 12, virut BK, virut JC, virut polyoma tế bào Merkel, virut polyoma ở bò và virutpapova bạch huyết), virut papilloma (ví dụ, virut papilloma ở người, virut papilloma ở bò, virut adeno (ví dụ, virut adeno A-F, virut adeno typ I ở chó, adeovirut typ 2 ở chó), virut circo (ví dụ, virut circo ở lợn và virut gây bệnh mỏ và lông (BFDV)), virut parvo (ví dụ, virut parvo ở chó), virut erythro (ví dụ, virut liên quan đến adeno typ 1-8), virut betaparvo, virut amdo, virut denso, virut itera, virut brevidenso, virut pefudenso, virut herpes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 và 8 (ví dụ, virut herpes đơn giản 1, virut herpes đơn giản 2, virut thủy đậu, virut Epstein-Barr, virut cytomegalo, virut herpes liên quan đến bệnh ung thư mô liên kết Kaposi, virut herpes ở người 6 biến thể A, virut herpes ở người 6 biến thể B và virut herpes ở khỉ cercophithecine 1 (virut B)), virut đậu mùa (ví dụ, virut gây bệnh đậu mùa (bệnh đậu), virut gây bệnh đậu mùa ở súc vật, virut gây bệnh đậu mùa ở khỉ, virut gây bệnh đậu bò, virut gây bệnh Uasin Gishu, virut gây bệnh đậu mùa ở lạc đà, virut gây bệnh đậu mùa giả ở bò, virut gây bệnh đậu mùa ở chim bồ câu, virut gây bệnh đậu mùa ở ngựa, virut gây bệnh đậu mùa ở chim, virut gây bệnh đậu mùa ở gà tây và virut gây bệnh đậu mùa ở lợn), và virut hepadna (ví dụ, virut viêm gan B và virut giống virut viêm gan B). Virut thể khảm bao gồm các phần của nhiều hơn một hệ gen virut cũng được dự tính trong sáng chế.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut bao gồm bước cho đối tượng cần dùng phương pháp này dùng lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo các phương án minh họa nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc

ngăn ngừa lây nhiễm virut Zika, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần dùng phương pháp này dùng lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, lây nhiễm virut là, hoặc được gây ra bởi, virut alpha, flavivirut hoặc virut corona orthomyxoviridae hoặc paramyxoviridae, hoặc RSV, virut cúm, virut Powassan hoặc filoviridae hoặc ebola.

Theo các phương án nhất định, lây nhiễm virut là, hoặc được gây ra bởi, virut được chọn từ virut corona MERS, virut viêm não ngựa miền Đông, virut viêm não ngựa miền Tây, virut viêm não ngựa Venezuela, virut sông Ross, virut rừng Barmah, virut Powassan, Virut Zika, và Virut Chikungunya. Theo các phương án minh họa nhất định, lây nhiễm virut là, hoặc được gây ra bởi, Virut Zika.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng bằng cách hít qua phổi.

Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ, có triệu chứng, hoặc được chuẩn đoán virut cúm A bao gồm typ H1N1, H3N2, H7N9, hoặc H5N1, virut cúm B, virut cúm C, virut rota A, virut rota B, virut rota C, virut rota D, virut rota E, virut corona ở người, virut corona SARS, virut corona MERS, các loại virut adeno ở người (HAdV-1 đến 55), virut papilloma ở người (HPV) loại 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, và 59, virut parvo B19, virut u mềm lây, virut JC (JCV), virut BK, virut polyoma tế bào Merkel, virut coxsackie A, virut noro, virut Rubella, viêm màng não tế bào lympho (LCMV), virut Dengue, Virut Zika, chikungunya, virut viêm não ngựa miền Đông (EEEV), virut viêm não ngựa miền Tây (WEEV), virut viêm não ngựa Venezuela (VEEV), virut sông Ross, virut rừng Barmah, virut sốt vàng, virut sởi, virut quai bị, virut hợp bào hô hấp, virut dịch tả trâu bò, virut viêm não California, virut hanta, virut dại, virut ebola, virut marburg, virut herpes đơn giản-1 (HSV-1), virut herpes đơn giản-2 (HSV-2), virut thủy đậu (VZV), virut Epstein-Barr (EBV), virut cytomegalo (CMV), virut hạch bạch huyết herpes, virut roseolo, hoặc virut herpes liên quan đến bệnh ung thư mô liên kết Kaposi, viêm gan A, viêm gan B, viêm gan C, viêm gan D, viêm gan E hoặc virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), virut bạch huyết T ở người typ I (HTLV-1), virut hình thành tập trung lá lách Friend (SFFV) hoặc virut liên quan đến Xenotropic MuLV (XMRV). Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ, có triệu chứng của, hoặc hoặc được chẩn đoán mắc lây nhiễm virut Zika.

Theo các phương án nhất định, đối tượng được chẩn đoán mắc virut cúm A bao gồm phân typ H1N1, H3N2, H7N9, H5N1 (khả năng gây bệnh thấp), và virut cúm B H5N1 (khả năng gây bệnh cao), virut cúm C, virut rota A, virut rota B, virut rota C, virut rota D, virut rota E, Virut corona SARS, MERS-CoV, các loại virut adeno ở người (HAdV-1 đến 55), virut papilloma ở người (HPV) typ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, và 59, virut parvo B19, virut u mềm lây, virut JC (JCV), virut BK, virut polyoma tế bào Merkel, virut coxsackie A, virut noro, virut Rubella, viêm màng não tế bào lympho (LCMV), virut sốt vàng, virut sởi, virut quai bị, virut hợp bào hô hấp, virut parainfluenza 1 và 3, virut dịch tả trâu bò, chikungunya, virut viêm não ngựa miền đông (EEEV), virut viêm não ngựa Venezuela (VEEV), virut viêm não ngựa miền tây (WEEV), virut viêm não California, virut viêm não Nhật Bản, virut sốt thung lũng Rift (RVFV), virut hanta, virut Dengue huyết thanh loại 1, 2, 3 và 4, Virut Zika, virut Tây sông Nin, virut Tacaribe, Junin, virut dại, virut ebola, virut marburg, virut adeno, virut herpes đơn giản-1 (HSV-1), virut herpes đơn giản-2 (HSV-2), virut thủy đậu (VZV), virut Epstein-Barr (EBV), virut cytomegalo (CMV), virut hạch bạch huyết herpes, virut roseolo, hoặc virut herpes liên quan đến bệnh ung thư mô liên kết Kaposi, viêm gan A, viêm gan B, viêm gan C, viêm gan D, viêm gan E hoặc virut gây suy giảm miễn dịch ở người(HIV). Theo các phương án nhất định, đối tượng được chẩn đoán mắc lây nhiễm virut Zika.

Theo các phương án nhất định, đối tượng được chẩn đoán mắc bệnh viêm dạ dày ruột, bệnh hô hấp cấp, hội chứng hô hấp cấp nghiêm trọng, hội chứng mệt mỏi sau nhiễm virut, sốt xuất huyết do virut, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải hoặc bệnh viêm gan.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm virut, vi khuẩn, nấm, động vật nguyên sinh, và sinh vật ký sinh. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị lây nhiễm virut bao gồm bước cho đối tượng mà được chẩn đoán mắc, bị nghi mắc, hoặc có triệu chứng của lây nhiễm virut dùng hợp chất theo sáng chế.

Virut là tác nhân lây nhiễm mà có thể sao chép đặc thù bên trong tế bào sống của sinh vật. Các hạt virut (virion) thường bao gồm axit nucleic, vỏ protein, và trong một số trường hợp màng lipi bao quanh vỏ protein. Hình dạng của virut nằm trong khoảng từ dạng xoắn đơn giản và dạng xoắn 20 mặt đến cấu trúc phức tạp hơn. Tiểu đơn vị protein

được mã hóa bởi virut sẽ tự lắp ráp để tạo thành capsit, thường cần sự có mặt của hệ gen virut. Virut phức hợp có thể mã hóa protein mà đóng góp vào việc tạo ra capsit của chúng. Protein được liên kết với axit nucleic được biết đến là nucleoprotein, và sự liên kết protein capsit của virut với axit nucleic của virut được gọi là nucleocapsit.

Virut được lây truyền theo nhiều phương thức bao gồm tiếp xúc trực tiếp hoặc chất dịch cơ thể, ví dụ, máu, nước mắt, tinh dịch, dịch tiền sản, nước bọt, sữa, dịch tiết âm đạo, tổn thương; tiếp xúc giọt, tiếp xúc phân-miệng, hoặc do động vật cắn hoặc khi sinh. Virut có bộ gen ADN hoặc ARN và lần lượt được gọi là virut ADN hoặc virut ARN. Hệ gen của virut là sợi đơn hoặc sợi đôi. Một số virut chứa hệ gen mà có một phần là sợi đôi và một phần là sợi đơn. Đối với virut có ARN hoặc ADN sợi đơn, các sợi đều là có nghĩa dương (gọi là sợi cộng) hoặc có nghĩa âm (gọi là sợi trừ), phụ thuộc vào liệu nó có bổ sung với ARN thông tin (mARN) của virut hay không. ARN của virut có nghĩa dương giống với mARN của virut và do đó có thể ngay lập tức được dịch mã bởi tế bào vật chủ. ARN của virut có nghĩa âm bổ sung với mARN và do đó phải được chuyển đổi thành ARN có nghĩa dương bằng ARN polymeraza trước khi dịch mã. Danh pháp ADN giống với danh pháp ARN, ở chỗ sợi mã hóa cho mARN virut bổ sung với nó (âm), và sợi không mã hóa là bản sao của nó (dương).

Sự thay đổi kháng nguyên hoặc tái sắp xếp, có thể có ở sợi mới. Virut trải qua biến đổi di truyền bằng một số kỹ thuật. Kỹ thuật này bao gồm quy trình gọi là trôi dạt di truyền mà ở đó các bazơ riêng lẻ trong ADN hoặc ARN biến đổi thành bazơ khác. Sự thay đổi kháng nguyên xảy ra khi có sự thay đổi lớn trong hệ gen của virut. Điều này có thể là kết quả của sự tái tổ hợp hoặc tái sắp xếp. Virut ARN thường tồn tại dưới dạng giả loài hoặc đám virut của cùng một loài nhưng có trình tự nucleosit của hệ gen khác một chút.

Vật liệu di truyền trong virut, và phương pháp để sao chép vật liệu này, thay đổi giữa các typ virut khác nhau. Sự sao chép hệ gen của hầu hết các virut ADN diễn ra ở nhân của tế bào. Nếu tế bào có thụ thể thích hợp trên bề mặt của nó, các virut này đi vào tế bào bằng cách dung hợp với màng tế bào hoặc bằng cách nhập bào. Hầu hết các virut ADN là phụ thuộc toàn bộ vào bộ máy tổng hợp ADN và ARN của vật chủ, và bộ máy xử lý ARN. Sự sao chép thường diễn ra ở tế bào chất. Virut ARN thường sử dụng enzym sao chép ARN của chính nó để tạo ra các bản sao của hệ gen của nó.

Phân loại Baltimore về virut dựa trên cơ chế sản xuất mARN. Các virut phải tạo ra mARN từ hệ gen của nó để sản xuất protein và sao chép chính nó, tuy nhiên có nhiều cơ chế khác nhau được sử dụng để đạt được điều này. Hệ gen của virut có thể là sợi đơn (ss) hoặc sợi đôi (ds), ARN hoặc ADN, và có hoặc không sử dụng enzym phiên mã ngược (RT). Ngoài ra, virut ssARN có thể là có nghĩa (cộng) hoặc đối nghĩa (trừ). Việc phân loại này chia virut thành bảy nhóm: I, virut dsADN (ví dụ virut adeno, virut herpes, virut đậu mùa); II, virut ssADN ADN có nghĩa (cộng) (ví dụ virut parvo); III, virut dsARN (ví dụ, virut reo); IV, virut ssARN (cộng) ARN có nghĩa (cộng) (ví dụ virut picorna, virut toga); V, virut ssARN (trừ) ARN có nghĩa trừ (ví dụ, virut orthomyxo, virut Rhabdo); VI, virut ssARN-RT ARN có nghĩa (cộng) với sản phẩm trung gian ADN trong chu kỳ sống (ví dụ virut retro); và VII, virut dsADN-RT (ví dụ virut hepadna).

Virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) là virut lenti (thành viên của họ virut retro) gây ra hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS). Virut lenti được truyền dưới dạng virut ARN sợi đơn, có nghĩa dương, virut ARN có màng bọc. Khi xâm nhập vào tế bào đích, hệ gen ARN của virut được chuyển đổi thành ADN sợi đôi nhờ enzym phiên mã ngược được mã hóa bởi virut. Sau đó, ADN của virut này được tích hợp vào ADN tế bào bằng integraza của virut, cùng với các đồng yếu tố của tế bào vật chủ. Có hai loại HIV. HIV-1 đôi khi còn được gọi là LAV hoặc HTLV-III.

HIV lây nhiễm chủ yếu vào tế bào sống trong hệ miễn dịch của người như tế bào T hỗ trợ (tế bào T CD4+), đại thực bào, và tế bào tua. Việc nhiễm HIV dẫn đến hàm lượng của tế bào T CD4+. Khi số lượng tế bào T CD4+ giảm xuống dưới mức tới hạn, khả năng miễn dịch qua trung gian tế bào bị mất đi, và cơ thể dễ nhiễm virut hoặc vi khuẩn hơn. Các đối tượng mắc HIV thường tiến triển các bệnh ác tính liên quan đến sự suy giảm dần của hệ miễn dịch.

Màng virut bao gồm hai lớp phospholipit lấy từ màng của tế bào người khi hạt virut mới được tạo thành đi ra từ tế bào. Được bao trong màng virut là các protein từ tế bào vật chủ và protein HIV được gọi là Env. Env chứa glycoprotein gp120, và gp41. Hệ gen ARN bao gồm tại các mốc cấu trúc (LTR, TAR, RRE, PE, SLIP, CRS, và INS) và chín gen (gag, pol, và env, tat, rev, nef, vif, vpr, vpu, và đôi khi là tev thứ mười, là sự dung hợp của tat env và rev) mã hóa 19 protein. Ba trong số các gen này, gag, pol, và env, chứa thông tin cần để tạo ra protein cấu trúc cho hạt virut mới. Việc chẩn đoán HIV-1 thường được thực hiện bằng kháng thể trong kỹ thuật ELISA, thẩm tách miễn

dịch, thử nghiệm phân tích ái lực miễn dịch hoặc bằng thử nghiệm axit nucleic (ví dụ, khuếch đại ARN hoặc ADN của virut).

HIV thường được điều trị bằng sự tổ hợp của chất kháng virut, ví dụ, hai chất ức chế phiên mã ngược tương tự nucleosit và một chất ức chế phiên mã ngược không tương tự nucleosit hoặc chất ức chế proteaza. Tổ hợp ba thuốc thường được gọi là dung dịch ba hỗn hợp thuốc. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến việc điều trị cho các đối tượng được chẩn đoán mắc HIV bằng cách dùng dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với hai chất ức chế phiên mã ngược tương tự nucleosit và một chất ức chế phiên mã ngược không tương tự nucleosit hoặc chất ức chế proteaza.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến việc điều trị cho đối tượng bằng cách dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, emtricitabin, tenofovir, và efavirenz. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến việc điều trị cho đối tượng bằng cách dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, emtricitabin, tenofovir và raltegravir. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến việc điều trị cho đối tượng bằng cách dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, emtricitabin, tenofovir, ritonavir và darunavir. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến việc điều trị cho đối tượng bằng cách dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, emtricitabin, tenofovir, ritonavir và atazanavir.

Lectin của chuối (BanLec hoặc BanLec-1) là một trong số các protein chiếm ưu thế trong cùi của chuối chín và có tính đặc hiệu liên kết với mannoza và oligosaccarit chứa mannoza. BanLec liên kết với protein gp120 của màng HIV-1. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến việc điều trị bệnh nhiễm virut, như HIV, bằng cách dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này kết hợp với lectin của chuối.

Chất trị liệu trong một số trường hợp có thể chặn virut trong thời gian dài. Thuốc thông thường là tổ hợp của interferon alpha và ribavirin. Đối tượng có thể tiếp nhận việc tiêm interferon alpha được pegylat hóa. Kiểu di truyền 1 và 4 ít đáp ứng với việc điều trị trên cơ sở interferon hơn so với các kiểu di truyền khác (2, 3, 5 và 6). Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến việc điều trị cho đối tượng mắc HCV bằng cách dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này cho đối tượng có triệu chứng hoặc được chẩn đoán mắc HCV. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng kết hợp với interferon alpha và một chất kháng virut khác như ribavirin, và/hoặc chất ức chế proteaza như telaprevir hoặc boceprevir. Theo các phương án nhất định, đối tượng được

chẩn đoán có kiểu di truyền 2, 3, 5, hoặc 6. Theo các phương án khác, đối tượng được chẩn đoán có kiểu di truyền 1 hoặc 4.

Theo các phương án nhất định, đối tượng được chẩn đoán có virut bằng cách phát hiện axit nucleic hoặc phát hiện kháng nguyên virut. Virut cytomegalo (CMV) thuộc phân họ Betaherpesvirinae của Herpesviridae. Ở người, nó thường được biết đến là HCMV hoặc virut herpes 5 ở người (HHV-5). Virut herpes thường có khả năng riêng là ẩn mình trong cơ thể trong thời gian dài. Bệnh nhiễm HCMV có thể đe dọa đến cuộc sống của bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị đối tượng được chẩn đoán mắc virut cytomegalo hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut cytomegalo bằng cách dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, đối tượng bị suy giảm miễn dịch. Theo các phương án cụ thể, đối tượng là người nhận cơ quan cấy ghép, trải qua sự thẩm tách máu, được chẩn đoán mắc bệnh ung thư, tiếp nhận thuốc ức chế miễn dịch, và/hoặc được chẩn đoán mắc bệnh nhiễm HIV. Theo các phương án nhất định, đối tượng có thể được chẩn đoán mắc bệnh viêm gan virut cytomegalo, do suy gan tối cấp, viêm võng mạc virut cytomegalo (viêm võng mạc, có thể được phát hiện bằng phép soi đáy mắt), viêm loét đại tràng virut cytomegalo (viêm ruột già), viêm thành phế nang virut cytomegalo, viêm thực quản virut cytomegalo, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân virut cytomegalo, bệnh viêm đa thần kinh rễ, viêm tủy ngang, và viêm não bán cấp. Theo các phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng kết hợp với chất kháng virut như valganciclovir hoặc ganciclovir. Theo các phương án nhất định, đối tượng trải qua theo dõi huyết thanh học thông thường.

Lây nhiễm HCMV ở đối tượng mang thai có thể dẫn đến bất thường bẩm sinh. Lây nhiễm HCMV bẩm sinh xảy ra khi người mẹ bị nhiễm sơ cấp (hoặc tái hoạt hóa) trong thời kỳ mang thai. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị đối tượng mang thai được chẩn đoán mắc virut cytomegalo hoặc ngăn ngừa lây nhiễm virut cytomegalo ở đối tượng có nguy cơ mắc, muốn mang thai, hoặc đang mang thai bằng cách dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Đối tượng đã bị nhiễm CMV thường phát triển kháng thể đối với virut. Một số thử nghiệm phòng thí nghiệm giúp phát hiện các kháng thể này với CMV đã được nghiên cứu phát triển. Virut có thể được nuôi từ mẫu thu được từ nước tiểu, gạc họng, dịch rửa phế quản và mẫu mô để phát hiện lây nhiễm hoạt động. Một là có thể theo dõi tải lượng

virut của đối tượng bị nhiễm CMV sử dụng PCR. Thử nghiệm kháng nguyên máu CMV pp65 là thử nghiệm dựa trên ái lực miễn dịch để xác định protein pp65 của virut cytomegalo trong tế bào bạch cầu máu ngoại biên. CMV nên được nghi ngờ nếu bệnh nhân có các triệu chứng của bệnh tăng bạch cầu đơn nhân lây nhiễm nhưng có kết quả thử nghiệm âm tính đối với bệnh tăng bạch cầu đơn nhân và virut Epstein-Barr, hoặc nếu chúng thể hiện dấu diệu của bệnh viêm gan, nhưng kết quả thử nghiệm âm tính đối với viêm gan A, B, và C. Mẫu nuôi cấy virut có thể được thực hiện ở thời điểm bất kỳ khi đối tượng có triệu chứng. Thử nghiệm phòng thí nghiệm đối với kháng thể với CMV có thể được thực hiện để xác định nếu đối tượng đã mắc bệnh nhiễm CMV.

Thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (hoặc ELISA) là thử nghiệm huyết học thông thường có sẵn để xác định kháng thể với CMV. Các kết quả có thể được sử dụng để xác định xem có mắc bệnh nhiễm cấp tính, trước nhiễm hoặc có mặt kháng thể mẹ thụ động trong trẻ sơ sinh. Các thử nghiệm bao gồm các thử nghiệm huỳnh quang khác nhau, ngưng kết hồng cầu gián tiếp, (PCR), và ngưng kết latec. Kỹ thuật ELISA cho IgM đặc hiệu CMV đã có sẵn.

Virut viêm gan B là virut hepadna. Hạt virut, (virion) bao gồm màng lipit bên ngoài và lõi nucleocapsit 20 mặt được làm từ protein. Hệ gen của HBV được tạo ra từ ADN vòng, nhưng ADN không phải là sợi đôi toàn bộ. Một đầu của sợi được liên kết với ADN polymeraza của virut. Virut nhân lên thông qua dạng trung gian ARN bằng cách phiên mã ngược. Sự nhân lên thường được thực hiện ở gan nơi mà nó gây ra sự viêm (bệnh viêm gan). Virut lây lan vào máu nơi tìm thấy các protein đặc hiệu của virut và các kháng thể tương ứng của chúng ở người bị nhiễm. Các xét nghiệm máu tìm protein và kháng thể này được sử dụng để chẩn đoán sự lây nhiễm.

Virut viêm gan B xâm nhập vào tế bào bởi quá trình nội bào. Bởi vì virut nhân lên thông qua ARN được tạo ra bởi enzym của vật chủ, ADN hệ gen virut phải được chuyển đến nhân tế bào bởi enzym chaperon của vật chủ. ADN của virut sợi đôi một phần sau đó được tạo thành sợi đơn toàn bộ và được chuyển nạp vào ADN vòng đóng cộng hóa trị (cccADN) mà đóng vai trò làm khuôn cho dịch mã của mARN của virut. Virut được chia thành bốn kiểu huyết thanh (adr, adw, ayr, ayw) dựa vào quyết định kháng nguyên có mặt trên protein màng của nó, và thành tám loại kiểu gen (A-H) theo sự biến đổi trình tự nucleotit chung của hệ gen.

Kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg) thường được sử dụng để sàng lọc xem có sự lây nhiễm xảy ra không. Nó là kháng nguyên virut có thể phát hiện đầu tiên xuất hiện trong quá trình lây nhiễm. Tuy nhiên, vào giai đoạn lây nhiễm sớm, kháng nguyên này không có mặt và nó có thể không được phát hiện sau đó trong quá trình lây nhiễm nếu nó được làm sạch bởi vật chủ. Virion lây nhiễm chứa "hạt lõi" bên trong bao bọc hệ gen virut. Hạt lõi hai mươi mặt được tạo ra từ protein lõi, còn được biết đến là kháng nguyên lõi viêm gan B hoặc HBcAg. Kháng thể IgM với kháng nguyên lõi viêm gan B (IgM kháng HBc) có thể được dùng làm chỉ thị huyết thanh học. Kháng nguyên e viêm gan B (HBeAg) có thể xuất hiện. Sự có mặt của HBeAg trong huyết thanh của vật chủ liên quan đến tốc độ cao của nhân lên virut. Một số biến thể nhất định của virut viêm gan B không tạo ra kháng nguyên 'e'.

Nếu vật chủ có thể làm sạch lây nhiễm, thông thường IHBsAg sẽ trở nên không thể phát hiện và sẽ được theo dõi bởi kháng thể IgG đối với kháng nguyên bề mặt và kháng nguyên lõi viêm gan B (IgG kháng HBs và kháng HBc). Thời gian nằm giữa thời điểm loại bỏ HBsAg và thời điểm xuất hiện kháng thể kháng HBs được gọi là giai đoạn cửa sổ. Một người âm tính với HBsAg nhưng dương tính với kháng thể kháng HBs đã làm sạch sự lây nhiễm hoặc đã được tiêm vacxin trước đó. Người duy trì việc dương tính với HBsAg trong ít nhất sáu tháng được xem là người mang viêm gan B. Người mang virut có thể mắc virut viêm gan B mãn tính, sẽ được phản ánh bằng nồng độ alanin aminotransferaza trong huyết thanh tăng cao và viêm gan mà có thể được xác định bằng cách sinh thiết. Thử nghiệm axit nucleic (PCR) đã được phát triển để phát hiện và xác định hàm lượng ADN của HBV trong mẫu lâm sàng.

Việc nhiễm cấp tính với virut viêm gan B virut liên quan đến bệnh viêm gan do virut cấp tính. Bệnh viêm gan do virut cấp tính thường bắt đầu với triệu chứng về sức khỏe tổng quát, chán ăn, buồn nôn, nôn, đau người, sốt nhẹ, nước tiểu sẫm màu, sau đó tiến triển thành vàng da. Việc nhiễm virut viêm gan B mãn tính có thể không có triệu chứng hoặc có thể kết hợp với tình trạng viêm mãn tính của gan (viêm gan mãn tính), có thể dẫn đến xơ gan. Mắc bệnh viêm gan B mãn tính làm tăng tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan (ung thư gan).

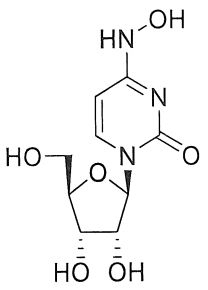
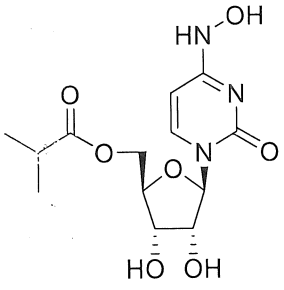
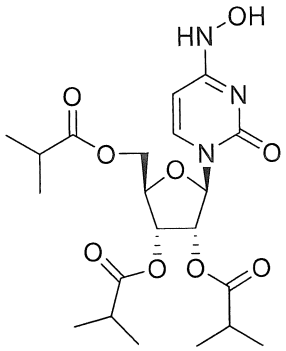
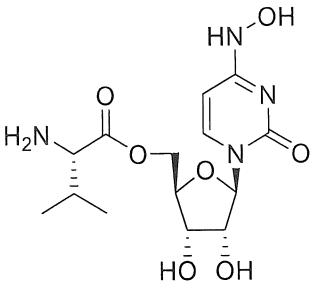
Trong quá trình nhiễm HBV, phản ứng miễn dịch của vật chủ gây ra cả tổn thương tế bào gan và sự thanh thải của virut. Đáp ứng miễn dịch thích ứng, cụ thể là tế bào bạch huyết T gây độc đặc hiệu virut (CTL), gây ra hầu hết các tổn thương gan liên

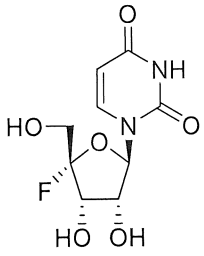
quan đến việc nhiễm HBV. Bằng cách tiêu diệt tế bào bị nhiễm và sản xuất xytokin kháng virut có thể làm sạch HBV từ tế bào gan sống, CTL loại bỏ virut. Mặc dù tổn thương gan được bắt đầu và gián tiếp do CTL, tế bào viêm không đặc hiệu kháng nguyên có thể làm tình trạng bệnh miễn dịch gây ra do CTL tệ hơn, và tiểu cầu được kích hoạt ở vị trí nhiễm có thể thúc đẩy sự tích tụ của CTL trong gan.

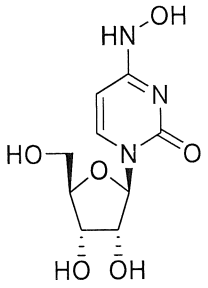
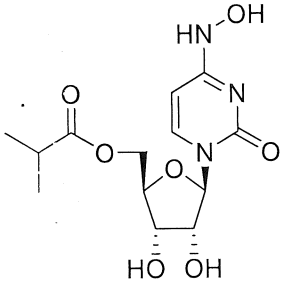
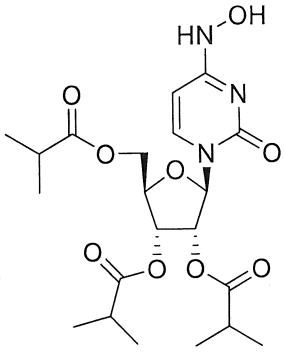
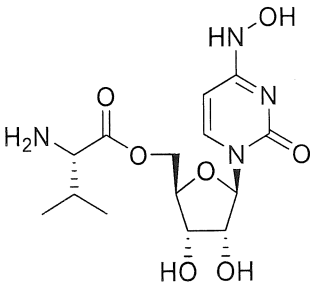
Chất trị liệu có thể dừng việc nhân lên của virut, do đó giảm thiểu tổn thương gan. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị cho đối tượng được chẩn đoán mắc HBV bằng cách dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, đối tượng bị suy giảm miễn dịch. Theo các phương án nhất định, hợp chất được dùng kết hợp với một chất kháng virut khác như lamivudin, adefovir, tenofovir, telbivudin, và entecavir, và/hoặc chất điều biến hệ miễn dịch interferon alpha-2a và interferon alpha-2a được pegylat hóa (Pegasys). Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến việc ngăn ngừa lây nhiễm HBV ở đối tượng bị suy giảm miễn dịch có nguy cơ bị nhiễm bằng cách dùng dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này và tùy ý một hoặc nhiều chất kháng virut. Theo các phương án nhất định, đối tượng có nguy cơ nhiễm bởi vì bạn tình của đối tượng được chẩn đoán mắc HBV.

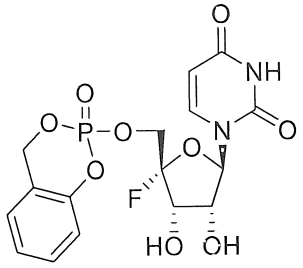
Theo các phương án nhất định, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng kết hợp với chất kháng virut thứ hai, như ABT-450, ABT-267, ABT-333, ABT-493, ABT-530, abacavir, axyclovir, axyclovir, adefovir, amantadin, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdin, didanosine, docosanol, edoxudin, efavirenz, emtricitabin, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, ibacitabine, imunovir, idoxuridin, imiquimod, indinavir, inosine, interferon typ III, interferon typ II, interferon typ I, lamivudin, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxydin, methisazone, nelfinavir, nevirapine, nexavir, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconaril, podophyllotoxin, raltegravir, ribavirin, rimantadin, ritonavir, pyramidin, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, stavudin, telaprevir, telbivudin, tenofovir, tenofovir disoproxil, tipranavir, trifluridin, trizivir, tromantadin, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabine, viramidin zalcitabine, zanamivir, hoặc zidovudin và tổ hợp của chúng.

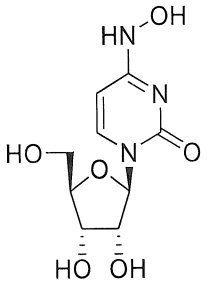
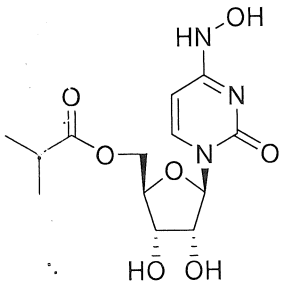
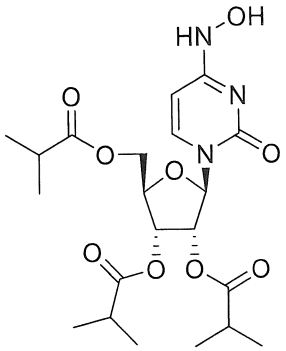
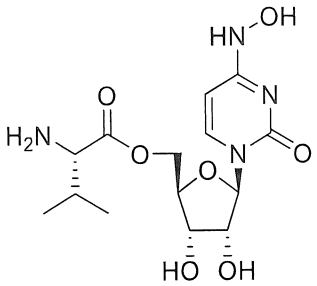
Theo các phương án nhất định, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được bào chế và được dùng kết hợp với chất kháng virut thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

, hoặc

.

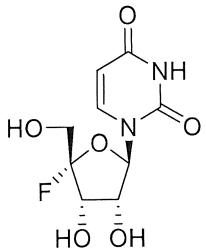

Theo các phương án nhất định, có thể được đồng bào chế và được dùng kết hợp với chất kháng virut thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm:

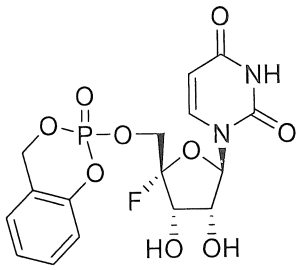

,

,

, hoặc

.

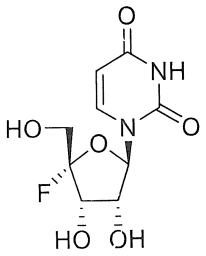
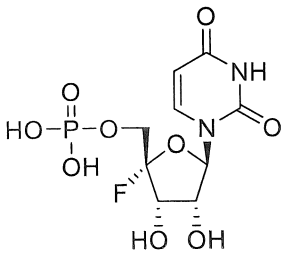
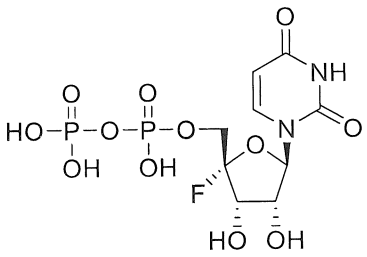
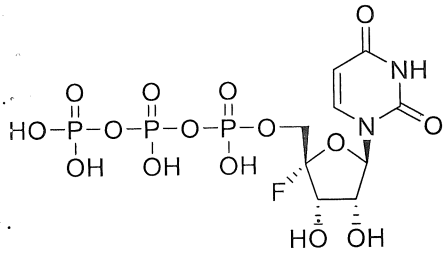
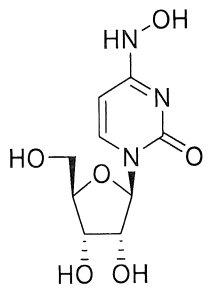
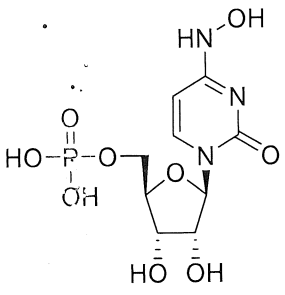
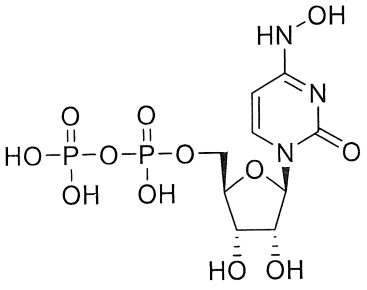
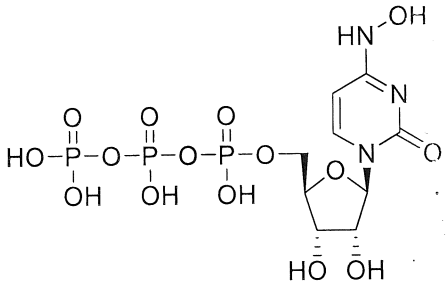
Theo các phương án nhất định,  có thể được đồng bào chế và được dùng kết hợp với chất kháng virut thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm:

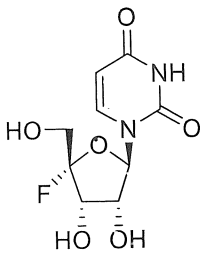
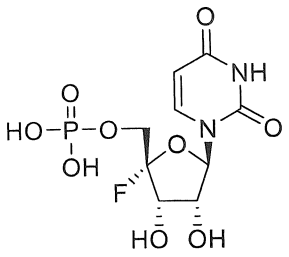
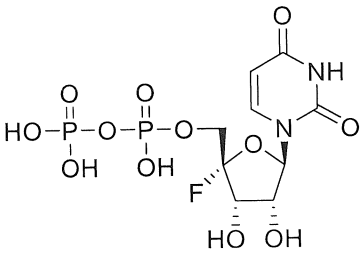
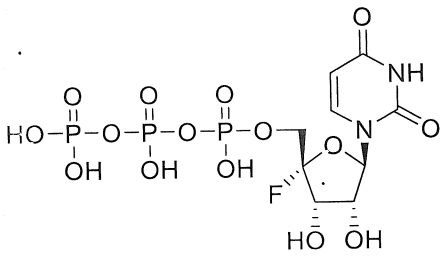
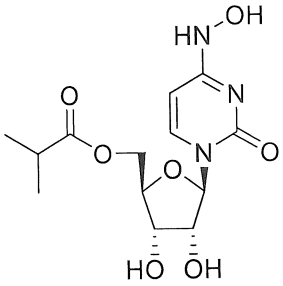
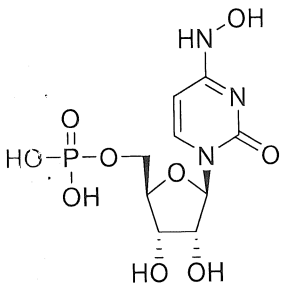
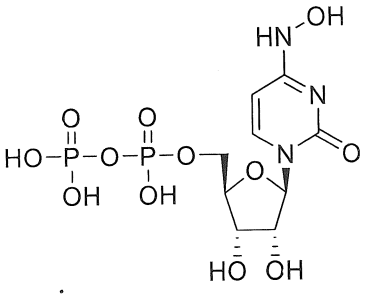
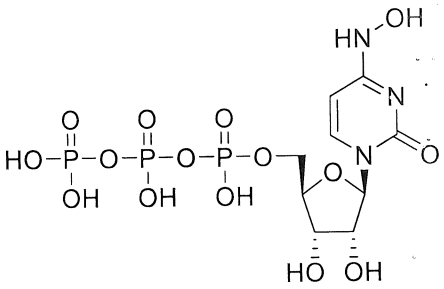
 ,  ,  , hoặc  .

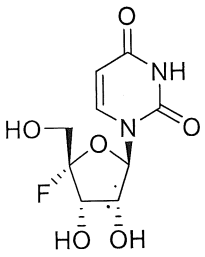
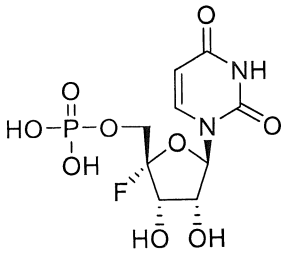
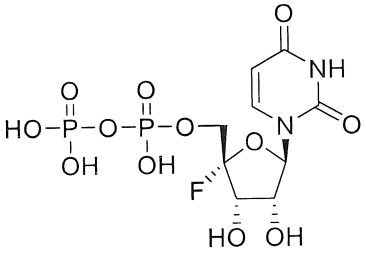
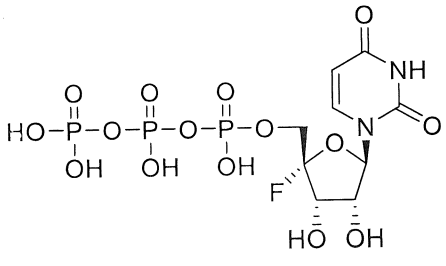
Theo các phương án nhất định, dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được đồng bào chế và được dùng kết hợp với chất kháng virut thứ hai được chọn từ WO 2016/106050 hoặc WO 2017/156380.

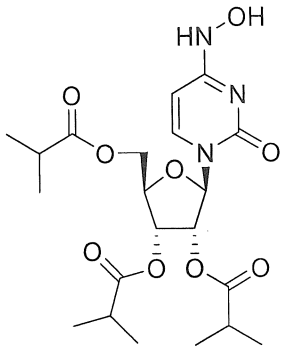
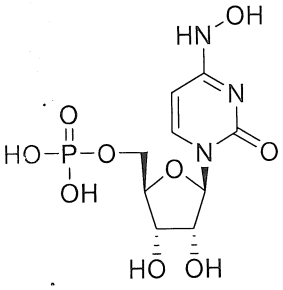
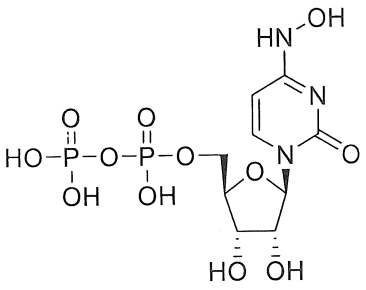
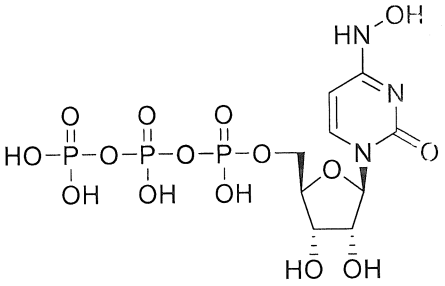
Theo các phương án nhất định,  có thể được đồng bào chế và được dùng kết hợp với chất kháng virut thứ hai được chọn từ WO 2016/106050 hoặc WO 2017/156380.

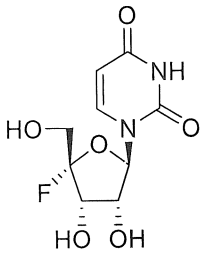
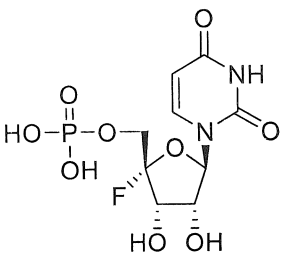
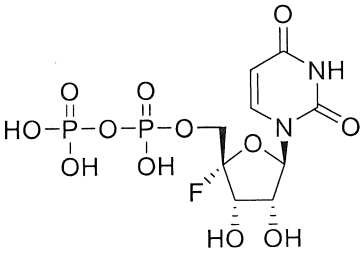
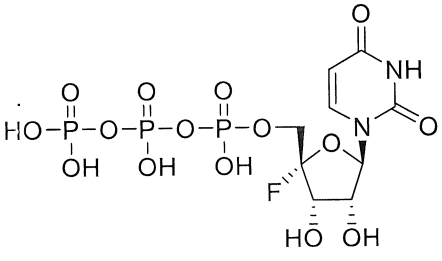
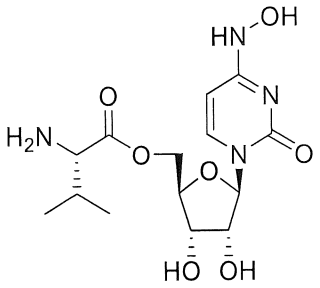
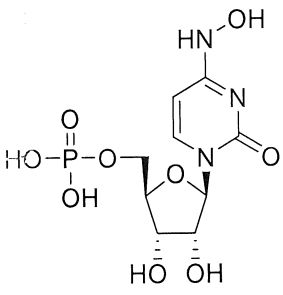
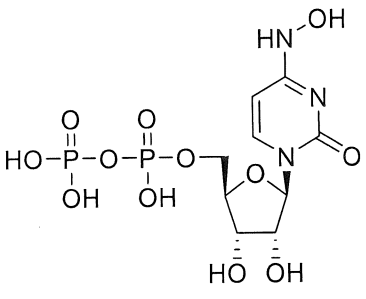
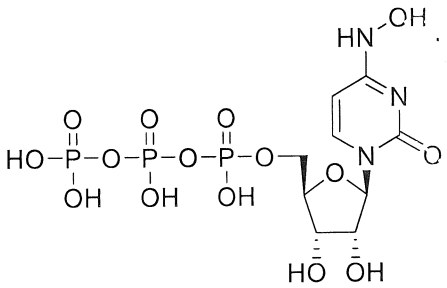
Theo các phương án nhất định,  có thể được đồng bào chế và được dùng kết hợp với chất kháng virut thứ hai được chọn từ WO 2016/106050 hoặc WO 2017/156380.

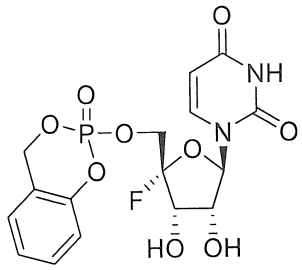
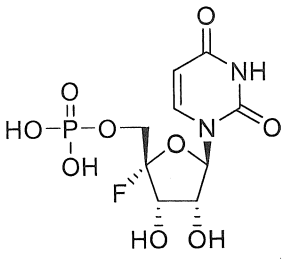
Theo các phương án minh họa,  ,  ,  , và  có thể được kết hợp với  ,  ,  , và  .

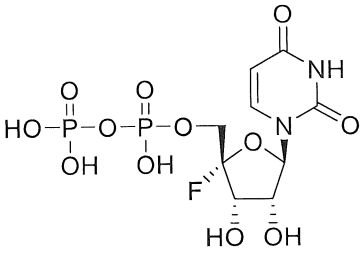
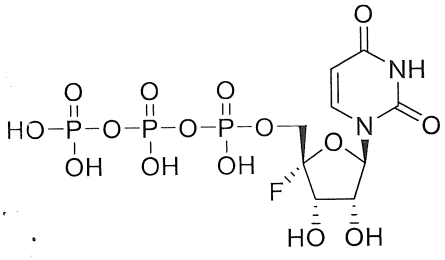
Theo các phương án minh họa,  ,  ,  , và  có thể được kết hợp với  ,  ,  , và  :

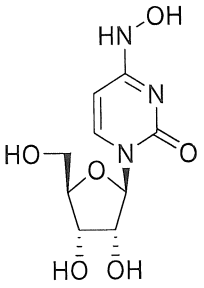
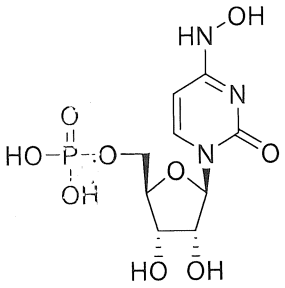
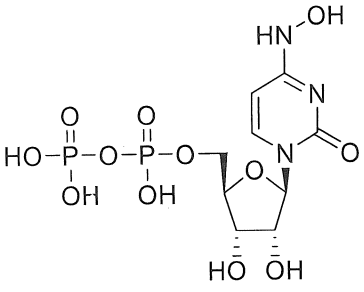
Theo các phương án minh họa,  ,  ,  , và  có thể được kết hợp với .

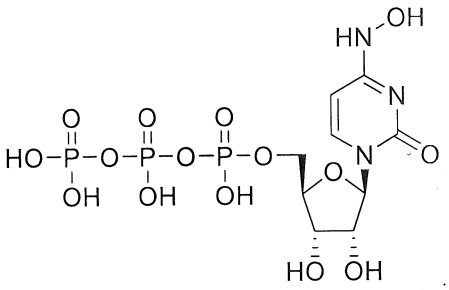

,

,

, và

.

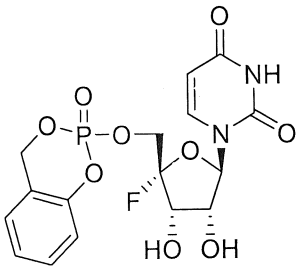
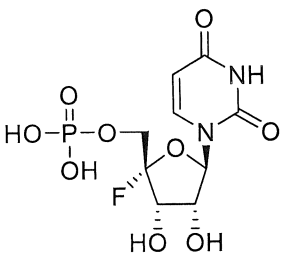
Theo các phương án minh họa,

,

,

, và

có thể được kết hợp với

,

,

, và

.

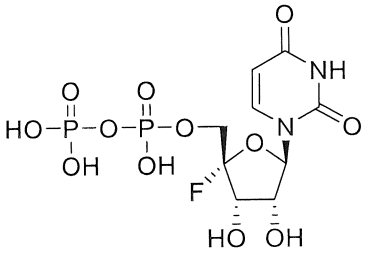
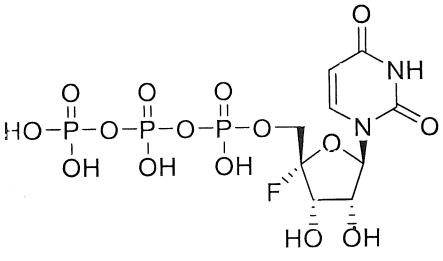
Theo các phương án minh họa,  ,  ,

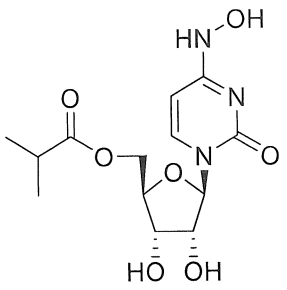
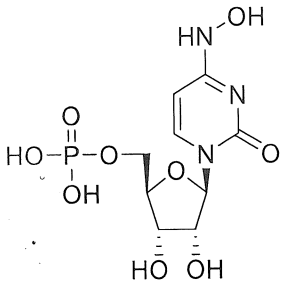
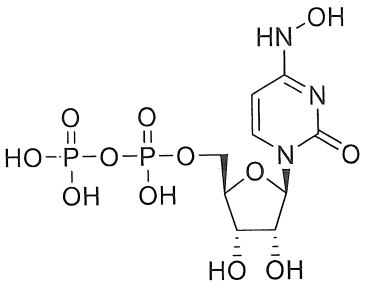
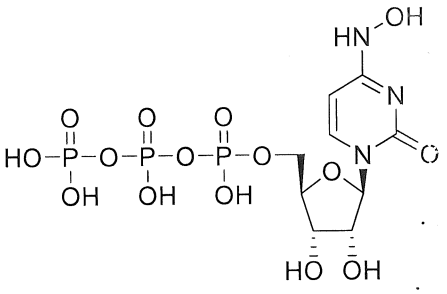
 , và  có thể được kết hợp với

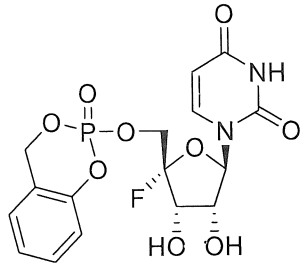
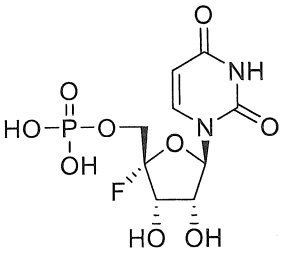
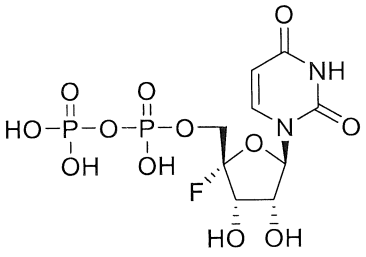
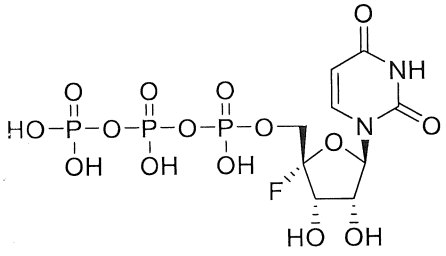
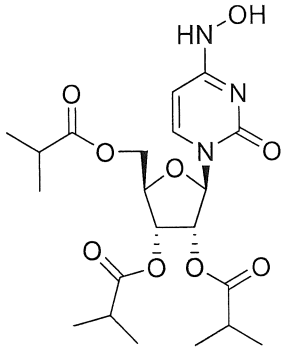
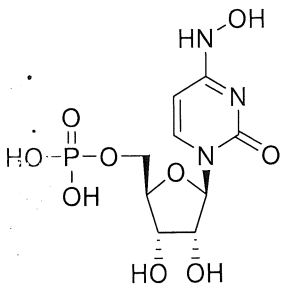
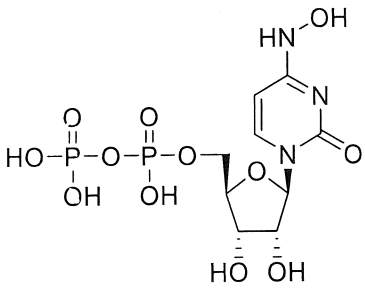
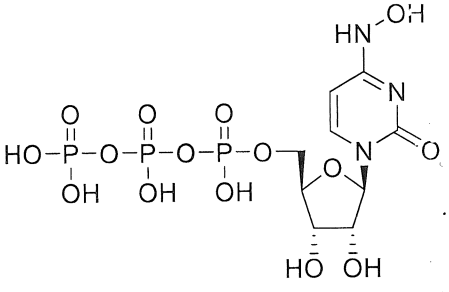
 ,  ,  , và

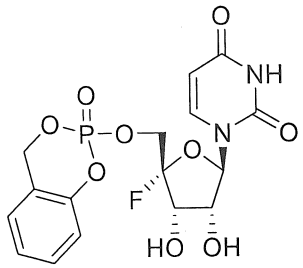
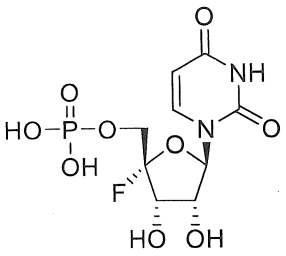
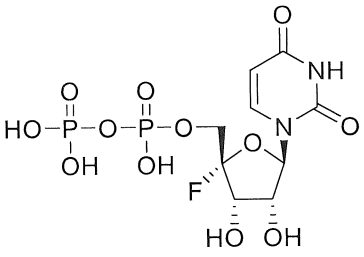
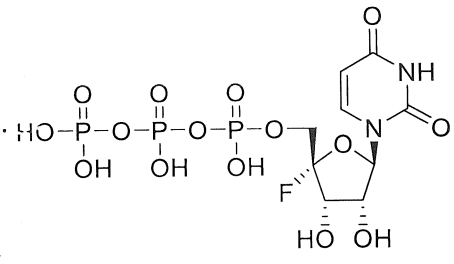
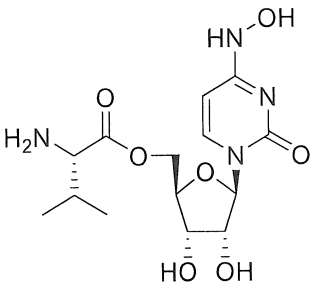
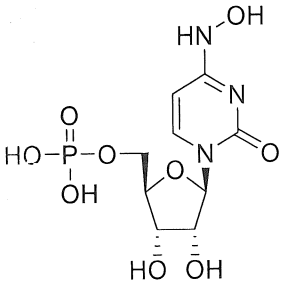
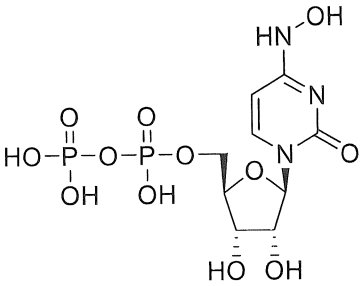
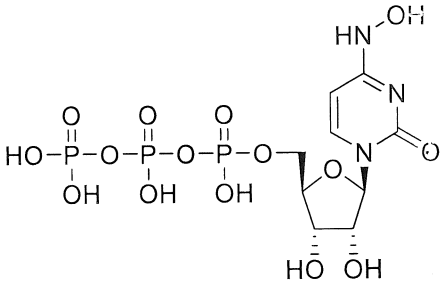
 .

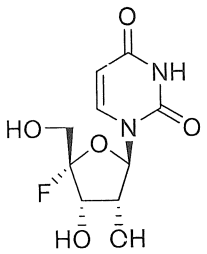
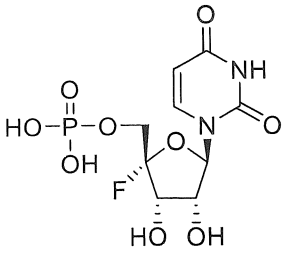
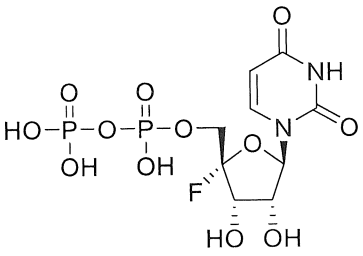
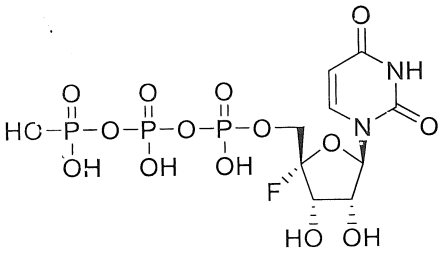
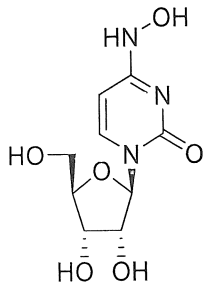
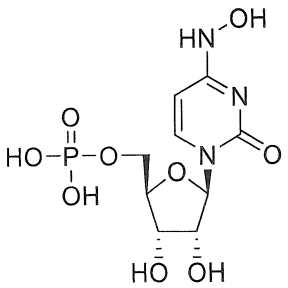
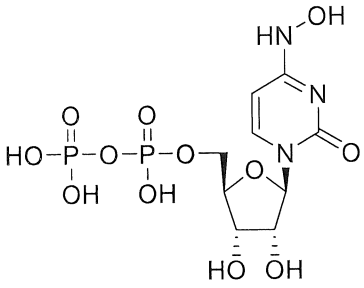
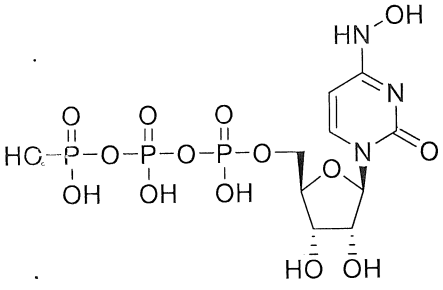
Theo các phương án minh họa,  ,  ,

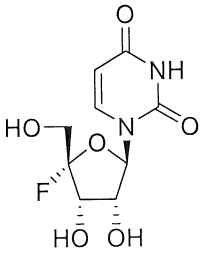
 , và  có thể được kết hợp với


,

,

, và

.

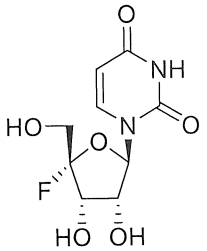
Theo các phương án minh họa,

,

,

, và

có thể được kết hợp với

,

,

, và

.

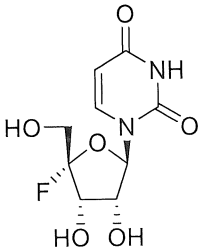
Theo các phương án minh họa,  ,  ,  , và  có thể được kết hợp với  ,  ,  , và  .

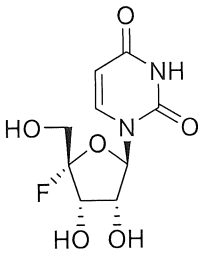
Theo các phương án minh họa,  ,  ,  ,  hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó với  ,  ,  ,  hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó có thể được tìm thấy kết hợp trong tế bào, mô và/hoặc cơ quan của vật chủ mà bị nhiễm virut.

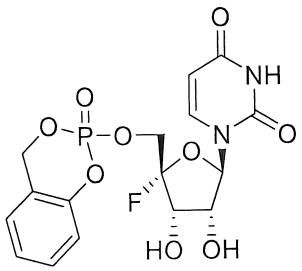
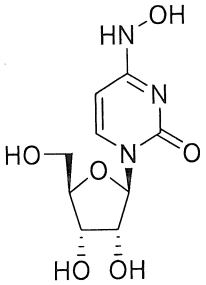


Theo các phương án minh họa, hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó có thể được tìm thấy kết hợp với hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó trong huyết tương hoặc toàn bộ máu của vật chủ.

Theo các phương án minh họa,  hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó có thể được tìm thấy kết hợp với hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó trong huyết tương hoặc toàn bộ máu của vật chủ.

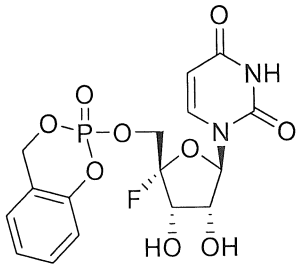
Theo các phương án minh họa,  hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó có thể được tìm thấy kết hợp với hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó trong huyết tương hoặc toàn bộ máu của vật chủ.

Theo các phương án minh họa,  hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó có thể được tìm thấy kết hợp với hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó trong huyết tương hoặc toàn bộ máu của vật chủ.

Theo các phương án minh họa,  hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó có thể được tìm thấy kết hợp với  hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó trong huyết tương hoặc toàn bộ máu của vật chủ.

Theo các phương án minh họa, hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó có thể được tìm thấy kết hợp với hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó trong huyết tương hoặc toàn bộ máu của vật chủ.

Theo các phương án minh họa, hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó có thể được tìm thấy kết hợp với hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó trong huyết tương hoặc toàn bộ máu của vật chủ.

Theo các phương án minh họa,  hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó có thể được tìm thấy kết hợp với hoặc muối dược dụng hoặc muối sinh lý của nó trong huyết tương hoặc toàn bộ máu của vật chủ.

Theo một khía cạnh khác nữa, ít nhất hai chất kháng virut hoạt động trực tiếp bao gồm tổ hợp thuốc được chọn từ nhóm bao gồm: hợp chất theo sáng chế, với một hoặc nhiều trong số ABT-450 và/hoặc ABT-267, và/hoặc ABT-333, và/hoặc ABT-493, và/hoặc ABT-530; hợp chất mới theo sáng chế với hợp chất được bộc lộ trong tài liệu bất kỳ trong số: US 2010/0144608; US 61/339,964; US 2011/0312973; WO 2009/039127; US 2010/0317568; 2012/151158; US 2012/0172290; WO 2012/092411; WO 2012/087833; WO 2012/083170; WO 2009/039135; US 2012/0115918; WO 2012/051361; WO 2012/009699; WO 2011/156337; US 2011/0207699; WO 2010/075376; US 7,9105,95; WO 2010/120935; WO 2010/111437; WO 2010/111436; US 2010/0168384 hoặc US 2004/0167123; hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều trong số Simeprevir, và/hoặc GSK805; hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều trong số Asunaprevir, và/hoặc Daclastavir, và/hoặc BMS-325; hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều trong số GS-9451, và/hoặc Ledisasvir và/hoặc Sofosbuvir, và/hoặc GS-9669; hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều trong số ACH-2684, và/hoặc ACH-3102, và/hoặc ACH-3422; hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều trong số Boceprevir, và/hoặc MK-8742; hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều trong số Faldaprevir và/hoặc Deleobuvir; hợp chất theo sáng chế với PPI-668; hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều trong số telaprevir và/hoặc VX-135; hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều trong số Samatasvir và/hoặc IDX-437; hợp chất theo sáng chế với PSI-7977

và/hoặc PSI-938, hợp chất theo sáng chế với BMS-790052 và/hoặc BMS-650032; hợp chất theo sáng chế với GS-5885 và/hoặc GS-9451; hợp chất theo sáng chế với GS-5885, GS-9190 và/hoặc GS-9451; hợp chất theo sáng chế với kết hợp với BI-201335 và/hoặc BI-27127; hợp chất theo sáng chế với kết hợp với telaprevir và/hoặc VX-222; hợp chất theo sáng chế với kết hợp với PSI-7977 và/hoặc TMC-435; và hợp chất theo sáng chế với kết hợp với danoprevir và/hoặc R7128.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, "lây nhiễm" hoặc "nhiễm khuẩn" dùng để chỉ lây nhiễm do acinetobacter spp, bacteroides spp, burkholderia spp, campylobacter spp, chlamydia spp, chlamydophila spp, clostridium spp, enterobacter spp, enterococcus spp, escherichia spp, fusobacterium spp, gardnerella spp, haemophilus spp, helicobacter spp, klebsiella spp, legionella spp, moraxella spp, morganella spp, mycoplasma spp, neisseria spp, peptococcus spp peptostreptococcus spp, proteus spp, pseudomonas spp, salmonella spp, serratia spp., staphylococcus spp, streptoccocus spp, stenotrophomonas spp, hoặc ureplasma spp gây ra.

Theo một khía cạnh theo sáng chế, "lây nhiễm" hoặc "nhiễm khuẩn" dùng để chỉ lây nhiễm do acinetobacter baumanii, acinetobacter haemolyticus, acinetobacter junii, acinetobacter johnsonii, acinetobacter Iwoffi, bacteroides bivius, bacteroides fragilis, burkholderia cepacia, campylobacter jejuni, chlamydia pneumoniae, chlamydia urelyticus, chlamydophila pneumoniae, clostridium difficile, enterobacter aerogen, enterobacter cloacae, enterococcus faecalis, enterococcus faecium, escherichia coli, gardnerella vaginalis, haemophilus par influenzae, haemophilus influenzae, helicobacter pylori, klebsiella pneumoniae, legionella pneumophila, tụ cầu vàng kháng methixillin, tụ cầu vàng nhạy methixillin, moraxella catarrhalis, morganella morganii, mycoplasma pneumoniae, neisseria gonorrhoeae, phế cầu khuẩn kháng penixilin, phế cầu khuẩn nhạy penixilin, peptostreptococcus magnus, peptostreptococcus micros, peptostreptococcus anaerobius, peptostreptococcus asaccharolyticus, peptostreptococcus prevotii, peptostreptococcus tetradius, peptostreptococcus vaginalis, proteus mirabilis, pseudomonas aeruginosa, tụ cầu vàng kháng quinolon, tụ cầu da kháng quinolon, salmonella typhi, salmonella paratyphi, salmonella enteritidis, salmonella typhimurium, serratia marcescens, tụ cầu vàng, staphylococcus epidermidis, staphylococcus saprophyticus, streptoccocus agalactiae, phế cầu khuẩn, streptococcus pyogen, stenotrophomonas maltophilia, ureplasma urelyticum, enterococcus faecium kháng

vancomyxin, enterococcus faccalis kháng vancomyxin, tụ cầu vàng kháng vancomyxin, tụ cầu da kháng vancomyxin, mycobacterium tuberculosis, clostridium perfringens, klebsiella oxytoca, neisseria miningitidis, proteus vulgaris, hoặc tụ cầu khuẩn âm tính coagulaza (bao gồm staphylococcus lugdunensis, staphylococcus capitis, staphylococcus hominis, hoặc staphylococcus saprophytic) gây ra.

Theo một khía cạnh theo sáng chế "lây nhiễm" hoặc "nhiễm khuẩn" dùng để chỉ vi sinh vật ưa khí, vi sinh vật kỵ khí bắt buộc, vi sinh vật kỵ khí không bắt buộc, vi khuẩn gam dương, vi khuẩn gam âm, vi khuẩn gam biến đổi, hoặc tác nhân gây bệnh hô hấp thông thường.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc điều trị bệnh nhiễm khuẩn như nhiễm phụ khoa, nhiễm trùng đường hô hấp (RTI), bệnh lây truyền qua đường tình dục, hoặc nhiễm trùng đường tiết niệu.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc điều trị nhiễm khuẩn chẳng hạn như lây nhiễm do vi khuẩn kháng thuốc gây ra.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc điều trị nhiễm khuẩn chẳng hạn như viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, viêm phổi mắc phải ở bệnh viện, nhiễm trùng da và cấu trúc da, viêm cổ tử cung do lậu cầu, viêm niệu đạo do lậu cầu, sốt giảm bạch cầu trung tính, viêm tủy xương, viêm nội mạc tim, nhiễm trùng đường tiết niệu và các nhiễm trùng do vi khuẩn kháng thuốc như phế cầu khuẩn kháng penixilin, tụ cầu vàng kháng methixilin, tụ cầu da kháng methixilin và enterococci kháng vancomyxin, giang mai, viêm phổi liên quan đến máy thở, nhiễm trùng trong ổ bụng, gonorrhoeae, viêm màng não, uốn ván hoặc lao.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc điều trị bệnh nhiễm nấm như lây nhiễm bởi lang ben, microsporum, trichophyton, epidermophyton, nấm candida, cryptococcus, hoặc aspergillus gây ra.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc điều trị lây nhiễm nhiễm do động vật nguyên sinh gây ra bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh sốt rét, bệnh do amip, bệnh nhiễm Giardia, bệnh toxoplasmas, bệnh do cryptosporidiosis, bệnh trichomonas, bệnh leishmania, bệnh buồn ngủ, hoặc bệnh lỵ.

Một số hợp chất nhất định được bộc lộ trong bản mô tả này rất có ích trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm sinh vật ký sinh gây bệnh sốt rét ở đối tượng và/hoặc để ngăn ngừa, điều trị và/hoặc làm giảm biến chứng và/hoặc triệu chứng liên quan đến

và có thể sau đó được sử dụng trong thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh này. Bệnh sốt rét có thể được gây ra bởi Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovale, hoặc P. malariae.

Theo một phương án, hợp chất được dùng sau khi đối tượng phơi nhiễm với ký sinh trùng sốt rét. Theo một phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này được dùng trước khi đối tượng đi đến nước có dịch sốt rét.

Hợp chất hoặc dược phẩm nêu trên có thể cũng được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu có lợi được chọn từ nhóm bao gồm quinolin giống chất chống sốt rét (ví dụ, quinin, cloquin, amodiaquin, mefloquin, primaquin, tafenoquin); chất chống sốt rét peroxit (ví dụ, artemisinin, artemete, artesunat); chất chống sốt rét pyrimethamin-sulfadoxin (ví dụ, Fansidar); hydroxynaphtoquinon (ví dụ, atovaquon); chất chống sốt rét loại acrolin (ví dụ, pyronaridin); và chất chống động vật nguyên sinh như etylstibamin, hydroxytilbamidin, pentamidin, stilbamidin, quinapyramin, puromyxin, propamidin, nifurtimox, melarsoprol, nimorazol, nifuroxim, aminitrozol và tương tự.

Theo một phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng kết hợp với một thuốc bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm cloquin, artemesin, qinghaosu, 8-aminoquinolin, amodiaquin, arteete, artemete, artemisinin, artesunate, axit artesunic, axit artelinic, atovoquon, azithromyxin, biguanide, cloquin phosphat, chlorproguanil, xycloguanil, dapsone, desbutyl halofantrine, desipramin, doxyxyclin, dihydrofolat chất ức chế reductaza, dipyridamol, halofantrin, haloperidol, hydroxycloquin sulfat, imipramin, mefloquin, penfluridol, chất ức chế phospholipit, primaquin, proguanil, pyrimethamin, pyronaridin, quinin, quinidin, quinacrineartemisinin, sulfonamit, sulfon, sulfadoxin, sulfalen, tafenoquin, tetraxyclin, tetrandin, triazin, muối hoặc hỗn hợp các chất này.

Bệnh ung thư

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm bước cho đối tượng dùng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng

trong việc điều trị bệnh ung thư bao gồm ung thư vú, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư phổi (bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ và bệnh ung thư phế quản và phế nang) và bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư ống mật, xương, bàng quang, đầu và cổ, thận, gan, mô dạ dày ruột, thực quản, buồng trứng, màng trong dạ con, tuyến tụy, da, tinh hoàn, tuyến giáp, tử cung, cổ tử cung và âm hộ, và bệnh bạch cầu (bao gồm ALL và CML), đa u tủy và bệnh ung thư hạch bạch huyết.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó, như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong việc điều trị lung bệnh ung thư, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, khối u hắc tố, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư mô liên kết, bệnh ung thư đầu và cổ, khối u hệ thần kinh trung ương và di căn, và cũng để điều trị bệnh u nguyên bào đệm.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong lâm sàng hoặc làm chất duy nhất hoặc kết hợp với các chất thích hợp về mặt lâm sàng khác. Hợp chất này cũng có thể ngăn ngừa các cơ chế chống bệnh ung thư tiềm ẩn mà có thể xảy ra do đột biến trong bộ gen.

Việc điều trị chống bệnh ung thư được xác định trong bản mô tả này có thể được áp dụng làm liệu pháp duy nhất hoặc có thể bao gồm, ngoài hợp chất theo sáng chế, việc phẫu thuật hoặc xạ trị hoặc hóa trị thông thường. Hóa trị bao gồm một hoặc nhiều các loại chất chống khối u sau đây:

(i) thuốc chống tăng sinh/tăng sản ung thư và tổ hợp của chúng, như được sử dụng trong u bướu học, như chất tạo alkyl (ví dụ cis-platin, cacboplatin, xyclophosphamit, nitơ mù tạt, melphalan, chlorambucil, busulfan và nguồn nitơ); chất chống chuyển hóa (ví dụ chất chống folat như flopyrimidin như 5-flouraxil và gemcitabin, tegafur, raltitrexed, methotrexat, cytosin arabinosit và hydroxyure); kháng sinh chống khối u (ví dụ anthraxyclin như adriamyxin, bleomyxin, doxorubixin, daunomyxin, epirubixin, idarubixin, mitomyxin-C, dactinomyxin và mithramyxin); chất chống phân bào (ví dụ vinca alkaloit như vincristin, vinblastin, vindesin và vinorelbin và taxoit như taxol và taxotere); và chất ức chế topoisomeraza (ví dụ epipodophyllotoxin

như etoposit và teniposit, amsacrin, topotecan và camptothexin); và chất ức chế proteosom (ví dụ bortezomib [Velcade®]); và chất anegrilit[Agrylin®]; và chất alpha-interferon;

(ii) chất kìm tế bào như chất kháng estrogen (ví dụ tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen và iodoxyfen), chất điều hòa xuống của thụ thể oestrogen (ví dụ fulvestrant), chất kháng androgen (ví dụ bicalutamit, flutamit, nilutamit và cyproteron axetat), chất đối kháng LHRH hoặc chất chủ vận LHRH (ví dụ goserelin, leuprorelin và buserelin), progestogen (ví dụ megestrol axetat), chất ức chế aromataza (ví dụ như anastrozol, letrozol, vorazol và exemestan) và chất ức chế của 5α-reductaza như finasterit;

(iii) chất ức chế sự xâm nhập tế bào ung thư (ví dụ chất ức chế metalloproteinaza như marimastat và chất ức chế chức năng của thụ thể hoạt hóa plasminogen urokinaza);

(iv) chất ức chế chức năng của yếu tố tăng trưởng, ví dụ các chất ức chế này bao gồm kháng thể yếu tố tăng trưởng, kháng thể thụ thể yếu tố tăng trưởng (ví dụ kháng thể kháng erbb2 trastuzumab [Herceptin™] và kháng thể kháng erbbl cetuximab), chất ức chế farnesyl transferaza, chất ức chế tyrosin kinaza và chất ức chế serin/threonin kinaza, ví dụ chất ức chế của họ yếu tố tăng trưởng biểu bì (ví dụ chất ức chế tyrosin kinaza họ EGFR như: N-(3-clo-4-flophenyl)-7-metoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amin (gefitinib), N-(3-etynylphenyl)-6,7-bis(2-metoxyethoxy)quinazolin-4-amin (erlotinib), và 6-acrylamido-N-(3-clo-4-flophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amin (CI 1033), ví dụ chất ức chế của họ yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu và ví dụ chất ức chế của họ yếu tố tăng trưởng của tế bào gan, ví dụ chất ức chế hoặc phosphotidylinositol 3-kinaza (PI3K) và ví dụ chất ức chế của protein được hoạt hóa bởi sự phân bào kinaza (MEK1/2) và ví dụ chất ức chế của protein kinaza B (PKB/Akt), ví dụ chất ức chế của họ tyrosin kinaza Src và/hoặc họ tyrosin kinaza Abelson (Abl) như dasatinib (BMS-354825) và imatinib mesylat (Gleevec™); và chất bất kỳ mà biến đổi tín hiệu STAT;

(v) chất chống hình thành mạch máu như chất ức chế ảnh hưởng của yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu, (ví dụ kháng thể kháng yếu tố tăng trưởng của tế bào nội mạc mạch máu bevacizumab [Avastin™]) và hợp chất mà hoạt động với cơ chế khác (ví dụ linomit, chất ức chế chức năng integrin ocvβ3 và angiostatin);

(vi) chất gây thương tổn mạch máu như Combretastatin A4;

(vii) liệu pháp đối nghĩa, ví dụ các liệu pháp mà hướng đích như được liệt kê ở trên, như đối nghĩa kháng ras;

(viii) liệu pháp gen, bao gồm ví dụ cách thay thế gen bất thường như gen bất thường p53 hoặc gen bất thường BRCA1 hoặc BRCA2, GDEPT (liệu pháp tiền thuốc enzym hướng đích gen) như cách sử dụng cytosin deaminaza, thymidin kinaza hoặc enzym nitroreductaza vi khuẩn và cách tăng dung nạp hóa trị hoặc xạ trị như liệu pháp gen đa kháng thuốc; và

(ix) liệu pháp miễn dịch, bao gồm ví dụ các cách ex-vivo và in-vivo để tăng khả năng sinh miễn dịch ở tế bào khối u của bệnh nhân, như chuyển nạp với cytokin như interleukin 2, interleukin 4 hoặc yếu tố kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt-đại thực bào, cách làm giảm sự suy yếu của tế bào T, cách sử dụng tế bòa miễn dịch như tế bào tua được chuyển nạp cytokin, cách sử dụng dòng tế bào khối u được chuyển nạp cytokin và cách sử dụng kháng thể kháng idiotypic, và các sử dụng thuốc điều biến miễn dịch thalidomit và lenalidomit [Revlimid®].

Việc điều trị kết hợp này có thể được thực hiện bằng cách dùng liều các thành phần riêng lẻ của việc điều trị đồng thời, liên tục hoặc tách biệt. Sản phẩm kết hợp này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, trong khoảng liều được mô tả ở trên và chất dược dụng khác nằm trong khoảng liều được chấp nhận của nó.

Dược phẩm

Dược phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể ở dạng muối dược dụng, như được mô tả chung dưới đây. Một số ví dụ được ưu tiên, không giới hạn về axit hữu cơ và/hoặc axit vô cơ dược dụng thích hợp là axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit axetic và axit xitric, cũng như các axit dược dụng khác đã biết (các axit tham khảo được nêu trong các tài liệu tham khảo được đề cập dưới đây).

Khi các hợp chất theo sáng chế có chứa nhóm axit cũng như nhóm bazơ, thì các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tạo thành muối bên trong và các hợp chất này nằm trong phạm vi của sáng chế. Khi hợp chất theo sáng chế có chứa nguyên tử khác loại cho hydro (ví dụ, NH), thì sáng chế cũng đề cập đến các muối và/hoặc đồng phân được tạo ra bằng cách chuyển nguyên tử hydro thành nhóm hoặc nguyên tử bazơ trong phân tử.

Muối dược dụng của hợp chất bao gồm muối cộng axit và muối bazơ của nó. Muối cộng axit thích hợp được tạo thành từ axit giúp tạo ra muối không độc. Ví dụ bao

gồm muối axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicarbonat/carbonat, bisulphat/sulphat, borat, camsylat, xitrat, cyclamat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromit/bromit, hydroiodide/iodide, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulphat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, pyroglutamat, saccarat, stearat, sucxinat, tannat, tartrat, tosylat, trifloaxetat và xinofoat. Muối bazơ thích hợp được tạo ra từ bazơ giúp tạo ra muối không độc. Ví dụ bao gồm muối nhôm, arginin, benzathin, canxi, colin, dietylamin, diolamin, glyxin, lysin, magie, meglumin, olamin, kali, natri, tromethamin và kẽm. Muối nửa axit và bazơ có thể cũng được tạo ra, ví dụ, muối hemisulphat và hemicanxi. Để đánh giá về các muối thích hợp, xem Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002), được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng ở dạng tiền thuốc. Tiền thuốc bao gồm chất mang dược liên kết cộng hóa trị giúp giải phóng thuốc mẹ hoạt hóa khi được dùng cho đối tượng động vật có vú. Tiền thuốc có thể được điều chế bằng cách biến đổi nhóm chức có mặt trong hợp chất theo cách mà biến đổi được phân cắt, trong thao tác thông thường hoặc in vivo, so với hợp chất mẹ. Tiền thuốc bao gồm, ví dụ, hợp chất trong đó nhóm hydroxyl được liên kết với nhóm bất kỳ mà, khi được dùng cho đối tượng động vật có vú, phân cắt để tạo thành nhóm hydroxyl tự do. Ví dụ về tiền thuốc bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dẫn xuất axetat, format và benzoat của nhóm chức alcohol trong hợp chất. Phương pháp tạo cấu trúc hợp chất dưới dạng tiền thuốc đã được biết đến, ví dụ, trong Testa và Mayer, Hydrolysis in Drug và Prodrug Metabolism, Wiley (2006). Dạng tiền thuốc thông thường tạo ra chất chuyển hóa hoạt hóa bằng cách biến đổi tiền thuốc bằng enzym thủy phân, thủy phân amit, lactam, peptit, este axit carboxylic, epoxit hoặc phân cắt este của axit vô cơ. Tiền thuốc este đã cho thấy rằng nó dễ dàng bị phân giải trong cơ thể để giải phóng alcohol tương đương. Xem, ví dụ, Imai, Drug Metab Pharmacokinet. (2006) 21(3):173-85, tên tài liệu "Human carboxylesterase isozymes: catalytic properties and rational drug design."

Dược phẩm để sử dụng theo sáng chế thường chứa lượng có hiệu quả của hợp chất và chất mang dược dụng thích hợp. Việc điều chế có thể được thực hiện theo các cách đã biết, mà luôn luôn bao gồm bước trộn ít nhất một hợp chất theo sáng chế với

một hoặc nhiều chất mang dược dụng, và, nếu muốn, kết hợp với hợp chất có dược tính khác, nếu cần dưới điều kiện vô trùng. Tham khảo patent Hoa Kỳ số 6,372,778, patent Hoa Kỳ số 6,369,086, patent Hoa Kỳ số 6,369,087 và patent Hoa Kỳ số 6,372,733 và các tài liệu tham khảo khác được đề cập ở trên, cũng như sách hướng dẫn chuẩn, như bản mới nhất của cuốn Remington's Pharmaceutical Sciences.

Nhìn chung, đối với việc sử dụng trong dược phẩm, hợp chất có thể được bào chế dưới dạng bào chế dược phẩm bao gồm ít nhất một hợp chất và ít nhất một chất mang, chất pha loãng và tá dược dược dụng, và tùy ý một hoặc nhiều hợp chất dược tính khác.

Chế phẩm bào chế theo sáng chế tốt hơn là ở dạng liều đơn vị, và có thể được đóng gói thích hợp, ví dụ trong hộp, túi phồng, ống, chai, bao, ống thuốc tiêm hoặc ở dạng liều đơn bất kỳ thích hợp khác hoặc hộp chứa hoặc vật chứa đa liều (mà có thể được đánh dấu thích hợp); tùy ý với một hoặc nhiều tờ rơi chứa thông tin về sản phẩm và/hoặc hướng dẫn sử dụng. Nhìn chung, liều đơn vị này sẽ chứa khoảng từ 1 đến 1000 mg, và thông thường từ 5 đến 500 mg, ít nhất một hợp chất theo sáng chế, ví dụ, khoảng 10, 25, 50, 100, 200, 300 hoặc 400 mg trên liều đơn vị.

Hợp chất có thể được dùng theo nhiều đường bao gồm đường miệng, mắt, trực tràng, qua da, dưới da, dưới lưỡi, tiêm tĩnh mạch, tiêm trong cơ hoặc đường mũi, chủ yếu phụ thuộc dạng bào chế cụ thể được sử dụng. Hợp chất sẽ thường được dùng với "lượng có hiệu quả", có nghĩa là lượng bất kỳ của hợp chất mà, khi dùng thích hợp, đủ để đạt được hiệu quả trị liệu hoặc phòng ngừa mong muốn ở đối tượng dùng hợp chất này. Thông thường, phụ thuộc vào tình trạng cần ngăn ngừa hoặc điều trị và đường dùng, lượng có hiệu quả sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1000 mg trên kilogam thể trọng của bệnh nhân mỗi ngày, cách ngày, hai lần một tuần, hàng tuần, thường nhiều hơn khoảng từ 0,1 đến 500 mg, như khoảng từ 1 đến 250 mg, ví dụ khoảng 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 hoặc 250 mg, trên kilogram thể trọng của bệnh nhân trên ngày, cách ngày, hai lần một tuần hoặc hàng tuần, mà có thể được dùng dưới dạng liều duy nhất hàng ngày, cách ngày, hai lần một tuần, hàng tuần, hoặc chia thành một hoặc nhiều liều hàng ngày, cách ngày, hai lần một tuần hoặc hàng tuần. (Các) lượng cần dùng, đường dùng và phác đồ điều trị khác có thể được xác định bởi bác sĩ điều trị, phụ thuộc vào các yếu tố như tuổi, giới tính và tình trạng chung của bệnh nhân và bản chất và độ nghiêm trọng của bệnh/triệu chứng cần điều trị. Tham khảo bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,372,778, bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,369,086, bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,369,087 và bằng sáng

chế Hoa Kỳ số 6,372,733 và các tài liệu tham khảo khác được đề cập ở trên, cũng như sách hướng dẫn chuẩn, như bản mới nhất của cuốn Remington's Pharmaceutical Sciences.

Đối với dạng dùng đường uống, hợp chất có thể được trộn với các chất bổ trợ thích hợp, chẳng hạn như tá dược, chất ổn định hoặc chất pha loãng trơ, và đưa vào bằng các phương pháp thông thường thông qua các dạng dùng thích hợp, chẳng hạn như viên nén, viên nén được phủ, viên nang cứng, dung dịch hệ nước, dung dịch có cồn hoặc dầu. Ví dụ về chất mang trơ thích hợp là gôm arabic, magie oxit, magie carbonat, natri phosphat, lactoza, glucoza, hoặc tinh bột, cụ thể, tinh bột ngô. Trong trường hợp này, việc bào chế có thể được thực hiện cả ở dạng khô và hạt ẩm. Tá dược hoặc dung môi thích hợp cho dầu là dầu thực vật hoặc động vật, chẳng hạn như dầu hướng dương hoặc dầu gan cá tuyết. Dung môi thích hợp cho dung dịch hệ nước hoặc cồn là nước, etanol, dung dịch đường, hoặc hỗn hợp của chúng. Polyetylen glycol và polypropylen glycol cũng hữu dụng khi dùng làm chất bổ trợ khác cho dạng dùng khác. Ở dạng viên nén giải phóng ngay lập tức, dược phẩm này có thể chứa xenluloza vi tinh thể, dicanxi phosphat, tinh bột, magie stearat và lactoza và/hoặc các tá dược khác, chất kết dính, chất kéo dài, chất phân hủy, chất pha loãng và chất làm trơn đã biết trong lĩnh vực này.

Khi được dùng bằng sol khí hoặc hít qua đường mũi, dược phẩm có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm, và có thể được bào chế dưới dạng dung dịch muối sinh lý, dùng benzyl alcohol hoặc chất bảo quản thích hợp khác, chất hoạt hóa hấp thụ để tăng cường độ sinh khả dụng, flocacbos, và/hoặc chất làm tan hoặc phân tán khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Dạng bào chế dược phẩm thích hợp để dùng ở dạng sol khí hoặc phun là, ví dụ, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương của hợp chất theo sáng chế hoặc muối sinh lý của nó trong dung môi dược dụng, như etanol hoặc nước, hoặc hỗn hợp các dung môi này. Nếu muốn, dạng bào chế có thể còn chứa chất bổ trợ dược phẩm khác như chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa và chất ổn định cũng như chất đẩy.

Đối với tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch, các hợp chất, nếu muốn với các chất thông thường, do đó, chẳng hạn như chất hòa tan, chất nhũ hóa hoặc các chất bổ trợ khác được đưa vào dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương. Các hợp chất có thể cũng được làm đông khô và chất đông khô thu được được sử dụng, ví dụ, để sản xuất chế phẩm tiêm hoặc truyền. Các dung môi thích hợp là, ví dụ, nước, dung dịch muối sinh lý hoặc

alcohol, ví dụ etanol, propanol, glyxerol, dung dịch đường như glucoza hoặc dung dịch mannitol, hoặc hỗn hợp của các dung môi đã nêu. Dung dịch hoặc huyền phù để tiêm có thể được bào chế theo tài liệu đã biết, sử dụng chất pha loãng hoặc dung môi có thể dùng cho ruột không độc thích hợp, như mannitol, 1,3-butanediol, nước, dung dịch Ringer hoặc dung dịch natri clorua đẳng trương hoặc chất phân tán hoặc làm ướt hoặc tạo huyền phù thích hợp, như dầu cố định, thơm, vô trùng, bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp, và axit béo, bao gồm axit oleic.

Khi dùng theo đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn, dạng bào chế có thể được điều chế bằng cách trộn các hợp chất có công thức I với tá dược không gây kích ứng thích hợp, chẳng hạn như bơ ca cao, este glyxerit tổng hợp hoặc polyetylen glycol, ở nhiệt độ thường, nhưng hóa lỏng và/hoặc hòa tan trong khoang trực tràng để giải phóng thuốc.

Theo các phương án nhất định, sáng chế dự tính rằng các dược phẩm này có thể ở dạng bào chế giải phóng kéo dài. Dạng bào chế giải pháp kéo dài thông thường dùng lớp phủ ruột. Cụ thể, lớp ngăn được phủ lên thuốc dùng theo đường miệng mà kiểm soát vị trí nơi mà thuốc được hấp thụ trong hệ tiêu hóa. Lớp phủ ruột ngăn cản việc giải phóng thuốc trước khi nó đến ruột non. Lớp phủ có thể chứa polyme của polysaccarit, như maltodextrin, xanthan, scleroglucan dextran, tinh bột, alginat, pullulan, axit hyaloronic, chitin, chitosan và tương tự; polyme tự nhiên khác, như protein (albumin, gelatin v.v.), poly-L-lysin; natri poly(axit acrylic); poly(hydroxyalkylmethacrylat) (ví dụ poly(hydroxyetylmethacrylat)); cacboxypolymetylen (ví dụ Carbopol^{TM}); cacbome; polyvinylpyrrolidon; gôm, như gôm guar, gôm arabic, gôm karaya, gôm ghatti, gôm châu chấu, gôm cây me, gôm gellan, gôm tragacanth, thạch, pectin, gluten và tương tự; poly(vinyl alcohol); etylen vinyl alcohol; polyetylen glycol (PEG); và xenluloza ete, như hydroxymetylxenluloza (HMC), hydroxyetylxenluloza (HEC), hydroxypropylxenluloza (HPC), metylxenluloza (MC), etylxenluloza (EC), cacboxyetylxenluloza (CEC), etylhydroxyetylxenluloza (EHEC), cacboxymetylhydroxxenluloza (HPMC), hydroxypropyletylxenluloza (HPEC) và natri cacboxymetylxenluloza (Na-CMC); cũng như copolyme và/hoặc hỗn hợp (đơn) của polyme bất kỳ trong số các polyme nêu trên. Một số polyme trong số các polyme nêu trên có thể còn được liên kết ngang bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn.

Việc lựa chọn polyme sẽ được xác định dựa vào bản chất của thành phần/thuốc hoạt hóa mà được dùng trong dược phẩm theo sáng chế cũng như tốc độ giải phóng được mong muốn. Cụ thể, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng, ví dụ trong trường hợp của HPMC, nhìn chung khối lượng phân tử càng cao thì đem lại tốc độ giải phóng thuốc khỏi dược phẩm càng chậm. Ngoài ra, trong trường hợp của HPMC, mức độ thế khác nhau của các nhóm metoxyl nhóm và hydroxypropoxyl sẽ làm phát sinh các thay đổi về tốc độ giải phóng thuốc từ dược phẩm. Về mặt này, và như được nêu ở trên, có thể mong muốn tạo ra dược phẩm theo sáng chế ở dạng lớp phủ trong đó chất mang polyme được tạo ra bằng cách trộn hai hoặc nhiều polyme có, ví dụ, khối lượng phân tử khác nhau để đem lại đặc tính giải phóng cần hoặc mong muốn cụ thể.

Các hạt vi cầu của olylactit, polyglycolit, và copolyme poly(lactit-co-glycolit) của chúng có thể được sử dụng để tạo ra hệ phân phối protein giải phóng kéo dài. Protein có thể được bắt trong đám hạt vi cầu poly(lactide-co-glycolit) microsphere bằng một số phương pháp, bao gồm tạo nhũ thương nước trong dầu với protein được mang bởi nước và polyme được mang bởi dung môi (phương pháp nhũ tương), tạo ra huyền phù chất rắn trong dầu với protein rắn được phân tán trong dung dịch protein trên cơ sở dung môi (phương pháp huyền phù), hoặc bằng cách hòa tan protein trong dung dịch polyme trên cơ sở dung môi. Một có thể gắn poly(etylen glycol) với protein (PEGylat hóa) để tăng thời gian bán hủy in vivo của protein trị liệu tuần hoàn và giảm sự thay đổi của phản ứng miễn dịch.

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

Nên hiểu rằng nucleosit theo sáng chế có một số tâm không đối xứng và có thể tồn tại và được phân lập ở dạng hoạt động quang học và raxemic. Một số hợp chất có thể có hiện tượng đa hình. Cần phải hiểu rằng sáng chế bao gồm bất kỳ dạng raxemic, hoạt động quang học, đồng phân không đối quang, đa hình hoặc đồng phân lập thể, hoặc hỗn hợp của chúng, của hợp chất theo sáng chế, có các đặc tính hữu ích được mô tả trong bản mô tả này. Từ các tài liệu trước đây, đã biết rõ cách để tạo ra các dạng hoạt động quang học (ví dụ, bằng cách phân giải dạng raxemic bằng kỹ thuật tái kết tinh,

bằng cách tổng hợp từ vật liệu bắt đầu hoạt động quang học, bằng cách tổng hợp không đối xứng, hoặc bằng cách phân tách ghi sắc sử dụng pha cố định không đối xứng.

Cacbon của nucleosit là không đối xứng, nhóm thế không hydro của nó (bazơ và nhóm CHOR, tương ứng) có thể là cis (trên cùng một vị trí) hoặc trans (trên vị trí đối diện) đối với hệ vòng đường. Do đó, bốn đồng phân quang học được thể hiện bằng các cấu hình sau (khi định hướng gốc đường trên mặt phẳng nằm ngang sao cho nguyên tử oxy ở phía sau): cis (với cả nhóm nhóm "lên", mà tương ứng với cấu hình của β-D nucleosit tồn tại trong tự nhiên), cis (với cả nhóm "xuống", là cấu hình β-L không tồn tại trong tự nhiên), trans (với nhóm thế C2' "lên" và nhóm thế C4' "xuống"), và trans (với nhóm thế C2' "xuống" và nhóm thế C4' "lên"). "D-nucleosit" là cis nucleosit ở cấu hình tự nhiên và "L-nucleosit" là cis nucleosit ở cấu hình không tồn tại trong tự nhiên.

Tương tự, hầu hết axit amin là không đối xứng (được gọi là L hoặc D, trong đó đồng phân đối quang L là cấu hình tồn tại trong tự nhiên) và có thể tồn tại dưới dạng đồng phân đối quang riêng biệt.

Ví dụ về phương pháp thu vật liệu hoạt động quang học đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật, và bao gồm ít nhất các phương pháp sau. i) phân tách vật lý tinh thể - kỹ thuật trong đó các tinh thể lớn của các đồng phân đối quang riêng lẻ được tách thủ công. Kỹ thuật này có thể được sử dụng nếu tồn tại các tinh thể của các đồng phân đối quang riêng biệt, tức là vật liệu là khối kết tụ và bằng mắt thường có thể thấy sự khác biệt của các tinh thể; ii) kết tinh đồng thời - kỹ thuật trong đó các chất đối quang riêng lẻ được kết tinh riêng biệt từ dung dịch của chất raxemat, chỉ có thể thực hiện được nếu chất này là khối kết tụ ở trạng thái rắn; iii) phân giải bằng enzym - kỹ thuật theo đó tách một phần hoặc hoàn toàn raxemat theo tốc độ phản ứng khác nhau giữa các chất đối quang với enzym; iv) tổng hợp không đối xứng bằng enzym - kỹ thuật tổng hợp theo đó ít nhất một bước của quá trình tổng hợp sử dụng phản ứng enzym để thu được tiền chất tổng hợp tinh khiết đối quang hoặc được làm giàu của đồng phân đối quang mong muốn; v) tổng hợp không đối xứng hóa học - kỹ thuật tổng hợp theo đó chất đồng phân đối quang mong muốn được tổng hợp từ tiền chất đối xứng trong các điều kiện tạo ra sự không đối xứng (tức là bất đối xứng) trong sản phẩm, có thể đạt được bằng cách sử dụng chất xúc tác bất đối xứng hoặc chất bổ trợ không đối xứng; vi) phân tách chất đồng phân không đối quang - kỹ thuật trong đó hợp chất raxemic được phản ứng với thuốc thử tinh khiết đối quang (chất bổ trợ không đối quang) để chuyển các đồng phân đối quang riêng

lẻ thành đồng phân không đối quang. Đồng phân không đối quang thu được sau đó được phân tách bằng sắc ký hoặc kết tinh theo sự khác biệt về cấu trúc rõ ràng hơn và chất bổ trợ không đối xứng sau đó được loại bỏ để thu được đồng phân đối quang mong muốn; vii) biến đổi không đối xứng bậc một và bậc hai - kỹ thuật theo đó các chất đồng phân không đối xứng từ cân bằng raxemat để tạo ra ưu thế trong dung dịch của đồng phân không đối xứng từ đồng phân đối quang mong muốn hoặc trong đó sự kết tinh ưu tiên của chất đồng phân không đối quang từ chất đồng phân đối quang mong muốn xáo trộn cân bằng để cuối cùng, về nguyên tắc, tất cả các vật liệu được chuyển thành đồng phân không đối quang tinh thể từ đồng phân đối quang mong muốn. Đồng phân đối quang mong muốn sau đó được giải phóng khỏi đồng phân không đối quang; viii) phân giải động học - kỹ thuật này đề cập đến việc đạt được sự phân giải một phần hoặc hoàn toàn của raxemat (hoặc phân giải thêm hợp chất đã được phân giải một phần) nhờ tốc độ phản ứng không bằng nhau của các đồng phân đối quang với chất xúc tác hoặc chất xúc tác bất đối xứng, không phải raxemic trong điều kiện động học; ix) tổng hợp đặc hiệu đồng phân đối quang từ tiền chất không raxemic - kỹ thuật tổng hợp theo đó đồng phân đối quang mong muốn thu được từ các vật liệu ban đầu không đối xứng và ở đó tính toàn vẹn về mặt hóa học lập thể không hoặc chỉ bị tổn hại nhỏ trong quá trình tổng hợp; x) sắc ký lỏng không đối xứng - kỹ thuật trong đó đồng phân đối quang của một raxemat được tách ra trong pha động lỏng nhờ các tương tác khác nhau của chúng với pha tĩnh. Pha tĩnh có thể được tạo ra bởi vật liệu không đối xứng hoặc pha động có thể bao gồm thêm vật liệu không đối xứng để tạo ra các tương tác khác nhau; xi) sắc ký khí không đối xứng - kỹ thuật trong đó raxemat bị bay hơi và đồng phân đối quang được phân tách nhờ các tương tác khác nhau của chúng trong pha động khí với cột chứa pha chất hấp thị không đối xứng không raxemic cố định; xii) chiết xuất bằng dung môi không đối xứng - kỹ thuật theo đó đồng phân đối quang được tách ra bằng cách hòa tan ưu tiên một chất đồng phân đối quang vào dung môi không đối xứng cụ thể; xiii) vận chuyển qua các màng không đối xứng - kỹ thuật theo đó raxemat được cho tiếp xúc với lớp ngăn màng mỏng. Lớp ngăn thường ngăn cách hai chất lỏng trộn lẫn, một chất lỏng có chứa raxemat, và lực dẫn động như nồng độ hoặc chênh lệch áp suất gây ra sự vận chuyển ưu tiên qua lớp ngăn màng. Sự phân tách xảy ra do bản chất không đối xứng không raxemic của màng mà cho phép chỉ một đồng phân đối quang của raxemat đi qua. Sắc ký không

đối xứng, bao gồm cả sắc ký mô phỏng chuyển động, được sử dụng trong một phương án. Nhiều loại pha tĩnh không đối xứng có sẵn trên thị trường.

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

Ngoài ra, một số nucleosit được mô tả ở đây, có thể tồn tại ở dạng tautome, chẳng hạn như tautome keto-enol. Tautome riêng lẻ cũng như hỗn hợp của nó được dự định bao gồm trong các hợp chất theo sáng chế.

Liệu pháp trị liệu kết hợp

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng kết hợp với các hợp chất hoạt tính khác. Các hợp chất này bao gồm nhưng không giới hạn ở thuốc giảm đau, thuốc chống viêm, thuốc hạ sốt, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống động kinh, thuốc kháng histamin, thuốc chống đau nửa đầu, chất đối kháng tại thụ thể muscarinic, thuốc chống lo âu, thuốc an thần, thuốc ngủ, thuốc chống loạn thần, thuốc giãn phế quản, thuốc chống hen suyễn, thuốc tim mạch, corticosteroit, thuốc dopamin, chất điện giải, thuốc dạ dày ruột, thuốc giãn cơ, chất dinh dưỡng, vitamin, thuốc chống phó giao cảm, thuốc kích thích, thuốc biếng ăn, thuốc chống chứng ngủ rũ và thuốc kháng virut. Theo phương án cụ thể, chất kháng virut là hợp chất kháng virut không hướng đích CNS. "Dùng kết hợp", như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là hợp chất có thể được dùng ở dạng liều giống nhay hoặc ở dạng liều riêng biệt với một hoặc nhiều chất hoạt hóa khác. (Các) chất hoạt hóa bổ sung có thể được bào chế để giải phóng ngay lập tức, giải phóng có kiểm soát, hoặc kết hợp cách cách giải phóng này.

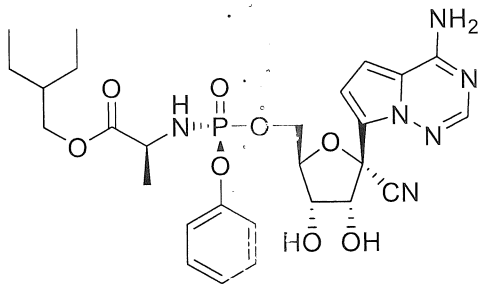
Ví dụ cụ thể về hợp chất mà có thể được dùng kết hợp với các hợp chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở, acceclofenac, axetaminophen, adomexetin, almotriptan, alprazolam, amantadin, amcinonit, aminoxyclopropan, amitriptylin, amolodipin, amoxapin, amphetamin, aripiprazole, aspirin, atomoxetin, azasetron, azatadin, beclomethason, benactyzin, benoxaprofen, bermoprofen, betamethason, bicifadin, bromocriptin, budesonit, buprenorphin, bupropion, buspiron, butorphanol, butriptylin, caffein, carbamazepin, carbidopa, carisoprodol, celecoxib, chlordiazepoxit, chlorpromazin, cholin salixylat, citalopram, clomipramin, clonazepam, clonidin, clonitazen, clorazepat, clotiazepam, cloxazolam, clozapin, codein, corticosteron, cortison, xyclobenzaprin, cyproheptadin, demexiptilin, desipramin, desomorphin, dexamethason, dexanabinol, dextroamphetamin sulfat, dextromoramit,

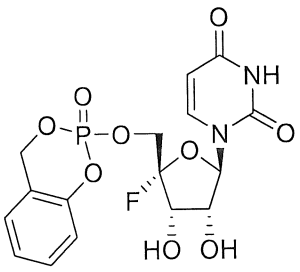
dextropropoxyphen, dezocin, diazepam, dibenzepin, diclofenac sodium, diflunisal, dihydrocodein, dihydroergotamin, dihydromorphin, dimetacrin, divalproxex, dizatriptan, dolasetron, donpezil, dothiepin, doxepin, duloxetin, ergotamin, escitalopram, estazolam, ethosuximit, etodolac, femoxetin, fenamat, fenoprofen, fentanyl, fludiazepam, fluoxetin, fluphenazin, flurazepam, flurbiprofen, flutazolam, fluvoxamin, frovatriptan, gabapentin, galantamin, gepiron, ginko bilboa, granisetron, haloperidol, huperzin A, hydrocodon, hydrocortison, hydromorphon, hydroxyzin, ibuprofen, imipramin, indiplon, indomethaxin, indoprofen, iprindol, ipsapiron, ketaserin, ketoprofen, ketorolac, lesopitron, levodopa, lipaza, lofepramin, lorazepam, loxapin, maprotilin, mazindol, axit mefenamic, melatonin, melitracen, memantin, meperidin, meprobamat, mesalamin, metapramin, metaxalon, methadon, methadon, methamphetamin, methocarbamol, metyldopa, metylphenidat, metylsalicylat, methysergid(e), metoclopramit, mianserin, mifepriston, milnacipran, minaprin, mirtazapin, moclobemit, modafinil (kháng narcoleptic), molindon, morphin, morphin hydrochlorit, nabumeton, nadolol, naproxen, naratriptan, nefazodon, neurontin, nomifensin, nortriptylin, olanzapin, olsalazin, ondansetron, opipramol, orphenadrin, oxaflozane, oxaprazin, oxazepam, oxitriptan, oxycodon, oxymorphon, pancrelipaza, parecoxib, paroxetin, pemolin, pentazocin, pepsin, perphenazin, phenacetin, phendimetrazin, phenmetrazin, phenylbutazon, phenytoin, phosphatidylserin, pimozit, pirlindol, piroxicam, pizotifen, pizotylin, pramipexol, prednisolon, prednison, pregabalin, propanolol, propizepin, propoxyphen, protriptylin, quazepam, quinupramin, reboxitin, reserpin, risperidon, ritanserin, rivastigmin, rizatriptan, rofecoxib, ropinirol, rotigotin, salsalat, sertralin, sibutramin, sildenafil, sulfasalazin, sulindac, sumatriptan, tacrin, temazepam, tetrabenozin, thiazit, thioridazin, thiothixen, tiaprit, tiasipiron, tizanidin, tofenacin, tolmetin, toloxaton, topiramat, tramadol, trazodon, triazolam, trifluoperazin, trimethobenzamit, trimipramin, tropisetron, valdecoxib, valproic acid, venlafaxin, viloxazin, vitamin E, zimeldin, ziprasidon, zolmitriptan, zolpitm, zopiclon và muối đồng phân và tổ hợp các chất này.

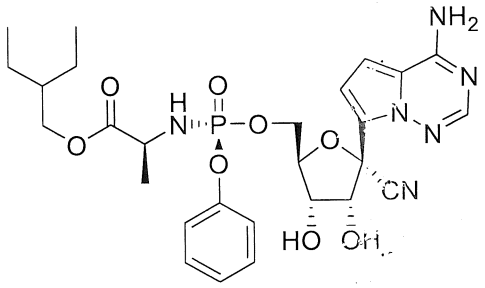
Theo các phương án nhất định, các hợp chất ví dụ và dược phẩm có thể được dùng kết hợp với (các) chất kháng virut khác như abacavir, axyclovir, axyclovir, adefovir, amantadin, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, BCX4430, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir,

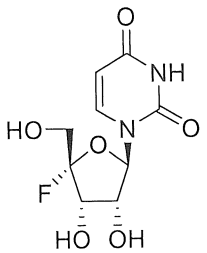
delavirdin, didanosin, docosanol, edoxudin, efavirenz, emtricitabin, enfuvirtit, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfont, ganciclovir, GS-5734, ibacitabin, imunovir, idoxuridin, imiquimod, indinavir, inosin, interferon typ III, interferon typ II, interferon typ I, lamivudin, ledipasvir, lopinavir, lovirit, maraviroc, moroxydin, methisazon, nelfinavir, nevirapin, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconaril, podophyllotoxin, raltegravir, ribavirin, rimantadin, ritonavir, pyramidin, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, stavudin, telaprevir, telbivudin, tenofovir, tenofovir disoproxil, Tenofovir Exalitx, tipranavir, trifluridin, trizivir, tromantadin, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabin, viramidin zalcitabin, zanamivir, hoặc zidovudin và hỗn hợp các chất này.

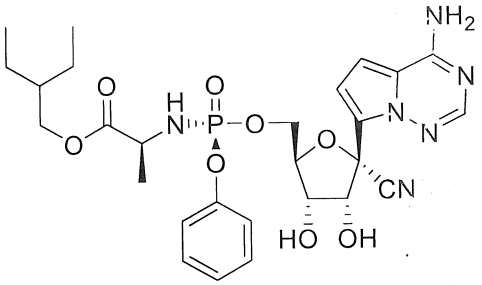
Theo các phương án minh họa, hợp chất ví dụ và dược phẩm có thể được dùng kết hợp với



Theo các phương án minh họa,  có thể được dùng kết hợp với



Theo các phương án minh họa,  có thể được dùng kết hợp với



Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Điều chế thể liên hợp

Tiền thuốc mono và diphosphat được điều chế nhờ một vài nhóm. Xem Jessen et al., Bioreversible Protection of Nucleoside Diphosphates, Angewandte Chemie-InteARNtional Edition English 2008, 47 (45), 8719-8722, được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu. Để ngăn ngừa đứt gãy liên kết anhydrit P-O-P, người ta sử dụng nhóm bên phân mảnh nhanh chóng (ví dụ bis- (4-acyloxybenzyl) -nucleosit diphosphat (BAB-NDP) được deaxyl hóa bởi một esteaza nội sinh) để tạo ra điện tích âm trên phosphat thứ hai. Cũng xemRoutledge et al., Synthesis, Bioactivation and Anti-HIV Activity of 4-Acyloxybenzyl-bis(nucleosid-5'-yl) Phosphates, Nucleosides & Nucleotides 1995, 14 (7), 1545-1558 and Meier et al., Comparative study of bis(benzyl)phosphate triesters of 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine (d4T) and xycloSal-d4TMP -hydrolysis, mechanistic insights and anti-HIV activity, Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2002, 13,101-114, cả hai đều được kết hợp vào đây bằng cách tham khảo. Khi điều này xảy ra, liên kết anhydrit P-O-P ít bị cắt đứt hơn và nhóm bảo vệ còn lại sau đó có thể thực hiện việc tháo gỡ cuối cùng của nó để tạo ra nucleosit diphosphat.

Phương pháp khác để điều chế tiền thuốc diphosphat và monothiodiphosphat đã được thể hiện trong Fig. 5. Điều kiện bắt cặp tiêu chuẩn được sử dụng để điều chế tiền thuốc sphingolipit-nucleosit monophosphat. Tiền thuốc diphosphat tương ứng có thể được điều chế theo quy trình được trình bày trong Fig. 5 và như được đề xuất trong

Smith et al., Substituted Nucleotide Analogs. U.S. Patent Application 2012/0071434; Skowronska et al., Reaction of Oxophosphorane-Sulfenyl and Oxophosphorane-Selenenyl Chlorides with Dialkyl Trimethylsilyl
Phosphites - Novel Synthesis of Compounds Containing a Sulfur or Selenium Bridge Between 2
Phosphoryl Centers, Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1 1988, 8, 2197-2201; Dembinski et al., An Expedient Synthesis of Symmetrical Tetra-Alkyl Mono-thiopyrophosphates, Tetrahedron Letters 1994, 35 (34), 6331-6334; Skowronska et al., Novel Synthesis of Symmetrical Tetra-Alkyl Monothiophosphates, Tetrahedron Letters 1987, 28 (36), 4209-4210; and Chojnowski et al., Methods of Synthesis of O,O-Bis TrimethylSilyl Phosphorothiolates. Synthesis-Stuttgart 1977, 10, 683-686, tất cả các tài liệu này đều được kết hợp vào đây bằng cách tham khảo đến toàn bộ.

Ví dụ 2

Quy trình chung để bắt cặp bazơ

Nucleobazơ đã persilylat hóa được điều chế trong bình đáy tròn được nạp nucleobazơ khô (15,5 mmol), clotrimetylsilan (12,21 mmol), và bis(trimetylsilyl)amin (222 mmol) dưới nitơ. Hỗn hợp được hồi lưu cùng với khuấy qua đêm (16 giờ) cho đến khi tất cả các chất rắn hòa tan. Hỗn hợp được để nguội xuống nhiệt độ phòng và loại bỏ các chất bay hơi bằng bay hơi quay sau đó bằng chân không cao để tạo ra nucleobazơ đã persilylat hóa. Hợp chất này được sử dụng ngay lập tức trong bước tiếp theo.

Nucleobazơ đã persilylat hóa vừa được điều chế ra (15,50 mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (50 mL) hoặc clobenzen (50 mL) dưới nitơ tại cùng với khuấy tại nhiệt độ phòng. Dung dịch của □-D-ribofuranozơ 1,2,3,5-tetraaxetat (7,75 mmol) trong 1,2-dicloetan (50 mL) hoặc clobenzen (50 mL) tất cả được thêm cùng lúc vào hỗn hợp đã khuấy.

Thêm vào hỗn hợp này từng giọt $SnCl_4$ (11,63 mmol) thông qua ống tiêm, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ cho đến khi tất cả vật liệu bắt đầu được tiêu thụ hết. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (125 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được chiết với EtOAc (2 x 200 mL) và lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa với nước muối (1 x 100 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc bằng bay hơi quay

để tạo ra 5,5g vật liệu thô. Vật liệu thô được hấp thụ trong diclometan, được cố định trên Xelit, và được đưa vào sắc ký nhanh để tạo ra sản phẩm được bảo vệ axetat mong muốn. Ribonucleosit được khử bảo vệ sử dụng điều kiện khử bảo vệ thông thường,

Ví dụ 3

Bắt cặp chung chất tương tự xytosin

Bis(trimetylsilyl)amin (8,45 mmol) và amoni sunfat (0,02 mmol) được thêm vào bình đã được nạp chất tương tự xytosin được bảo vệ N^4-benzoyl (0,793 mmol) dưới N_2. Bình này được đun nóng tại bình ngưng hồi lưu trong 2 giờ, sau đó để nguội xuống nhiệt độ phòng, loại bỏ dung môi trong chân không và tiếp tục làm khô dưới chân không cao trong 1 giờ. Cặn được hòa tan trong clobenzen khô (10 ml) và □-D- hoặc □-L-ribofuranozơ 1,2,3,5-tetraaxetat (0,53 mmol) được thêm vào. Sau đó nhỏ từng giọt $SnCl_4$ (0,27 ml, 2,3 mmol) vào. Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ, đun nóng đến 60°C qua đêm. Sau khi làm lạnh xuống 0°C, natri bicarbonat (0,85 g) được thêm vào, sau đó là EtOAc (5 mL). Khuấy trong 15 phút và sau đó thêm từ từ nước (0,5 mL) vào. Chất không tan được lọc ra và rửa với nhiều EtOAc (2,5 mL). Dịch lọc sau đó được rửa với nước một lần, nước muối một lần, được làm khô trên (Na_2SO_4) và cô đặc trong chân không. Vật liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột SiO_2.

Ví dụ 4

Điều kiện khử amin hóa chung

Đun nóng dung dịch ribonucleosit cytidin được bảo vệ gốc benzoyl (1,02 mmol) trong dung dịch AcOH 80% (30 mL) dưới hồi lưu trong 16 giờ. Dung môi sau đó được loại bỏ trong chân không và được sấy khô trong chân không cao. Chất rắn màu trắng được nghiền nhỏ với ete, được lọc ra và được rửa với nhiều ete để thu được sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 5

Bắt cặp chung chất tương tự Uraxil

Uraxin đã persilylat hóa được điều chế trong bình đáy tròn được nạp uraxin (15,5 mmol), clotrimetylsilan (12,21 mmol), và bis(trimetylsilyl)amin (222 mmol) dưới nitơ. Hỗn hợp được hồi lưu cùng với khuấy qua đêm (16 giờ) cho đến khi tất cả các chất rắn hòa tan cho đến khi thu được dung dịch trong suốt không màu. Hỗn hợp được để nguội

đến nhiệt độ phòng và loại bỏ các chất bay hơi bằng bay hơi quay sau đó bằng chân không cao để tạo ra uraxin đã persilylat hóa. Hợp chất này được sử dụng ngay lập tức trong bước tiếp theo.

Uraxin đã persilylat hóa vừa được điều chế ra (15,50 mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (50 mL) dưới khí nitơ cùng với khuấy tại nhiệt độ phòng. Dung dịch □-D-ribofuranozơ 1,2,3,5-tetraaxetat (7,75 mmol) trong 1,2-dicloetan hoặc (50 mL) tất cả được thêm cùng lúc vào hỗn hợp đã khuấy.

Thêm vào hỗn hợp này từng giọt $SnCl_4$ (11,63 mmol) thông qua ống tiêm, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ cho đến khi tất cả vật liệu bắt đầu được tiêu thụ hết. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (125 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được làm nóng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được chiết với EtOAc (2 x 200 mL) và lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa với nước muối (1 x 100 mL), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc bằng bay hơi quay để tạo ra 5,5g vật liệu thô. Vật liệu thô được hòa tan trong diclometan, được cố định trên Xelit, và được đưa đi sắc ký nhanh trên Combiflash (cột 120 g, 5 đến 50% EtOAc trong gradien hexan) để tạo ra sản phẩm.

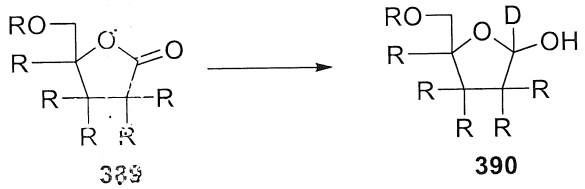
Ví dụ 6

Các điều kiện khử bảo vệ gốc axetat hoặc benzoyl chung

Chất tương tự ribonucleosit được bảo vệ benzoyl (0,25 mmol) được khuấy với amoni 7 N trong MeOH tại nhiệt độ phòng trong 15,5 giờ. Sau đó loại bỏ dung môi và vật liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột SiO2 để thu được ribonucleosit mong muốn.

Ví dụ 7

Tổng hợp chất tượng tự nucleosit được doteri hóa vị trí 1'

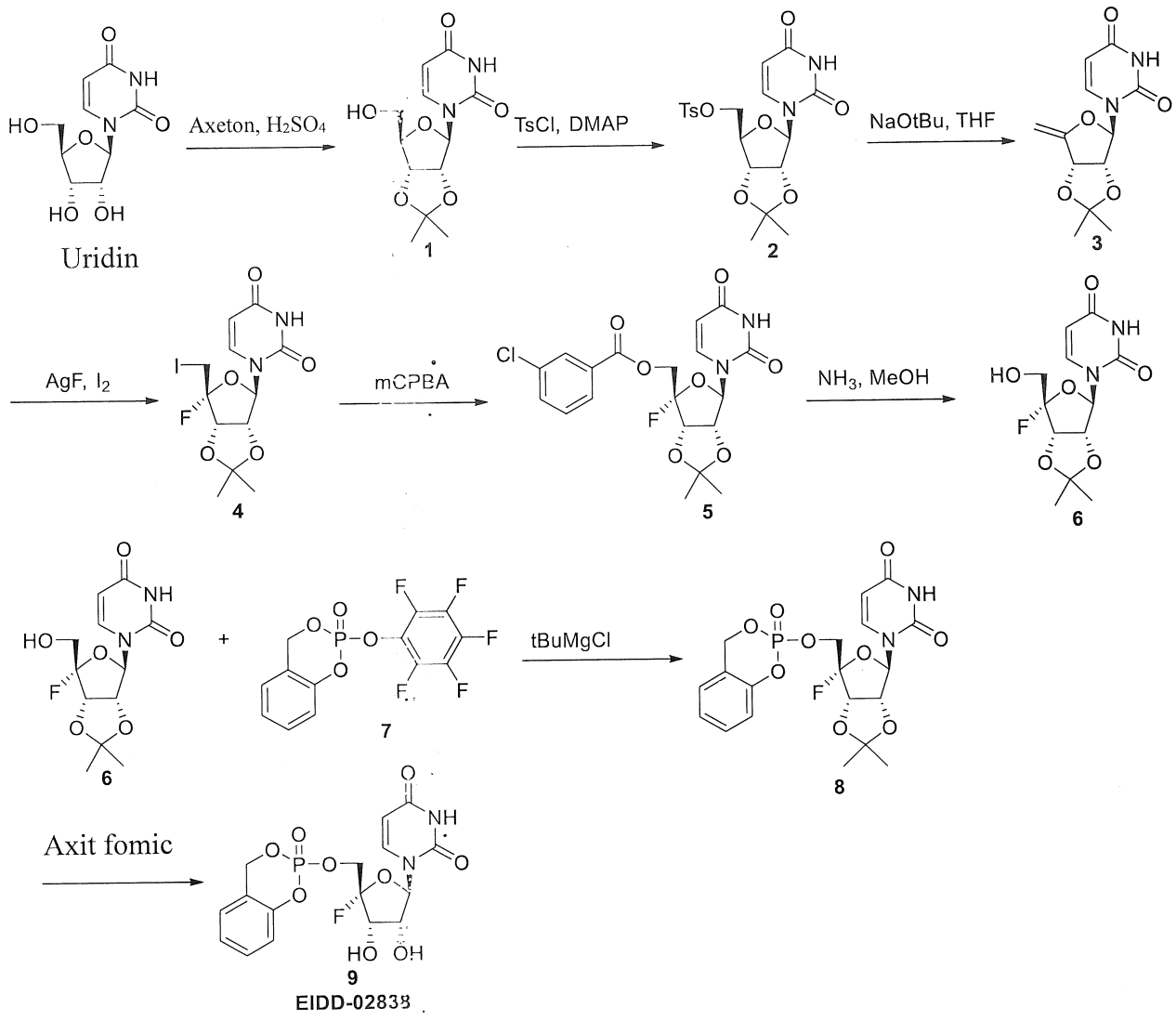


389 **390**

Lacton (0,0325 mol) được thêm vào bình khô dưới không khí chứa nhiều agon và sau đó được hòa tan trong THF khô (250 mL). Dung dịch sau đó được làm lạnh xuống -78°C và nhỏ từng giọt dung dịch DIBAL-D trong toluen (0,065 mol) vào. Phản ứng

được khuấy tại -78°C trong 3-4 giờ. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách thêm từ từ nước (3 mL). Sau đó phản ứng được cho phép khuấy trong khi làm nóng đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với hai thể tích dietyl ete và sau đó được đổ vào thể tích bằng nhau của dung dịch natri kali tartrat bão hòa. Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh sạch trên silic dioxit, rửa giải với hexan/etyl axetat. Lactol thu được sau đó được chuyển hóa thành axetat hoặc benzolyat và được đưa đi bắt cặp bazơ để tạo ra nucleobazơ mong muốn.

Ví dụ 8



Nạp uridin (36,6 g, 150 mmol) và axeton (thể tích: 700 ml) vào bình đáy tròn dung tích 1L cùng với khuấy dưới nitơ tại nhiệt độ phòng. Thể huyền phù được xử lý với axit sulfuric đặc (0,800 ml, 15,00 mmol) và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi khuấy 16 giờ, trietylamin (41,8 ml, 300 mmol) được thêm tất cả vào cùng một lúc, hỗn hợp được khuấy 30 phút, và sau đó được cô đặc bằng bay hơi quay

để thu được chất rắn dính màu trắng. Chất rắn được hòa tan trong iPrOH (~1,4 L) đang sôi và để nguội qua đêm xuống nhiệt độ phòng. Sau khi làm nguội qua đêm, các tinh thể nhỏ được tạo ra. Bình được đặt vào trong tủ lạnh trong 3 giờ và tạo ra nhiều tinh thể. Hỗn hợp được lọc chân không, và chất rắn được rửa với iPrOH (2 x 200 mL) đá lạnh và ete (2 x 200 mL) đá lạnh. Thu hồi chất rắn để tạo ra hợp chất **1** (21,75 g, 77 mmol, hiệu suất 51,0 %) dưới dạng bột rắn màu trắng.

Nạp hợp chất **1** (21,75 g, 77 mmol) và DCM (219 ml) vào bình đáy tròn và hỗn hợp được khuấy dưới nitơ. Chất rắn 4-DMAP (23,37 g, 191 mmol) được thêm vào cùng lúc, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng cho đến khi tất cả chất rắn hòa tan hết. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C, và tosyl clorua (17,50 g, 92 mmol) được thêm vào từng phần dưới dạng chất rắn trong 5 phút. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ cho đến khi tất cả các vật liệu bắt đầu được tiêu thụ hết. Hỗn hợp được chuyển đến phễu tách, và lớp hữu cơ được rửa với HCl 1 N (2 x 200 mL), dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (1 x 200 mL), và nước muối (1 x 200 mL), sau đó làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc bằng bay hơi quay để tạo ra hợp chất **2** (34,52 g, 74,8 mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Cho vào dung dịch đã khuấy hợp chất **2** (3,95 g, 9,01 mmol) trong THF (30 mL) tại 0°C dưới nitơ. Kali tert-butoxit (3,03 g, 27,0 mmol) rắn được thêm tất cả vào cùng một lúc, hỗn hợp phản ứng chuyển thành thể huyền phù màu vàng. Hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 2 giờ. Gel silic dioxit (6 g) và Xelit (14 g) được thêm vào cùng với nhiều THF, và hỗn hợp được cô đặc bằng bay hơi quay. Sắc ký nhanh trên Isco (cột 80 g, 1 đến 5% MeOH trong DCM) tạo ra hợp chất **3** (2,17 g, 8,15 mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng bột.

Nạp hợp chất **3** (2,17 g, 8,15 mmol), bạc (I) florua (5,17 g, 40,8 mmol), và DCM (thể tích: 152 ml, tỷ lệ: 14) tại 0°C vào bình đáy tròn được trang bị máy khuấy. Thêm từng giọt dung dịch của iot (4,14 g, 16,30 mmol) trong THF (thể tích: 10,87 ml, tỷ lệ: 1,000) bằng ống tiêm vào hỗn hợp được khuấy mạnh trong 40 phút. Sau khi thêm xong, hỗn hợp được khuấy thêm 15 phút tại 0°C, sau đó hỗn hợp 1:1 gồm dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa: dung dịch Na_2S2O_3 chứa nước bão hòa được thêm vào (75 ml) và toàn bộ hỗn hợp được lọc thông qua tấm Xelit, rửa với DCM (2 x 50 mL). Dịch lọc được chuyển vào phễu tách, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc bằng bay hơi quay để thu được 4 g. Sắc ký nhanh trên Isco (cột 120 g, 5 đến 25% EtOAc

trong DCM) tạo ra hợp chất 4 (2,06 g, 5,00 mmol, hiệu suất 61,3 %) dưới dạng chất rắn dạng vảy màu vàng nhạt.

Nạp hợp chất **4** (10,76 g, 26,1 mmol), tetrabutylamoni sunfat (8,86 g, 26,1 mmol), kali hydro phosphat dibasic trihydrat (8,94 g, 39,2 mmol), DCM (thể tích: 1088 ml, tỷ lệ: 5) và nước (tỷ lệ: 218 ml, tỷ lệ: 1,000) vào bình đáy tròn và hỗn hợp hai pha được khuấy mạnh tại nhiệt độ phòng. Thêm vào hỗn hợp này tất cả mCPBA rắn, 77% trọng lượng/trọng lượng (29,3 g, 131 mmol) cùng một lúc và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi khuấy 20 giờ tại nhiệt độ phòng, tất cả các vật liệu bắt đầu được tiêu thụ hết bằng phân tích TLC. Hỗn hợp được dập tắt bằng cách thêm từ từ dung dịch $Na_2S_2O_3$ chứa nước bão hòa (375 mL) sau đó là dung dịch Na_2CO_3 (375 mL) chứa nước bão hòa. Lớp hữu cơ được loại bỏ, và lớp nước được chiết với DCM (1 x 450 mL). Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc bằng bay hơi quay để tạo ra 22g vật liệu thô. Vật liệu thô được hấp thụ trong DCM, và sắc ký nhanh trên Isco (cột 330 g, 5 đến 25% EtOAc trong DCM) để tạo ra 10 g sản phẩm bán tinh khiết. Hợp chất được hấp thụ trong DCM, và sắc ký nhanh trên Isco (cột 330 g, 5 đến 70% EtOAc trong hexan) tạo ra hợp chất 5 (6,91 g, 15,68 mmol, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn dạng vảy màu trắng nhờ.

Hợp chất **5** (3,53 g, 8,0 mmol) và amoni trong MeOH (34,3 ml, 240 mmol) được nạp vào bình đáy tròn tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ, tại thời điểm đó tất cả các vật liệu bắt đầu đã tiêu thụ hết. Hỗn hợp được cô đặc bằng bay hơi quay để tạo ra ~4 g vật liệu thô dưới dạng dầu màu vàng. Vật liệu thô được hấp thụ trong DCM, và sắc ký nhanh trên Isco (cột 120 g, 1 đến 5% MeOH trong DCM) tạo ra hợp chất **6** (2,20 g, 7,28 mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng bột.

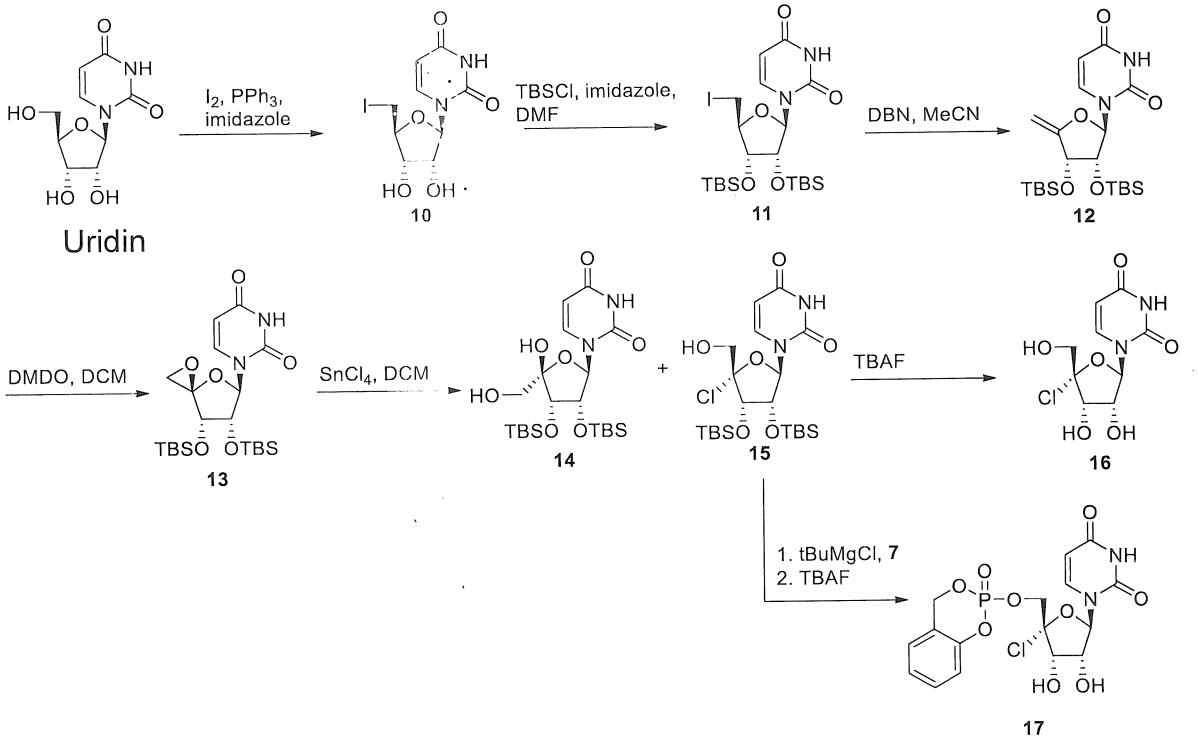
Bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1L được trang bị đầu dò nhiệt độ, thìa khuấy ở trên, và phễu nạp (đầu vào agon) được nạp với photpho oxyclorua (15,50 ml, 166 mmol) trong THF (300 ml), được hút chân không và được làm sạch với agon 3x, sau đó làm lạnh xuống <-70°C sử dụng đá khô/axeton. Dung dịch 2-(hydroxymetyl)phenol (18,77 g, 151 mmol) và trietylamin (44,3 ml, 317 mmol) trong 200mL THF được thêm từ từ vào trong phễu nạp trong 30 phút. Hỗn hợp màu nâu sáng thu được được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 3 giờ. Làm lạnh xuống 0°C sử dụng bể đá và bổ sung thêm trietylamin (25,3 ml, 181 mmol), sau đó thêm từ từ dung dịch THF (100mL) của 2,3,4,5,6-pentaflophenol (25,05 g, 136 mmol) vào hỗn hợp được khuấy nhanh. Làm

nóng đến nhiệt độ phòng và quan sát bằng TLC (25% EtOAc/hexan). Các vật liệu bắt đầu được tiêu thụ trong <2 giờ, chỉ sản phẩm (Rf = 0,5) xuất hiện. Dầu được tinh sạch bằng SGC (cột thủy tinh, 10-25% EtOAc/hexan), các phần có sản phẩm được gộp lại và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 7 (41,2 g, 117 mmol, hiệu suất 77 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Thêm từng giọt vào dung dịch tert-butylmagie clorua, 1,0 M trong THF (14,19 ml, 14,19 mmol) bằng ống tiêm vào dung dịch đã khuấy của hợp chất **6** (1,95 g, 6,45 mmol) trong THF (thể tích: 96 ml, tỷ lệ: 5) tại 0°C dưới nitơ. Kết tủa màu trắng được tạo ra; hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 30 phút, sau đó lại được làm lạnh lại xuống 0°C. Dung dịch của hợp chất 7 (5,68 g, 16,13 mmol) trong THF (thể tích: 19,20 ml, tỷ lệ: 1,000) được thêm vào từng giọt bằng ống tiêm, và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi khuấy 18 giờ, chỉ còn lại một lượng nhỏ vật liệu bắt đầu và một ít sản phẩm phân cực được tạo ra. Hỗn hợp được dập tắt bằng cách thêm NH_4Cl rắn (2 g) và hỗn hợp được giữ cố định trên Xelit. Sắc ký nhanh trên Isco (cột 220 g, 1 đến 5% MeOH trong DCM) tạo ra 1,94 g chất rắn màu trắng có trong sản phẩm mong muốn và pentaflophenol. Chất rắn được hấp thụ trong DCM và được rửa với dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên $Na2SO_4$, được lọc và cô đặc bằng bay hơi quay để tạo ra hợp chất **8** (1,70 g, 3,61 mmol, hiệu suất 56,0 %) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng bột.

Bình đáy tròn được nạp hợp chất **8** (,250 g, 0,532 mmol) và dung dịch axit fomic 80% (thể tích: 10 mL). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng dưới nitơ qua đêm. Sau khi khuấy 20 giờ, loại bỏ tất cả các chất bay hơi bằng bay hơi quay. Cặn được hấp thụ trong MeOH và được giữ cố định trên Xelit. Sắc ký nhanh trên Isco (cột 24 g, 1 đến 15% MeOH trong DCM) tạo ra chất rắn màu trắng dạng bột, 175 mg, tinh sạch 90-95% bằng NMR. Bột màu trắng được hấp thụ trong hỗn hợp nước:MeCN có tỷ lệ 5:1, và sắc ký nhanh đảo pha trên Isco (100 g cột C18, 100% nước đến 100% MeCN) giúp phân tách rất tốt tạp chất. Các phần đoạn chứa sản phẩm mong muốn được cô đặc, hấp thụ trong nước:MeCN có tỷ lệ 5:1, làm lạnh trong bể đá khô, và được đông khô lạnh để tạo ra hợp chất **9, EIDD-02838**.

Ví dụ 9



Uridin (1 mmol) được tạo huyền phù trong dioxan (4 mL) sau đó là bổ sung thêm pyridin (2 mmol), PPh_3 (1,5 mmol), và iot (1,5 mmol) dưới không khí chứa nhiều agon. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng metanol và dung dịch $Na_2S_2O_3$ chứa nước bão hòa và sau đó được cho bay hơi đến khi khô để tạo ra hợp chất thô **10**, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Hợp chất thô **10** được hòa tan trong DMF khô dưới không khí chứa nhiều agon sau đó bổ sung thêm imidazol (5 đương lượng) và TBSCl (4 đương lượng) tại 0°C. Hỗn hợp được cho làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa AcOEt/H_2O (3:1). Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh sạch trên cột gel silic dioxit rửa giải với hexan và etyl axetat để tạo ra hợp chất **11**.

Hợp chất 11 được hòa tan trong MeCN khô và được xử lý với DBN (2,25 đương lượng) tại 0°C dưới không khí chứa nhiều agon. Phản ứng được cho khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với AcOH và sau đó được cho bay hơi đến khi khô. Cặn được phân chia giữa DCM và dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh sạch trên cột gel silic dioxit rửa giải với hexan và etyl axetat để tạo ra hợp chất **12**.

Thêm DMDO (0,1M trong axeton, 1,2 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất

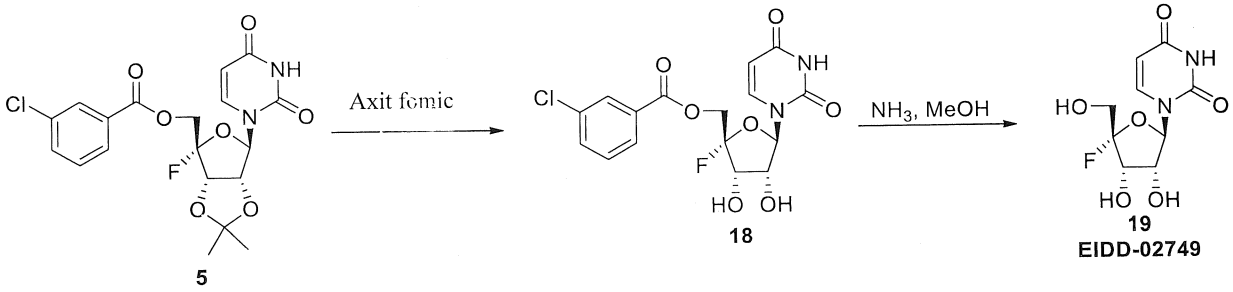
12 trong DCM khô (20 mL/mmol **12**) tại -30°C dưới không khí chứa nhiều agon. Phản ứng được khuấy trong 1 giờ và sau đó được cho bay hơi đến khi khô để tạo ra hợp chất 13, hợp chất này được sử dụng ngay lập tức trong bước tiếp theo.

Thêm $SnCl_4$ (3 đương lượng) vào dung dịch của hợp chất 13 trong DCM khô (20 mL/mmol **13**) tại -30°C dưới không khí chứa nhiều agon. Hỗn hợp được cho khuấy trong 1 giờ và sau đó được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Hỗn hợp được lọc qua tấm Xelit, và dịch lọc ra được phân chia giữa DCM và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh sạch trên cột gel silic dioxit rửa giải với hexan và etyl axetat để tạo ra hợp chất **14** và **15** theo tỷ lệ 2:1.

Hợp chất **15** được xử lý với TBAF (2,5 đương lượng) trong THF. Sau khi các vật liệu bắt đầu được tiêu thụ hết, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh sạch bằng đảo pha để thu được hợp chất **16**.

Hợp chất **15** được xử lý dưới cùng điều kiện như hợp chất sau khi xử lý với TBAF để thu được hợp chất **17**.

Ví dụ 10

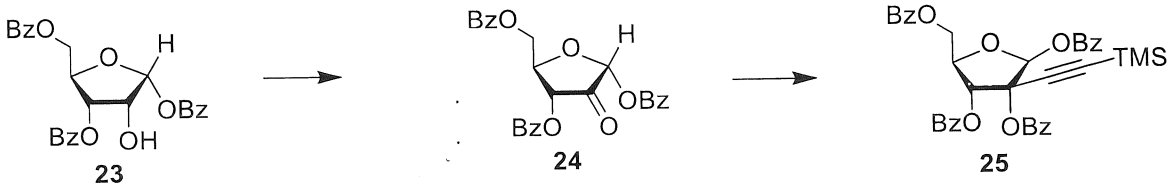


5 **18** **19** **EIDD-02749**

Bình đáy tròn được nạp hợp chất **5** (,250 g, 0,567 mmol) và dung dịch axit fomic 80% (thể tích: 10 mL). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng dưới nitơ qua đêm. Sau khi khuấy 20 giờ, loại bỏ các chất bay hơi bằng bay hơi quay. Cặn được hấp thụ trong MeOH và được giữ cố định trên Xelit. Sắc ký nhanh trên Isco (cột 24 g, 1 đến 15% MeOH trong DCM) tạo ra chất rắn màu trắng dạng bột tinh sạch 90-95% bằng NMR. Bột màu trắng được hấp thụ trong hỗn hợp nước:MeCN có tỷ lệ 5:1, và sắc ký nhanh đảo pha trên Isco (100 g cột C18, 100% nước đến 100% MeCN) giúp phân tách tạp chất rất tốt. Các phần chứa sản phẩm mong muốn được cô đặc, hấp thụ trong nước:MeCN có tỷ lệ 5:1, làm lạnh trong bể đá khô, và được đông khô lạnh để tạo ra hợp chất **18**.

Hợp chất **18** (3,53 g, 8,8 mmol) và amoni trong MeOH (34,3 ml, 240 mmol) được nạp vào bình đáy tròn tại 0°C. Hỗn hợp được cho khuấy trong 5 giờ, tại thời điểm đó tất cả các vật liệu bắt đầu đã tiêu thụ hết. Hỗn hợp được cô đặc bằng bay hơi quay để tạo ra ~4 g vật liệu thô dưới dạng dầu màu vàng. Vật liệu thô được hấp thụ trong DCM, và sắc ký nhanh trên Isco (cột 120 g, 1 đến 5% MeOH trong DCM) tạo ra hợp chất **19** EIDD-**02749** (2,20 g, 7,28 mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng bột.

Ví dụ 11



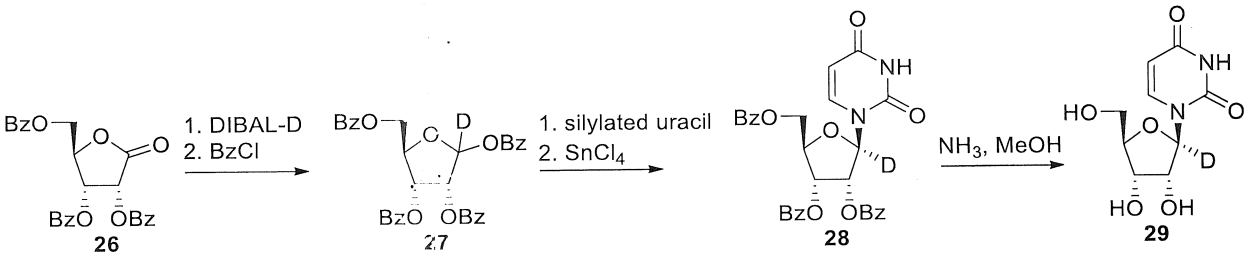
Dung dịch đã khuấy chứa DMP (27,5g, 64,9mmol) trong DCM (162mL, 0,2M) được làm lạnh xuống 0°C và hợp chất **23** (15g, 32,4mmol) được thêm vào. Phản ứng được khuấy tại 0°C và làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thành bột nhão, sau đó được tạo huyền phù trong 100mL ete etylic, sau đó lọc qua tấm 50g của silic dioxit/magie sunfat tỷ lệ 1:1 theo khối lượng và rửa sạch với tổng cộng 400mL ete etylic. Lớp ete được rửa với 2,5g natri thiosunfat trong 15mL nước sau đó sau đó là 2x30mL natri bicarbonat lạnh, và cuối cùng là với 30mL nước muối. Dịch lọc sau đó được làm khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được bọt được sử dụng luôn mà không cần tinh sạch thêm. Trước khi sử dụng trong bước tiếp theo, dung dịch của xeton (32,6mmol) trong DCM (200mL) được điều chế và khuấy qua đêm trên 5g magie sunfat tại nhiệt độ phòng. Sau 18 giờ khuấy, dung dịch được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Dung dịch -78°C của TMS etylen (11,4mL, 80mmol) trong THF khô (100mL) dưới agon được bổ sung thêm butyl lithi (30,5mL, 2,5M hexan, 76mmol). Sau khi khuấy 30 phút, alkyn được lithi hóa được đưa ống thông vào trong huyền phù -78°C của $CeCl_3$ khan (33,5g, 90mmol, được làm khô 150°C qua đêm dưới chân không cao) trong THF khô (130mL) cùng với tráng THF 2x15mL. Sau 90 phút khuấy, dung dịch **24** (32,4mmol) trong THF khô (50mL), được thêm vào thông qua ống thông (tráng 2x10mL THF). Sau 3 giờ khuấy, dung dịch thu được được dập tắt bằng dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (100 mL). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm Xelit. Tấm Xelit được rửa với etyl ete (3x100mL) và với dung dịch amoni

clorua chứa nước bão hòa (100mL). Dịch lọc được phân tách và các chất hữu cơ được rửa với dung dịch amino clorrua chứa nước bão hòa (100mL) và nước muối (100mL). Dịch lọc được làm khô trên natri sunfat, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra dầu được tinh sạch bằng sắc ký gel silic dioxit 10-50% etyl axetat trong hexan để tạo ra sản phẩm dưới dạng hỗn hợp của các anome.

Thêm liên tục trietyl amin (18mL, 130mmol) DMAP (3,98g, 32,4mmol), và benzoyl clorua (9,46mL, 82mmol) vào dung dịch 0°C đã khuấy chứa sản phẩm ở trên (32,4mmol) trong DCM khô (163mL, 0,2M) dưới agon. Sau khi khuấy trong 16 giờ, phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và sau đó được tạo huyền phù trong 200mL etyl ete và được lọc. Các chất hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra bột nhão được tinh sạch bằng sắc ký gel silic dioxit rửa giải với 10-25% etyl axetat trong hexan để tạo ra hợp chất 25 dưới dạng hỗn hợp các anome. Hợp chất 25 sau đó có thể được đưa vào điều kiện bắt cặp bazơ chung sau đó là các điều kiện khử bảo vệ thích hợp.

Ví dụ 12



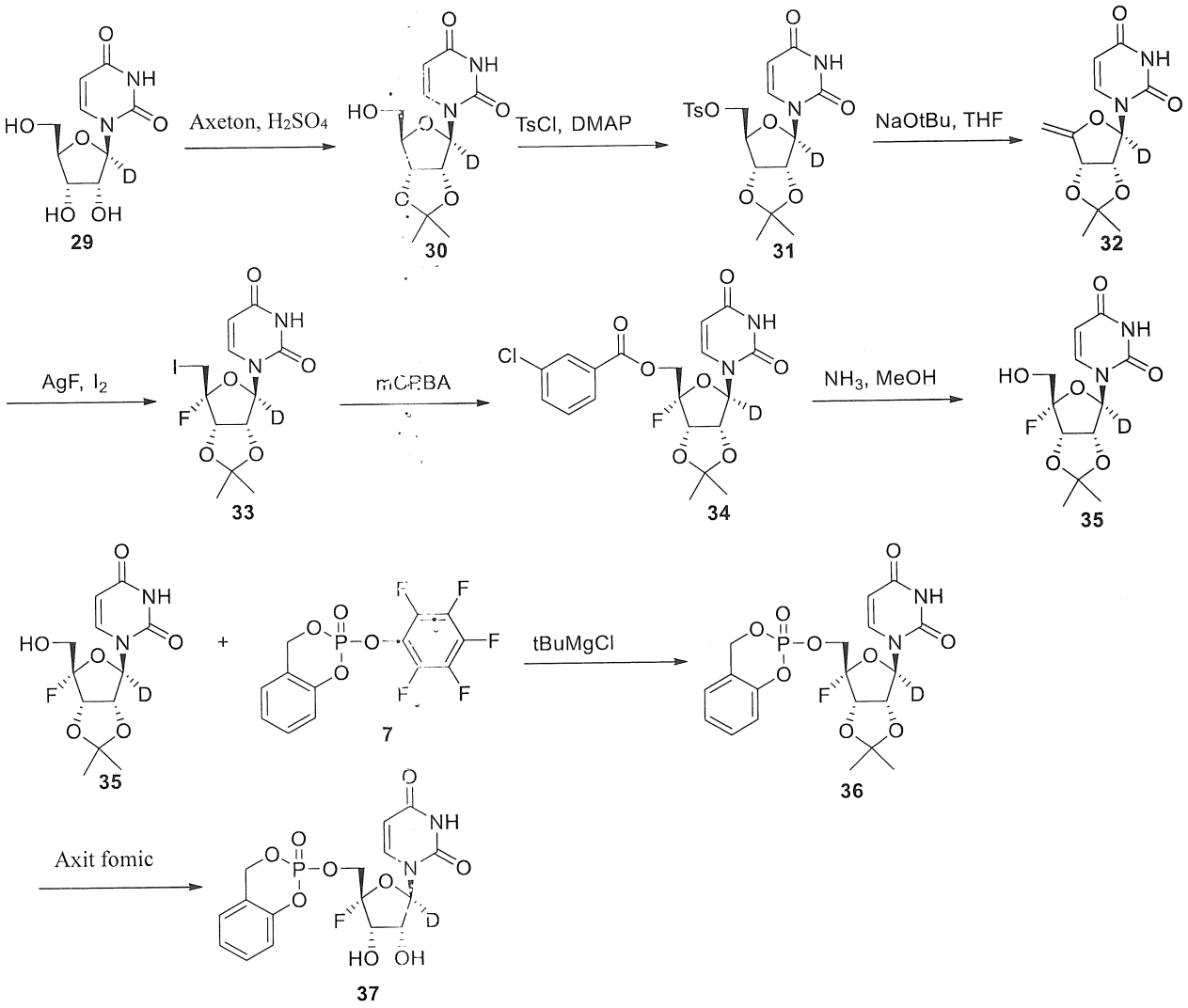
Lacton (0,0325 mol) được thêm vào bình khô dưới không khí chứa nhiều agon và sau đó được hòa tan trong THF khô (250 mL). Dung dịch sau đó được làm lạnh xuống -78°C và dung dịch DIBAL-D trong toluen (0,065 mol) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được khuấy tại -78°C trong 3-4 giờ. Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách thêm từ từ nước (3 mL). Sau đó phản ứng được cho phép để tiếp tục khuấy trong khi làm nóng đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với hai thể tích dietyl ete và sau đó được đổ vào trong thể tích bằng nhau của dung dịch natri kali tartrat bão hòa. Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh sạch trên silic dioxit rửa giải với hexan/etyl axetat. Lactol thu được, dưới dạng dung dịch trong DCM khô, sau đó được xử lý với benzoyl clorua, trimetylamin, và DMAP. Phản ứng được cho phép để khuấy tại 0°C cho đến khi tất cả các vật liệu bắt đầu được tiêu thụ hết. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được rửa với nước và sau đó là nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm.

Sản phẩm được tinh sạch trên silic dioxit rửa giải với hexan/etyl axetat.

Huyền phù đã khuấy của uraxil (3,92g, 2 đương lượng) trong HMDS (18mL) được bổ sung thêm amoni sunfat (230mgs, 0,1 đương lượng). Huyền phù sau đó được hồi lưu 18 giờ để thu được dung dịch trong suốt. Dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra bột nhão. Đường **27** được hòa tan trong 1,2-dicloetan (120mL) và cô đặc dưới áp suất giảm xuống khoảng 80mL. Dung dịch đường sau đó được đưa ống thông vào trong bình chứa bazơ được silylat hóa cùng với tráng DCE 2x20mL. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và sau đó thiếc tetraclorua được thêm từng giọt trong 5 phút. Sau khi khuấy 30 phút, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy tiếp trong 18 giờ nữa qua đêm. Phản ứng được nạp 10g natri bicarbonat và 10g xelit. 10 mL dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa được thêm từng giọt (xảy ra hiện tượng khí thoát ra). Sau khi dập tắt, phản ứng được khuấy 30 phút và sau đó được lọc qua tấm Xelit. Rửa tấm với DCM (2x150mL) và chất hữu cơ đã kết hợp được rửa với 100 mL dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa. Chất hữu cơ được thu thập, làm khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra bột nhão màu nâu, được tinh sạch bằng sắc ký gel silic dioxit rửa giải với 25-100% etyl axetat trong hexan.

Hợp chất **28** và amoni trong MeOH được nạp vào bình đáy tròn tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ, tại thời điểm đó tất cả các vật liệu bắt đầu đã tiêu thụ hết. Hỗn hợp được cô đặc bằng bay hơi quay để tạo ra ~4 g vật liệu thô dưới dạng dầu màu vàng. Vật liệu thô được hấp thụ trong DCM, và được đưa vào sắc ký nhanh trên Isco (cột 120 g, 1 đến 5% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất 29.

Ví dụ 13



Nạp hợp chất **29** (36,6 g, 150 mmol) và axeton (thể tích: 70 ml) vào bình đáy tròn dung tích 1L cùng với khuấy dưới nitơ tại nhiệt độ phòng. Huyền phù được xử lý với axit sulfuric đặc (0,800 ml, 15,00 mmol) và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi khuấy 16 giờ, trietylamin (41,8 ml, 300 mmol) được thêm tất cả vào cùng một lúc, hỗn hợp được khuấy 30 phút, và sau đó được cô đặc bằng bay hơi quay để thu được chất rắn dính màu trắng. Chất rắn được hòa tan trong iPrOH (~1,4 L) đang sôi và để nguội qua đêm tại nhiệt độ phòng. Sau khi làm nguội qua đêm, các tinh thể nhỏ được tạo ra. Bình được đặt vào trong tủ lạnh trong 3 giờ và tạo ra nhiều tinh thể. Hỗn hợp được lọc chân không, và chất rắn được rửa với iPrOH (2 x 200 mL) đá lạnh và ete (2 x 200 mL) đá lạnh. Thu hồi chất rắn để tạo ra hợp chất **30** (21,75 g, 77 mmol, hiệu suất 51,0 %) dưới dạng bột rắn màu trắng.

Nạp hợp chất **30** (21,75 g, 77 mmol) và DCM (219 ml) vào bình đáy tròn và hỗn hợp được khuấy dưới nitơ. 4-DMAP rắn (23,37 g, 191 mmol) được thêm tất cả vào cùng một lúc, và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng cho đến khi tất cả chất rắn hòa tan

hết. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C, và tosyl clorua (17,50 g, 92 mmol) được thêm vào từng phần dưới dạng chất rắn trong 5 phút. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ cho đến khi tất cả các vật liệu bắt đầu được tiêu thụ hết. Hỗn hợp được chuyển sang phễu tách, và lớp hữu cơ được rửa với HCl 1N (2 x 200 mL), dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (1 x 200 mL), và nước muối (1 x 200 mL), sau đó làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc bằng bay hơi quay để tạo ra hợp chất **31** (34,52 g, 74,8 mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch đã khuấy của hợp chất **31** (3,95 g, 9,01 mmol) trong THF (30 mL) tại 0°C dưới nitơ. Kali tert-butoxit (3,03 g, 27,0 mmol) được thêm tất cả vào cùng một lúc, hỗn hợp phản ứng chuyển thành huyền phù màu vàng. Hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 2 giờ. Gel silic dioxit (6 g) và Xelit (14 g) được thêm vào cùng với nhiều THF, và hỗn hợp được cô đặc bằng bay hơi quay. Sắc ký nhanh trên Isco (cột 80 g, 1 đến 5% MeOH trong DCM) tạo ra hợp chất **32** (2,17 g, 8,15 mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng bột.

Bình đáy tròn được trang bị máy khuấy được nạp hợp chất **32** (2,17 g, 8,15 mmol), bạc (I) florua (5,17 g, 40,8 mmol), và DCM (thể tích: 152 ml, tỷ lệ: 14) tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy mạnh này được thêm từng giọt dung dịch của iot (4,14 g, 16,30 mmol) trong THF (thể tích: 10,87 ml, tỷ lệ: 1,000) bằng ống tiêm trong 40 phút. Sau khi thêm xong, hỗn hợp được khuấy 15 phút nữa tại 0°C, sau đó hỗn hợp 1:1 của dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa: dung dịch Na_2S2O_3 chứa nước bão hòa được thêm vào (75 ml) và toàn bộ hỗn hợp được lọc thông qua tấm Xelit, rửa với DCM (2 x 50 mL). Dịch lọc được chuyển vào phễu tách, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc bằng bay hơi quay để thu được 4 g. Sắc ký nhanh trên Isco (cột 120 g, 5 đến 25% EtOAc trong DCM) tạo ra hợp chất **33** (2,06 g, 5,00 mmol, hiệu suất 61,3 %) dưới dạng chất rắn dạng vảy màu vàng nhạt.

Nạp hợp chất **33** (10,76 g, 26,1 mmol), tetrabutylamoni sunfat (8,86 g, 26,1 mmol), kali hydro phosphat dibazơ trihydrat (8,94 g, 39,2 mmol), DCM (thể tích: 1088 ml, tỷ lệ: 5) và nước (tỷ lệ: 218 ml, tỷ lệ: 1,000) vào bình đáy tròn và hỗn hợp có hai pha được khuấy mạnh tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được bổ sung thêm mCPBA rắn, 77% trọng lượng/trọng lượng (29,3 g, 131 mmol) tất cả cùng một lúc và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi khuấy 20 giờ tại nhiệt độ phòng, tất cả các vật liệu bắt đầu đều tiêu thụ hết bằng phân tích TLC. Hỗn hợp được dập tắt bằng cách

thêm từ từ dung dịch $Na_2S_2O_3$ chứa nước bão hòa (375 mL) sau đó là dung dịch Na_2CO_3 (375 mL) chứa nước bão hòa. Lớp hữu cơ được loại bỏ, và lớp nước được chiết với DCM (1 x 450 mL). Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc bằng bay hơi quay để tạo ra 22 g vật liệu thô. Vật liệu thô được hấp thụ trong DCM, và sắc ký nhanh trên Isco (cột 330 g, 5 đến 25% EtOAc trong DCM) để tạo ra 10 g sản phẩm bán tinh khiết. Hợp chất được hấp thụ trong DCM, và sắc ký nhanh trên Isco (cột 330 g, 5 đến 70% EtOAc trong hexan) tạo ra hợp chất **34** (6,91 g, 15,68 mmol, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn dạng vảy màu trắng nhờ.

Hợp chất **34** (3,53 g, 8,0 mmol) và amoni trong MeOH (34,3 ml, 240 mmol) được nạp vào bình đáy tròn tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ, tại thời điểm đó tất cả các vật liệu bắt đầu đã tiêu thụ hết. Hỗn hợp được cô đặc bằng bay hơi quay để tạo ra ~4 g vật liệu thô dưới dạng dầu màu vàng. Vật liệu thô được hấp thụ trong DCM, và sắc ký nhanh trên Isco (cột 120 g, 1 đến 5% MeOH trong DCM) tạo ra hợp chất **35** (2,20 g, 7,28 mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng bột.

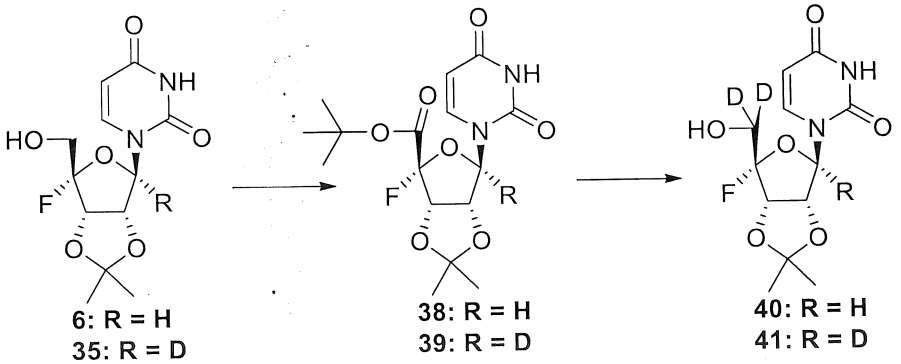
Bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1L được trang bị đầu dò nhiệt độ, thìa khuấy ở trên, và phễu nạp (đầu vào agon) được nạp với photpho oxyclorua (15,50 ml, 166 mmol) trong THF (300 ml), được hút chân không và được làm sạch với agon 3x, sau đó làm lạnh xuống <-70°C sử dụng đá khô/axeton. Dung dịch 2-(hydroxymetyl)phenol (18,77 g, 151 mmol) và trietylamin (44,3 ml, 317 mmol) trong 200mL THF được thêm từ từ vào trong phễu nạp trong 30 phút. Hỗn hợp màu nâu sáng thu được được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 3 giờ. Làm lạnh xuống 0°C sử dụng bể đá và bổ sung thêm trietylamin (25,3 ml, 181 mmol), sau đó thêm từ từ dung dịch THF (100mL) của 2,3,4,5,6-pentaflophenol (25,05 g, 136 mmol) vào hỗn hợp được khuấy nhanh. Làm nóng đến nhiệt độ phòng và quan sát bằng TLC (25% EtOAc/hexan). Các vật liệu bắt đầu tiêu thụ hết trong <2 giờ, chỉ sản phẩm (Rf = 0,5) xuất hiện. Dầu được tinh sạch bằng SGC (cột thủy tinh, 10-25% EtOAc/hexan), các phân đoạn có sản phẩm được gộp lại và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 7 (41,2 g, 117 mmol, hiệu suất 77 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch đã khuấy của hợp chất **35** (1,95 g, 6,45 mmol) trong THF (thể tích: 96 ml, tỷ lệ: 5) tại 0°C dưới nitơ được bổ sung thêm từng giọt tert-butylmagie clorua, 1,0 M trong THF (14,19 ml, 14,19 mmol) bằng ống tiêm. Kết tủa màu trắng được tạo ra; hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó lại được làm lạnh xuống

0°C. Dung dịch của hợp chất 7 (5,68 g, 16,13 mmol) trong THF (thể tích: 19,20 ml, tỷ lệ: 1,000) được thêm vào từng giọt bằng ống tiêm, và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. Sau khi khuấy 18 giờ, chỉ còn lại một lượng nhỏ vật liệu bắt đầu và một ít sản phẩm phân cực được tạo ra. Hỗn hợp được dập tắt bằng cách thêm NH_4Cl rắn (2 g) và hỗn hợp được giữ cố định trên Xelit. Sắc ký nhanh trên Isco (cột 220 g, 1 đến 5% MeOH trong DCM) tạo ra 1,94 g chất rắn màu trắng có trong sản phẩm mong muốn và pentaflophenol. Chất rắn được hấp thụ trong DCM và được rửa với dung dịch $NaHCO_3$ (3 x 100 mL) chứa nước bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên $Na2SO_4$, được lọc và cô đặc bằng bay hơi quay để tạo ra hợp chất **36** (1,70 g, 3,61 mmol, hiệu suất 56,0 %) dưới dạng chất rắn màu trắng dạng bột.

Bình đáy tròn được nạp hợp chất **36** (,250 g, 0,532 mmol) và dung dịch axit fomic 80% (thể tích: 10 mL). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng dưới nitơ qua đêm. Sau khi khuấy 20 giờ, tất cả các chất bay hơi được loại bỏ bằng bay hơi quay. Cặn được hấp thụ trong MeOH và được giữ cố định trên Xelit. Sắc ký nhanh trên Isco (cột 24 g, 1 đến 15% MeOH trong DCM) tạo ra chất rắn màu trắng dạng bột, 175 mg, tinh sạch 90-95% bằng NMR. Bột màu trắng được hấp thụ trong hỗn hợp 5:1 nước:MeCN, và sắc ký nhanh đảo pha trên Isco (100 g cột C18, 100% nước đến 100% MeCN) giúp phân tách rất tốt tạp chất. Các phần chứa sản phẩm mong muốn được cô đặc, hấp thụ trong nước:MeCN có tỷ lệ 5:1, làm lạnh trong bể đá khô, và được đông khô lạnh để tạo ra hợp chất **37**.

Ví dụ 14

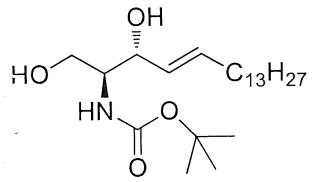


Hoặc nucleosit **6** hoặc 35 được tạo huyền phù trong metylen clorua (40 mL, tan một phần). Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút, hỗn hợp được xử lý lần lượt với PDC, anhydrit axetic và sau đó là tert-butanol. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng. TLC (5% metanol trong DCM) và LCMS cho thấy chỉ một lượng nhỏ vật liệu bắt đầu còn lại sau 4 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm gel silic dioxit đã được đặt vào

trong phễu nghiền 150 mL. Silic dioxit được rửa giải với etyl axetat. Dịch lọc thu được được cô đặc dưới áp suất giảm. Dầu thô đen được tinh sạch bằng sắc ký trên gel silic dioxit (25 mm x 175 mm) với tỷ lệ 2:1 hexan:etyl axetat. Thu lấy các phân đoạn tinh sạch và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được gôm màu trắng. Vật liệu được đặt dưới chân không cao trong 2 ngày để tạo ra hoặc hợp chất **38** hoặc hợp chất **39**. Vật liệu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Nucleosit được bảo vệ đầu 5' **38** hoặc **39** được hòa tan trong etanol 200 etanol và sau đó được xử lý với natri borodeuterit rắn. Hỗn hợp trở nên đồng nhất và sau đó được đun nóng đến 80°C. Sau 12 giờ, kết tủa trắng/vàng nhạt được tạo ra. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ phòng. TLC (5% metanol trong metylen clorua) cho thấy chuyển hóa hoàn toàn của vật liệu bắt đầu. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C bằng bể đá và sau đó được dập tắt từ từ bằng axit axetic (xấp xỉ 1 mL). Dung dịch trong suốt được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó được phân chia giữa etyl axetat (30 mL) và nước muối (3 mL). Pha hữu cơ được cô đặc và sau đó tinh sạch bằng sắc ký trên gel silic dioxit (19 mm x 180 mm) sử dụng pha động là 5% metanol trong metylen clorua để tạo ra hợp chất **40** hoặc **41**. Hợp chất 40 và **41** sau đó có thể được khử bảo vệ để thu được ribonucleosit được khử bảo vệ sử dụng axit fomic 80% như đã mô tả trước đó. Ngoài ra, hợp chất **40** và **41** có thể được liên hợp với tiền thuốc 7 sau đó khử bảo vệ như đã mô tả trước đó.

Ví dụ 15



124

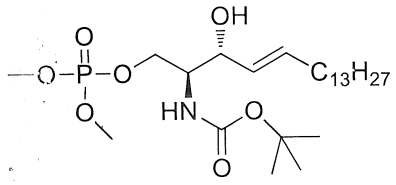
Được điều chế theo Boumendjel, Ahcene and Miller, Stephen *JouARNl of Lipid Research* **1994**, *35*, 2305.

Hỗn hợp của sphingosin (450 mg, 1,50 mmol) và di-*tert*-butyl dicarbonat (0,656 g, 3,01 mmol) trong metylen clorua (100 mL) tại 4°C được xử lý với từng giọt diisopropyletylamin (0,53 mL, 3,01 mmol). Sau khi làm ấm dần dần đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được khuấy thêm 12 giờ nữa và sau đó pha loãng với metylen clorua (100 mL) sau đó là rửa với nước (30 mL) và nước muối (30 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên

natri sunfat, được lọc và cô đặc đến khô. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic dioxit (19 mm x 175 mm) sử dụng 50% etyl axetat trong hexan để thu được *N-tert*-butyloxycarbonyl-sphingosin (540 mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (300 MHz, Clorofom-*d*) δ 5,77 (dt, *J* = 15,4, 8,4 Hz, 1H), 5.52 (dd, J= 15,4, 8,4 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 11,4, 3,7 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 11,4, 3,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,05 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,25 (s, 22 H), 0,87 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 16



125

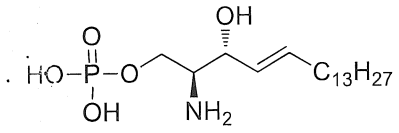
N-tert-Butyloxycarbonyl-sphingosin **124** (540 mg, 1,35 mmol) được trả lại dạng khan bằng cho bay hơi cùng lúc với pyridin khan (2 x 12 mL). Cặn sau đó được hòa tan trong pyridin khan và được xử lý với cacbon tetrabromit (622 mg, 1,88 mmol). Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý với từng giọt dung dịch trimetylphosphit (0,25 mL, 2,10 mmol) trong pyridin khan (3 mL) trong 30 phút. Sau 12 giờ nữa tại nhiệt độ phòng, cả phân tích LCMS và TLC (5% metanol trong metylen clorua) đều cho thấy chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được dập tắt bằng nước (2 mL) và sau đó cô đặc đến khô. Dầu đen thu được được hòa tan trong axetat (150 mL) và được rửa với dung dịch HCl 3% (2 x 20 mL) sau đó là dung dịch natri bicarbonat bão hòa (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic dioxit (19 mm x 175 mm) sử dụng metanol 2% trong metylen clorua để thu được *N-tert*-butyloxycarbonyl-sphingosin-1-*O*-dimetylphosphat **125** (350 mg, 51%) dưới dạng gôm.

^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 5,82 (dt, *J* = 15,4, 7,1 Hz, 1H), 5,48 (dd, *J* = 15,4, 7,1 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,32 (ddd, *J* = 10,7, 8,0, 4,6 Hz, 1H), 4,11 (ddt, *J* = 10,7, 7,4, 3,1 Hz, 2H), 3,77 (dd, *J* = 11,1, 2,1 Hz, 6H), 2,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,34 (m, 2H), 1,23 (m, 20H), 0,86 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

^{31}P NMR (162 MHz, Clorofom-*d*) δ 2,00.

MS C17H25NO4 [M+Na+]; tính toán: 330,2, phát hiện ra: 330,2.

Ví dụ 17



126

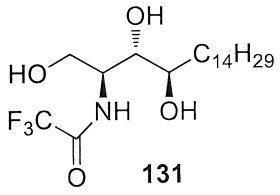
Dung dịch *N-tert*-butyloxycarbonyl-sphingosin-1-*O*-dimetylphosphat **125** (350 mg, 0,689 mmol) trong metylen clorua khan (8mL) được xử lý với từng giọt trimetylsilyl bromit (0,45 mL, 3,45 mmol) tại 0°C. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ và sau đó cô đặc đến khô. Cặn thu được được cho bay hơi cùng lúc với metylen clorua để loại bỏ trimetylsilyl bromit dư và sau đó xử lý với dung dịch THF 66% (6 mL). Kết tủa thu được được thu thập bằng cách lọc để tạo ra sphingosin-1-phosphat **126** (213 mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4+ CD_3CO_2D) δ 5,84 (dt, J = 15,5, 6,7 Hz, 1H), 5,46 (dd, J = 15,5, 6,7 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,13 (ddd, J = 11,8, 7,7, 3,6 Hz, 1H), 4,03 (dt, J = 11,8, 8,4 Hz, 1H), 3,47 (ddd, J = 8,3, 4,8, 3,2 Hz, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,24 (m, 20H), 0,83 (t, J = 6,4 Hz, 3H).

^{31}P NMR (162 MHz, Clorofom-d) δ 0,69.

MS $C_{18}H_{38}NO_5P$ [M-H]$^-$; tính toán: 378,2, phát hiện ra: 378,2.

Ví dụ 18

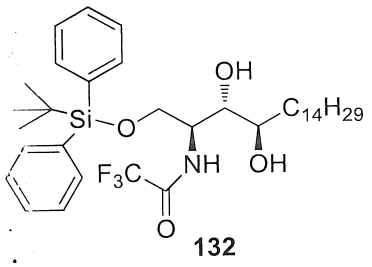


131

Trifloanhydrit axetic (1,96 mL, 13,9 mmol) được thêm vào huyền phù của phytosphingosin (4 g, 12,6 mmol) và kali carbonat dạng bột khan (5,22 g, 37,8 mmol) trong metylen clorua (85 mL). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ và sau đó được pha loãng với metylen clorua (500 mL). Hỗn hợp được rửa với nước (100 mL). Metanol (60 mL) được thêm vào để phá vỡ nhũ tương. Pha hữu cơ sau đó được làm khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc để thu được hợp chất **131** (4,9 g, 94 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 1H), 4,90 – 4,68 (m, 1H), 4,56 (d, J =

6,1 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 3,32 – 3,16 (m, 1H), 1,42 (tt, J = 15,7, 7,5 Hz, 2H), 1,20 (s, 24H), 0,83 t, J = 6,8 Hz, 3H).



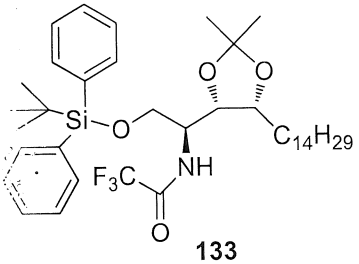
132

Ví dụ 19

N-Trifloaxetyl-phytosphingosin (**131**, 1,88 g, 4,5 mmol) trong pyridin khan (23 mL) được xử lý với DMAP (56 mg, 0,45 mmol) và sau đó với từng giọt tert-butyldiphenylsilyl clorua (1,38 g, 5,0 mmol). Sau 18 giờ được cô đặc đến khô. Cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat (200 mL) và được rửa với amoni clorua bão hòa (2x 50 mL) và sau đó là nước muối (50 mL). Các pha chứa nước được chiết lại với etyl axetat (50 mL). Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sunfat và được cô đặc để tạo ra vật liệu thô 1-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-2-*N*-trifloaxetyl-phytosphingosin **132** (3g, 100%) dưới dạng gôm. Vật liệu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 7,62 (m, 2H), 7,60 – 7,56 (m, 2H), 7,47 – 7,31 (m, 6H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H, 4,04 (dt, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 11,0, 4,3, 1,8 Hz, 1H), 3,64 (dq, J = 10,6, 6,0, 4,3 Hz, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,39 – 1,15 (m, 24H), 1,05 (m, 9H), 0,94 – 0,80 (t, J = 6,9 Hz 3H).

Ví dụ 20



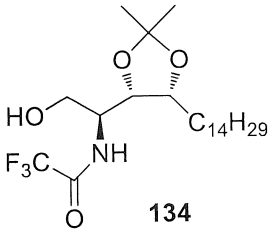
133

Dung dịch 1-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-2-*N*-trifloaxetyl-phytosphingosin **132** (3g, 4,5 mmol) trong 1/1 (thể tích/thể tích) 2,2-dimetoxypropan/THF được xử lý với hàm lượng xúc tác axit *p*-toluensulfonic (87 mg, 0,45 mmol) và khuấy trong 16 giờ tại

nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được dập tắt bằng natri bicarbonat (30 mL) bão hòa và sau đó THF/2,2-dimetoxypropan dư được loại bỏ dưới chân không. Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (200 mL). Sau khi rửa với nước muối, lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Dầu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (25 mm x 175mm) trên gel silic dioxit với pha động hexan/etyl axetat để thu được hợp chất 133 (2.45 g, 78%).

^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,39 (m, 6H), 6,54 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,23 (dd, *J* = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 4,12 (ddd, *J* = 13,3, 6,9, 3,8 Hz, 2H), 3,96 (dd, *J* = 10,5, 3,9 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 10,5, 2,9 Hz, 1H), 1,52 – 1,36 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,24 (m, 24H), 1,03 (s, 9H), 0,86 (t, *J* = 53,7, 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 21

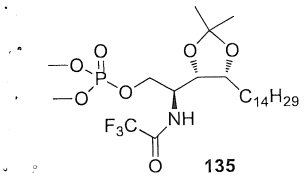


134

Dung dịch 1-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-3,4-*O*-isopropyliden-2-*N*-trifloaxetyl-phytosphingosin **133** (2,45 g, 3,54 mmol) trong THF (18 mL) được xử lý với dung dịch tetrabutylamoni florua (4,25 mL 1,0 M trong THF, 4,25 mmol) và khuấy tại nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng trong etyl axetat (100 mL) và được rửa với amoni clorua bão hòa (2 x 50 mL) và sau đó là nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sunfat, được lọc, và cô đặc để tạo ra chất rắn màu trắng tiếp tục được tinh sạch bằng sắc ký cột (25 mm x 175 mm) trên gel silic dioxit với 9:1 hexan:pha động etyl axetat để tạo ra hợp chất 134 (1,5g, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (300 MHz, Clorofom-*d*) δ 6,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,31 – 4,16 (m, 2H), 4,11 (dq, *J* = 11,7, 3,7 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 11,5, 2,6 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 11,5, 3,6 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,25 (m, 26H), 0,88 (t, *J* = 6,9 Hz 3H),

Ví dụ 22



135

3,4-*O*-isopropyliden-2-*N*-Trifloaxetyl-phytosphingosin **134** (630 mg, 1,39 mmol) được trả lại dạng khan bằng cách cho cùng bay hơi cùng lúc với pyridin khan (2 x 12 mL). Cặn sau đó được hòa tan trong pyridin khan (12 mL) và được xử lý với cacbon tetrabromit (533 mg, 1,67 mmol). Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý với từng giọt dung dịch trimetylphosphit (0,23 mL, 1,95 mmol) trong pyridin khan (3 mL) trong 30 phút. Sau 12 giờ nữa, tại nhiệt độ phòng, cả phân tích LCMS và TLC (5% metanol trong metylen clorua) đều cho thấy chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được dập tắt bằng nước (2 mL) và sau đó cô đặc đến khô. Dầu đen thu được được hòa tan trong axetat (100 mL) và được rửa với dung dịch HCl 3% (2 x 20 mL) sau đó là dung dịch natri bicarbonat bão hòa (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh trên gel silic dioxit (19 mm x 175 mm) sử dụng metanol 2% trong metylen clorua để thu được hợp chất **135** (650 mg, 83%).

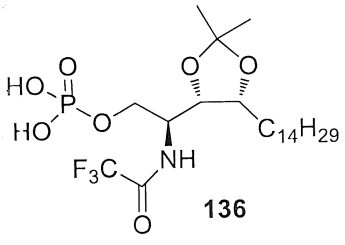
^{1}H NMR (300 MHz, Clorofom-*d*) δ 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,36 (td, *J* = 10,9, 5,0 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,19 (m, *J* = 6,5, 2,0 Hz, 3H), 3,77 (dd, *J* = 11,2, 7,5 Hz, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (m, 26H), 0,87 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H),

^{31}P NMR (121 MHz, Clorofom-*d*) δ 1,69.

MS $C_{25}H_{47}F_3NO_7P$ [M-H$^+$]; tính toán: 560,3, phát hiện ra: 560,2.

Ví dụ 23

3,4-*O*-isopropyliden-2-*N*-trifloaxetyl-phytosphingosin-1-phosphat (136)



136

Dung dịch 3,4-*O*-isopropyliden-2-*N*-trifloaxetyl-phytosphingosin-1-*O*-dimetylphosphat **135** (650 mg, 1,16 mmol) trong metylen clorua khan (12 mL) được xử

lý từng giọt với trimetylsilyl bromit (0,81 mL, 6,23 mmol) tại 0°C. Sau 12 giờ tại nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô và cặn thu được được cho cùng bay hơi cùng với metylen clorua (3 x 50 mL) để loại bỏ trimetylsilyl bromit dư. Cặn sau đó được pha loãng trong dung dịch NH_4OH 1% lạnh (4°C) trong khi giữ pH 7-8. Sau 10 phút tại nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô, và chất rắn thu được được nghiền nhỏ với metanol/axetonitril. Thu lấy chất rắn bằng cách lọc, rửa với axetonitril, và làm khô dưới chân không cao để thu được hợp chất 136 (500 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng,

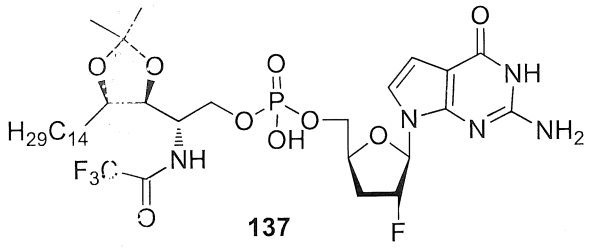
^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 4.31 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 4.09 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (m, 26H), 0.89 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

^{31}P NMR (121 MHz, metanol-d_4) δ 1.28.

^{19}F NMR (282 MHz, metanol-d_4) δ -77.13.

HRMS $C_{23}H_{42}F_3NO_7P$ [M-H$^+$]; tính toán: 532,26565, phát hiện ra: 532,26630.

Ví dụ 24



137

Hỗn hợp của *N*-trifloaxetyl-phytosphingosin-1-phosphat **136** (200mg, 0,373 mmol) và 2',3'-dideoxy-2'-flo-7-deazaguanin (100 mg, 0,373 mmol) được trả lại dạng khan bằng cách cho bay hơi cùng lúc với pyridin khan (3 x 10 mL). Cặn thu được sau đó được hòa tan trong pyridin khan (4 mL) và được xử lý với diisopropylcarbodiimit (127 mg, 1,01 mmol) và HOBt (60 mg, 0,447 mmol). Sau 24 giờ tại 75°C, hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ phòng và cô đặc đến khô. Vật liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh (19 mm x 170 mm) trên gel silic dioxit sử dụng gradien dung môi từ 5 đến 7,5% metanol trong Clorofom với 1% (thể tích/thể tích) NH_4OH để tạo ra hợp chất **137** (80 mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 6,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 19,9 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 52,4, 4,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,34 – 3,97 (m, 6H), 2,63 – 2,17 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (m, 26H), 0,89 (t, J = 6,6 Hz, 3H),

^{31}P NMR (121 MHz, metanol-d_4) δ 12.50.

^{19}F NMR (282 MHz, metanol-d_4) δ -77,10, -179,69 – -180,25 (m).

MS $C_{34}H_{52}2F_4N_5O_9P$ [M^--H^+]; tính toán: 781,3, phát hiện ra: 782,2.

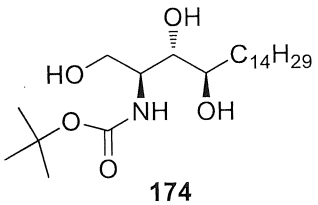
Ví dụ 25

Quy trình thực nghiệm để tổng hợp tiền thuốc

Dung dịch của isopropyl 2-((clo(phenoxy)phosphoryl)amino)propanoat (0,397 g, 1,300 mmol) trong THF khan (5 ml) được thêm vào dung dịch đã khuấy -78°C của 2'-deoxy-2'-flonucleosit (0,812 mmol) và 1-metyl-1H-imidazol (0,367 ml, 4,63 mmol) trong pyridin (10,00 ml). Sau khi khuấy 15 phút, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy thêm 3 giờ nữa. Tiếp theo, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Vật liệu thô được hòa tan trong 120 ml DCM và được rửa với 20 ml dung dịch HCl 1N sau đó là 10 ml nước. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được phân tách trên cột silic dioxit (được trung hòa bằng TEA) sử dụng 5% MeOH trong DCM làm pha động để thu được sản phẩm tương ứng dưới dạng đồng phân lập thể.

Ví dụ 26

N-tert-Butyloxycarbonyl-phytosphingosin (174)



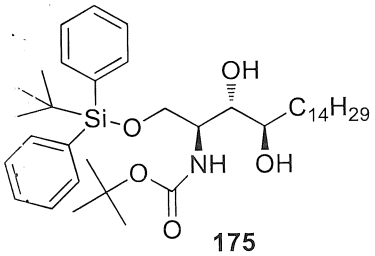
174

Huyền phù của phytosphingosin (10,6 g, 33,5 mmol) và trietylamin (5,6 ml, 40,2 mmol) trong THF (250 mL) được xử lý từng giọt với di-tert-butyl dicarbonat (8,6 mL, 36,9 mmol). Sau 12 giờ tại nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô và chất rắn màu trắng thu được được tái kết tinh từ etyl axetat (80 mL) và sau đó được làm khô dưới chân không cao tại 35°C trong 12 giờ để thu được hợp chất **174** (10,5 g, 75%).

^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 5,31 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,74 (dd, J = 11,1, 5,2 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (s, 27H), 0,86 (t, J = 6,4 Hz, 3H).

Ví dụ 27

2-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-1-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-phytosphingosin (**175**)



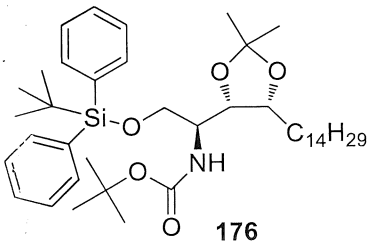
175

Dung dịch của *N*-*tert*-Butyloxycarbonyl-phytosphingosin **174** (9,5 g, 22,65 mmol) và trietylamin (3,8 mL, 27,2 mmol) trong metylen clorua/DMF khan (120 mL/10 mL) được xử lý nhỏ từng giọt với *tert*-butylclodiphenylsilan (7 mL, 27,25 mmol). Sau 18 giờ tại nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với metylen clorua (200 mL) và được rửa với HCl 0,2N (100 mL) và sau đó là nước muối (100 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sunfat, được lọc và sau đó cô đặc để tạo ra hợp chất **175** (14,9 g) dưới dạng dầu được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 5,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 11,1, 5,2 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,23 (s, 27H), 0,86 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ví dụ 28

2-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-1-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-3,4-*O*-isopropyliden-phytosphingosin **(176)**



176

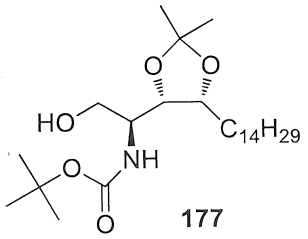
Dung dịch của 2-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-1-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-phytosphingosin (**175**, 14,9 g, 22,65 mmol) trong 1/1 (thể tích/thể tích) THF/2,2-dimetoxypropan được xử lý với chất xúc tác axit *para*-toluensulfonic (860 mg, 4,53 mmol). Sau 24 giờ, hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Hỗn hợp được cô đặc và sau đó được pha loãng trong etyl axetat (200 mL) và được rửa với nước muối (2 x 50 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sunfat, được lọc và

cô đặc để tạo ra hợp chất **176** (15,7 g) dưới dạng gôm được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 7,66 (m, 4H), 7,51 – 7,27 (m, 6H), 4,78 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 9,3, 5,5 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 9,9, 3,3 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,25 (s, 27H), 1,05 (s, 9H), 0,87 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 29

1-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-3,4-*O*-isopropyliden-phytosphingosin **(177).**



177

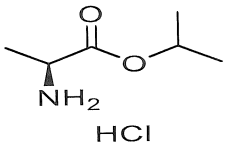
Dung dịch của 2-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-1-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-3,4-*O*-isopropyliden-phytosphingosin **176** (15,7 g, 22,6 mmol) trong THF tại 0°C được xử lý với từng giọt dung dịch tetrabutylamoni florua (1,0 M trong THF, 24,9 mL, 24,9 mmol) trong 20 phút. Sau 16 giờ tại nhiệt độ phòng, tlc (3:1 hexan:etyl axetat) cho thấy chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và sau đó cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat (300 mL) và được rửa với nước muối (3 x 100 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Dầu thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh (35 mm x 180 mm) sử dụng gradien dung môi từ 25 đến 50% etyl axetat trong hexan để tạo ra **177** (7,3 g, 71% trong 3 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 4,93 (d, *J* = 9,1, 1H), 4,16 (q, *J* = 7,1, 6,4 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,1, 2,4 Hz, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,67 (dd, *J* = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,32 (s, 3H), 1,23 (s, 27H), 0,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 30

Quy trình chung để điều chế tiền thuốc 5'-phosphoramidat

Tổng hợp clophosphoramidat:

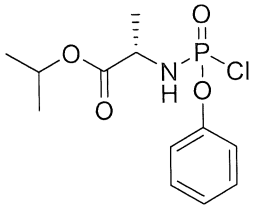


251

Thionyl clorua (80 g, 49,2 mL, 673 mmol) được thêm vào từng giọt trong 30 phút để tạo huyền phù L-alanin (50g, 561 mmol) trong isopropanol (500 mL). Hỗn hợp được đun nóng để hồi lưu nhẹ trong 5 giờ và sau đó được cô đặc bằng bay hơi quay (thiết lập bể tại 60°C). Gôm dày thu được được hóa rắn khi nghiền nhỏ với ete (150 ml). Bột trắng được nghiền lần thứ hai với ete (150 ml), thu lấy bằng cách lọc trong khi dưới dòng chảy agon, và sau đó được làm khô dưới chân không cao trong 18 giờ để tạo ra (S)-isopropyl 2-aminopropanoat hydroclorua (88 g, 94%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 3H), 5,10 – 4,80 (m, 1H), 3,95 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 4,6 Hz, 3H).

Ví dụ 31



252

Dung dịch của phenyl diclophosphat (30,9 g, 146 mmol) trong diclometan (450 mL) được làm lạnh xuống 0°C sau đó được xử lý với (S)-isopropyl 2-aminopropanoat hydroclorua (24,5 g, 146 mmol). Hỗn hợp tiếp tục được làm lạnh xuống -78°C và sau đó được xử lý với từng giọt trietylamin (29,6 g, 40,8 mL, 293 mmol) trong 30 phút. Hỗn hợp tiếp tục được khuấy tại -78°C trong 2 giờ nữa và sau đó được làm ấm dần đến nhiệt độ phòng. Sau 18 giờ, hỗn hợp được cô đặc đến khô và gôm thu được được hòa tan trong ete khan (150 mL). Huyền phù được lọc trong khi dưới dòng khí agon và chất rắn thu được được rửa với các phần nhỏ ete khan (3 x 30 mL). Dịch lọc kết hợp được cô đặc đến khô bằng bay hơi quay để tạo ra hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1 của phosphochloridat (41,5 g, 93%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

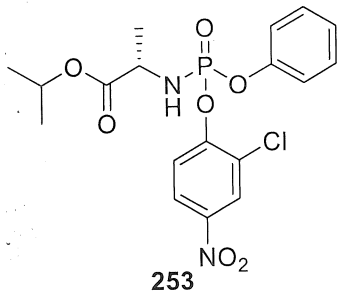
^{1}H NMR (300 MHz, Cloroform-d) δ 7,43 – 7,14 (m, 5H), 5,06 (m, 1H), 4,55 (dd, J = 14,9, 7,0 Hz, 1H), 4,21 – 4,01 (m, 1H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,2 Hz,

3H), 1,26 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

^{31}P NMR (121 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,18 và 7,87.

Ví dụ 32

Tổng hợp 2-clo-4-nitrophenyl phosphoramidat:



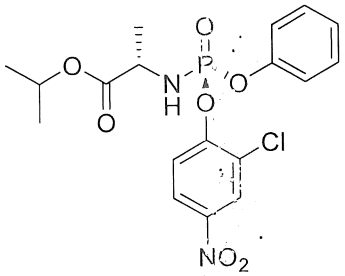
253

Dung dịch của phenyl diclophosphat (60 g, 42,5 mL, 284 mmol) trong diclometan (300 mL) được làm lạnh xuống 0°C, và sau đó được xử lý với (S)-isopropyl 2-aminopropanoat hydroclorua (47,7 g, 284 mmol). Hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C và được xử lý với từng giọt dung dịch trietylamin (57,6 g, 79 mL, 569 mmol) trong metylen clorua (300 mL) trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 0°C trong 30 phút và sau đó được xử lý với hỗn hợp tạo thành trước của 2-clo-4-nitrophenol (46,9 g, 270 mmol) và trietylamin (28,8 g, 39,6 mL, 284 mmol) trong diclometan (120 mL) trong 20 phút. Sau 2 giờ tại nhiệt độ 0°C, hỗn hợp được lọc qua phễu lọc, và dịch lọc thu được được cô đặc đến khô. Gôm thô được hòa tan trong MTBE (500 mL) và được rửa với K_2CO_3 0,2 M (2 x 100 mL) sau đó là 10% nước muối (3 x 75 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc đến khô bằng bay hơi quay để tạo ra hỗn hợp đồng phân không đối quang (100 g, 93%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,33 (dd, J = 2,7, 1,1 Hz, 1H, đồng phân không đối quang 1), 8,31 (dd, J = 2,7, 1,1 Hz, 1H, đồng phân không đối quang 2), 8,12 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,72 (dt, J = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 6H), 5,01 (pd, J = 6,3, 5,2 Hz, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 1H), 3,96 (td, J = 10,7, 9,1, 3,6 Hz, 1H), 1,43 (dd, J = 7,0, 0,6 Hz, 3H), 1,40 (dd, J = 7,2, 0,6 Hz, 3H, đồng phân không đối quang 2), 1,25 – 1,20 (m, 9H).

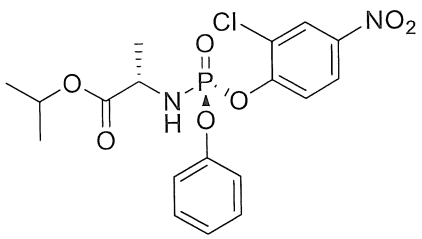
Ví dụ 33

Phân tách đồng phân không đối quang hợp chất 253:



Sp-Đồng phân không đối quang

254



Rp-Đồng phân không đối

255

Hỗn hợp đồng phân không đối quang **253** (28 g, 63,2 mmol) được hòa tan trong 2:3 etyl axetat:hexan (100 mL) và được làm lạnh xuống -20°C. Sau 16 giờ, chất rắn màu trắng thu được được thu thập bằng cách lọc và làm khô dưới chân không cao để tạo ra hỗn hợp đồng phân không đối quang S_p:R_p (5,5 g, 19,6%) theo tỷ lệ 16:1. Chất lỏng gốc ban đầu được cô đặc và cặn thu được được pha loãng trong etyl axetat:hexan theo tỷ lệ 2:3 (50 mL). Sau 16 giờ tại -10°C, chất rắn màu trắng thu được được thu thập bằng cách lọc và làm khô dưới chân không cao để tạo ra hỗn hợp đồng phân không đối quang S_p:R_p (4g, 14%) theo tỷ lê 16:1. Hỗn hợp đồng phân không đối quang S_p:R_p (5,5 g, 12,4 mmol) theo tỷ lê 16:1 được tạo huyền phù trong hexan nóng (50 mL) và được xử lý từ từ với etyl axetat (xấp xỉ 10 mL) cho đến khi tan hoàn toàn. Sau khi làm lạnh xuống 0°C, chất rắn màu trắng thu được được thu thập bằng cách lọc, rửa với hexan, và làm khô bằng chân không cao để tạo ra đồng phân không đối quang S_p của hợp chất **254** (4,2 g, 76%) dưới dạng đồng phân đơn lẻ.

^{1}H NMR (đồng phân không đối quang S_p, 400 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,33 (dd, *J* = 2,7, 1,1 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,11 (m, 3H), 5,00 (m, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 1H), 3,97 (dd, *J* = 12,7, 9,4 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (d, *J* = 2,2 Hz,3H), 1,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 3H).

Hỗn hợp đồng phân không đối quang S_p:R_p (4 g, 12,4 mmol) tỷ lệ 1:6 được tạo huyền phù trong hexan nóng (50 mL) và được xử lý từ từ với etyl axetat (xấp xỉ 5 mL) cho đến khi tan hoàn toàn. Sau khi làm lạnh xuống 0°C, thu lấy chất rắn màu trắng thu được bằng cách lọc, rửa với hexan, và làm khô bằng chân không cao để tạo ra đồng phân không đối quang R_p của hợp chất 255 (3,2g, 80%) dưới dạng đồng phân đơn lẻ. Hóa học lập thể tuyệt đối được xác nhận bằng phân tích tia X.

^{1}H NMR (đồng phân không đối quang R_p, 400 MHz, Clorofom-*d*) δ 8,31 (dd, *J* = 2,7,

1,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,1, 1,2 Hz, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 7,31 – 7,14 (m, 3H), 5,01 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 4,15 (tq, J = 9,0, 7,0 Hz, 1H), 4,08 – 3,94 (m, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 3,5 Hz, 3H),

Ví dụ 34

Quy trình chung để tạo ra tiền thuốc phosphoramidat

Nucleosit (1 đương lượng) mong muốn cần chuyển hóa thành tiền thuốc 5'-phosphoramidat của nó được làm khô trong lò chân không tại 50˚C qua đêm. Nucleosit khô được đặt trong bình khô dưới môi trường không khí trơ và được tạo huyền phù trong hoặc THF hoặc DCM khô để thu được dung dịch 0,05M. Sau đó bình được làm lạnh xuống 0˚C, và chất phản ứng clophosphoramidat (5 đương lượng) được thêm vào nucleosit đã tạo huyền phù. Tiếp theo, 1-metylimidazol (8 đương lượng) được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 12-72 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn theo như đánh giá bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat. Hỗn hợp phản ứng đã pha loãng sau đó được rửa với dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa. Lớp hữu cơ được chiết lại với etyl axetat. Các lớp hữu cơ đã kết hợp sau đó được rửa với nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô đặc. Sản phẩm thô đã cô đặc sau đó được tinh sạch trên silic dioxit rửa giải với gradien DCM đến 5% MeOH trong DCM.

Ví dụ 35

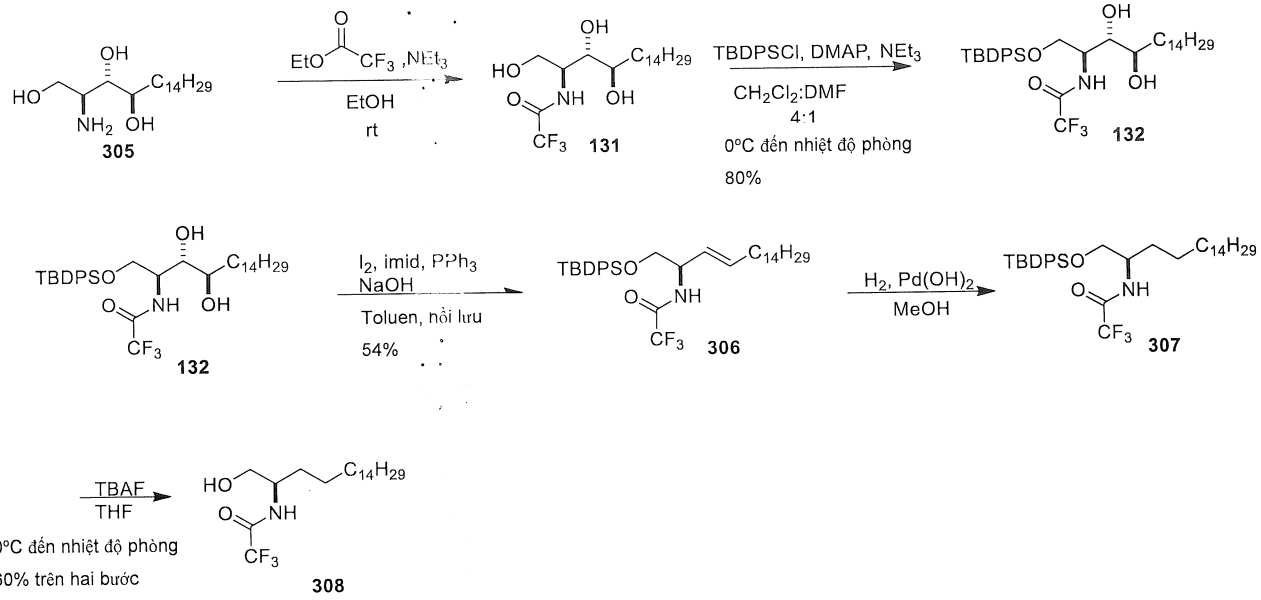
Quy trình chung để điều chế 5'-Triphosphat:

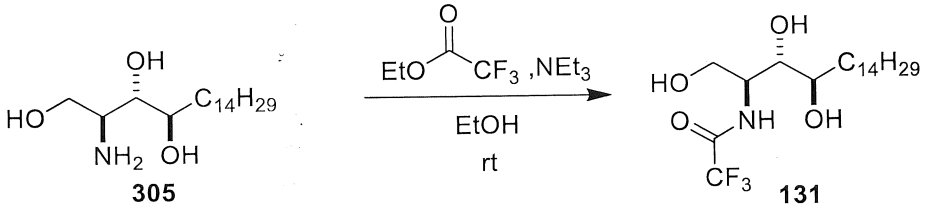
Chất tương tự nucleosit được làm khô dưới chân không cao tại 50°C trong 18 giờ và sau đó được hòa tan trong trimetylphosphat (0,3 M) khan. Sau khi bổ sung thêm proton-sponge® (đương lượng 1,5mol), hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý từng giọt với phosphoryl clorua (đương lượng 1,3 M) bằng ống tiêm nhỏ trong khoảng 15 phút. Hỗn hợp được khuấy liên tục tại 0°C trong 4 đến 6 giờ trong khi vẫn theo dõi bằng TLC (isopropanol: NH4OH đặc: nước theo tỷ lệ 7:2:1). Khi chuyển hóa trên 85% thành monophosphat, hỗn hợp phản ứng được xử lý với hỗn hợp gồm bis(tri-n-butylamoni pyrophosphat) (đương lượng 3M) và tributylamin (đương lượng 6M) trong DMF khan (1mL). Sau 20 phút tại 0°C cùng với theo dõi bằng TLC (NH_4OH: isopropanol: nước theo tỷ lệ 11:7:2), hỗn hợp được xử lý với 20 mL dung dịch

trietylamoni bicarbonat (TEAB) 100 mM, khuấy trong 1 giờ tại nhiệt độ phòng và sau đó chiết với ete (3 x 15 mL). Pha chứa nước sau đó được tinh sạch bằng sắc ký trao đổi anion trên DEAE Sephadex® nhựa A-25 (11 x 200 mm) sử dụng gradien đệm từ 50 mM (400 mL) đến 600 mM (400 mL) TEAB. Các phân đoạn 10 mL được phân tích bằng TLC (NH_4OH: isopropanol: nước theo tỷ lệ 11:7:2). Triphosphat (được tách rửa @ 500 mM TEAB) chứa các phân đoạn được kết hợp và cô đặc bằng bay hơi quay (nhiệt độ bể < 25°C). Chất rắn thu được được hoàn nguyên trong nước khử ion (10 mL) và được cô đặc bằng đông khô lạnh.

Ví dụ 36

Tổng hợp (R)-2,2,2-triflo-N-(1-hydroxyoctadecan-2-yl)axetamit

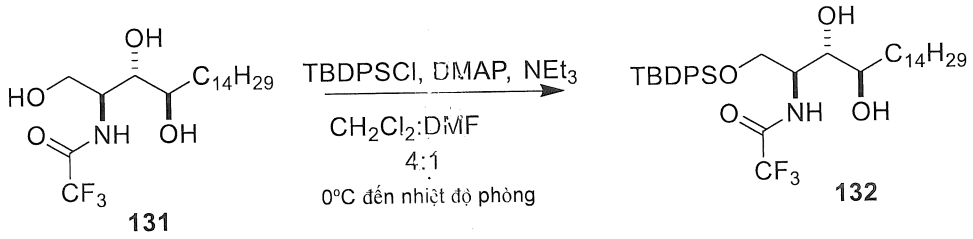




Phytosphingosin (15,75 mmol) được hòa tan trong EtOH (0,5M) và thêm từng giọt etyl trifloaxetat (15,75 mmol). Tiếp theo, NEt_3 (24,41mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng khuấy qua đêm. Loại bỏ dung môi trong chân không và cặn được hấp thụ trong EtOAc và nước muối, được rửa, làm khô và cô đặc. Vật liệu thô là chất bột màu trắng đủ tốt để sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. Tài liệu phù

hợp đặc tính: *Synthesis*, **2011,** 867.

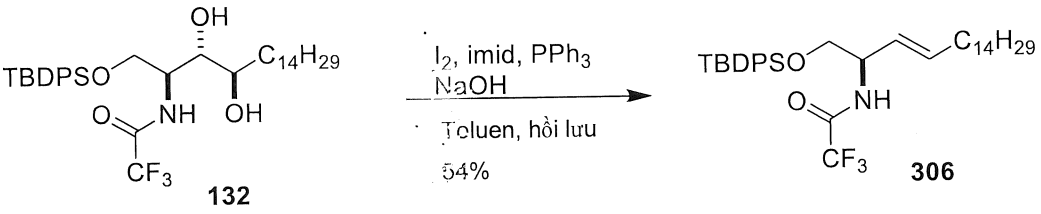
Ví dụ 37



Alcohol bậc I (15,75 mmol), DMAP (1,575 mmol) và NEt_3 (39,4 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp CH_2Cl_2 và DMF (0,18M) và được làm lạnh xuống 0°C. TBDPSCl (19,69 mmol) được thêm vàotừng giọt sau đó dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm.

Dung dịch NH_4Cl được thêm vào để dập tắt phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được chiết với EtOAc và các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa với nước (x2) để loại bỏ DMF. Sau đó nó được làm khô và cô đặc. Cột được chạy để tinh sạch hỗn hợp. 10-20% EtOAc/Hex. Tài liệu phù hợp đặc tính: *Synthesis*, **2011,** 867.

Ví dụ 38



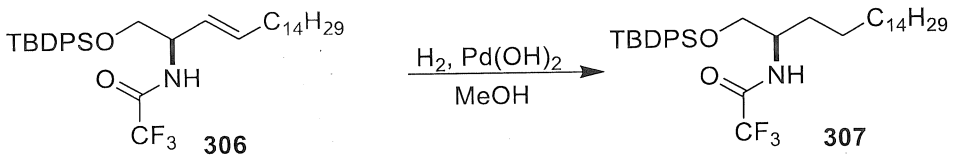
Diol (12,58 mmol), triphenylphosphin (50,3 mmol) và imidazol (50,03 mmol) được hòa tan trong toluen và đun nóng lại để hồi lưu. Sau đó thêm từ từ iot (37,7 mmol) và hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy khi hồi lưu. Sau ba giờ nó được để nguội xuống nhiệt độ phòng và 1 đương lượng iot (12,58 mmol) được thêm vào sau đó là 8 đương lượng NaOH 1,5M (100,64 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy cho đến khi tất cả các chất rắn đều tan hết. Lớp chứa nước được loại bỏ trong phễu tách và lớp hữu cơ được rửa với dung dịch $Na_2S_2O_3$ sau đó là dung dịch $NaHCO_3$ sau đó là nước muối. Nó được làm khô và cô đặc. Cột được chạy để tinh sạch hỗn hợp 0-20% EtOAc/Hex và thu được hỗn hợp cis và trans nhưng thực hiện ở bước tiếp theo.

δ ^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 7,64 (ddt, *J* = 7,8, 3,8, 1,7 Hz, 4H), 7,51 – 7,35 (m, 6H), 6,68 (dd, *J* = 16,0, 8,2 Hz, 1H), 5,6 – 5,40 (m, 2H), 4,57 – 4,46 (m, 1H),

3,84 – 3,62 (m, 2H), 2,04 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,28-1,21 (m, 24H), 1,15 – 0,98 (m, 9H), 0,90 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

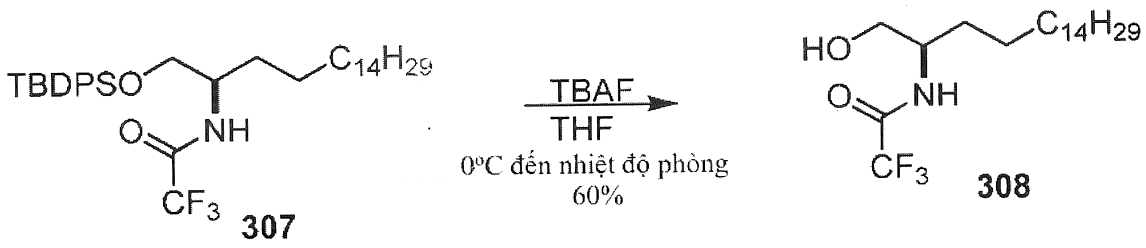
HRMS: 617,38759.

Ví dụ 39



Alken (2,91 mmol) được hòa tan trong MeOH (0,1M) và $Pd(OH)_2/C$ (0,146 mmol) được thêm vào. Thiết bị tạo hydro của hãng Parr (Parr Hydrogenator) được sử dụng tại 40 psi. Chất xúc tác paladi được lọc cẩn thận thông qua Xelit và được tráng với EtOAc. Vật liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo và tạo ra hiệu suất định lượng.

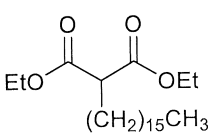
Ví dụ 40



Silyl ete được hòa tan trong THF và được làm lạnh xuống 0°C sau đó TBAF được thêm vào từng giọt. Sau khi khuấy trong 1 giờ, nó được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, dung dịch NH_4Cl được thêm vào và nó được chiết với EtOAc, rửa với nước muối và làm khô và cô đặc. Cột được chạy 10-50% EtOAc/Hex.

^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 7,60 (tt, J = 7,0, 1,5 Hz, 2H), 7,48 – 7,33 (m, 4H), 3,73 3,61 (m, 1H), 1,24 (d, J = 3,5 Hz, 18H), 1,05 (s, 6H), 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H), HRMS : 381,28546.

Ví dụ 41

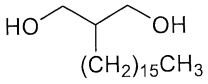


380

33,4 g dung dịch natri etoxit (21% trọng lượng) trong etanol, dietyl malonat (15g) và sau đó 1-bromohexadecan (31,5g) được thêm vào từng giọt. Sau khi hồi lưu trong 8

giờ, etanol được bay hơi trong chân không. Huyền phù còn lại được trộn với nước đá (200 ml) và được chiết với dietyl ete (3 X 200ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dịch lọc được bay hơi trong chân không để thu được cặn dầu nhớt. Cặn này được tinh sạch bằng sắc ký cột (silic dioxit: 500 g) sử dụng hexan/dietyl ete (12:1) làm pha động để thu được hợp chất chính.

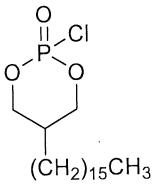
Ví dụ 42



381

Trong bình đáy tròn dung tích 250 ml là nhôm lithi hydrit (2,503 g, 66,0 mmol) trong Dietyl ete (90 ml) để tạo ra huyền phù. Thêm từng giọt dietyl 2-hexadecylmalonat (18,12 g, 47,1 mmol) vào huyền phù này và phản ứng được hồi lưu trong 6 giờ. Phản ứng được tiếp nối bằng phân tích TLC sử dụng PMA và H_2SO_4 làm chất làm khô. Lithi nhôm hydrit dư được triệt tiêu bằng 200 ml nước đá. 150 ml H_2SO_4 10% được thêm vào để hòa tan nhôm hydrat. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng dietyl ete (100 ml X 3). Lọc lớp hữu cơ chứa sản phẩm không tan được lọc. Chất rắn thu được được rửa với etyl axetat. Dịch lọc được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh sạch trên cột silic dioxit (100g) rửa giải với hexan:EtOAc (3:1) đến (1:1).

Ví dụ 43

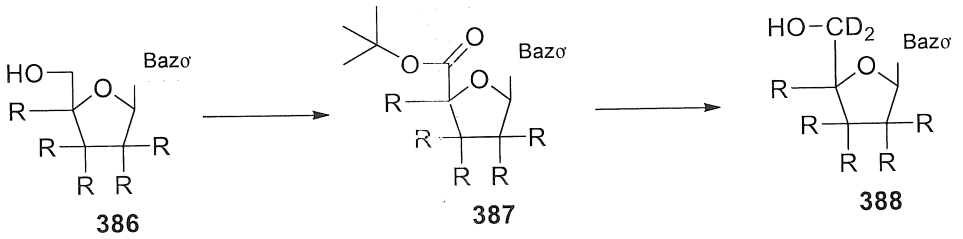


382

Dung dịch của 2-hexadecylpropan-1,3-diol (7,04 g, 23,43 mmol) trong 100 ml DCM được thêm từng giọt photpho triclorua (3,59 g, 23,43 mmol) được hòa tan trong 20 ml DCM sau đó là trietylamin (6,53 ml, 46,9 mmol). Phản ứng được hồi lưu trong 1 giờ. Phân tích TLC cho thấy rằng vật liệu bắt đầu được tiêu thụ hết và hai điểm mới được hình thành. Hỗn hợp được cô đặc đến khô, được hòa tan trong dietyl ete khô và được lọc. Dịch lọc được cô đặc để thu được sản phẩm thô (8,85g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Ví dụ 44

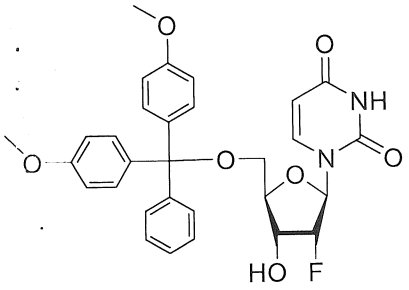
Tổng hợp chất tượng tự nucleosit được dơteri hóa đầu 5'



Nucleosit được tạo huyền phù trong metylen clorua (40 mL, tan một phần). Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút, hỗn hợp được xử lý lần lượt với PDC, anhydrit axetic và sau đó là tert-butanol. Tiếp tục khuấy hỗn hợp tại nhiệt độ phòng. TLC (5% metanol trong DCM) và LCMS cho thấy chỉ một lượng nhỏ vật liệu bắt đầu còn lại sau 4 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm gel silic dioxit đã được đặt vào trong phễu nghiền 150 mL. Silic dioxit được rửa giải bằng etyl axetat. Dịch lọc thu được được cô đặc dưới áp suất giảm. Dầu đen thô được tinh sạch bằng sắc ký trên gel silic dioxit (25 mm x 175 mm) với gradien tỷ lệ 2:1 hexan:etyl axetat. Thu lấy các phân đoạn tinh sạch và cô đặc để thu được gôm màu trắng. Vật liệu được đặt dưới chân không cao trong 2 ngày và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

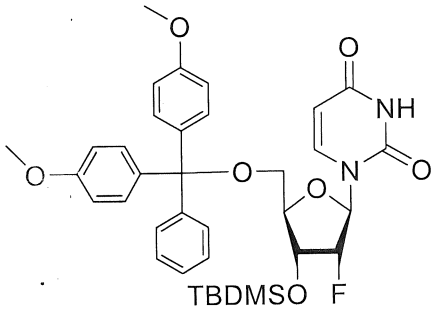
Nucleosit được bảo vệ đầu 5' được hòa tan trong 200 etanol kiểm chứng và sau đó được xử lý với natri borodơterua rắn. Hỗn hợp trở nên đồng nhất và sau đó được đun nóng đến 80°C. Sau 12 giờ, kết tủa trắng/vàng nhạt được tạo ra. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng. TLC (5% metanol trong metylen clorua) cho thấy chuyển hóa hoàn toàn vật liệu bắt đầu. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C bằng bể đá và sau đó được dập tắt từ từ với axit axetic (xấp xỉ 1 mL). Dung dịch trong suốt được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó được phân chia giữa etyl axetat (30 mL) và nước muối (3 mL). Pha hữu cơ được cô đặc và sau đó tinh sạch bằng sắc ký trên gel silic dioxit (19 mm x 180 mm) sử dụng pha động là 5% metanol trong metylen clorua.

Ví dụ 45



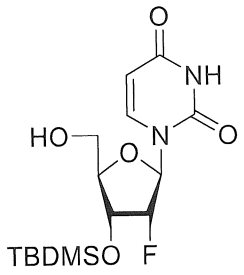
480

Dung dịch của 2'-deoxy-2'-flouridin (6g, 24,37 mmol) và 4,4'-(clo(phenyl) metylen)-bis(metoxybenzen) (9,91 g, 29,2 mmol) trong pyridin (48,7 ml) được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được xử lý với MeOH (20 mL), cô đặc đến khô và được phân chia giữa nước (50 mL) và EtOAc (250 mL). Pha chứa nước được chiết lại với EtOAc (50 mL) và các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa với nước (50 ml) và làm khô trên Na_2SO_4. Dung dịch được cô đặc để tạo ra 2'-deoxy-2'-flo-5'-(4',4'-dimetoxytrityl)uridin (14g, định lượng) được sử dụng luôn mà không cần tinh sạch thêm.



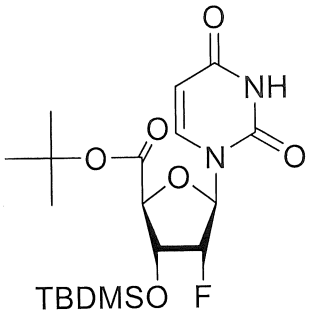
481

Thêm 1*H*-imidazol (2,48 g, 36,6 mmol) và *tert*-butylclodimetylsilan (5,51 g, 36,6 mmol) vào dung dịch 2'-deoxy-2'-flo-5'-(4',4'-dimetoxytrityl)uridin (13,37 g, 24,37 mmol) trong metylen clorua (30 mL).Phản ứng được khuấy trong 16 giờ và sau đó được pha loãng với EtOAc (250 mL). Hỗn hợp được rửa với dung dịch natri bicarbonat (50 mL) chứa nước bão hòa và nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô đặc để tạo ra 2'-Deoxy-2'-flo-3'-*O*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-5'-(4',4'-dimetoxytrityl)uridin (16 g, 99%). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.



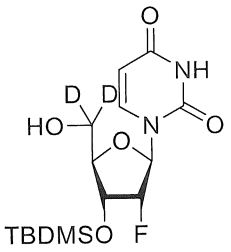
482

Thêm axit axetic (20,19 ml, 353 mmol) và nước (5 ml) vào dung dịch 2'-deoxy-2'-flo-3'-*O*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-5'-(4',4'-dimetoxytrityl) uridin (13,37 g, 20,17 mmol) trong DCM (10 mL). Phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 20 giờ, được pha loãng với EtOAc (250 mL), được rửa với dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (2 x 100 mL) và nước muối (100 mL), làm khô (natri sunfat), được lọc và cô đặc. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit (1% MeOH trong DCM, 2% MeOH trong DCM) để tạo ra 2'-deoxy-2'-flo-3'-*O*-(*tert*-butyldimetylsilyl)uridin (6,73 g, hiệu suất 93 %) dưới dạng chất rắn màu vàng.



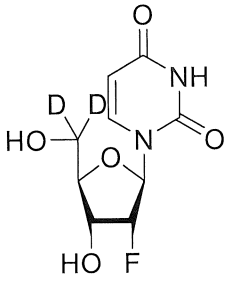
483

Thêm lần lượt 2-metylpropan-2-ol (35,7 ml, 373 mmol), 2'-deoxy-2'-flo-3'-*O*-(*tert*-butyldimetylsilyl)uridin (6,73 g, 18,67 mmol) và anhydrit axetic (17,62 ml, 187 mmol) vào huyền phù PDC (14,05 g, 37,3 mmol) trong DCM khan (37,3 ml)/DMF (9,34 ml). Sau 18 giờ, hỗn hợp được dập tắt bằng EtOH (5 mL) nguyên chất, pha loãng với EtOAc (15 mL), làm khô trên Na_2SO_4, được lọc qua Xelit và cô đặc. Cặn thô được tinh sạch bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit sử dụng 1% MeOH trong DCM để tạo ra (2S,3R,4R,5R)-*tert*-butyl 3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)-4-flotetrahydrofuran-2-carboxylat (6,72 g, 83%).



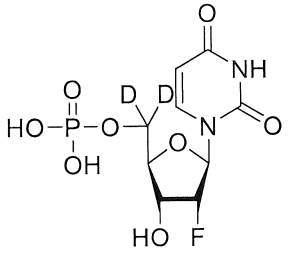
484

Dung dịch của (2S,3R,4R,5R)-*tert*-butyl 3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-flotetrahydrofuran-2-carboxylat (3,29 g, 7,64 mmol) được bổ sung thêm natri borodeuterit (1,422 g, 30,6 mmol) trong một phần. Phản ứng được khuấy tại 80°C trong 20 giờ trong ống được bịt kín. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó được dập tắt bằng axit axetic (6,99 ml, 122 mmol). Hỗn hợp được trung hòa với dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa và được chiết với EtOAc. Sau khi cô đặc, cặn thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit (Rf = 0,5 hexan EtOAc 1:1) để tạo ra [5'-$^2H_2$]-2'-deoxy-2'-flo-3'-*O*-(*tert*-butyldimetylsilyl)uridin (1g, 36%).



485

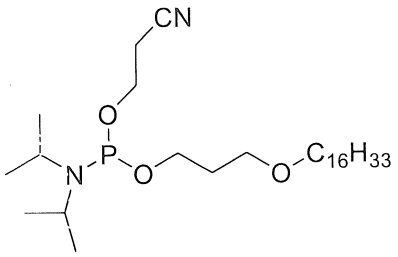
Dung dịch của [5'-$^2H_2$]-2'-deoxy-2'-flo-3'-*O*-(*tert*-butyldimetylsilyl)uridin (200mg, 0,552 mmol) trong MeOH (6 mL) được bổ sung thêm Dowex 50WX8 (dạng H+) (6 g) trong một phần. Hỗn hợp được khuấy trong 72 giờ, được lọc và được cô đặc để tạo ra [5'-$^2H_2$]-2'-deoxy-2'-flouridin (150 mg, định lượng).



486

Dung dịch của phosphoryl triclorua (1,69 mL, 18,13 mmol) trong trimetyl

phosphat (2 mL) tại 5°C, dưới N2, được bổ sung thêm [5'-$^2H_2$]-2'-deoxy-2'-flouridin (100 mg, 0,403 mmol) trong từng phần nhỏ. Dung dịch được khuấy mạnh trong 2 giờ tại 5°C và sau đó được dập tắt bằng cách thêm từng giọt nước DI (8 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết với clorofom (2 x 10 mL), và pha chứa nước được xử lý với NH_4OH đặc thành pH 6,5, trong khi giữ dung dịch dưới 30°C. Lớp chứa nước được chiết một lần nữa với clorofom (10 mL) và sau đó được cô đặc đến khô. Cặn được tạo huyền phù trong MeOH (15 mL), được lọc, và được cô đặc. Chất rắn thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit (7:2:1 iPrOH/NH4OH đặc, H_2O, Rf = 0,2). Sản phẩm được tinh sạch thêm bằng sắc ký cột trên DEAE sử dụng metanol tiếp theo là gradien pha động từ 0 đến 100 mM amoni bicarbonat chứa nước. Các phân đoạn được cô đặc đến khô, được hòa tan trong nước và đông khô lạnh để tạo ra [5'-$^2H_2$]-2'-deoxy-2'-flouridin-5'-monophosphat (27 mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng vô định hình.

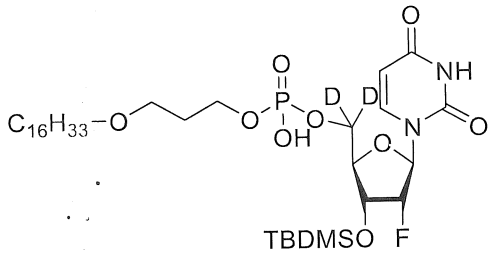


487

Huyền phù của 3-hexadecyloxypropan-1-ol (2,02 g, 6,72 mmol) và DIPEA (4,7 mL, 26,9mmol) trong metylen clorua khan (45 mL) được xử lý từng giọt trong thời gian 10 phút với 3-((clo(diisopropylamino)phosphino)oxy)propannitril (3 mL, 13,45 mmol). Sau 18 giờ tại nhiệt độ phòng, hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (15 mL) và chiết với etyl axetat (2 x 100 mL). Pha hữu cơ đã kết hợp được cô đặc đến khô và cặn thô thu được được tinh sạch bằng sắc ký trên gel silic dioxit (25 mm x 140 mm) sử dụng gradien dung môi etyl axetat trong hexan từ 10 đến 20% để tạo ra hexadecyloxypropyl-(2-xyanoctyl) diisopropylphosphoramidit (2,1 g, 65%).

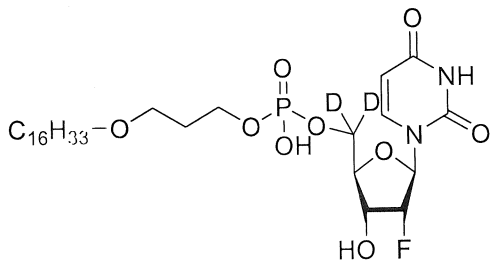
^1H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 3,89 – 3,54 (m, 6H), 3,49 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,39 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,87 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,57 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,25 (s, 26H), 1,18 (dd, *J* = 6,8, 3,5 Hz, 12H), 0,87 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H),

^{31}P NMR (162 MHz, Clorofom-*d*) δ 147,40.



488

Dung dịch cuả [5'-$^2H_2$]-2'-deoxy-2-flo-3'-*O*-(*tert*-butyldimetylsilyl)uridin (600 mg, 1,65 mmol) và hexadecyloxypropyl-(2-xyanoetyl) diisopropylphosphoramidit (1,65 g, 3,31 mmol) trong THF khan (22 mL) được xử lý với từng giọt dung dịch 1-*H*-tetrazol (14,7 mL dung dịch axetonitril 0,45 M, 6,62 mmol). Sau 16 giờ tại nhiệt độ phòng, hỗn hợp được xử lý từng giọt với *tert*-butyl hydroperoxit (1,5 mL dung dịch nonan 5,5 M, 8,28 mmol) và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được dập tắt bằng dung dịch natri thiosunfat 1,0M (40 mL). Sau 30 phút, hỗn hợp được chiết với etyl axetat (2 80mL. Pha hữu cơ đã kết hợp được rửa với nước muối (40 mL) và được làm khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Cặn thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit (40g) với gradien pha động từ 1% đến 5% metanol trong metylen clorua tạo ra chất trung gian xyanoetyl phosphat mà không cần tinh sạch thêm được hòa tan trong metanol (30 mL) và được xử lý với amoni hydroxit đặc (5 mL, 128 mmol). Sau 4 giờ tại nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc đến khô. Cặn thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit sử dụng thiết bị CombiFlash được trang bị hộp silic dioxit 40 g rửa giải với grandien dung môi metanol từ 5 đến 25% trong metylen clorua tạo ra [5'-$^2H_2$]-2'-deoxy-2'-flo-3'-*O*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-5'-((hexadecyloxypropyl) phospho)uridin (1 g, 82%) dưới dạng bọt màu trắng.



489

Dung dịch của [5'-$^2H_2$]-2'-deoxy-2'-flo-3'-*O*-(*tert*-butyldimetylsilyl)-5'-((hexadecyloxypropyl) phospho)uridin (1 g, 1,38 mmol) trong THF (15 mL) được xử lý với axit axetic (0,5 g, 8,28 mmol) và trietylamoni florua (1,2 g, 5,52 mmol). Sau 36 giờ,

hỗn hợp được cô đặc và cặn thu được được rửa giải qua một cột ngắn (11 mm x 90 mm) Dowex 50WX8 (dạng H+) sử dụng metanol (120 mL) làm pha động. Tiếp tục tinh sạch sản phẩm bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit (24g) sử dụng grandien pha động metanol từ 0 đến 25% trong metylen clorua với 2,5% (thể tích/thể tích) amoni hydroxit. Các phân đoạn tinh sạch được tập hợp và cô đặc. Chất rắn thu được được cho bay hơi cùng lúc với metylen clorua (2 x 75 mL) và sau đó được làm khô dưới chân không cao trong 19 giờ để tạo ra [5'-$^{2}H_2$]-2'-deoxy-2'-flo-5'-((hexadecyloxypropyl)phospho)- uridin (455 mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

1H NMR (400 MHz, Clorofom-d4/Metanol-d4) δ 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 17,9, 1,6 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,01 (ddd, J = 52,8, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 4,30 (ddd, J = 20,7, 8,1, 4,5 Hz, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 3H), 3,51 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,92 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,53 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,25 (s, 26H), 0,87 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

13C NMR (101 MHz, Clorofom-d4/Metanol-d4) δ 164,31, 150,24, 140,33, 102,11, 94,19, 92,32, 88,88, 88,53, 80,83, 80,75, 71,18, 67,62, 67,45, 66,50, 66,40, 64,83, 64,77, 63,81, 31,81, 30,37, 30,29, 29,59, 29,57, 29,54, 29,51, 29,47, 29,41, 29,25, 26,00, 25,96, 22,57, 13,96.

31P NMR (162 MHz, Clorofom-d4/Metanol-d4) δ -0,87.

HRMS $C_{28}H_{49}D2FN_2O9P$ [$M+H^+$]; tính toán: 611,34359, phát hiện ra: 611,34363.

Ví dụ 46

Quy trình thử nghiệm

(1) Thử nghiệm sàng lọc đối với DENV, JEV, POWV, WNV, YFV, PTV, RVFV, CHIKV, EEEV, VEEV, WEEV, TCRV, PCV, JUNV, MPRLV

Thử nghiệm giảm hiệu ứng bệnh lý (CPE) nguyên phát. Tiến hành các thử nghiệm ức chế CPE bốn nồng độ. Các lớp đơn nuôi cấy tế bào hợp dòng hoặc gần hợp dòng trong đĩa 96 giếng dùng một lần được chuẩn bị. Các tế bào được duy trì trong MEM hoặc DMEM bổ sung FBS như yêu cầu cho mỗi dòng tế bào. Đối với thử nghiệm kháng virut môi trường tương tự được sử dụng nhưng với FBS giảm xuống 2% hoặc thấp hơn và được bổ sung với 50 µg/ml gentamixin. Hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị tại 4

nồng độ log_{10} cuối cùng, thường là 0,1, 1,0, 10, và 100 µg/ml hoặc µM. Các giếng đối chứng virut và đối chứng tế bào đều có trên mỗi đĩa. Song song, một thuốc hoạt hóa đã biết được thử nghiệm làm thuốc đối chứng dương sử dụng phương pháp giống như phương pháp được áp dụng với hợp chất thử nghiệm. Đối chứng dương được thử nghiệm cho mỗi lần chạy thử nghiệm. Thử nghiệm được tiến hành đầu tiên bằng cách loại bỏ môi trường sinh trưởng ra khỏi đĩa tế bào 96 giếng. Sau đó hợp chất thử nghiệm được tra vào với thể tích 0,1 ml vào các giếng tại nồng độ 2X. Virut, thường tại <100 liều lượng gây nhiễm 50% tế bào nuôi cấy ($CCID_{50}$) trong 0,1 ml thể tích, được cho vào trong các giếng được chỉ định đối với lây nhiễm virut. Môi trường không có virut được thêm vào trong các giếng đối chứng tế bào và các giếng đối chứng độc tính. Các giếng đối chứng virut được xử lý tương tự như với virut. Các đĩa được ủ tại 37°C với 5% CO_2 cho đến khi quan sát được CPE tối đa trong các giếng đối chứng virut. Sau đó các đĩa được nhuộm với thuốc nhuộm đỏ trung tính 0,011% trong gần hai giờ tại nhiệt độ 37°C trong 5% CO_2 trong tủ cấy. Hút bỏ hoàn toàn môi trường đỏ trung tính và rửa giải tế bào 1 lần với dung dịch đệm photphat (PBS) để loại bỏ thuốc nhuộm dư. Loại bỏ hoàn toàn PBS và môi trường đỏ trung tính được rửa giải với 50% đệm xitrat của Sorensen/50% etanol (pH 4,2) trong ít nhất 30 phút. Thuốc nhuộm đỏ trung tính thấm vào trong tế bào sống, do đó, màu đỏ càng đậm, số lượng tế bào sống trong giếng càng lớn. Hàm lượng thuốc nhuộm trong mỗi giếng được định lượng sử dụng máy đo quang phổ 96 giếng tại bước sóng 540 nm. Hàm lượng thuốc nhuộm trong mỗi nhóm của giếng được chuyển thành phần trăm thuốc nhuộm có trong các giếng đối chứng không được xử lý sử dụng bảng tính Microsoft Excel. Nồng độ tác dụng đến 50% đối tượng thử (EC_{50}, ức chế virut) và nồng độ gây độc 50% (CC_{50}, ức chế tế bào) sau đó được tính toán bằng phân tích hồi lưu tuyến tính. Thương số của EC_{50} chia cho CC_{50} thu được giá trị chỉ số độ chọn lọc (SI).

Thử nghiệm giảm sản xuất virut (VRY)/CPE thứ phát. Thử nghiệm này gồm phương pháp học tương tự như phương pháp được mô tả trong các đoạn trước sử dụng đĩa tế bào 96 giếng. Lưu ý có sự khác biệt trong phần này. Tám nồng độ một nửa log_{10} của chất ức chế được thử nghiệm hoạt tính kháng virut và gây độc tế bào. Sau khi virut nhân đôi đủ số lượng, mẫu dịch nổi được lấy từ mỗi giếng đã lây nhiễm (ba giếng nhân đôi được gộp lại) và giữ phần VYR của thử nghiệm này, nếu cần. Ngoài ra, đĩa riêng biệt có thể được chuẩn bị và đĩa được làm đông để dùng cho thử nghiệm VYR. Sau khi

quan sát thấy CPE tối đa, các đĩa có khả năng sống sót được nhuộm với thuốc nhuộm màu đỏ trung tính. Hàm lượng thuốc nhuộm đã kết hợp được định lượng như đã mô tả ở trên. Dữ liệu thu được từ phần này của thử nghiệm là giá trị EC_{50}, CC_{50}, và SI của thuốc nhuộm đỏ trung tính. Các hợp chất được quan sát là hoạt hóa ở trên tiếp tục được đánh giá bằng thử nghiệm VYR. Thử nghiệm VYR là thử nghiệm xác định trực tiếp bao nhiêu hợp chất thử nghiệm ức chế sự nhân lên của virut. Virut nhân lên khi có mặt hợp chất thử nghiệm được chuẩn độ và so sánh với virut từ đối chứng bị lây nhiễm, không được điều trị. Việc chuẩn độ các mẫu virut gộp lại (thu lấy như đã mô tả ở trên) được thự hiện bằng cách pha loãng điểm cuối. Điều này được thực hiện bằng cách chuẩn độ các dịch pha loãng log10 của virut sử dụng 3 hoặc 4 giếng cho mỗi dịch pha loãng trên các đơn lớp mới của tế bào bằng cách pha loãng điểm cuối. Các giếng được đánh giá khi có hoặc không có virut sau khi quan sát thấy CPE riêng biệt (đo bằng sự hấp thụ màu đỏ trung tính). Vẽ biểu đồ log_{10} của nồng độ chất ức chế so với log_{10} của virut được tạo ra ở mỗi nồng độ cho phép tính toán nồng độ hiệu quả 90% (một log_{10}) bằng hồi quy tuyến tính. Chia EC90 cho CC50 thu được trong phần 1 của thử nghiệm sẽ cho ra giá trị SI cho thử nghiệm này.

Ví dụ 47

(2) Thử nghiệm sàng lọc đối với virut sốt Lassa (LASV)

Thử nghiệm virut sốt Lassa nguyên phát. Các lớp đơn nuôi cấy tế bào hợp dòng hoặc gần hợp dòng trong đĩa nuôi cấy tế bào 12 giếng dùng một lần được chuẩn bị. Các tế bào được nuôi trong DMEM bổ sung 10% FBS. Đối với thử nghiệm kháng virut môi trường tương tự được sử dụng nhưng với FBS giảm xuống 2% hoặc thấp hơn và được bổ sung 1% penixillin/streptomyxin. Hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị tại 4 nồng độ log_{10} cuối cùng, thường là 0,1, 1,0, 10, và 100 µg/ml hoặc µM. Đối chứng virut và đối chứng tế bào sẽ được chạy song song với mỗi hợp chất thử nghiệm. Tiếp theo, thuốc hoạt hóa đã biết được thử nghiệm làm thuốc đối chứng dương sử dụng bố trí thí nghiệm như đã mô tả đối với đối chứng tế bào và đối chứng virut. Đối chứng dương được thử nghiệm cho mỗi lần chạy thử nghiệm. Đầu tiên, thử nghiệm được tiến hành bằng cách loại bỏ môi trường sinh trưởng ra khỏi đĩa tế bào 12 giếng, và lây nhiễm tế bào với 0,01 MOI của Josiah chủng LASV. Các tế bào được ủ trong 90 phút: 500 µl chất cấy/giếng M12 tại 37°C, 5% CO_2 lắc nhẹ liên tục. Loại bỏ chất cấy và rửa tế bào 2 lần với môi trường. Sau đó, hợp chất thử nghiệm được cho vào 1 ml tổng thể tích môi trường. Thu

lấy dịch nổi nuôi cấy mô (TCS) tại thời điểm thích hợp. TCS sau đó sẽ được sử dụng để xác định hiệu quả ức chế của hợp chất đối với sự nhân đôi virut. Virut nhân đôi khi có mặt hợp chất thử nghiệm được chuẩn độ và so sánh với virut từ đối chứng bị lây nhiễm, không được điều trị. Để chuẩn độ TCS, các dịch pha loãng 10 lần tuần tự được chuẩn bị và được dùng để lây nhiễm các lớp đơn tế bào mới. Tế bào sẽ được phủ với 1% agarose được trộn theo tỷ lệ 1:1 với 2X MEM bổ sung 10% FBS và 1% penecillin, và đếm số lượng khuẩn lạc. Vẽ đồ thị log_{10} của nồng độ ức chế so với log_{10} của virut được tạo ra tại mỗi nồng độ cho phép tính toán nồng độ hiệu quả 90% (một log_{10}) bằng hồi quy tuyến tính.

Thử nghiệm virut sốt Lassa thứ cấp. Thử nghiệm thứ cấp này gồm phương pháp học tương tự như phương pháp được mô tả trong các đoạn trước sử dụng đĩa tế bào 12 giếng. Lưu ý có sự khác biệt trong phần này. Tế bào được lây nhiễm như đã mô tả ở trên nhưng lần này phủ với 1% agarose được pha loãng theo tỷ lệ 1:1 với 2X MEM và được bổ sung 2% FBS và 1% penixillin/streptomyxin và bổ sung với nồng độ thuốc tương ứng. Tế bào được ủ tại 37°C với 5% CO2 trong 6 ngày. Sau đó loại bỏ vật phủ trên và đĩa được nhuộm với tinh thể tím 0,05% trong 10% fomalin được đệm trong gần 20 phút tại nhiệt độ phòng. Các đĩa sau đó được rửa, làm khô và đếm số lượng khuẩn lạc. Số lượng khuẩn lạc trong mỗi nhóm dịch pha loãng hợp chất được chuyển thành phần trăm so với đối chứng virut không được điều trị. Nồng độ hiệu quả 50% (EC50, ức chế virut) sau đó được tính toán bằng phân tích hồi quy tuyến tính.

Ví dụ 48

(3) Thử nghiệm sàng lọc đối với virut Ebola (EBOV) và virut Nipah (NIV)

Thử nghiệm virut Ebola/Nipah nguyên phát. Tiến hành thử nghiệm giảm khuẩn lạc bốn nồng độ. Các lớp đơn nuôi cấy tế bào hợp dòng hoặc gần hợp dòng trong đĩa nuôi cấy tế bào 12 giếng dùng một lần được chuẩn bị. Các tế bào được nuôi trong DMEM bổ sung 10% FBS. Đối với thử nghiệm kháng virut môi trường tương tự được sử dụng nhưng với FBS giảm xuống 2% hoặc thấp hơn và được bổ sung với 1% penixillin/streptomyxin. Hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị tại 4 nồng độ log_{10} cuối cùng, thường là 0,1, 1,0, 10, và 100 µg/ml hoặc µM. Đối chứng virut và đối chứng tế bào sẽ được chạy song song với mỗi hợp chất thử nghiệm. Tiếp theo, thuốc hoạt hóa đã biết được thử nghiệm làm thuốc đối chứng dương sử dụng bố trí thí nghiệm như đã mô

tả đối với đối chứng tế bào và đối chứng virut. Đối chứng dương được thử nghiệm cho mỗi lần chạy thử nghiệm. Đầu tiên, thử nghiệm được tiến hành bằng cách loại bỏ môi trường sinh trưởng ra khỏi đĩa tế bào 12 giếng. Sau đó hợp chất thử nghiệm được cho vào với thể tích 0,1 ml vào các giếng tại nồng độ 2X. Virut, thường có gần 200 đơn vị hình thành khuẩn lạc trong 0,1 ml thể tích, được đặt trong các giếng được chỉ định để lây nhiễm virut. Môi trường không có virut được thêm vào trong các giếng đối chứng tế bào và các giếng đối chứng độc tính. Các giếng đối chứng virut được xử lý tương tự như với virut. Các đĩa được ủ tại 37°C với 5% CO_2 trong 1 giờ. Loại bỏ chất cấy hợp chất - virut, tế bào được rửa và được phủ với 1,6 % tragacanth được pha loãng theo tỷ lệ 1: 1 với 2X MEM và được bổ sung 2% FBS và 1% penixillin/streptomyxin và bổ sung với nồng độ thuốc tương ứng. Tế bào được ủ tại 37°C với 5% CO_2 trong 10 ngày. Sau đó loại bỏ vật phủ và đĩa được nhuộm với tinh thể tím 0,05% trong 10% fomalin được đệm trong gần 20 phút tại nhiệt độ phòng. Các đĩa sau đó được rửa, làm khô và đếm số lượng khuẩn lạc. Số lượng khuẩn lạc trong mỗi nhóm dịch pha loãng hợp chất được chuyển thành phần trăm so với đối chứng virut không được điều trị. Nồng độ hiệu quả 50% (EC_{50}, ức chế virut) sau đó được tính toán bằng phân tích hồi quy tuyến tính.

Thử nghiệm virut Ebola/NIpah thứ cấp có thành phần VYR. Thử nghiệm thứ cấp này gồm phương pháp học tương tự như phương pháp được mô tả trong các đoạn trước sử dụng đĩa tế bào 12 giếng. Lưu ý có sự khác biệt trong phần này. Tám nồng độ một nửa log_{10} của chất ức chế được thử nghiệm hoạt tính kháng virut. Một thuốc đối chứng dương được thử nghiệm trong mỗi mẻ của hợp chất được đánh giá. Trong thử nghiệm này, té bào được nhiễm với virut. Tế bào được lây nhiễm như đã mô tả ở trên nhưng lần này được ủ DMEM được bổ sung 2% FBS và 1% penixillin/streptomyxin và bổ sung với nồng độ thuốc tương ứng. Tế bào được ủ tong 10 ngày tại 37°C với 5% CO_2, quan sát hằng ngày dưới kính hiển vi để đếm số lượng tế bào huỳnh quang xanh. Các phần là ước số của dịch nổi từ tế bào đã nhiễm sẽ được lấy hằng ngày và ba giếng nhân bản được gộp lại. Dịch nổi đã gộp sau đó được sử dụng để xác định hiệu quả ức chế hợp chất lên sự nhân đôi virut. Virut đã nhân đôi khi có mặt hợp chất thử nghiệm được chuẩn độ và so sánh với virut từ đối chứng bị lây nhiễm, không được xử lý. Để chuẩn độ mẫu virut đã gộp, chuẩn bị các dịch pha loãng liên tiếp 10 lần và dùng để lây nhiễm các lớp đơn tế bào mới. Các tế bào được phủ với tragacanth và số lượng khuẩn lạc được xác định. Dựng đồ thị log_{10} của nồng độ ức chế với log_{10} của virut được tạo ra tại mỗi nồng

độ cho phép tính toán nồng độ hiệu quả 90% (một log_{10}) bằng hồi quy tuyến tính.

Ví dụ 49

Thử nghiệm bảo vệ tế bào chống lại virut sốt xuất huyết Dengue

Chuẩn bị tế bào - tế bào BHK21 (tế bào thận chuột hamster lông vàng Syria, ATCC catalog # CCL-I 0), tế bào Vero (tế bào thận khỉ xanh châu Phi, ATCC catalog# CCL-81), hoặc tế bào Huh-7 (ung thư biểu bì tế bào gan người) được cấy chuyển trong DMEM bổ sung 10% FBS, 2 mM L-glutamin,100 U/mL penixillin, và 100 µg/mL streptomyxin trong bình T-75 trước khi sử dụng trong thử nghiệm kháng virut. Trong ngày tiến hành thử nghiệm, tế bào được chia theo tỷ lệ 1:2 để đảm bảo chúng đang trong pha sinh trưởng cấp số nhân tại thời điểm lây nhiễm. Tiến hành định lượng khả năng sống sót và tổng số tế bào sử dụng máy đếm huyết cầu và thuốc nhuộm Trypan Blue. Khả năng sống sót của tế bào là hơn 95% đối với tế bào được sử dụng trong thử nghiệm. Tế bào được tạo dịch nổi lại ở 3×10^3 (5×10^5 đối với tế bào Vero và tế bào Huh-7) tế bào trên mỗi giếng trong môi trường nuôi cấy mô và được thêm vào đĩa đáy phẳng theo thể tích 100 µL. Các đĩa được ủ tại 37°C/5%CO_2 qua đêm để cho phép tế bào bám chặt. Quan sát thấy các lớp đơn hợp dòng gần 70%.

Chuẩn bị virut - Virut sốt xuất huyết Dengue typ 2 Chủng New Guinea C lấy từ ATCC (catalog# VR-1584) và được sinh trưởng trong tế bào LLC-MK2 (tế bào thận khỉ Rezut; catalog #CCL-7.1) để sản xuất các nhóm virut dự trữ. Một phần ước số của virut đã chuẩn độ trước trong tế bào BHK21 được lấy ra khỏ tủ đông (-80°C) và giã đông từ từ đến nhiệt độ phòng trong tủ an toàn sinh học. Virut được tạo huyền phù lại và pha loãng vào trong môi trường (DMEM bổ sung với 2% FBS bất hoạt-đun nóng, 2 mM L-glutamin, 100 U/mL penixillin, và 100 µg/mL streptomyxin) sao cho hàm lượng của virut được thêm vào mỗi giếng theo thể tích 100 µL là hàm lượng được xác định là tiêu diệt từ 85 đến 95% tế bào tại 6 ngày sau lây nhiễm.

Dạng đĩa - mỗi đĩa gồm các giếng đối chứng tế bào (chỉ chứa tế bào), giếng đối chứng virut (tế bào cộng virut), các giếng độc tính của thuốc 3 bản cho mỗi hợp chất (tế bào cộng chỉ thuốc), cũng như giếng thử nghiệm 3 bản (thuốc cộng tế bào cộng virut).

Hiệu quả và độc tính XTT- Sau khi ủ tại nhiệt độ 37°C trong tủ cấy 5% CO_2, các đĩa thử nghiệm được nhuộm với thuốc nhuộm tetrazolium XTT (2,3-bis(2-metoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-[(phenylamino)carbonyl]-2H-tetrazolium hydroxit). XTT-

tetrazolium được chuyển hóa bằng enzym ti thể của tế bào hoạt hóa chuyển hóa thành sản phẩm formazan hòa tan, cho phép phân tích định lượng nhanh chóng sự ức chế việc tiêu diệt tế bào do virut gây ra bằng các chất thử nghiệm kháng virut. Dung dịch XTT được điều chế hằng ngày dưới dạng dung dịch gốc 1 mg/mL trong RPMI 1640. Dung dịch phenazin metosunfat (PMS) được điều chế tại 0,15mg/mL trong PBS và bảo quản trong tối tại -20°C. Dung dịch gốc XTT/PMS được điều chế ngay lập tức trước khi sử dụng bằng cách thêm 40 µL PMS vào mỗi ml dung dịch XTT. Năm mươi microlit XTT/PMS được thêm vào mỗi giếng trên đĩa và đĩa được ủ lại trong 4 giờ tại 37°C. Đĩa được bịt kín bằng tấm dính bịt kín đĩa và lắc nhẹ hoặc lật ngược một vài lần để trộn sản phẩm formazan hòa tan và đĩa được đem đi đọc quang phổ tại bước sóng 450/650 nm bằng thiết bị đọc đĩa Molecular Devices Vmax.

Phân tích dữ liệu - Dữ liệu thô được thu từ phần mềm Softmax Pro 4.6 và được nhập vào trong bảng tính Microsoft Excel để phân tích. Giảm tác dụng trên tế bào của virut ở dạng phần trăm so với đối chứng virut không được điều trị được tính toán cho mỗi hợp chất. Giá trị đối chứng tế bào ở dạng phần trăm được tính toán cho mỗi hợp chất so sánh tế bào không bị nhiễm được điều trị thuốc với tế bào không bị nhiễm trong một mình môi trường.

Ví dụ 50

Thử nghiệm bảo vệ thế bào chống lại RSV:

Chuẩn bị tế bào - Tế bào HEp2 (tế bào biểu mô người, ATCC catalog# CCL-23) được cấy chuyển trong DMEM được bổ sung với 10% FBS, 2 mM L-glutamin, 100 U/mL penixillin, 100 µg/mL streptomyxin 1 mM natri pyruvat, và 0,1 mM NEAA trong bình T-75 trước khi sử dụng trong thử nghiệm kháng virut. Trong ngày tiến hành thử nghiệm, tế bào được chia theo tỷ lệ 1:2 để đảm bảo chúng đang trong pha sinh trưởng cấp số nhân tại thời điểm lây nhiễm. Tiến hành định lượng khả năng sống sót và tổng số tế bào sử dụng máy đếm huyết cầu và thuốc nhuộm Trypan Blue. Khả năng sống sót của tế bào là hơn 95% đối với tế bào được sử dụng trong thử nghiệm. Tế bào được tạo dịch nổi lại tại 1 x 10^4 tế bào trên mỗi giếng trong môi trường nuôi cấy mô và được thêm vào đĩa đáy phẳng dung tích 100 µL. Các đĩa được ủ tại 37°C/5%CO_2 qua đêm để cho phép tế bào bám chặt. Chuẩn bị virut - RSV chủng Long và RSV chủng 9320 lần lượt lấy từ ATCC (catalog# VR-26 và catalog #VR-955) và được sinh trưởng trong tế bào HEp2

để sản xuất các nhóm virut dự trữ. Lấy một phần ước số trước khi chuẩn độ của virut được lấy ra khỏi tủ đông (-80°C) và giã đông từ từ đến nhiệt độ phòng trong ủ an toàn sinh học. Virut được tạo huyền phù lại và pha loãng vào trong môi trường (DMEM bổ sung với 2% FBS bất hoạt-đun nóng, 2 mM L-glutamin, 100 U/mL penixillin, và 100 µg/mL streptomyxin 1 mM natri pyruvat, và 0,1 mM NEAA) sao cho hàm lượng của virut được thêm vào mỗi giếng trong thể tích 100 µL là hàm lượng được xác định để thu được hiệu quả tiêu diệt tế bào từ 85 đến 95% tại 6 ngày sau lây nhiễm. Hiệu quả và độc tính XTT- các đĩa được nhuộm và phân tích như đã mô tả trong thử nghiệm bảo vệ tế bào chống lại Dengue ở trên.

Ví dụ 51

Thử nghiệm bảo vệ tế bào chống lại virut Cúm A

Chuẩn bị tế bào - Tế bào MOCK (tế bào thận chó, ATCC catalog# CCL-34) được cấy chuyển trong DMEM được bổ sung với 10% FBS, 2 mM L-glutamin, 100 U/mL penixillin, 100 µg/mL streptomyxin 1 mM natri pyruvat, và 0,1 mM NEAA, trong bình T-75 trước khi sử dụng trong thử nghiệm kháng virut. Trong ngày tiến hành thử nghiệm, tế bào được chia theo tỷ lệ 1:2 để đảm bảo chúng đang trong pha sinh trưởng cấp số nhân tại thời điểm lây nhiễm. Tiến hành định lượng khả năng sống sót và tổng số tế bào sử dụng máy đếm huyết cầu và thuốc nhuộm Trypan Blue. Khả năng sống sót của tế bào là hơn 95% đối với tế bào được sử dụng trong thử nghiệm. Tế bào được tạo dịch nổi lại tại 1 x 10^4 tế bào trên mỗi giếng trong môi trường nuôi cấy mô và được thêm vào đĩa đáy phẳng dung tích 100 µL. Các đĩa được ủ tại 37°C/5%CO_2 qua đêm để cho phép tế bào bám chặt.

Chuẩn bị virut - Các chủng virut cúm A/PR/8/34 (A TCC #VR-95), A/CA/05/09 (CDC),A/NY/18/09 (CDC) và A/NWS/33 (ATCC #VR-219) lấy từ ATCC hoặc từ trung tâm kiểm soát dịch bệnh và cho sinh trưởng trong tế bào MDCK để sản xuất các nhóm virut dự trữ. Lấy một phần ước số trước khi chuẩn độ của virut được lấy ra khỏi tủ đông (-80°C) và giã đông từ từ đến nhiệt độ phòng trong ủ an toàn sinh học. Virut được tạo huyền phù lại và pha loãng vào trong môi trường (DMEM bổ sung với 0,5% BSA 2 mM L-glutamin, 100 U/mL penixillin, 100 µg/mL streptomyxin, 1 mM natri pyruvat, 0.1 mM NEAA, và 1 µg/ml TPCK- trypsin đã xử lý) sao cho hàm lượng của virut được thêm vào mỗi giếng trong thể tích 100 µL là hàm lượng được xác định để thu được hiệu

quả tiêu diệt tế bào từ 85 đến 95% tại 4 ngày sau lây nhiễm. Hiệu quả và độc tính XTT-các đĩa được nhuộm và phân tích như đã mô tả trong thử nghiệm bảo vệ tế bào chống lại Dengue ở trên.

Ví dụ 52

Thử nghiệm chống lại virut viêm gan C:

Nuôi cấy tế bào-Dòng tế bào báo cáo Huh-luc/neo-ET lấy từ Dr. Ralf Bartenschlager (Department of Molecular Virology, Hygiene Institute, University of Heidelberg, Germany) by ImQuest BioSciences thông qua một thỏa thuận cấp phép cụ thể. Dòng tế bào này chứa đựng bản sao I389luc-ubi-neo/NS3-3 '/ ET liên tục sao chép có chứa protein dung hợp gen luciferaza đom đóm-ubiquitin-neomycin phosphotransferaza và trình tự mã hóa HCV NS3-5B điều khiển bởi EMCV IRES chứa các đột biến đáp ứng nuôi cấy mô ET (E1202G, Tl2081 và K1846T). Nuôi cấy gốc Huh-luc/neo-ET được mở rộng bằng cách nuôi cấy trong DMEM được bổ sung với 10% FCS, 2mM glutamin, penixillin (100 µU/mL)/streptomyxin (100 µg/mL) và I X axit amin không thiết yếu cộng 1 mg/mL G418. Tế bào được chia theo tỷ lệ 1:4 và được nuôi cấy qua hai lần cấy chuyển trong cùng môi trường cộng 250 µg/mL G418. Tế bào được xủ lý với trypsin và được đếm bằng cách nhuộm với trypan blue và được gieo vào trong đĩa nuôi cấy mô 96 giếng tại mật độ nuôi cấy tế bào 7,5 x 10^3 tế bào mỗi giếng và được ủ tại 37˚C 5% CO_2 trong 24 giờ. Sau 24 giờ ủ, loại bỏ môi trường và thay thế bằng môi trường tương tự bỏ đi G418 cộng hợp chất thử nghiệm trong 3 lần. Sáu giếng trong mỗi đĩa được nhận một mình môi trường làm đối chứng không điều trị. Các tế bào được ủ thêm trong 72 giờ tại 37˚C 5%CO_2 sau đó đo hoạt tính chống lại HCV bằng điểm cuối luciferaza. Các đĩa nhân đôi được xử lý và ủ song sóng với đánh giá độc tính tế bào bằng nhuộm XTT.

Khả năng sống sót tế bào - Các lớp đơn nuôi cấy tế bào từ tế bào đã xử lý được nhuộm với thuốc nhuộm tetrazolium XTT để đánh giá khả năng sống sót của dòng tế bào báo cáo Huh-luc/neo-ET khi có mặt hợp chất.

Đo lường sự nhân lên của virut-sự nhân lên của HCV từ hệ thống thử nghiệm nhân lên được đo bằng hoạt tính luciferaza sử dụng gen báo cáo phát sáng britelite cộng theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Perkin Elmer, Shelton, CT) Tóm lại, một lọ britelite cộng với cơ chất được đông khô lạnh được hòa tan trong 10 mL dung dịch đệm hoàn

nguyên britelite và trộn nhẹ bằng cách lật ngược. Sau khi ủ 5 phút ở nhiệt độ phòng, britelite cộng chất phản ứng được thêm vào đĩa 96 giếng có thể tích 100 µL mỗi giếng. Các đĩa được bịt kín bằng màng dính và ủ ở nhiệt độ phòng trong khoảng 10 phút để làm dung giải các tế bào. Thể tích giếng được chuyển sang một đĩa 96 giếng trắng và sự phát huỳnh quang được đo trong vòng 15 phút bằng cách sử dụng máy đếm ánh sáng lỏng Wallac 1450Microbeta Trilux. Dữ liệu được nhập vào trong bảng tính Microsoft Excel 2007 tùy chỉnh để xác định nồng độ ức chế 50% virut (EC_{50}).

Ví dụ 53

Thử nghiệm bảo vệ tế bào chống lại virut gây bệnh khó thở ở trẻ em

Chuẩn bị tế bào - Tế bào HEp2 (tế bào biểu mô người, ATCC catalog# CCL-23) được cấy chuyển trong DMEM được bổ sung với 10% FBS, 2 mM L-glutamin, 100 U/mL penixillin, 100 µg/mL streptomyxin 1 mM natri pyruvat, và 0,1 mM NEAA, bình T-75 trước khi sử dụng trong thử nghiệm kháng virut. Trong ngày tiến hành thử nghiệm, tế bào được chia theo tỷ lệ 1:2 để đảm bảo chúng đang trong pha sinh trưởng cấp số nhân tại thời điểm lây nhiễm. Tiến hành định lượng khả năng sống sót và tổng số tế bào sử dụng máy đếm huyết cầu và thuốc nhuộm Trypan Blue. Khả năng sống sót của tế bào là hơn 95% đối với tế bào được sử dụng trong thử nghiệm. Tế bào được tạo dịch nổi lại tại 1 x 10^4 tế bào trên mỗi giếng trong môi trường nuôi cấy mô và được thêm vào đĩa đáy phẳng dung tích 100 µL. Các đĩa được ủ tại 37°C/5%CO_2 qua đêm để cho phép tế bào bám chặt.

Chuẩn bị virut - Virut gây bệnh khó thở ở trẻ em typ 3 chủng SF4 lấy từ ATCC (catalog# VR-281) và được cho sinh trưởng trong tế bào HEp2 để sản xuất các nhóm virut dự trữ. Lấy một phần ước số trước khi chuẩn độ của virut được lấy ra khỏi tủ đông (-80°C) và giã đông từ từ đến nhiệt độ phòng trong ủ an toàn sinh học. Virut được tạo huyền phù lại và pha loãng vào trong môi trường (DMEM bổ sung với 2% FBS bất hoạt-nóng, 2 mM L-glutamin, 100 U/mL penixillin, và 100 µg/mL streptomyxin) sao cho hàm lượng của virut được thêm vào mỗi giếng trong thể tích 100 µL là hàm lượng được xác định để thu được hiệu quả tiêu diệt tế bào từ 85 đến 95% tại 6 ngày sau lây nhiễm.

Dạng đĩa - mỗi đĩa gồm các giếng đối chứng tế bào (chỉ tế bào), giếng đối chứng virut (tế bào cộng virut), các giếng độc tính của thuốc thành 3 bản trên mỗi hợp chất (tế bào + chỉ thuốc), cũng như giếng thử nghiệm thành 3 bản (thuốc cộng tế bào cộng virut).

Hiệu quả và độc tính XTT- Sau khi ủ tại nhiệt độ 37°C trong tủ cấy 5% CO_2, các đĩa thử nghiệm được nhuộm với thuốc nhuộm tetrazolium XTT (2,3-bis(2-metoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-[(phenylamino)carbonyl]-2H-tetrazol hydroxit). XTT-tetrazolium được chuyển hóa bởi enzym ti thể của tế bào hoạt hóa chuyển hóa thành sản phẩm formazan hòa tan, cho phép phân tích định lượng nhanh chóng sự ức chế việc tiêu diệt tế bào do virut gây ra bằng các chất thử nghiệm kháng virut. Dung dịch XTT được điều chế hằng ngày dưới dạng dung dịch gốc 1mg/mL trong RPMI1640. Dung dịch phenazin metosunfat (PMS) được điều chế tại 0,15mg/mL trong PBS và bảo quản trong tối tại -20°C. Dung dịch gốc XTT/PMS được điều chế ngay lập tức trước khi sử dụng bằng cách thêm 40 µL PMS vào mỗi ml dung dịch XTT. Năm mươi microlit XTT/PMS được thêm vào mỗi giếng trên đĩa và đĩa được ủ lại trong 4 giờ tại 37°C. Đĩa được bịt kín bằng tấm dính bịt kín đĩa và lắc nhẹ hoặc lật ngược một vài lần để trộn sản phẩm fomazan hòa tan và đĩa được đọc quang phổ tại bước sóng 450/650 nm bằng thiết bị đọc đĩa Molecular Devices Vmax.

Phân tích dữ liệu - Dữ liệu thô được thu từ phần mềm Softmax Pro 4.6 và được nhập vào trong bảng tính Microsoft Excel để phân tích. Giảm tác dụng trên tế bào của virut ở dạng phần trăm so với đối chứng virut không được điều trị được tính toán cho mỗi hợp chất. Giá trị đối chứng tế bào ở dạng phần trăm được tính toán cho mỗi hợp chất so sánh tế bào không bị nhiễm được điều trị thuốc với tế bào không bị nhiễm trong một mình môi trường.

Ví dụ 54

Thử nghiệm ức chế Polymeraza cúm:

Chuẩn bị virut - virut cúm A đã tinh sạch A/PR/8/34 (1 ml) được lấy từ Advanced Biotechnologies, Inc. (Columbia, MD), rã đông và được pha chế thành năm phần ước số để bảo quản -80°C cho đến khi sử dụng. Vào ngày tiến hành thử nghiệm, 20 µL của 2,5% Triton N-101 đã được thêm vào 180 µL virut đã được tinh sạch. Virut đã bị tiêu diệt được pha loãng theo tỷ lệ 1: 2 trong dung dịch chứa 0,25% Triton và PBS. Việc tiêu diệt virut tạo ra nguồn ribonucleoprotein cúm (RNP) chứa ARN polymeraza phụ thuộc ARN cúm và ARN khuôn mẫu. Các mẫu được bảo quản trên đá cho đến khi sử dụng trong thử nghiệm.

Phản ứng polymeraza - Mỗi 50 µL phản ứng polymeraza chứa các thành phần

sau: 5 µL RNP đã tiêu diệt, 100 mM Tris-HCl (pH 8,0), 100 mM KCl, 5 mM $MgCl_2$. 1 mM dithiothreitol, 0,25% Triton N-101, 5 µCi của [α-^{32}P] GTP, 100 µM ATP, 50 µM mỗi loại (CTP, UTP), 1 µM GTP, và 200 µM adenyl (3'-5') guanosin. Để thử nghiệm chất ức chế, các phản ứng có chứa chất ức chế và phản ứng tương tự cũng được thực hiện đối với các phản ứng có chứa chất đối chứng dương (2'-Deoxy-2'-floguanosin-5'-triphosphat). Các đối chứng khác bao gồm hỗn hợp phản ứng RNP + và RNP + 1% DMSO. Hỗn hợp phản ứng không có mồi ApG và NTP được ủ ở 30°C trong 20 phút. Sau khi thêm ApG và NTPs vào hỗn hợp phản ứng, các mẫu được ủ ở 30°C trong 1 giờ, sau đó ngay lập tức được chuyển phản ứng lên các tấm lọc sợi thủy tinh và sau đó kết tủa với axit tricloaxetic 10% (TCA). Sau đó, đĩa được rửa năm lần với 5% TCA, sau đó là một lần rửa với 95% etanol. Khi bộ lọc đã khô, sự kết hợp của [α-32P] GTP được đo bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy lỏng (Micro beta).

Dạng đĩa - Mỗi đĩa thử nghiệm chứa các mẫu ba lần của ba hợp chất (6 nồng độ) ngoài các mẫu ba lần của hỗn hợp phản ứng RNP + (RNP một mình), RNP + 1% DMSO, và một mình hỗn hợp phản ứng (không có RNP).

Phân tích dữ liệu - Thu lấy dữ liệu thô từ máy đếm nhấp nháy Micro Beta. Sự kết hợp của GTP phóng xạ liên quan trực tiếp đến mức độ hoạt động của polymeraza. "Giá trị phần trăm ức chế" thu được bằng cách chia giá trị trung bình của mỗi hợp chất thử nghiệm cho đối chứng RNP + 1% DMSO. Giá trị trung bình thu được ở mỗi nồng độ 2DFGTP được so sánh với RNP + đối chứng phản ứng. Dữ liệu sau đó được nhập vào bảng tính Microsoft Excel để tính giá trị IC_{50} bằng phân tích hồi quy tuyến tính.

Ví dụ 55

Thử nghiệm ức chế HCV Polymeraza:

Hoạt tính của các hợp chất ức chế HCV polymeraza được đánh giá bằng các phương pháp đã mô tả trước đây (Lam *eta!.* 2010. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 54(8):3187-3196). Thử nghiệm HCV NS5B polymeraza được thực hiện ở các thể tích 20 µLtrong đĩa phản ứng 96 giếng. Mỗi phản ứng chứa 40 ng/µL polymeraza 1b kiểu gen NS5BA22 tái tổ hợp tinh sạch, 20 ng/µL mẫu IRES bổ sung HCV kiểu gen-1b, 1 µM mỗi loại trong số bốn ribonucleotide tự nhiên, 1 U/mL chất ức chế Optizyme RNAza (Promega, Madison, WI), 1 mM $MgCl_2$, 0,75 mM $MnCl_2$ và 2 mM dithiothreitol (DTT) trong 50 mM dung dịch đệm HEPES (pH 7,5). Hỗn hợp phản

ứng được tập hợp trên đá theo hai bước. Bước 1 bao gồm kết hợp tất cả các thành phần phản ứng ngoại trừ nucleotit tự nhiên và UTP được gắn nhãn trong hỗn hợp phản ứng polymeraza. Mười microlit (10 µL) của hỗn hợp polymeraza đã được chia vào các giếng riêng lẻ của đĩa phản ứng 96 giếng trên đá. Hỗn hợp phản ứng polymeraza mà không có NS5B polymeraza được tính là đối chứng không enzym. Dịch pha loãng mười lần liên tiếp của hợp chất đối chứng và hợp chất thử nghiệm, 2'-O-Methyl-CTP và 2'-O-Methyl-GTP (Trilink, San Diego, CA), được điều chế trong nước và 5 µL hợp chất đã pha loãng liên tiếp hoặc một mình nước (đối chứng không có hợp chất) được thêm vào các giếng chứa hỗn hợp polymeraza. Sau đó, năm microliters hỗn hợp nucleotit (nucleotit tự nhiên và UTP được gắn nhãn) được thêm vào các giếng trên đĩa phản ứng và đĩa được ủ tại 27°C trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng cách thêm 80 µL dung dịch dừng (12,5 mM EDTA, 2,25 M NaCl, và 225 mM natri xitrat) và các sản phẩm ARN được phủ lên Hybond-N+ màng (GE Healthcare, Piscataway, N.J) dưới áp suất chân không sử dụng thiết bị dot blot. Lấy màng ra khỏi thiết bị chấm vết tròn nhỏ và rửa bốn lần với 4X SSC (0,6 M NaCl, và 60 mM natri xitrat), và sau đó được rửa giải một lần với nước và một lần với 100% etanol. Màng được làm khô trong không khí và được tiếp xúc với màn hình chụp ảnh phospho và hình ảnh được chụp lại sử dụng máy chụp ảnh Typhoon 8600 Phospho imager. Sau khi chụp ảnh, màng được đặt vào trong Micro beta cassette Micro beta 1450 cùng với dịch soi nhấp nháy và CPM trong mỗi phản ứng được đếm trên Micro beta 1450. Dữ liệu CPM được nhập vào trong bảng tính Excel để xác định các IC_{50} của hợp chất.

Ví dụ 56

Điều kiện phản ứng ARN Polymeraza phụ thuộc NS5B ARN

Hợp chất được thử nghiệm để ức chế NS5B-δ21 từ HCV GT-1b Con-1. Phản ứng bao gồm enzym tái tổ hợp đã tinh sạch, 1 u/µL mẫu ARN HCV IRES sợi âm, và 1µM NTP cơ chất gồm hoặc [^{32}P]-CTP hoặc [^{32}P]-UTP. Đĩa thử nghiệm được ủ tại 27°C trong 1 giờ trước khi dập tắt. Sự kết hợp [^{32}P] vào trong sản phẩm đại phân tử được đánh giá bằng liên kết bộ lọc.

Ví dụ 57

Thử nghiệm ức chế ADN Polymeraza người:

ADN Polymeraza anpha (catalog# 1075), beta (catalog# 1077), và gamma

(catalog# 1076) người được mua từ CHIMERx (Madison, WI). Thử nghiệm ức chế hoạt tính ADN Polymeraza beta và gamma được thực hiện trên đĩa trong 50 uL hỗn hợp phản ứng chứa 50 mM Tris-HCl (pH 8,7), KCl (10 mM cho beta và 100mM cho gamma), 10 mM $MgCl_2$, 0,4 mg/mL BSA, 1 mM DTT, 15% glyxerol, 0,05 mM gồm dCTP, dTTP, và dATP, 10 uCi [^{32}P]-anpha-dGTP (800 Ci/mmol), 20 ug ADN tuyến ức bê hoạt hóa và hợp chất thử nghiệm ở nồng độ chỉ định. Hỗn hợp phản ứng ADN Polymeraza anpha là như sau trong thể tích 50 uL cho mỗi mẫu: 20mM Tris-HCl (pH 8), 5 mM magie axetat, 0,3 mg/mL BSA, 1 mM DTT, 0,1 mM xpecmin, 0,05 mM gồm dCTP, dTTP, và dATP, 10 uCi [^{32}P]-anpha-dGTP (800 Ci/mmol), 20 ug ADN tuyến ức bê hoạt hóa và hợp chất thử nghiệm ở nồng độ chỉ định. Với mỗi thử nghiệm, phản ứng enzym được phép thực hiện trong 30 phút tại 37°C sau đó chuyển sang tấm lọc sợi thủy tinh và sau đó kết tủa với 10% tricloaxit axetic (TCA). Đĩa sau đó được rửa với 5% TCA sau đó là rửa một lần với 95% etanol. Khi bộ lọc đã khô, sự kết hợp của hoạt tính phóng xạ được đo sử dụng máy đếm nhấp nháy lỏng (Microbeta).

Ví dụ 58

Thử nghiệm PBMC bị nhiễm HIV:

Tế bào đơn nhân máu ngoại vi người tươi (PBMC) thu được từ nguồn thương mại (chuyên ngành sinh học) và được xác định là có huyết thanh âm tính với HIV và HBV. Phụ thuộc vào thể tích máu người cho nhận được, tế bào bạch cầu được rửa vài lần với PBS. Sau khi rửa, mẫu chứa bạch cầu được pha loãng theo tỷ lệ 1:1 với nước muối đệm phosphat Dulbecco (PBS) và được xếp lớp trên 15mL gradien mật độ Ficoll-Hypaque trong một ống ly tâm hình nón 50ml. Các ống này được ly tâm trong 30 phút ở 600g. Hút nhẹ dải PBMC từ mặt phân cách thu được và rửa ba lần với PBS. Sau lần rửa cuối cùng, xác định số lượng tế bào bằng cách loại bỏ thuốc nhuộm Trypan Blue và các tế bào được tạo huyền phù lại tại 1 x 10^6 tế bào/mL trong RPMI 1640 với 15% huyết thanh thai bò (FBS), 2 mmol/L L-glutamin, 2 ug/mL PHA-P, 100 U/mL penixilin và 100 ug/mL streptomyxin và để ủ trong 48-72 giờ ở 37°C. Sau khi ủ, PBMC được ly tâm và được tạo huyền phù lại trong môi trường nuôi cấy mô. Lượng nuôi cấy được duy trì cho đến khi sử dụng bằng cách thay đổi một nửa thể tích nuôi cấy bằng IL-2 mới có chứa môi trường nuôi cấy mô 3 ngày một lần. Các thử nghiệm được bắt đầu với PBMC ở 72 giờ sau khi kích thích PHA-P.

Để giảm thiểu ảnh hưởng do sự khác biệt của người cho, PBMC được sử dụng trong thử nghiệm là một hỗn hợp các tế bào lấy từ 3 người cho. Ngay trước khi sử dụng, các tế bào đích được tạo huyền phù lại trong môi trường nuôi cấy mô mới tại mật độ 1 x 10^6 tế bào/mL và được đưa vào trong các giếng bên trong của đĩa đáy tròn 96 giếng tại 50 uL/giếng. Sau đó, 100 uL của nồng độ 2X của môi trường chứa hợp chất được chuyển sang đĩa 96 giếng chứa các tế bào trong 50 uL của môi trường. AZT được sử dụng làm tiêu chuẩn xét nghiệm nội bộ.

Sau khi thêm hợp chất thử nghiệm vào các giếng, 50 uL dịch pha loãng đệm trước của virut HIV (được chuẩn bị từ 4X nồng độ mong muốn cuối cùng trong giếng) được thêm vào và trộn đều. Để lây nhiễm, 50-150 $TCID_{50}$ của mỗi virut được thêm vào mỗi giếng (MOI cuối cùng khoảng 0,002). PBMC được phơi nhiễm ba lần với virut và được nuôi cấy khi có hoặc không có vật thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau như đã mô tả ở trên trong các đĩa 96 giếng. Sau 7 ngày nuôi cấy, sự nhân lên HIV-1 được định lượng trong dịch nuôi cấy mô bằng cách đo hoạt tính của enzym phiên mã ngược (RT). Giếng chỉ chứa tế bào và virut được dùng làm đối chứng virut. Các đĩa riêng biệt được chuẩn bị giống hệt nhau không có virut để nghiên cứu độc tính tế bào của thuốc.

Thử nghiệm hoạt tính của enzym phiên mã ngược - Hoạt tính của enzym phiên mã ngược được đo trong các dịch nổi không có tế bào bằng cách sử dụng thử nghiệm trùng hợp kết hợp phóng xạ tiêu chuẩn. Thymidin triphosphat đã qua xử lý (TTP; New England Nuclear) được mua tại 1 Ci/mL và 1 uL được sử dụng cho mỗi phản ứng enzym. Dung dịch gốc rAdT được điều chế bằng cách trộn 0,5mg/mL poly rA và 1,7 U/mL oligo dT trong nước cất và được bảo quản ở -20°C. Đệm phản ứng RT được điều chế mới hàng ngày và chỉ gồm 125 uL 1 mol/L EGTA, 125 uL dH2O, 125 uL 20% Triton X-100, 50 uL 1 mol/L Tris (pH 7,4), 50 uL 1 mol/L DTT, và 40 uL 1 mol/L $MgCl_2$. Với mỗi phản ứng, 1 uL TTP, 4 uL dH2O, 2,5 uL rAdT và 2,5 uL dung dịch đệm phản ứng được trộn. Mười microlit của hỗn hợp phản ứng này được đưa vào trong một đĩa đáy tròn và 15 uL dịch nổi có chứa virut được thêm vào và trộn đều. Đĩa được ủ tại 37°C trong tủ ấm đã làm ẩm trong 90 phút. Sau khi ủ, 10 uL thể tích phản ứng được chấm vào tấm lọc DEAE ở định dạng đĩa thích hợp, rửa 5 lần (mỗi lần 5 phút) trong dung dịch đệm natri phosphat 5%, 2 lần (mỗi lần 1 phút) trong nước cất, 2 lần (mỗi lần 1 phút) trong etanol 70%, và sau đó làm khô trong không khí. Màng lọc đã khô được đặt trong ống bọc nhựa và 4 mL Opti-Fluor O được thêm vào ống bọc. Hoạt độ phóng xạ kết hợp

được định lượng bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy lỏng Wallac 1450 Microbeta Trilux.

Ví dụ 59

HBV:

Tế bào HepG2.2.15 (100µL) trong môi trường RPMI1640 với 10% huyết thanh thai bò được thêm vào tất cả các giếng của đĩa 96 giếng tại mật độ 1 x 10^4 tế bào trên mỗi giếng và đĩa được ủ tại 37°C trong môi trường 5% CO_2 trong 24 giờ. Sau khi ủ, sáu dịch pha loãng liên tiếp mười lần của hợp chất thử được chuẩn bị trong môi trường RPMI1640 với 10% huyết thanh bò thai được thêm vào các giếng riêng lẻ của đĩa 3 lần. Sáu giếng trong đĩa chỉ nhận môi trường làm đối chứng virut. Đĩa được ủ 6 ngày ở 37°C trong môi trường 5% CO2. Thay môi trường nuôi cấy vào ngày thứ 3 với môi trường chứa nồng độ chỉ định của từng hợp chất. Một trăm microlit dịch nổi trên được thu từ mỗi giếng để phân tích ADN của virut bằng qPCR và độc tính tế bào được đánh giá bằng cách nhuộm XTT của lớp đơn nuôi cấy tế bào vào ngày thứ sáu.

Mười microlit của dịch nổi nuôi cấy tế bào thu được vào ngày thứ sáu được pha loãng trong dung dịch đệm pha loãng qPCR (40g/mL ADN tinh trùng cá hồi đã cắt) và đun sôi trong 15 phút. PCR định lượng thời gian thực được thực hiện trong đĩa 386 giếng bằng Applied Biosystems 7900HT Sequence Detection System và phần mềm SDS 2.4 hỗ trợ. Năm microlit (5 µL) ADN đun sôi cho mỗi mẫu và các dịch pha loãng 10 lần liên tiếp của chất chuẩn ADN định lượng đã được đem đi Q-PCR thời gian thực sử dụng Platinum Quantitative PCR SuperMix-UDG (Invitrogen) và mồi oligonucleotit ADN cụ thể (IDT, Coralville, ID) HBV-AD38-qF1 (5'-CCG TCT GTG CCT TCT CAT CTG-3 '), HBV-AD38-qR1 (5'-AGT CCA AGA GTY CTC TTA TRY AAG ACC TT-3') và HBV -AD38-qP1 (5'-FAM CCG TGT GCA/ZEN/CTT CGC TTC ACC TCT GC-3'BHQ1) ở nồng độ cuối cùng là 0,2 M cho mỗi mồi trong tổng thể tích phản ứng là 15 µL. Số bản sao ADN của HBV trong mỗi mẫu được nội suy từ đường cong chuẩn bằng phần mềm SDS.24 và dữ liệu được nhập vào bảng tính Excel để phân tích.

Nồng độ gây độc 50% tế bào đối với các vật liệu thử nghiệm được xác định bằng cách đo độ giảm của thuốc nhuộm tetrazolium XTT trong các đĩa nuôi cấy mô đã được xử lý. XTT được chuyển hóa bởi enzym NADPH oxidaza của ty thể thành sản phẩm formazan hòa tan trong các tế bào có hoạt động trao đổi chất. Dung dịch XTT được điều

chế hằng ngày dưới dạng 1 mg/mL trong PBS. Dung dịch Phenazine methosunfat (PMS) được điều chế tại 0,15 mg/mL trong PBS và bảo quản trong tối tại -20°C. Dung dịch XTT/PMS được điều chế ngay lập tức trước khi sử dụng bằng cách thêm 40 µL PMS vào mỗi 1 ml dung dịch XTT. Năm mươi microlit XTT/PMS được thêm vào mỗi giếng của đĩa và đĩa được ủ trong 2-4 giờ ở 37°C. Thời gian ủ 2-4 giờ đã được xác định theo kinh nghiệm là nằm trong phạm vi đáp ứng tuyến tính đối với giảm thuốc nhuộm XTT với số lượng tế bào được chỉ định cho mỗi xét nghiệm. Miếng dán đĩa được sử dụng thay cho các nắp đậy, đĩa đã dán kín được lật ngược nhiều lần để trộn sản phẩm formazan hòa tan và tấm được đọc ở bước sóng 450 nm (bước sóng tham chiếu 650 nm) bằng máy quang phổ Molecular Device SpectraMax Plus 384. Dữ liệu được phần mềm Softmax 4.6 thu thập và nhập vào bảng tính Excel để phân tích.

Ví dụ 60

Điều kiện phản ứng ARN Polymeraza phụ thuộc ARN Dengue

Thử nghiệm ARN Polymeraza được thực hiện tại 30°C sử dụng 100µl hỗn hợp phản ứng trong ống 1,5ml. Điều kiện phản ứng cuối cùng là 50mM Hepes (pH 7,0), 2mM DTT, 1mM MnCl2, 10mM KCl, 100nM UTR-Poly A (mồi tự ủ), 10µM UTP, 26nM RdRp enzym. Hỗn hợp phản ứng với các hợp chất khác nhau (chất ức chế) được ủ ở 30°C trong 1 giờ. Để đánh giá lượng pyrophosphat được tạo ra trong quá trình phản ứng polymeraza, 30µl hỗn hợp phản ứng polymeraza được trộn với hỗn hợp phản ứng enzym kết hợp luciferaza (70µl). Điều kiện phản ứng cuối cùng của phản ứng luciferaza là 5mM $MgCl_2$, 50mM Tris-HCl (pH 7,5), 150mM NaCl, 200µU ATP sulfurylaza, 5µM APS, 10nM Luciferaza, 100µM D-luciferin. Các đĩa trắng chứa các mẫu phản ứng (100µl) ngay lập tức được chuyển đến máy đo độ sáng Veritas (Turner Biosystems, CA) để phát hiện tín hiệu ánh sáng.

Ví dụ 61

Quy trình ủ và phân tích tế bào

Tế bào Huh-7 được gieo tại mật độ 0,5x10^6 tế bào/giếng trong 1 mL môi trường đầy đủ trong đĩa nuôi cấy mô 12 giếng. Các tế bào được cho kết dính qua đêm tại 37°/5% CO_2. 40 µM dung dịch gốc của vật thử nghiệm được điều chế trong 100% DMSO. Từ dung dịch gốc 40 µM, một dung dịch mẫu thử 20 µM trong 25 ml môi trường DMEM hoàn chỉnh đã được chuẩn bị. Để xử lý hợp chất, hút môi trường ra khỏi các giếng và 1

mL dung dịch 20 µM được thêm trong môi trường DMEM hoàn chỉnh vào các giếng thích hợp. Một đĩa tế bào riêng rẽ "không" bổ sung hợp chất cũng được chuẩn bị. Các đĩa được ủ ở 37°/5% CO_2 trong các thời điểm sau: 1, 3, 6 và 24 giờ. Sau khi ủ ở các thời điểm mong muốn, các tế bào được rửa 2X bằng 1 mL DPBS. Các tế bào được chiết bằng cách thêm 500 l metanol 70%/30% nước đã được pha chất chuẩn nội vào mỗi giếng được xử lý bằng vật liệu thử nghiệm. Đĩa trắng không được chiết với 500 ul của 70% metanol/30% nước cho mỗi giếng. Mẫu được ly tâm ở tốc độ 16.000 vòng/phút trong 10 phút tại 4°C. Các mẫu được phân tích bằng LC-MS/MS sử dụng hệ thống ABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MS cùng với cột Hypercarb (PGC).

Ví dụ 62

Điều kiện phản ứng ARN Polymeraza phụ thuộc ARN Zika

Thử nghiệm ARN Polymeraza được thực hiện tại 30°C sử dụng 100µl hỗn hợp phản ứng trong ống 1,5ml. Điều kiện phản ứng cuối cùng là 50mM Hepes (pH 7,0), 2mM DTT, 1mM MnCl2, 10mM KCl, 100nM UTR-Poly A (mồi tự ủ), 10µM UTP, 26nM RdRp enzyme. Hỗn hợp phản ứng với các hợp chất khác nhau (chất ức chế) được ủ ở 30°C trong 1 giờ. Để đánh giá lượng pyrophosphat được tạo ra trong quá trình phản ứng polymeraza, 30µl hỗn hợp phản ứng polymeraza được trộn với hỗn hợp phản ứng enzym kết hợp luciferaza (70µl). Điều kiện phản ứng cuối cùng của phản ứng luciferaza là 5mM $MgCl_2$, 50mM Tris-HCl (pH 7,5), 150mM NaCl, 200µU ATP sulfurylase, 5µM APS, 10nM Luciferaza, 100µM D-luciferin. Các đĩa trắng chứa các mẫu phản ứng (100µl) ngay lập tức được chuyển đến máy đo độ sáng Veritas (Turner Biosystems, CA) để phát hiện tín hiệu ánh sáng.

Ví dụ 63

Điều kiện thử nghiệm lây nhiễm Zika

Tế bào Vero được cấy chuyển trong môi trường DMEM trong bình T-75 trước khi sử dụng trong xét nghiệm kháng virut. Trong ngày tiến hành thử nghiệm, tế bào được chia theo tỷ lệ 1:2 để đảm bảo chúng đang trong pha sinh trưởng cấp số nhân tại thời điểm lây nhiễm. Các tế bào được tạo huyền phù lại tại mật độ 5 x 10^3 tế bào mỗi giếng trong môi trường nuôi cấy mô và được thêm vào các đĩa đáy phẳng có thể tích 100 mL. Các đĩa được ủ tại 37°C/5% CO_2 qua đêm để cho các tế bào dính với nhau. Một các riêng biệt, virut Zika được chuẩn độ trong các tế bào LLCMK2 để xác định

chất tiêm để sử dụng trong thử nghiệm kháng virut. Virut được pha loãng trong môi trường DMEM sao cho lượng virut được thêm vào mỗi giếng với thể tích 100 mL là lượng được xác định để đạt được 85 đến 95% tiêu diệt tế bào ở 5 ngày sau khi nhiễm. Các đĩa thử sau khi ủ được nhuộm bằng thuốc nhuộm XTT. Dung dịch XTT được điều chế hằng ngày dưới dạng dung dịch gốc 1 mg/mL trong RPMI1640. Dung dịch PMS được điều chế tại 0,15 mg/mL trong PBS và bảo quản trong tối tại -20°C. Dung dịch gốc XTT/PMS được điều chế ngay lập tức trước khi sử dụng bằng cách thêm 40 mL PMS vào mỗi ml dung dịch XTT. Năm mươi microlit XTT/PMS được thêm vào mỗi giếng của đĩa và đĩa được ủ lại trong 4 giờ tại 37°C. Đĩa được bịt kín bằng tấm bịt đĩa dính và lắc nhẹ để trộn sản phẩm fomazan hòa tan và đĩa được đọc quang phổ tại bước sóng 450/650 nm bằng thiết bị đọc đĩa Molecular Devices Vmax. Dữ liệu thô được thu từ Softmax Pro và được nhập vào bảng tính Microsoft Excel XLfit4 để phân tích bằng cách sử dụng bốn phép tính phù hợp với đường cong tham số.

Ví dụ 64

Phương pháp POLRMT

Tinh sạch enzym POLRMT

Biến thể của trình tự mã hóa POLRMT người được khuếch đại từ plasmit POLRMT cADN (số truy cập: BC098387, Clone ID: 5264127, Dharmacon, CO) và được tách dòng vào trong vectơ pMal-c5X dưới sự kiểm soát của vùng gen khởi đầu *tac*. Để biểu hiện protein, plasmit được biến đổi thành các tế bào Stellar (Clontech). Vectơ biểu hiện pMal-c5X chứa một gen *lacI* cho phép biểu hiện cảm ứng POLRMT trong tế bào Stellar. Các tế bào đã biến nạp được nuôi trong môi trường LB chứa 100 µg/ml ampixillin ở 35°C đến mật độ quang học là 1 ở 600 nm. Các tế bào được làm lạnh trong tủ lạnh 4°C trong 1 giờ. $MgCl_2$ được thêm vào nồng độ cuối cùng là 1 mM. Biểu hiện của protein được tạo ra ở 16°C qua đêm bằng cách bổ sung 0,4 mM IPTG. Thu hoạch tế bào bằng cách ly tâm ở 4000 vong/phút trong 20 phút ở 4°C. Viên nén tế bào được bảo quản ở -80°C cho đến khi được xử lý thêm. Để tinh sạch protein, viên nén tế bào được tạo huyền phù lại trong đệm siêu âm (20 mM Tris-HCl pH 7,5, 10% glyxerol, 500 mM NaCl, 0,5% Triton X-100, 10 mM DTT, 10 mM MgCl2, 30 mM imidazol và 1X hỗn hợp chất ức chế proteaza). Quá trình phá vỡ tế bào được thực hiện trên đá trong 10 phút bằng máy thu âm đầu dò siêu âm. Dịch chiết tế bào được gạn bằng cách ly tâm ở

16,000 vòng/phút trong 20 phút ở 4°C. Dịch nổi phía trên được ủ với thạch agarozo HisPur Ni-NTA cùng với lắc nhẹ trong 15 phút ở 4°C. Sau đó, nhựa được rửa 5 lần với 10 thể tích đệm rửa (20 mM Tris-HCl pH 7,5, 10% glyxerol, 500 mM NaCl, 0,1% Triton X-100, 1 mM DTT, 2 mM MgCl2) chứa 30 mM imidazol và sau đó một lần với đệm rửa có chứa 2M NaCl. Protein được tách rửa giải từ thạch với 1 thể tích đệm tách rửa (20 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10% glycerol, 50 mM NaCl, 0,5% Triton X-100, 10 mM DTT và 300 mM imidazole). Enzym đã tách rửa được điều chỉnh thành 50% glyxerol và bảo quản tại -80°C trước khi sử dụng. Tiến hành nhận diện protein bằng khối phổ. Nồng độ protein đích được đo bằng SDS-PAGE sử dụng BSA (Sigma, St. Louis, MO) làm chuẩn.

Đo hiệu quả kết hợp tương tự ribonucleotit

Các mẫu khác nhau được thiết kế để kiểm tra các rNTP tương tự riêng lẻ, Bảng 1. Các nồng độ khác nhau của các chất tương tự ribonucleotit thử nghiệm được thêm vào hỗn hợp phản ứng chứa 10 nM P/T và 20 nM POLRMT trong dung dịch đệm phản ứng (5 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10 mM DTT, 20 mM MgCl2, 0,5% X-100, 10 % glixerol) để bắt đầu các phản ứng. Các phản ứng được tiếp tục ở 22°C trong thời gian khác nhau và sau đó được dập tắt bằng dung dịch đệm dập tắt (8 M Urea, 90 mM Tris base, 29 mM Taurin, 10 mM EDTA, 0,02% SDS và 0,1% bromophenol blue). Các mẫu đã dập tắt được biến tính ở 95°C trong 15 phút và các sản phẩm mở rộng mồi được tách ra bằng cách sử dụng điện di trên gel polyacrylamit 20% biến tính (Urea PAGE) trong đệm 1X TTE (90 mM gốc Tris, 29 mM Taurin và 0,5 mM EDTA). Sau khi điện di, gel được quét bằng hệ thống hình ảnh hồng ngoại Odyssey. Cường độ của các dải ARN khác nhau được định lượng bằng Image Studio Software Lite phiên bản 4.0. Hiệu quả kết hợp của các chất tương tự rNTP khác nhau được đánh giá bằng phép đo K1/2 và các Giá trị phân biệt tương ứng (tham khảo G Lu).

Thử nghiệm hoạt động polymeraza của phần mở rộng mồi

Hoạt tính polymeraza của POLRMTs được xác định trong phản ứng mở rộng mồi bằng cách sử dụng phức hợp khuôn mẫu ADN/mồi ARN được đánh dấu huỳnh quang. Phản ứng kéo dài mồi điển hình được thực hiện trong hỗn hợp phản ứng 20 µl có chứa đệm phản ứng (5 mM Tris-HCl, pH 7,5, 10 mM DTT, 20mM $MgCl_2$, 0,1% Triton X-100, 0,01 U ARNsin, 10% glixerol). Phức hợp 10 nM P/T và 20 nM POLRMT. Phản

ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung rNTP ở nồng độ cuối cùng là 100 µM, sau đó ủ trong 1 giờ ở 22°C. Phản ứng được dập tắt bằng cách thêm 20 µl đệm dập tắt (8 M Urea, 90 mM Tris base, 29 mM taurin, 10 mM EDTA, 0,02% SDS và 0,1% xanh bromophenol). Các mẫu đã dập tắt được biến tính ở 95°C trong 15 phút và các sản phẩm mở rộng mồi được tách ra bằng cách sử dụng điện di trên gel polyacrylamit 20% biến tính (Urea PAGE) trong đệm 1X TTE (90 mM gốc Tris, 29 mM Taurin và 0,5 mM EDTA). Sau khi điện di, gel được quét bằng hệ thống hình ảnh hồng ngoại Odyssey (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE). Hình ảnh được phân tích và định lượng các băng ARN thích hợp bằng phần mềm Image Studio Lite phiên bản 4.0 (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE).

Ví dụ 65

Hoạt tính của hợp chất EIDD-02838 lên Togaviridae

Virut	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
VEEV	Vero76	8,28		>230
VEEV	Vero76	8,51		>230
EEEV	Vero76	2,76		>230
EEEV	Vero76	3,22		>230
EEEV	Vero 76		28,4	>230
EEEV	Vero 76	12,4		>230
WEEV	Vero76	5,98		>230
WEEV	Vero76	7,82		>230
WEEV	Vero 76		24,15	>230
WEEV	Vero 76	5,75		>230
CHIKV	Vero76	2,3		>230
CHIKV	Vero76	3,68		>230
CHIKV	Vero 76		23,92	>230
CHIKV	Vero 76	3,91		>230

Ví dụ 66

Hoạt tính của hợp chất EIDD-02838 lên Bunyaviridae

Virut	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
RVFV	Vero76	3,91		>230
RVFV	Vero76	3,68		>230
RVFV	Vero 76		2,19	>230
RVFV	Vero 76	4,14		>230
Virut khu trung tâm	Vero		8,05	>230
Virut La Crosse	Vero 76	<0,23		>230

Virut La Crosse	Vero 76	<0,23		193
Virut La Crosse	Vero 76		0,12	>23
Virut La Crosse	Vero 76	0,69		>23
Virut Marpol	Vero	25,3		>230
Virut Marpol	Vero	19,1		>230
Virut Punta Toro	Vero 76	6,21		>230
Virut Punta Toro	Vero 76	5,75		>230
Virut gây hội chứng thiếu máu do sốt nghiêm trọng	Vero		7,82	>230

Ví dụ 67

Hoạt tính của hợp chất EIDD-02838 lên Arenaviridae

Virut	Dòng tế bào	EC_{50} (μM)	EC_{90} (μM)	CC_{50} (μM)
Virut sốt Lassa	Vero		0,14	>230
Virut sốt Lassa	Vero		1,3	213
Virut Junin	Vero	0,37		>230
Virut Junin	Vero	<0,23		>230
Virut Junin	Vero		0,023	>23
Virut Junin	Vero	0,023		>23
Virut viêm màng não tế bào lympho	Vero		4,6	>230
Virut Pichinde	Vero	2,76		>230
Virut Pichinde	Vero	1,45		>230
Virut Pichinde	Vero		0,55	>23
Virut Pichinde	Vero	0,35		>23
Virut Tacaribe	Vero	<0,23		>230
Virut Tacaribe	Vero	<0,23		>230
Virut Tacaribe	Vero		0,046	>23
Virut Tacaribe	Vero	0,046		>23

Ví dụ 68

Hoạt tính của hợp chất EIDD-02838 lên virut cúm

Virut	Dòng tế bào	EC_{50} (μM)	EC_{90} (μM)	CC_{50} (μM)
Cúm A H1N1	MDCK	1,2		>230
Cúm A H1N1	MDCK	1,59		>230
Cúm A H7N9 (khả năng gây bệnh cao)	MDCK	5,29		>230
Cúm A H7N9 (khả năng gây bệnh thấp)	MDCK	4,37		>230
Cúm A H5N1 (khả năng gây bệnh cao)	MDCK	23		>230
Cúm A H5N1 (khả	MDCK	11,27		>230

năng gây bệnh cao)				
Cúm A H1N1	MDCK	1,98		>230
Cúm A H1N1	MDCK	2,3		>230
Cúm A H3N2	MDCK	0,97		>230
Cúm A H3N2	MDCK	0,87		>230
Cúm A H5N1 (khả năng gây bệnh thấp)	MDCK	0,78		>230
Cúm A H5N1 (khả năng gây bệnh thấp)	MDCK	0,71		>230
Cúm B	MDCK	0,78		>230
Cúm B	MDCK	0,74		>230
Cúm B	MDCK	0,74		>230
Cúm B	MDCK	0,67		>230

Ví dụ 69

Hoạt tính của hợp chất EIDD-02838 lên RSV và virut gây bệnh khó thở ở trẻ em

Virut	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
Virut gây bệnh khó thở ở trẻ em 3	MA-104	73,6		>230
Virut gây bệnh khó thở ở trẻ em 3	MA-104	78,2		>230
RSV	MA-104	3,45		>230
RSV	MA-104	2,76		>230
RSV	MA-104	7,82		>230
RSV	MA-104	6,21		>230

Ví dụ 70

Hoạt tính của hợp chất EIDD-02838 lên virut Ebola

Virut	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
EBOV	Vero	149,5		>230

Ví dụ 71

Hoạt tính của hợp chất EIDD-02838 lên virut Corona

Virut	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
MERS	Vero76	1,98		>230
MERS	Vero E6	2,53		>230

Ví dụ 72

Hoạt tính của hợp chất EIDD-02838 lên virut sốt vàng

Virut	Dòng tế	EC_{50}	EC_{90}	CC_{50}

	bào	(µM)	(µM)	(µM)
POWV	BHK	75,9		>230
POWV	BHK	98,9		>230
ZIKV	Vero 76	7,82		>230
ZIKV	Vero 76	9,2		>230
DENV2	Vero 76		29,9	>230
DENV2	Vero 76	>230		>230
JEV	Vero 76		3,91	>230
JEV	Vero 76	78,2		>230
Virut Usutu	Vero 76		25,76	>230
Virut Usutu	Vero 76	6,9		>230
ZIKV	Vero 76		43,7	156,4
ZIKV	Vero 76	8,28		156,4

Ví dụ 73

Hoạt tính của hợp chất EIDD-02838 lên Picornaviridae

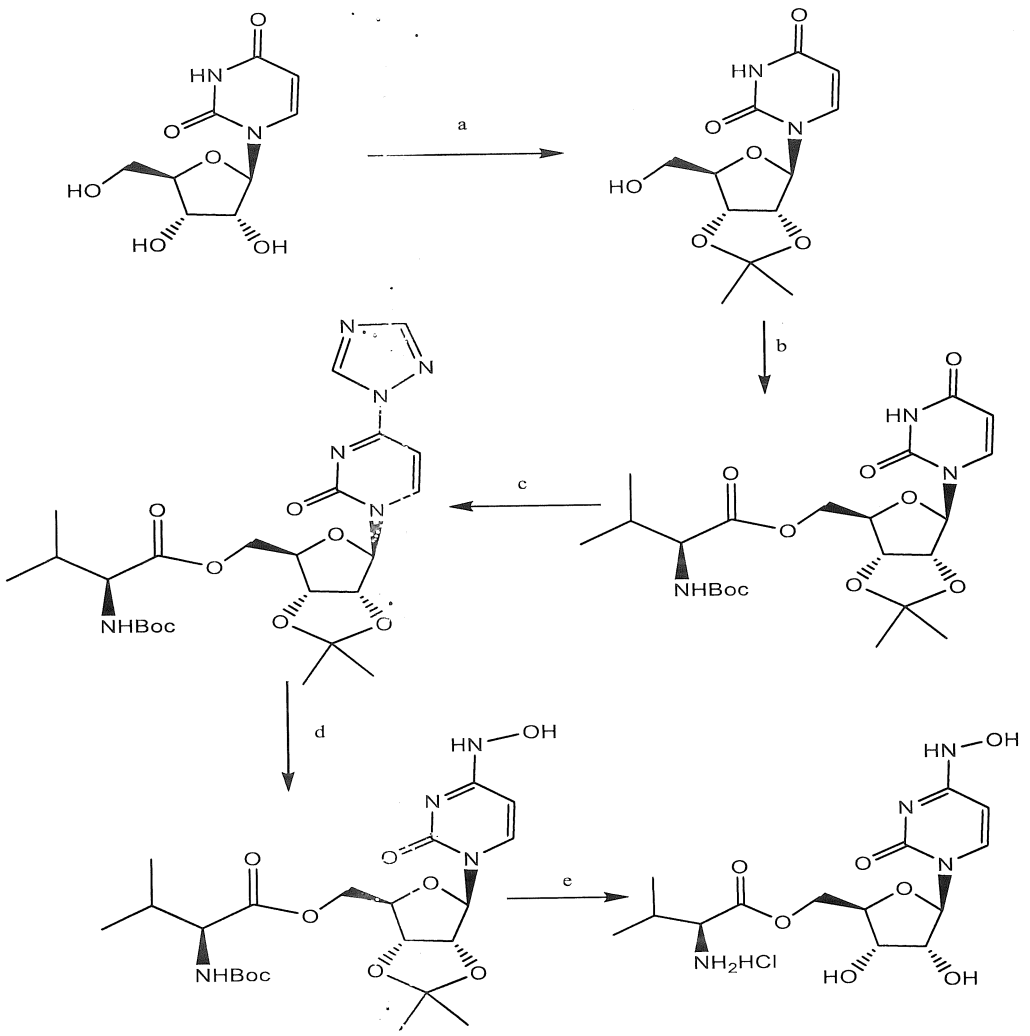
Virut	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
Virut bại liệt	Vero 76	7,36		>230
Virut bại liệt	Vero 76	8,74		>230
Virut Coxsackie B3	Vero 76	4,83		>230
Virut Coxsackie B3	Vero 76	2,76		>230
Virut gây bệnh tay chân miệng-68	RD	7,36		>230
Virut gây bệnh tay chân miệng -68	RD	7,82		>230
HRV-14	HeLa-Ohio	>230		>230
HRV-14	HeLa-Ohio	>230		>230

Ví dụ 74

Hoạt tính của hợp chất EIDD-02749 lên virut gây viêm dạ dày và ruột cấp tính

Virut	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
Virut noro chuột	RAW264.7	2,2	7,2	>100

Ví dụ 75



Chất phản ứng và điều kiện; a) Axeton, H_2SO_4, 2,2-DMP, nhiệt độ phòng, 12 giờ, 80-85%; b) Boc-L-Val-OH, DCC, DMAP, DCM, nhiệt độ phòng 5-6 giờ; c) 1,2,4-triazol, OPCl3, trietyelamin, MeCN; d) 50% NH2OH trong nước, MeCN; c) HCl đặc, MeOH, nhiệt độ phòng, 24 giờ

Nạp 1-[(3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-2-yl]pyrimidin-2,4-dion (61,4g, 251,43 mmol) và axeton (1400 mL) vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 2L. Huyền phù thu được được khuấy tại nhiệt độ phòng và thêm axit sunfuric (2 mL) vào. Tiếp tục khuấy qua đêm. Dung dịch không màu được dập tắt/điều chỉnh đến pH bazơ với 100 mL trimetylamin. Dung dịch thô được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra dầu vàng nhạt. Cặn được hòa tan trong 600 mL EtOAc và được rửa với nước 2 lần, natri bicarbonat 2 lần, nước, nước muối 2 lần và được làm khô trên natri sunfat. Dung dịch không màu được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 1-[(3aR,6R,6aR)-6-(hydroxymetyl)-2,2-dimetyl-3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]pyrimidin-2,4-dion (45 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Nạp 1-[(3aR,6R,6aR)-6-(hydroxymetyl)-2,2-dimetyl-3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]pyrimidin-2,4-dion (2,36 g, 8,3 mmol) và DCM

(50 mL) vào bình đáy tròn dung tích 200 mL. Phản ứng được khuấy cho đến khi dung dịch được tạo ra. Tiếp theo, bổ sung thêm axit (2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-metyl-butanoic (2,16 g, 9,96 mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (0,1 g, 0,8300 mmol) vào. Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C trong bể đá. Dung dịch DCM của N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (2,06 g, 9,96 mmol) được thêm vào từ từ. Hỗn hợp được cho làm ấm đến nhiệt độ phòng. Quan sát bằng TLC (EtOAc).

Kết tủa (DCU) được tạo ra sau khoảng 1 giờ và không phát hiện ra vật liệu bắt đầu nào sau 3 giờ. Chất rắn được lọc ra và rửa giải với EtOAc. Dịch lọc được rửa với nước, nước muối, được làm khô trên natri sunfat và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn dính màu trắng. Chất rắn dạng gôm được nghiền với ete và được lọc để loại bỏ chất rắn. Dịch dọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được khoảng 8g dầu nhớt đặc. Sản phẩm được tinh sạch bằng SGC, gộp các phân đoạn 6-25, và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra [(3aR,6R,6aR)-4-(2,4-dioxopyrimidin-1-yl)-2,2-dimetyl-3a,4,6,6a-tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]metyl (2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-metyl-butanoat (3,8 g, 7,8592 mmol, hiệu suất 94,667%) dưới dạng chất rắn màu trắng sủi bọt sau khi làm khô *trong chân không*.

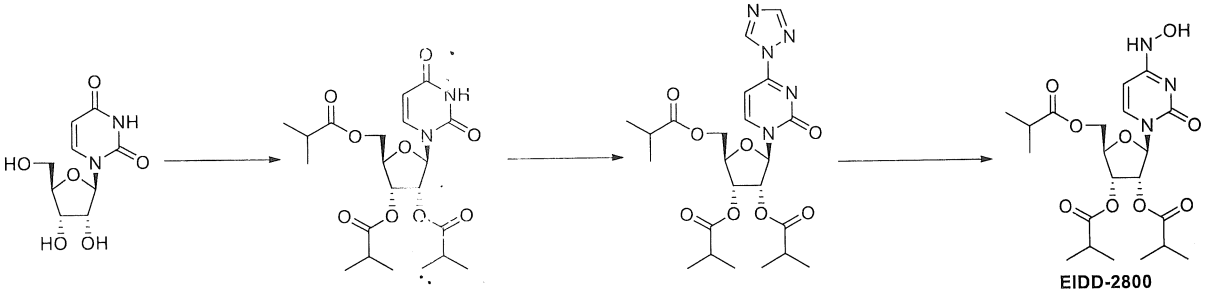
1,2,4-Triazol được hấp thụ trong axetonitril khan và được khuấy tại nhiệt độ phòng sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và nhỏ từng giọt $POCl_3$ và khuấy liên tục trong 2 giờ. Sau 2 giờ, trietylamin được thêm từng giọt và tiếp tục khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được đưa từ từ về nhiệt độ phòng và cơ chất có nguồn gốc uridin từ phản ứng nêu trên được thêm vào dưới dạng dung dịch trong axetonitril. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm tại nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn tất, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và hấp thụ trong DCM và chiết với nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sunfat khan, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Vật liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh.

50% hydroxylamin trong nước được thêm từng giọt vào dung dịch cơ chất trong axetonitril (10 mL/gm), và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2-3 giờ. Sau thì phản ứng xảy ra hoàn toàn, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và vật liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột nhanh sử dụng hexan và EtOAc làm chất tách rửa.

1 g cơ chất được hấp thụ trong 20 mL metanol và được xử lý với 2mL HCl đặc (36%) và sau 3-4 giờ, quan sát thấy phản ứng xảy ra 30%. 5mL HCl đặc khác được thêm

vào và khuấy qua đêm. Sau khi phản ứng xảy hoàn toàn, loại bỏ dung môi và vật liệu thô được hấp thụ trong metanol tối thiểu và được thêm từng giọt đến dư dietylete cùng với khuấy, sản phẩm tràn ra khỏi dung dịch và được làm lắng xuống, ete được gạn và ete mới được thêm vào, khuấy, để lắng và gạn, quy trình tương tự được lặp lại hai lần. Sau khi ete được gạn, chất rắn được làm khô trên máy quay và chân không cao để thu được chất rắn màu trắng chảy tự do. Ete bị mắc kẹt trong chất rắn và rất khó loại bỏ. Chất rắn được hòa tan trong metanol, cho bay hơi và làm khô để thu được bọt không màu, vẫn giữ metanol. Bọt được hấp thụ vào trong nước thì thấy có dung dịch màu tím. Dung dịch màu tím được tinh sạch bằng sắc ký cột ISCO đảo pha sử dụng nước và axetonitril. Các phần chứa sản phẩm được làm bay hơi dưới áp suất giảm và đông khô lạnh để thu được chất rắn không màu.

Ví dụ 76

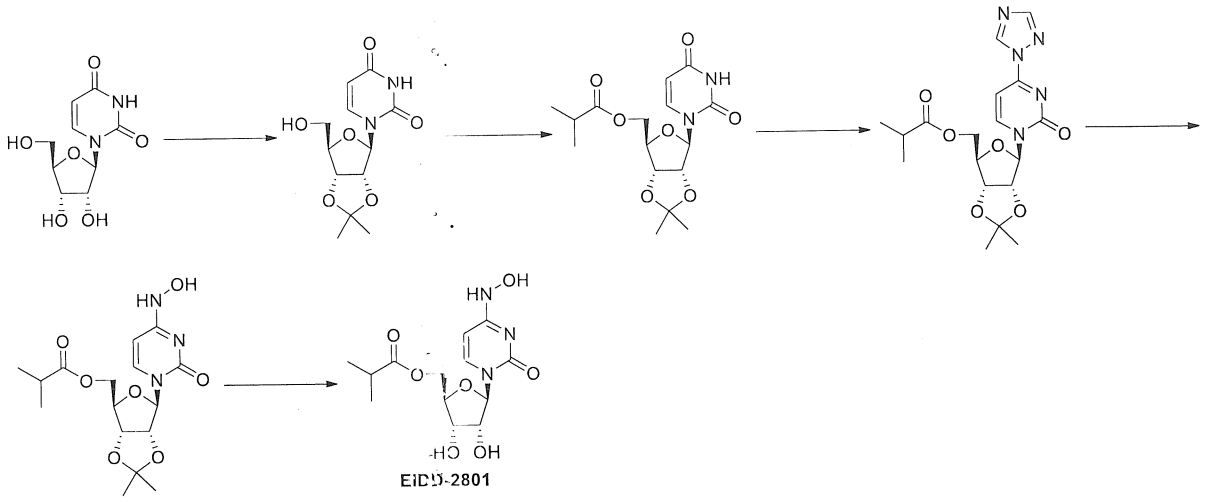


Nạp uridin (25 g, 102.38 mmol) và etyl axetat (500 mL) vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1L được trang bị máy khuấy ở phía trên, đầu dò nhiệt độ và phễu nạp. Huyền phù màu trắng được khuấy tại nhiệt độ môi trường trong khi thêm trietylamin (71,39 mL, 511,88 mmol) và DMAP (0,63 g, 5,12 mmol) vào hỗn hợp. Huyền phù được làm lạnh trong bể đá và thêm từ từ isobutyric anhydrit (56,02 mL, 337,84 mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong 5 phút. Nhiệt độ được tăng lên 25°C trong suốt quá trình bổ sung. Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường và được quan sát bằng TLC. Sau 1 giờ, dung dịch trong suốt không màu được tạo ra và TLC cho thấy không có vật liệu bắt đầu. Phản ứng được dập tắt bằng 200mL nước, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Các lớp được tách ra, và các chất hữu cơ được rửa với nước (2 x 100 mL), dung dịch axit carbonat bão hòa (100 mL x 2), 100 mL nước, nước muối (100 mL x 2), và sau đó làm khô trên natri sunfat. Các chất hữu cơ được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm tại 45°C để thu được dầu màu vàng. Dầu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Nạp 1H-1,2,4-triazol (50,88 g, 736,68 mmol), trietylamin (114.,17 mL, 818,54 mmol) và MeCN (350 mL) vào bình 3 cổ dung tích 2L được trang bị đầu vào agon, máy khuấy trên và đầu dò nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 20 phút. Dung dịch etyl axetat (350 mL) gồm [(2R, 3R, 4R) -5- (2,4-dioxopyrimidin-1-yl) -3,4-bis (2-metylpropanoyloxy) tetrahydrofuran-2-yl] metyl 2 -metylpropanoat (46,5 g, 102,32 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được làm lạnh đến <5°C bằng cách sử dụng bể đá. Tiếp tục khuấy trong 20 phút. Tiếp theo, thêm từ từ photpho(V)oxyclorua (14,35 mL, 153,48 mmol) dưới môi trường khí agon tại nhiệt độ dưới 20°C trong 15 phút. Phản ứng được quan sát bằng TLC (100% EtOAc), vật liệu bắt đầu (Rf = 0,89) tan hết trong vòng chưa đầy 2 giờ và vết mới do có mặt sản phẩm (Rf = 0,78). Phản ứng được dập tắt bằng 500 mL nước và 400 mL EtOAc. Phản ứng đã dập tắt được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa với nước (2 x 100 mL), 200mL HCl 0,5N, và nước muối (2 x 100 mL). Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra [(2R, 3R, 4R) -3,4-bis (2-metylpropanoyloxy) -5- [2-oxo-4- (1,2, 4-triazol-1-yl) pyrimidin-1-yl] tetrahydrofuran-2-yl] metyl 2-metylpropanoat (49 g, 96,93 mmol, hiệu suất 94,735%) dưới dạng dầu màu vàng. Vật liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Nạp [(2R, 3R, 4R) -3,4-bis (2-metylpropanoyloxy) -5- [2-oxo-4- (1,2,4-triazol-1-yl) pyrimidin-1-yl] tetrahydrofuran-2-yl] metyl 2-metylpropanoat (48,9 g, 96,73 mmol), etyl axetat (400 mL) và rượu isopropyl (100 mL) vào bình cầu đáy tròn dung tích 500mL. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng cho đến khi tất cả các vật liệu bắt đầu đều tan hết. Dung dịch màu da cam được xử lý với hydroxylamin (6,52 mL, 106,41 mmol), và dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng và được quan sát bằng TLC (EtOAc). Không quan sát thấy vật liệu bắt đầu nào sau 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng 500mL nước và các lớp được tách ra. Các chất hữu cơ được rửa với 100mL nước, 100 mL x 2 nước muối, và sau đó làm khô trên natri sunfat. Các chất hữu cơ được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được vật liệu thô. Vật liệu thô được hòa tan trong 180 mL MTBE nóng và để nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm tinh thể hạt vào, và đặt bình vào trong tủ lạnh. Chất rắn màu trắng tạo ra được thu lấy bằng cách lọc, rửa với một lượng MTBE tối thiểu và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 77



Nạp uridin (25 g, 102,38 mmol) và axeton (700 mL) vào bình đáy tròn dung tích 1L. Hỗn hợp được cho phép khuấy tại nhiệt độ phòng. Sau đó, huyền phù được xử lý bằng axit sulfuric (0,27 mL, 5,12 mmol). Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng 100 mL trimetylamin và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Nạp hỗn hợp phản ứng từ phản ứng trước vào bình đáy tròn dung tích 1L. Sau đó thêm trietylamin (71,09 mL, 510,08 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (0,62 g, 5,1 mmol). Làm lạnh bình bằng cách sử dụng bể đá và sau đó thêm từ từ 2-metylpropanoyl 2-metylpropanoat (17,75 g, 112,22 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi phản ứng hoàn tất. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được hòa tan trong 600 mL etyl axetat và được rửa với dung dịch bicarbonat bão hòa x 2, nước x 2 và nước muối x 2. Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sunfat và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được dầu trong suốt không màu. Vật liệu thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Nạp vật liệu thô ở bên trên (36 g, 101,59 mmol) và MeCN (406,37 mL) vào bình đáy tròn dung tích 1L. Hỗn hợp phản ứng được khuấy cho đến khi tất cả các vật liệu bắt đầu đều tan hết. Tiếp theo, thêm 1,2,4-triazol (50,52 g, 731,46 mmol) vào, sau đó bổ sung N, N-dietylethanamin (113,28 mL, 812,73 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi tất cả các chất rắn tan hết. Phản ứng sau đó được làm lạnh xuống 0°C sử dụng bể đá. Thêm từ từ photpho oxyclorua (24,44 mL, 152,39 mmol) vào. Huyền phù tạo ra được khuấy dưới agon trong khi làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Phản ứng sau đó được khuấy cho đến khi hoàn tất bởi TLC (EtOAc). Sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách thêm 100mL nước. Sau đó, huyền phù trở thành dung dịch có

sẫm màu, sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM và rửa với nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sunfat, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh sạch bằng sắc ký gel silic dioxit (cột 2 x 330 g). Thu tất cả các phần có chứa sản phẩm và cô đặc dưới áp suất giảm.

Nạp sản phẩm từ bước trước đó (11,8 g, 29,11 mmol) và isopropyl alcohol (150 mL) vào bình đáy tròn dung tích 500 mL. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi tất cả các chất rắn tan hết. Tiếp theo, hydroxylamin (1,34 mL, 43,66 mmol) được thêm vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ môi trường. Khi phản ứng hoàn tất (HPLC) một số dung môi được loại bỏ trong chân không cao ở nhiệt độ môi trường. Dung môi còn lại được loại bỏ dưới áp suất giảm ở 45°C. Cặn thu được được hòa tan trong EtOAc và được rửa với nước và nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra dầu. Tinh thể hình thành khi để tại nhiệt độ phòng. Thu lấy các tinh thể bằng cách lọc, rửa với ete x 3, và làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

Nạp sản phẩm từ bước trước đó (6,5 g, 17,6 mmol) và axit fomic (100 mL) vào bình đáy tròn dung tích 200 mL. Hỗn hợp được cho phép khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Tiến trình của phản ứng được quan sát bằng HPLC. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm tại 42°C để tạo ra dầu trong suốt, màu hồng nhạt. Tiếp theo, thêm 30 mL etanol vào. Sau đó loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. MTBE (50 mL) được thêm vào chất rắn và đun nóng. Tiếp theo, isopropyl alcohol được thêm vào và tiếp tục đun nóng cho đến khi tất cả chất rắn tan hết (5 mL). Dung dịch sau đó được để nguội và để tại nhiệt độ phòng. Chất rắn bắt đầu hình thành sau khoảng 1 giờ. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc, rửa với MTBE, và làm khô trong chân không để tạo ra EIDD-2801 dưới dạng chất rắn màu trắng. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn dính, tan trong một lượng nhỏ isopropyl alcohol khi đun nóng. Dung dịch được để ở nhiệt độ phòng qua đêm. Chất rắn được tạo ra trong bình, được thu lấy bằng cách lọc, rửa giải với isopropyl alcohol và MTBE, và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm bổ sung mong muốn.

Hòa tan EIDD-2801 (25 g) trong 250 mL isopropyl alcohol bằng cách đun nóng đến 70°C để tạo ra dung dịch trong suốt. Dung dịch ấm được lọc sạch và dịch lọc được chuyển vào bình 3 cổ dung tích 2L có máy khuấy ở trên đầu. Nó được làm ấm trở lại 70°C và thêm từ từ MTBE (250 mL) vào bình. Dung dịch trong suốt tạo hạt và làm

nguội từ từ đến nhiệt độ phòng bằng cách khuấy trong 18 giờ. Chất rắn EIDD-2801 tạo ra được lọc và rửa với MTBE và làm khô ở 50°C trong chân không trong 18 giờ. Dịch lọc được cô đặc, hòa tan lại trong 50 mL isopropyl alcohol và 40 mL MTBE bằng cách làm ấm để tạo ra dung dịch trong suốt và để ở nhiệt độ phòng để tạo ra vụ thứ hai của EIDD-2801.

Ví dụ 78: Hoạt tính Virut noro đối với EIDD-02749

Virut	Chủng	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
Virut noro chuột	MNV-1	RAW264.7	2,2	7,2	>100
Virut noro người	G1	HG23	2,7	9,3	100

Ví dụ 79 Hoạt tính Togaviridae đối với EIDD-02749

Virut	Chủng	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
CHIKV	S27 (VR-64)	Vero76	1,98		>380
CHIKV	S27 (VR-64)	Vero76	2,05		>380
CHIKV	S27 (VR-64)	Vero 76		9,12	>380
CHIKV	S27 (VR-64)	Vero 76	3,42		>380
VEEV	TC-83	Huh-7	1,6		>380
VEEV	TC-83	Huh-7	19		>380
VEEV	TC-83	Vero 76		213	>380
VEEV	TC-83	Vero 76	7,6		>380
EEEV	FL93-939	Vero76	380		>380
EEEV	FL93-939	Vero76	>380		>380
WEEV	California	Vero76	9,88		>380
WEEV	California	Vero76	11,8		>380

Ví dụ 80: Hoạt tính Flaviviridae đối với EIDD-02749

Virut	Chủng	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
DENV2	New Guinea C	Huh-7	>380		>380
DENV2	New Guinea C	Huh-7	>380		>380
ZIKV	MR766	Vero 76	16,3		>380
ZIKV	MR766	Vero 76	3,8		>380
ZIKV	MR766 MR766	Huh-7		>380	>380
ZIKV	TC-83	Huh-7	28,1		>380

Ví dụ 81 Hoạt tính Picornaviridae đối với EIDD-02749

Virut	Chủng	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
ENTV71	Tainan/4643/98	Vero 76	3,27		>380
ENTV71	Tainan/4643/98	Vero 76	1,33		>380
Virut Coxsackie B3	HA201933	Vero 76	3,12		>380
Virut Coxsackie B3	HA201933	Vero 76	3,15		>380

Virut Coxsackie B3	HA201933	Vero 76		>380	>380
Virut Coxsackie B3	HA201933	Vero 76	12		>380
Virut gây bệnh tay chân miệng-68	US/KY/14-18953	RD	13,7		>380
Virut gây bệnh tay chân miệng -68	US/KY/14-18953	RD	11,8		>380
Virut bại liệt	Mahoney	Vero 76	12,2		>380
Virut bại liệt	Mahoney	Vero 76	11,8		>380

Ví dụ 82 Hoạt tính virut hô hấp đối với EIDD-02749

Virut	Chủng	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)
Cúm A H1N1	CA/07/20/09	MDCK	<0,38	>380
Cúm A H1N1	CA/07/20/09	MDCK	<0,38	>380
Cúm A H3N2	Perth/16/2009	MDCK	<0,38	>380
Cúm A H3N2	Perth/16/2009	MDCK	<0,38	>380
Cúm A H5N1 (khả năng gây bệnh thấp)	Duck/MN/1525/81	MDCK	<0,38	>380
Cúm A H5N1 (khả năng gây bệnh thấp)	Duck/MN/1525/81	MDCK	<0,38	>380
Cúm B	Brisbane/60/2008	MDCK	<0,38	>380
Cúm B	Brisbane/60/2008	MDCK	<0,38	>380
Cúm B	Florida/4/2006	MDCK	<0,38	>380
Cúm B	Florida/4/2006	MDCK	<0,38	>380
Virut parainfluenza 3	14702	MA-104	98,8	>380
Virut parainfluenza 3	14702	MA-104	60,8	>380
HRV-14	1059	HeLa-Ohio	1,22	32,7
HRV-14	1059	HeLa-Ohio	1,14	31,9
RSV	A2	MA-104	1,22	>380
RSV	A2	MA-104	<0,38	>380

Ví dụ 83 Hoạt tính virut Corona đối với EIDD-02749

Virut	Chủng	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	CC_{50} (µM)
MERS	EMC	Vero76	>380	>380
MERS	EMC	Vero76	>380	>380

Ví dụ 84 Hoạt tính Bunyaviridae đối với EIDD-02749

Virut	Chủng	Dòng tế bào	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
RVFV	MP-12	Vero76	3,46		>380
RVFV	MP-12	Vero76	2,96		>380
RVFV	MP-12	Vero 76		23,9	>380

RVFV	MP-12	Vero 76	16,3		>380
RVFV	MP-12			4,3	>380
Virut khu trung tâm	MO-4	Vero		121,6	>380
Virut La Crosse	Winsconsin 1960 (VR-744)	Vero 76	<0,38		>380
Virut La Crosse	Winsconsin 1960 (VR-744)	Vero 76	<0,38		>380
Virut La Crosse	Winsconsin 1960 (VR-744)	Vero 76		0,27	>380
Virut La Crosse	Winsconsin 1960 (VR-744)	Vero 76	<0,38		>380
Virut Marpol	HV97021050	Vero E6	95		>380
Virut Marpol	HV97021050	Vero E6	57		>380
Virut Punta Toro	Adames	Vero 76	72,2		>380
Virut Punta Toro	Adames	Vero 76	91,2		>380
Virut gây hội chứng thiếu máu do sốt nghiêm trọng	HB-29	Vero		>380	>380

Ví dụ 85: Hoạt tính của Arenaviridae đối với EIDD-02749

Virut	Chủng	Dòng tế bào	EC_{50} (μM)	EC_{90} (μM)	CC_{50} (μM)
Virut Tacaribe	TRVL 11573	Vero	<0,38		>380
Virut Tacaribe	TRVL 11573	Vero	<0,38		>380
Virut Tacaribe	TRVL 11573	Vero		0,87	>380
Virut Tacaribe	TRVL 11573	Vero	<0,34		>380
Virut sốt Lassa	Josiah	Vero	<0,38		>380
Virut sốt Lassa	Josiah	Vero		9	>380
Virut gây ra một bệnh viêm màng não	Armstrong	Vero		7,22	>380
Virut Pichinde	An 4763	Vero	2,81		>380
Virut Pichinde	An 4763	Vero	1,03		>380
Virut Pichinde	An 4763	Vero		0,19	>380
Virut Junin	Candid #1	Vero	1,86		>380
Virut Junin	Candid #1	Vero	1,29		>380
Virut Junin	Candid #1	Vero		0,38	>380

Ví dụ 86: Hoạt tính Filovirus đối với EIDD-02749

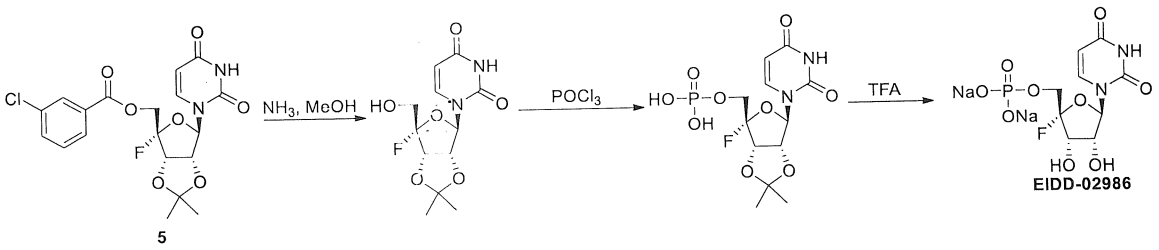
Virut	Chủng	Dòng tế bào	EC_{50} (μM)	EC_{90} (μM)	CC_{50} (μM)
EBOV	Zaire	Vero	1,52		>380
EBOV	Zaire	Vero		22	>380
Virut Marburg	Angola	Vero	>380		>380

Ví dụ 80: Độc tính tế bào đối với EIDD-02749

ID	Dòng tế bào	CC50
EIDD-02749	CEM	107,3

EIDD-02749	HepG2	>400
EIDD-02749	Huh-7	>400
EIDD-02749	A-204	>400
EIDD-02749	A549	>400
EIDD-02749	BxPc3	>400
EIDD-02749	H9c-2	>400
EIDD-02749	IEC-6	371,7
EIDD-02749	Vero	>400

Ví dụ 81 Tổng hợp EIDD-02749-5'-Monophosphat (EIDD-02986)



5

Nạp 5'-(3-clobenzoyloxy)-4'-flo-2',3'-*O*-isopropylidenuridin (4,1 g, 9,3 mmol) và amoniac 7N trong metanol (66 mL, 462 mmol) vào bình áp suất đáy tròn dung tích 350 mL có thành cứng. Khuấy hỗn hợp trong 6 giờ ở nhiệt độ phòng, sau thời điểm TLC chỉ ra đã tiêu thụ hoàn toàn vật liệu bắt đầu. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không, và cặn thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit (40 g) rửa giải với gradien metylen clorua/metanol để tạo ra 4'-flo-2',3'-O-isopropylidenuridin (2,5 g, 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 9,24 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,24 (dd, *J* = 12,6, 6,5 Hz, 1H), 5,07 (dd, *J* = 6,4, 1,3 Hz, 1H), 2,50 (s, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, Clorofom-*d*) δ -115,53 (dd, *J* = 12,4, 8,8 Hz).

Dung dịch tristriazolit trong axetonitril được điều chế mới bằng cách xử lý từng giọt phospho oxyclorua (0,21mL), 2,27mmol) vào hỗn hợp 1,2,4-triazol (468,91 mg, 6,79 mmol) và trietylamin (0,95 mL, 6,79 mmol) trong axetonitril (7,5 mL) trong 5 phút ở -15°C. Sau khi khuấy thêm 20 phút ở -15°C, loại bỏ kết tủa trietylamoni bằng ly tâm và thêm dung dịch tristriazolit vào dung dịch axetonitril (7,5 mL) chứa 4'-flo-2',3'-O-isopropylidenuridin (225 mg, 0,74 mmol) ở -15°C. Sau khi khuấy trong 15 phút ở -15°C, hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng, và tiếp tục trong 1,5 giờ nữa. Hỗn hợp được dập tắt bằng 50 mM TEAB (30 mL), khuấy trong 1 giờ tại nhiệt độ phòng, và cô đặc đến khô trong chân không. Cặn tạo ra được cho bay hơi cùng lúc với nước (2 x 20 mL)

và được tinh sạch bằng sắc ký trao đổi ion trên DEAE-Sephadex A-25 (dạng HCO3-) rửa giải với gradien từ 0 đến 0,2 M (700 mL) dung dịch amoni bicarbonat trong 10% etanol. Các phần được phân tích bằng tlc (7:2:1 iPa:NH_4OH: nước), và các phần đích được kết hợp và cô đặc. Sản phẩm được tinh sạch thêm bằng sắc ký pha đảo pha với CombiFlash được trang bị cột C-18 (50g) rửa giải với dung dịch amoni bicarbonat 0,01M. Sản phẩm chứa các phần được gộp lại, làm đông và cô đặc bằng cách đông khô lạnh để tạo ra 4'-flo-2',3'-O-isopropylidenuridin 5'-O-phosphat (131 mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 12,4, 6,6 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,02 – 3,73 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ 3,46.

^{19}F NMR (376 MHz, D_2O) δ -113,90 (q, J = 12,4, 11,9 Hz).

4'-Flouridin-5'-monophosphat (EIDD-02986)

Nạp 4'-flo-2',3'-O-isopropylidenuridin-5'-O-phosphat (171 mg, 0,43 mmol), nước (0,5 mL) và axit axetic (1,5 mL) vào bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL. Dung dịch được làm lạnh đến 10°C và xử lý bằng axit trifloaxetic 90% lạnh (3,3 mL, 43,15 mmol). Sau 5 phút, hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy thêm 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không và gôm tạo ra được bay hơi cùng lúc với nước (5 x 10 mL), sau đó là metanol (3 x 10 ml). Vật liệu thô ở dạng dung dịch trong metanol (10 mL) được lọc, cô đặc đến thể tích xấp xỉ 4mL và được xử lý bằng dung dịch natri perclorat 1M lạnh trong axeton (20 mL). Sau 20 phút tại nhiệt độ 0°C, thu lấy kết tủa trắng bằng ly tâm. Chất rắn màu trắng được rửa với axeton (5 x 14 mL), hòa tan trong nước (4 mL) và cô đặc bằng đông khô lạnh để tạo ra 4'-flouridin-5'-monophosphat (EIDD-02986) (78 mg, 45%) dưới dạng dinatri.

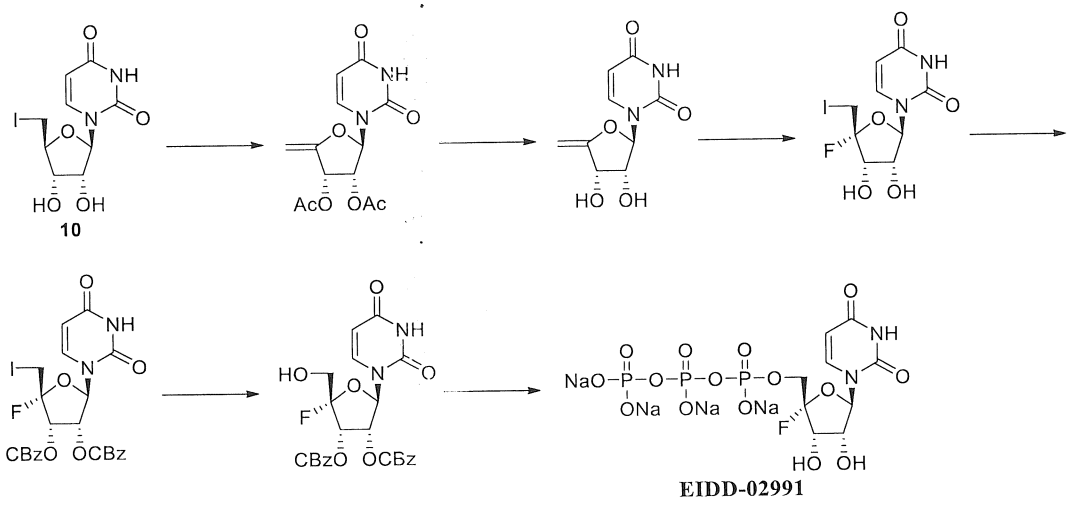
^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,92 – 5,82 (m, 1H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 6,4, 1,9 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 5,2 Hz, 3H).

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ -0,27.

^{19}F NMR (376 MHz, D_2O) δ -121,26 (dt, J = 19,1, 5,1 Hz).

LCMS được tính toán cho C9 H11FN2O9P [M-H+]: 341,0; phát hiện ra: 340,9.

Ví dụ 82: Tổng hợp EIDD-02749-5'-triphosphat (EIDD-02991)



Nạp 5'-deoxy-5'-iodouridin (80 g, 225,92 mmol) và metanol khô (500 mL) vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 2 L được rửa với khí agon và được lắp máy khuấy cơ học, nhiệt kế. Dưới môi trường khí agon, huyền phù màu trắng được xử lý với dung dịch natri metoxit 25% (4,37 M) trong metanol (103,4 mL, 451,85 mmol). Dung dịch đồng nhất thu được được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Metanol được loại bỏ trong chân không, và cặn thu được được hòa tan trong axetonitril khan (300 mL). Sau khi thêm anhydrit axetic (70,2 mL, 743 mmol), hỗn hợp được đun nóng đến 60°C trong 5 giờ. Khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc trong chân không, và phần cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat (500 mL) và được xử lý với dung dịch natri bicarbonat bão hòa (100 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa với nước muối (100 mL), làm khô và cô đặc đến khô để tạo ra 2',3'-di-O-axetyl-4', 5'-didehydro-5'-deoxyuridin (70 g, hiệu suất 99 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 6,4, 4,3 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Trong một bình đáy tròn dung tích 1L, dung dịch 2',3'-di-O-axetyl-4', 5'-didehydro-5'-deoxyuridin (70 g, 225,6 mmol) trong metanol (350 mL) được xử lý với amoni hydroxit 30% (85,3 mL, 2190,7 mmol). Sau 18 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc trong chân không và cặn thu được hòa tan trong hỗn hợp axetonitril:

isopropanol: metanol có tỷ lệ 65: 35: 5. Sau 30 phút, thu lấy kết tủa trắng bằng cách lọc chân không và rửa với axetonitril và hexan. Loạt thứ hai được tách ra bằng cách cô đặc dịch lọc và khuấy chất rắn thu được với axetonitril. Các loạt kết hợp được làm khô trong chân không cao trong 18 giờ để tạo ra 4 ',5'-didehydro-5'-deoxyuridin (35 g, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,44 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,24 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Nạp 4', 5'-didehydro-5'-deoxyuridin (35 g, 154,7 mmol) và axetonitril khan (400 mL) vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 2 L. Huyền phù được làm lạnh xuống 0°C trong điều kiện môi trường khí agon và được xử lý với trietylamin trihydroflorua (12,6 mL, 77,4 mmol) sau đó bổ sung thêm N-iodosuccinimit (45,3 g, 201,2 mmol). Sau 1 giờ tại 0°C, tlc (10% metanol trong metylen clorua) cho thấy chuyển hóa hoàn toàn. Khi vẫn còn lạnh, hỗn hợp được lọc chân không. Chất rắn đã tách được rửa lần lượt với axetonitril, diclometan, hexan, sau đó làm khô trong chân không cao trong 18 giờ để tạo ra 5'-deoxy-4'-flo-5'-iodouridin (35 g, 61%).

^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 18,2, 6,5 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,85 – 3,63 (m, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d_4) δ -112,49 (ddd, J = 20,9, 18,1, 6,1 Hz).

Nạp 5'-deoxy-5'-iodo-4'-flouridin (2,6 g, 6,99 mmol) và metylen clorua (35 mL) vào bình đáy tròn dung tích 150 mL. Sau khi khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ phòng, huyền phù được làm lạnh xuống 0°C và xử lý với benzyl cloroformat (4,49 mL, 31,44 mmol), tiếp theo là thêm từng giọt 1-metylimidazol (3,34 mL, 41,93 mmol) trong 10 phút. Hỗn hợp được khuấy thêm 10 phút tại 0°C và làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau 18 giờ, hỗn hợp đục được pha loãng với metylen clorua (120 mL) và rửa với dung dịch HCl 0,5M (75 mL), nước (50 mL) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô và cô đặc trong chân không. Cặn thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit (80g) rửa giải với gradien metylen clorua/metanol. Các phần tinh sạch được kết hợp và cô đặc trong chân không để tạo ra 2', 3'-di-O-benzyloxycarbonyl-

5'-deoxy-4'-flo-5'-iodouridin (4,2 g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 7,44 – 7,28 (m, 10H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,86 – 5,72 (m, 2H), 5,69 – 5,57 (m, 2H), 5,19 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 5,09 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,71 – 3,35 (m, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -107,06 (td, J = 18,6, 7,3 Hz).

Trong bình đáy tròn dung tích 100 mL, dung dịch tetrabutylamoni hydroxit 55% trong nước (8,04mL, 9,37mmol) được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng cách thêm từng giọt axit trifloaxetic (0,72mL, 9,37mmol) trong khi duy trì nhiệt độ dưới 25°C. Sau đó, hỗn hợp được xử lý bằng dung dịch metylen clorua (15 mL) gồm 2',3'-di-O-benzyloxycarbonyl-5'-deoxy-4'-flo-5'-iodouridin (2g, 3,12 mmol) sau đó bổ sung axit 3-cloroperbenzoic (3,6g, 15,62 mmol) thành từng phần trong khoảng thời gian 30 phút. Sau một giờ, pH chuyển thành pH 1,4. Hỗn hợp được điều chỉnh trở lại pH 3,5 bằng natri hydroxit 1N và được khuấy trong 16 giờ sau thời điểm tlc (10% metanol trong metylen clorua) và LCMS cho thấy chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách thêm từ từ từng phần natri thiosunfat (3,21g, 20,31 mmol) vào trong khi duy trì nhiệt độ dưới 25°C. Sau khi khuấy trong 30 phút, lớp metylen clorua được tách ra, và lớp nước được chiết bằng metylen clorua bổ sung (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sunfat, cô đặc và tinh sạch bằng sắc ký cột trên gel silic dioxit (80 g) rửa giải với 60% etyl axetat trong hexan, tiếp theo là cột thứ hai của gel silic dioxit (80 g) rửa giải với metylen clorua/metanol, gradien để tạo ra 2',3'-di-O-benzyloxycarbonyl-4'-flouridin (1,05 g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,30 (s, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 10H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 17,8, 7,0 Hz, 1H), 5,77 – 5,71 (m, 2H), 5,61 (dd, J = 7,0, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,86 (q, J = 5,8, 4,9 Hz, 2H), 3,06 (s, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -121,03 (dt, J = 17,7, 4,6 Hz).

4'-Flouridin 5'-*O*-triphosphat (HIDD-02991)

Nạp 2',3'-di-O-benzyloxycarbonyl-4'-flouridin (348 mg, 0,66 mmol) và trimetyl phosphat khan (3,5 mL) vào bình đáy tròn dung tích 10 mL. Sau khi khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ phòng, dung dịch được làm lạnh xuống 0°C và xử lý với 1-metyl-

imidazol (115 µL, 1,44 mmol), tiếp theo là thêm từng giọt photpho oxyclorua (122 µL, 1,31 mmol) trong 40 phút. Hỗn hợp tiếp tục được khuấy ở 0°C trong 3,5 giờ sau thời điểm tlc (10% metanol trong DCM và sau đó là 7:2:1 iPa: NH_4OH: nước) cho thấy phosphoryl hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được xử lý với tributylamin (0,94mL, 3,94mmol), tris (tetrabutylamoni) pyrophosphat (887 mg, 0,98 mmol), và DMF khan (1,5 mL). Sau 1 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng 100 mM TEAB (20 mL), khuấy trong 1 giờ, được khử khí bằng cách bơm đầy agon (3 lần) và được xử lý bằng 10% paladi trên cacbon (100 mg). Sau khi làm lạnh bằng bể đá, hỗn hợp được bơm đầy hydro (2 lần) sau đó khuấy mạnh dưới áp suất khí hydro trong 30 phút. Hỗn hợp được bơm đầy khí agon và sau đó được lọc chân không qua một tấm Xelit. Paladi được rửa với nước (2 x 20 mL). Dịch lọc kết hợp được rửa với ete (4 x 60 mL) và sau đó được cô đặc trong chân không ở 25°C. Cặn được cho bay hơi cùng lúc với nước (2 x 25 mL) và được tinh sạch bằng sắc ký cột trên DEAE-Sephadex GE A-25 (10 mm x 130 mm) rửa giải với gradien từ 100 mM đến 500 mM TEAB (900 mL). Các phần tinh sạch được xác định bằng tlc (8:1:1 NH_4OH: iPrOH: nước) được kết hợp và cô đặc trong chân không với nhiệt độ bể được thiết lập tại 25°C. Chất rắn thu được được hòa tan trong metanol (1 mL) và được xử lý bằng dung dịch natri peclorat bão hòa trong axeton (10 mL). Thu lấy kết tủa trắng bằng ly tâm và rửa với axeton (5 x 5 mL). Chất rắn được hòa tan trong nước (1 mL), làm đông và đông khô lạnh để tạo ra 4'-flouridin 5'-O-triphosphat (3,14 mg, 0,81 % hiệu suất) dưới dạng tetranatri,

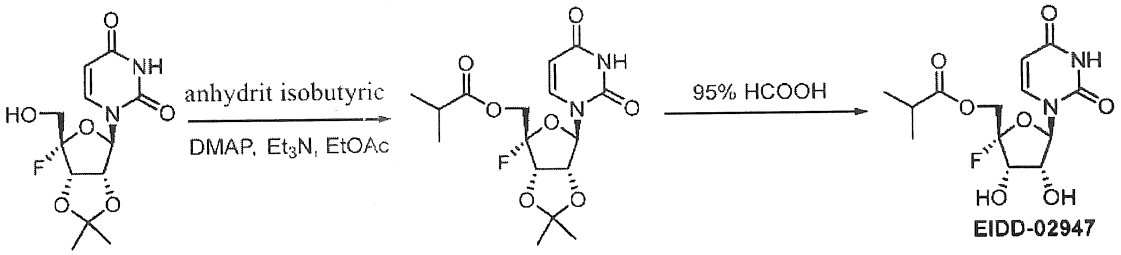
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,72 – 4,57 (m, 1H), 4,41 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,30 (ddd, J = 10,2, 6,3, 3,0 Hz, 1H), 4,17 (dt, J = 10,8, 5,0 Hz, 1H).

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ -7,81(d), -11,84 (d, J = 19,2 Hz). -22,23 (t).

^{19}F NMR (376 MHz, D_2O) δ -121,09 (unresolved dt, J = 19,2 Hz).

LCMS được tính toán cho C9 H13FN2O15P3 [M-H+]: 500,9; phát hiện ra: 500,8,

Ví dụ 83: Tổng hợp EIDD-02749-5'-Isobutyl este (EIDD-02947)



Bình hình quả lê dung tích 25 mL đã nạp 1 - [(3aS, 4S) -4-flo-4- (hydroxymetyl) -2,2-đimetyl-6,6a-dihydro-3aH-furo [3,4-d] [1,3] dioxol-6-yl] pyrimidin-2,4-dion (0,1 g, 0,33 mmol) và DMAP (2,0 mg, 0,02 mmol) được bổ sung thêm EtOAc (1,1 mL) để tạo ra dung dịch không màu. Bình được hút chân không và nạp khí agon. Sau đó Et_3N (083,12 mL, 0,83 mmol) được thêm vào, tiếp theo là anhydrit isobutyric (0,07 mL, 0,4 mmol). Dung dịch phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi khuấy qua đêm, TLC không thấy vật liệu bắt đầu. Dung dịch phản ứng được chuyển vào phễu chiết và thêm nước. Lớp nước được tách và chiết lại với DCM một lần nữa. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Vật liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột ISCO (12 g) tách rửa từ 100% hexan đến 80% EtOAc trong hexan để thu được [(3aS, 4S) -6- (2,4-dioxopyrimidin-1-yl) -4-flo -2,2-đimetyl-6,6a-dihydro-3aH-furo [3,4-d] [1,3] dioxol-4-yl] metyl 2-metylpropanoat (0,11 g, 89%) dưới dạng chất rắn như thủy tinh màu trắng.

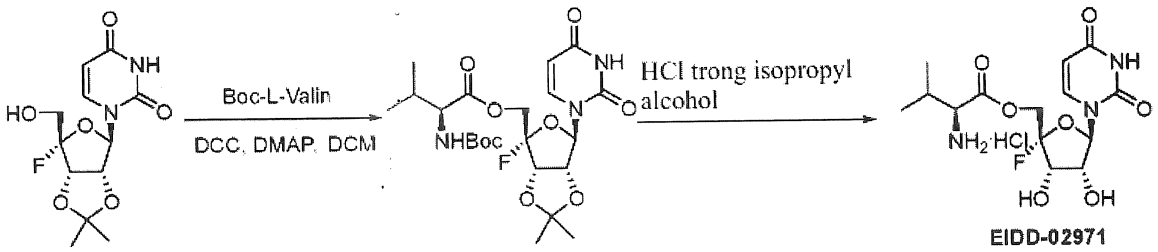
Bình hình quả lê dung tích 25 mL đã nạp [(3aS,4S)-6-(2,4-dioxopyrimidin-1-yl)-4-flo-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]metyl 2-metylpropanoat (0,11g, 0,3000mmol) được bổ sung thêm axit fomic 95% (12 mL, 0,3 mmol) để tạo ra dung dịch không màu. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3,5 giờ, dung môi được loại bỏ trong chân không. Sau đó, nước và Xelit được thêm vào, cô đặc trong chân không. Vật liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột ISCO (12 g) tách rửa từ 100% DCM đến 15% MeOH trong DCM để tạo ra sản phẩm lẫn một số tạp chất. Vật liệu này được tinh sạch lại bằng sắc ký cột ISCO (12 g) tách rửa từ 100% hexan đến 100% EtOAc để thu được [(2S, 3S) -5- (2,4-dioxopyrimidin-1-yl) -2-flo- 3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl] metyl 2-metylpropanoat (EIDD-02947) (7,8 mg, hiệu suất 8%) sau khi đông khô lạnh qua đêm dưới dạng chất rắn trắng mịn.

^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 19,2, 6,9 Hz, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 11,9, 8,1 Hz, 1H), 2,72 – 2,53 (m, 1H), 1,17 (dd, J = 7,0, 4,8 Hz, 6H).

^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d_4) δ -123,39 (dt, J = 19,1, 8,0 Hz).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 176,24, 164,59, 150,18, 142,88, 142,80, 116,65, 114,36, 101,82, 101,62, 95,71, 95,46, 70,98, 70,88, 70,27, 70,07, 61,44, 61,02, 33,66, 33,51, 17,90, 17,84, 17,80.

Ví dụ 84 Tổng hợp EIDD-02749-5'-L-Valin este (EIDD-02971)

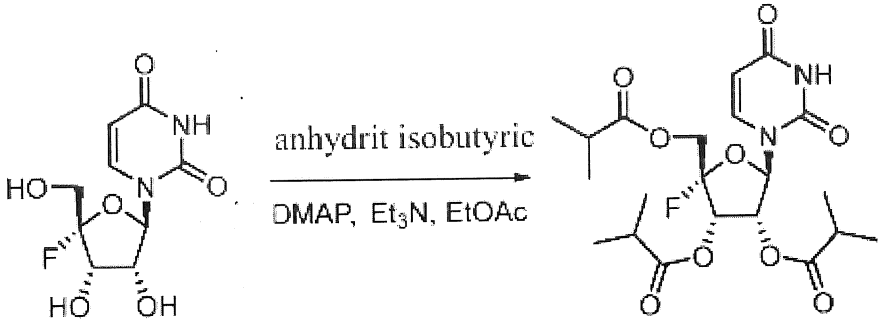


Bình hình quả lê dung tích 25 mL đã nạp 1 - [(3aS, 4S, 6R, 6aR) -4-flo-4-(hydroxymetyl) -2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-furo [3, 4-d] [1,3] dioxol-6-yl] pyrimidin-2,4-dion (0,15 g, 0,5 mmol), Boc-L-Valin (0,13 g, 0,6 mmol) và DMAP (0,01g, 0,05 mmol) được bổ sung thêm DCM khô (2 mL) để tạo ra dung dịch không màu. Bình phản ứng được hút chân không và nạp khí agon. Sau đó, DCC (0,12 g, 0,6 mmol) được thêm vào cùng một lúc để tạo ra huyền phù màu trắng. Sau khi khuấy qua đêm, huyền phù màu trắng được lọc qua Xelit và chất rắn được rửa với DCM. Xelit được thêm vào dịch lọc, và dịch lọc sau đó được cô đặc trong chân không. Vật liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột ISCO (24 g) tách rửa từ 100% hexan đến 100% EtOAc để thu được [(3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-dioxopyrimidin-1-yl)-4-flo-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]metyl (2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-metyl-butanoat (0,158 g, 63%).

Bình hình quả lê dung tích 10 mL đã nạp [(3aS, 4S, 6R, 6aR) -6- (2,4-dioxopyrimidin-1-yl) -4-flo-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro -3aH-furo [3,4-d] [1,3] dioxol-4-yl] metyl (2S) -2- (tert-butoxycarbonylamino) -3-metyl-butanoat (50 mg, 0,1 mmol) được bổ sung thêm isopropyl axetat (1,3 mL) để tạo dung dịch không màu dưới môi trường khí agon. Chất này được làm lạnh xuống 0°C và sau đó thêm từng giọt HCl 5-6 N trong IPA (0,05 mL). Sau 1,5 giờ, TLC cho thấy chủ yếu là vật liệu bắt đầu. Sau đó, thêm nhiều HCl 5-6 N trong IPA (0,05 mL) và cho vào tủ lạnh qua đêm. Ngày hôm sau,

một số chất rắn tạo ra trong bình. Phần này được lọc qua một vật liệu thủy tinh được nung kết vừa phải và rửa với Et_2O. Do chất rắn hút ẩm, nó được hòa tan trong MeOH và cô đặc trong chân không. Chất lỏng gốc trước đó có chứa thêm các chất rắn, được lọc, hòa tan trong MeOH, và kết hợp với dung dịch trước đó. Cô đặc trong chân không tạo ra sản phẩm có lẫn tạp chất. Chất này lại được hòa tan lại vào trong EtOH và được nghiền nhỏ với Et_2O. Sau khi khuấy một lúc, hỗn hợp này được lọc và chất rắn được hòa tan trong EtOH, Sau đó nhiều Et_2O được thêm vào và chất rắn được lọc sau khi khuấy. Cuối cùng, chất rắn được hòa tan trong MeOH, cô đặc trong chân không, hòa tan trong nước và đông khô lạnh qua đêm để thu được [(1S) -1 - [[(2S, 3S, 4R, 5R) -5- (2,4-dioxopyrimidin-1 -yl) -2-flo-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl] metoxycarbonyl] -2-metyl-propyl] amoni clorua (EIDD-02971) (11 mg, 30%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt,

Ví dụ 85: Tổng hợp EIDD-02749-2', 3', 5'-Isoburyl trieste (EIDD-02954)



EIDD-02954

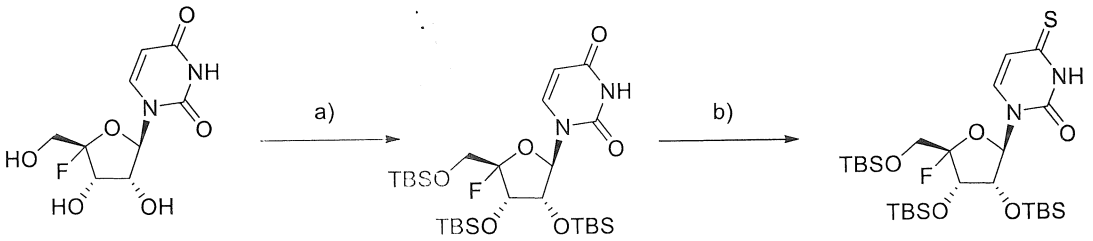
Bình đáy tròn dung tích 50 mL đã nạp 1 - [(2R, 3R, 4S, 5S) -5-flo-3,4-dihydroxy-5- (hydroxymetyl) tetrahydrofuran-2-yl] pyrimidin-2,4-dion (68 mg, 0,26 mmol) và DMAP (6,3 mg, 0,05 mmol) được bổ sung thêm EtOAc (2,6 mL) để tạo huyền phù. Bình này được hút chân không và nạp khí agon. Sau đó bổ sung thêm Et3N (0,18 mL, 1,3 mmol). Bình được làm lạnh xuống 0°C và thêm từng giọt anhydrit isobutyric (0,15 mL, 0,91 mmol) vào. Sau 15 phút, dung dịch không màu thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 3,5 giờ, TLC không thấy vật liệu bắt đầu. Sau đó thêm từng giọt nước. Sau khi khuấy trong 5 phút, hỗn hợp phản ứng được chuyển vào một phễu tách và thêm nhiều EtOAc. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được tách, được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không với Xelit. Vật liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột ISCO (24 g) tách rửa từ 100% hexan đến 100% EtOAc để thu được [(2S, 3S, 4R, 5R) -5- (2,4-dioxopyrimidin-1-yl) -2 -flo-3,4-bis (2-metylpropanoyloxy) tetrahydrofuran-2-yl]

metyl 2-metylpropanoat (EIDD-02954) (0,1 g, 82%) dưới dạng chất rắn trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,93 – 5,78 (m, 2H), 5,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 7,8, 3,5 Hz, 2H), 2,68 – 2,57 (m, 3H), 1,26 – 1,07 (m, 18H).

^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-d_4) δ -120,16 (dt, J = 19,6, 7,8 Hz).

Ví dụ 86: Tổng hợp 4′-flo-4-thiouridin:



Chất phản ứng và điều kiện; a) TBSCl, imidazol, DMF, nhiệt độ phòng, 70%; b) chất phản ứng Lawesson, K_2CO_3, toluen, hồi lưu, 60%; c) TBAF, THF, 5 giờ.

Điều chế 2′,3′,5′-tri-O-(t-butyldimetylsilyl)-4′-flo-uridin

TBDMSCl (1,2 gm, 7,6 mmol) và imidazol (650 mg, 9,5 mmol) được thêm vào dung dịch 4′-flo-uridin (500 mg, 1,9 mmol) trong DMF (20ml) đựng trong bình đáy tròn dung tích 100 ml, dưới trong môi trường khí trơ ở 0°C và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và vật liệu thô được hòa tan trong diclometan và rửa với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa sau đó là với nước muối. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký, sản phẩm thu được dưới dạng bọt không màu (hiệu suất 58%).

Điều chế 2′,3′,5′-tri-O-(t-butyldimetylsilyl)-4′-flo-4-thiouridin

Thêm vào dung dịch 2′,3′,5′-tri-O-(t-butyldimetylsilyl)-4′-flo-uridin (600 mg, 1 mmol) trong THF khan (20 ml), chất phản ứng Lawesson (mới mua) (590 mg, 1,5 mmol) và kali carbonat (29 mg, 0,2 mmol) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 5 giờ. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và vật liệu thô được tinh

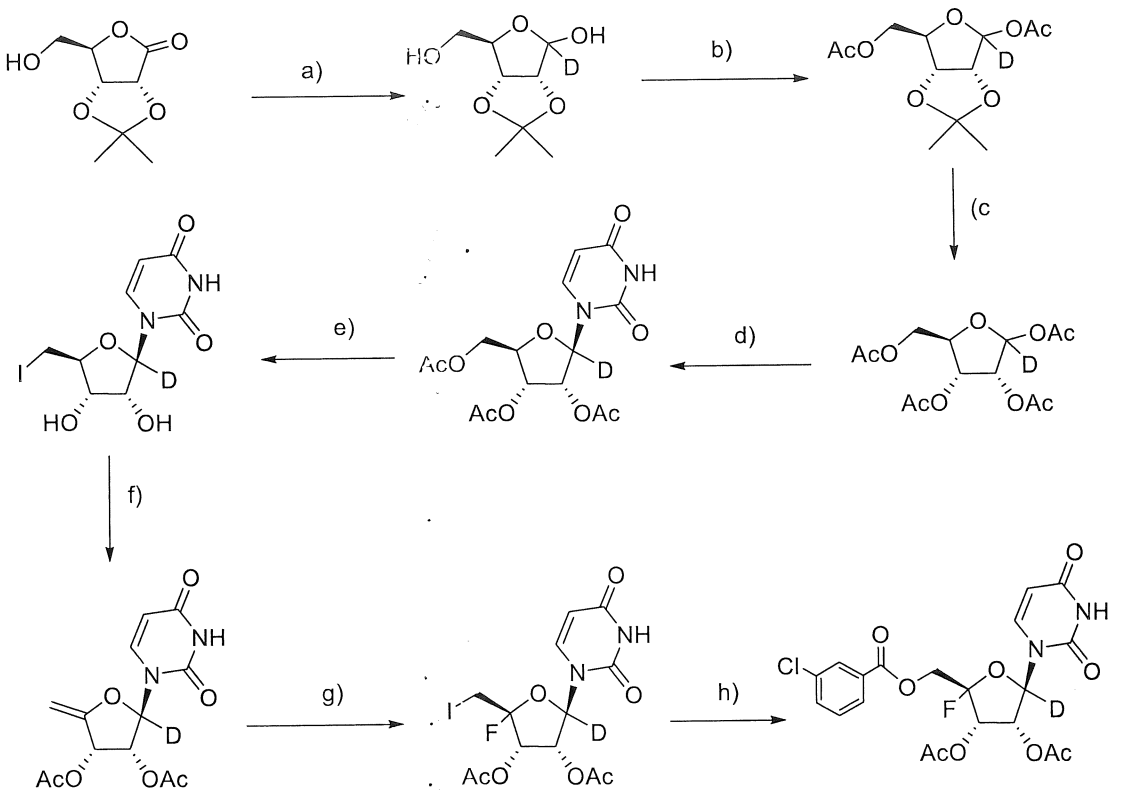
sạch bằng sắc ký cột. Sản phẩm thu được dưới dạng bọt không màu (hiệu suất 52%).

Điều chế 4′-flo-4-thiouridin

1M dung dịch tetrabutylamoni florua (2 ml) được thêm vào dung dịch 2 ′, 3 ′, 5′-tri-O- (t-butyldimetylsilyl) -4′-flo-4-thiouridin (250 mg, 0,41 mmol) trong tetrahydrofuran khan (5 ml), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và vật liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột gel silic dioxit.

1H NMR 400 MHz, CD_3OD, δ 7,77 (1H, d, J = 8 Hz). 6,06 (1H, d, J = 4 Hz). 5,69 (1H, d, J = 8 Hz). 4,42 (1H, dd, J = 6,4 Hz, 20 Hz). 4,25 (1H, dd, 6,4 Hz, 2,4 Hz). 3,73 (2H, m); 19F NMR 376 MHz δ -123,57, (1F, dt, J = 18,8 Hz, 3,7 Hz)

Ví dụ 87: Tổng hợp 1′-deutero-4′-flouridin



Chất phản ứng và điều kiện; a) $NaBD_4$, THF, H_2O, 0°C, 3-4 giờ, 65%; b) Ac_2O, pyridin, nhiệt độ phòng, 70%, c) i) 80% AcOH, 50°C, 12 giờ; ii) Ac_2O, pyridin, nhiệt độ phòng, 82%; d) i) Uraxil, HMDS, 126°C, $(NH_4)_2SO_4$; ii) DCE, $SNCl_4$, hồi lưu, 5 giờ, 50%; e) NH_3, MeOH, nhiệt độ phòng, TBAF, THF, 5 giờ; ii) Iot, PPh3, imidazol, THF; f) NaOMe, MeOH, 65°C; ii) Ac_2O, DMAP, MeCN, nhiệt độ phòng; g) NIS, $(HF)_3$. ET_3N, MeCN, 0°C đến nhiệt độ phòng; h) mCPBA, TBAHS, K_2HPO_4, DCM, H_2O; i) NH_3, MeOH, nhiệt độ phòng

Điều chế 1-deutero-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranoza

Thêm vào dung dịch 2,3-O-isopropyliden-D-ribonolacton (3 g, 16 mmol) trong 9:1 (THF: H_2O) (50ml), đựng trong bình đáy tròn dung tích 250 ml, $NaBD_4$ (1g, 24 mmol) được thêm từ từ từng phần ở 0°C và được khuấy liên tục. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng axeton và khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat dư (100 ml) và rửa với dung dịch NH_4Cl bão hòa sau đó là bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký. Sản phẩm thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất 65%).

Điều chế 1,5-di-O-axetyl-1-deutero-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranoza

Thêm anhydrit axetic (2,4 ml, 25 mmol), trimetylamin (4,2 ml, 30 mmol), và DMAP (195 mg,1,6 mmol) vào dung dịch 1-deutero-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranoza (1,9 g, 10 mmol) trong DCM (50 ml) tại 0°C. Khuấy liên tục tại nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được rửa với dung dịch NH_4Cl bão hòa, sau đó là bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên $NaSO_2$, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký. Sản phẩm thu được dưới dạng siro không màu (hiệu suất 70%).

Điều chế 1,2,3,5-tetra-O-axetyl-1-deutero-D-ribofuranoza

1,5-di-O-axetyl-1-deutero-2,3-O-isopropyliden-D-ribofuranoza (2g, 7,2 mmol) được hòa tan trong axit axetic 80% (50 ml) đựng trong bình đáy tròn dung tích 100 ml và được khuấy tại 50°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và được cho bay hơi cùng lúc với toluen hai lần. Vật liệu thô được hòa tan trong pyridin (20 ml). Bổ sung thêm anhydrit axetic (1,7 ml, 18 mmol) và DMAP (122 mg, 1 mmol) tại 0°C và khuấy liên tục tại nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và vật liệu thô được hòa tan trong diclometan và rửa với dung dịch HCl 5%, sau đó là bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký. Sản phẩm thu được dưới dạng siro kết tinh khi để yên (hiệu suất 62% cho 2 bước).

Điều chế 2',3',5'-tri-O-axetyl-1'-deutero-uridin

Chất xúc tác amoni sunfat được thêm vào huyền phù của uracil (670 mg, 6 mmol) trong HMDS (10 ml) trong bình đáy tròn dung tích 100 ml, và được hồi lưu tại 126°C trong môi trường khí trơ trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng nguội dần và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được đưa vào chân không cao và được nạp với axetonitril khan, hợp chất 1,2,3,5-tetra-O-axetyl-1-deutero-D-ribofuranoza (950 mg, 3 mmol) trong axetonitril và thiếc tetraclorua (350 µL, 3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong môi trường khí trơ trong 5 giờ. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$ và Xelit rắn và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nhỏ một vài giọt dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và khuấy liên tục trong 2-3 giờ. Kết tủa trắng tạo ra được lọc và rửa với DCM, dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và tinh sạch bằng sắc ký cột. Sản phẩm thu được dưới dạng chất rắn không màu (hiệu suất 50%).

Điều chế 5'-deoxy-1'-deutero-5'-iodo-uridin

Thêm amoniac 7N trong metanol vào dung dịch 2 ', 3', 5'-tri-O-axetyl-1'-deutero-uridin (745 mg, 2 mmol) trong metanol (10 ml), và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Vật liệu thô được nghiền với etyl axetat và chất rắn thu được được đựng trong bình đáy tròn dung tích 100 ml và tạo huyền phù trong THF. Triphenylphosphin (786 mg, 3 mmol), imidazol (200 mg, 3 mmol) và iốt (600 mg, 2,3 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được khuấy với isopropanol. Chất rắn không màu tạo ra được lọc và làm khô (hiệu suất 45%).

Điều chế hợp chất 2',3'-di-O-axetyl-1'-deutero-5'-deoxy-4',5'-didehydrouridin

natri metoxit 25% trọng lượng trong metanol (325 µL) được thêm vào dung dịch 5'-deoxy-1'-deutero-5'-iodo-uridin (530 mg, 1,5 mmol) trong metanol, và khuấy tại 65°C dưới môi trường khí trơ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, Vật liệu thô được hấp thụ trong MeCN (10ml) và được xử lý với anhydrit axetic (425 µL, 4,5 mmol) và DMAP (20 mg, 0,15 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, pha loãng với DCM, được rửa với nước $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn không màu.

g) Điều chế hợp chất 2',3'-di-O-axetyl-1'-deutero-5'-deoxy-5'-iodo-4'-flouridin

Thêm Trietylamin trihydroflorua (162 µL, 1 mmol) và N-iodosuccinimit (2,6 mmol) vào dung dịch của hợp chất 2',3'-di-O-axetyl-1'-deutero-5'-deoxy-4', 5'-didehydrouridin (460 mg, 2mmol) trong axetonitril khan (5ml) trong bình đáy tròn dung tích 50 ml, tại 0°C. Sau 60 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh sạch bằng sắc ký cột.

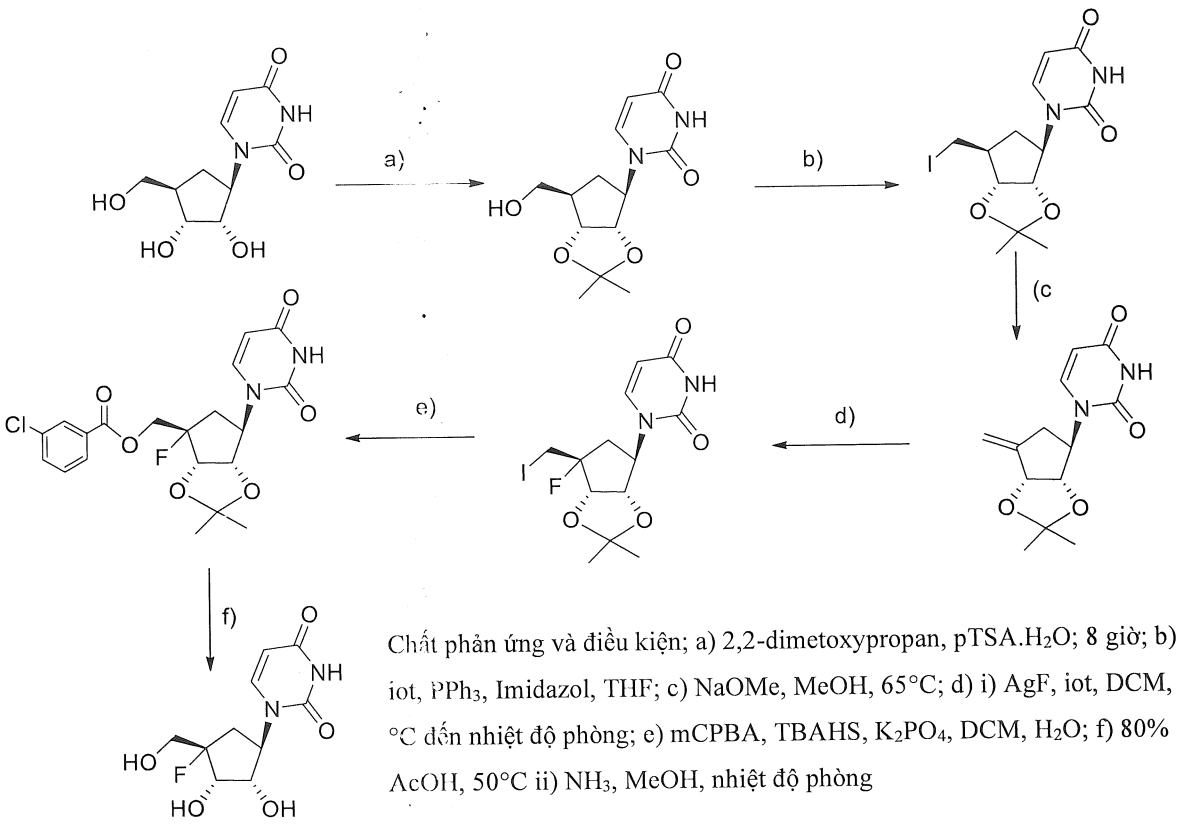
h) Điều chế hợp chất 2',3'-di-O-axetyl-1'-deutero-5'-deoxy-5'-iodo-4'-flouridin

Thêm tetrabutylamoni hydro sunfat (370 mg, 1,1 mmol) và kali photphat dibasic (260 mg, 1,5 mmol) vào dung dịch 2',3'-di-O-axetyl-1'-deutero-5'-deoxy-5'-flo-4'-iodouridin (460 mg, 1 mmol) trong 5: 1 (DCM: H_2O) (50 ml) trong bình đáy tròn dung tích 100 ml, và hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C. Axit meta-cloroperbenzoic (860mg, 4 mmol) được thêm từ từ thành từng phần và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy mạnh trong 12 giờ nữa. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch Na_2SO_3 và pha loãng với DCM (30 mL). Lớp hữu cơ được tách và rửa với nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký.

i) Điều chế 1'-deutero-4'-flouridin

Thêm amoniac 7N trong metanol (2 ml) vào dung dịch 2',3'-di-O-axetyl-1'-deutero-5'-m-clobenzoat-4'-flouridin (250 mg, 0,5 mmol) trong metanol (10 ml), và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh sạch bằng sắc ký cột.

Ví dụ 88: Tổng hợp 4'-flo-carbauridin



Chất phản ứng và điều kiện; a) 2,2-dimetoxypropan, pTSA.H_2O; 8 giờ; b) iot, PPh_3, Imidazol, THF; c) NaOMe, MeOH, 65°C; d) i) AgF, iot, DCM,) °C đến nhiệt độ phòng; e) mCPBA, TBAHS, K_2PO_4, DCM, H_2O; f) 80% AcOH, 50°C ii) NH_3, MeOH, nhiệt độ phòng

2,2-dimetoxypropan (1,2 ml, 10 mmol) và axit sulfuric đậm đặc (200 µL, 2 mmol) được thêm vào huyền phù của hợp chất carbauridin (2,5 gm, 10 mmol) trong axeton khan (200 ml) tại 0°C trong không khí trơ và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng $NaHCO_3$, khuấy trong 30 phút và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh sạch bằng sắc ký cột.

Thêm triphenylphosphin (2 gm, 7,5 mmol), imidazol (500 mg, 7,5 mmol) và iốt (1,4 gm, 5,5 mmol) vào dung dịch của axetonit được tổng hợp ở trên (1,4 gm, 5 mmol) trong THF (100ml) trong bình đáy tròn dung tích 250 ml, tại 0°C trong môi trường khí trơ và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được hấp thụ trong isopropanol (100ml) và khuấy ở nhiệt độ phòng. Chất rắn không màu tạo ra được lọc và làm khô.

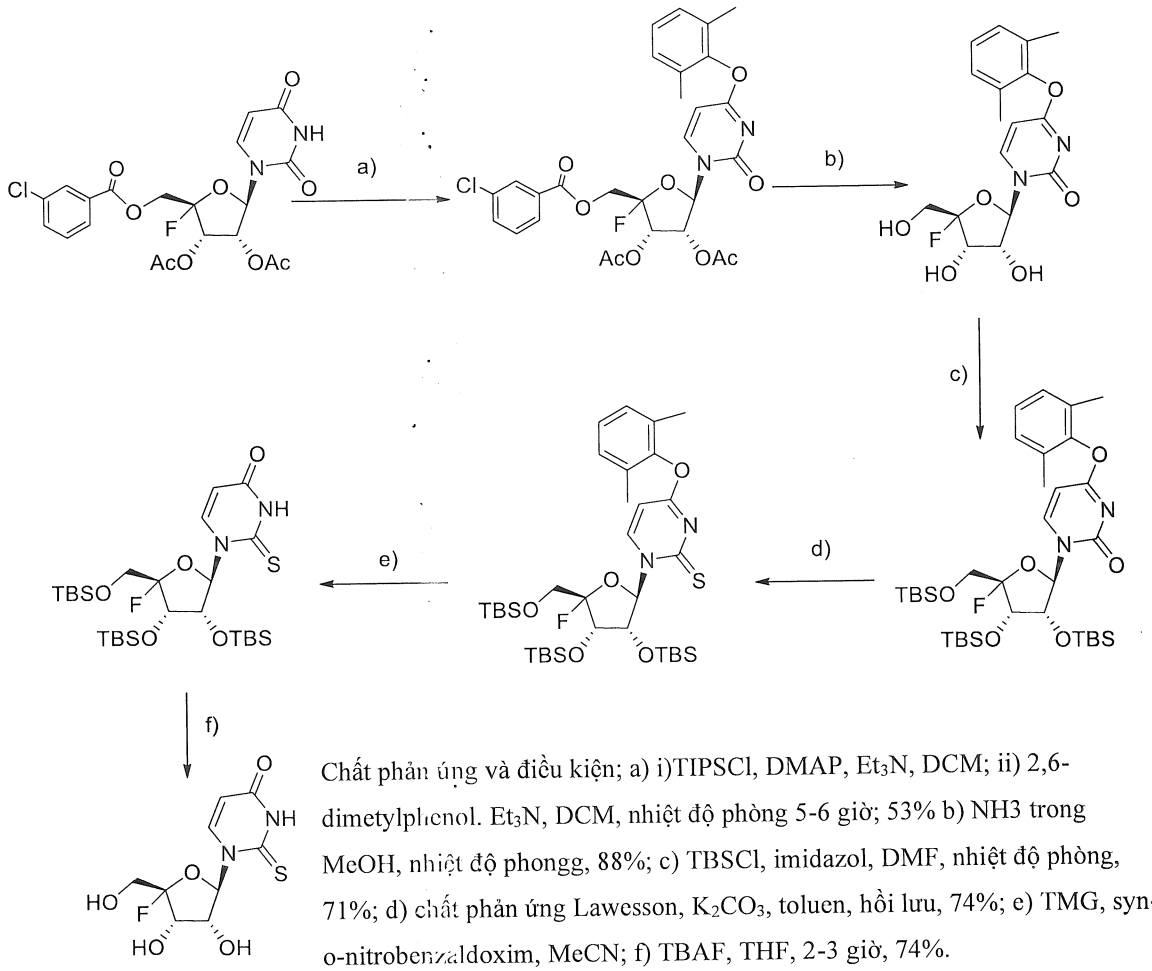
Thêm natri metoxit 25% trọng lượng trong metanol (1,1 ml, 5 mmol) vào dung dịch của hợp chất iodo đã tổng hợp ở trên (1 gm, 2,5 mmol) trong metanol, và khuấy tại 65°C dưới môi trường khí trơ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Vật liệu thô được hòa tan trong DCM (100 ml) và được lọc qua tấm Xelit. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh sạch bằng sắc ký cột.

Thêm bạc florua (950 mg; 7,5 mmol) vào dung dịch của sản phẩm anken thu được ở trên (800 mg, 3 mmol) trong DCM khan (50ml) trong bình đáy tròn dung tích 100 ml, sau đó thêm từng giọt iốt (1,5 gm, 6 mmol) trong THF. Sau khi thêm vào, hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy thêm 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Xelit và dịch lọc được rửa với dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa, sau đó là dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm, Cặn được tinh sạch bằng sắc ký.

Thêm tetrabutylamoni hydro sunfat (560 mg, 1,65 mmol) và kali photphat dibasic (400 mg, 2,3 mmol) vào dung dịch của hợp chất nêu trên (610 mg, 1,5 mmol) trong 5: 1 (DCM: H_2O) (50 ml) trong bình đáy tròn dung tích 100 ml. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C. Thêm từ từ từng phần axit m-cloroperbenzoic (1,0 gm, 6 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Tiếp tục khuấy mạnh trong 12 giờ nữa. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch Na_2SO_3 và pha loãng với DCM (50 ml). Lớp hữu cơ được tách và rửa với nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký.

Hợp chất nêu trên (450 mg, 1 mmol) được hấp thụ trong axit axetic 80% (20 ml) và khuấy ở 50°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và được cho bay hơi cùng lúc hai lần với toluen khan. Cặn được hấp thụ trong metanol (20 ml) và xử lý với amoniac 7N trong metanol (2 ml) và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh sạch bằng sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn cuối cùng.

Ví dụ 89 Tổng hợp 4'-flo-2-thiouridin:



Chất phản ứng và điều kiện; a) i)TIPSCl, DMAP, Et_3N, DCM; ii) 2,6-dimetylphenol. Et_3N, DCM, nhiệt độ phòng 5-6 giờ; 53% b) NH3 trong MeOH, nhiệt độ phongg, 88%; c) TBSCl, imidazol, DMF, nhiệt độ phòng, 71%; d) chất phản ứng Lawesson, K_2CO_3, toluen, hồi lưu, 74%; e) TMG, syn-o-nitrobenzaldoxim, MeCN; f) TBAF, THF, 2-3 giờ, 74%.

Điều chế 4-O-(2,6-dimetylphenyl)-2′,3′-di-O-axetyl-5′-O-(4-clobenzoyl)-4′-flouridin

2 ′, 3′-di-O-axetyl-5′-O- (4-clobenzoyl) -4′-flouridin (1gm, 2mmol) được hòa tan trong dicholorometan khan (30 ml) trong bình đáy tròn dung tích 100 ml. Et_3N (542 µL, 3,75 mmol), 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyl clorua (690 mg, 2,26mmol), và 4 -(dimetylamino) pyridin (62 mg, 0,5 mmol) đã được thêm vào tại 0°C trong môi trường khí trơ cùng với khuấy liên tục tại nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn tất, 2,6-dimetylphenol (300 mg, 2,45 mmol), Et3N (3,45 mL, 25 mmol) và 1,4-diazabixyclo [2,2,2] octan (23 mg, 0,2 mmol) là được thêm tại 0°C trong môi trường khí trơ và khuấy liên tục tại nhiệt độ phòng trong 3-4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với diclometan (30ml) và rửa một lần với (dung dịch) $NaHCO_3$ bão hòa và hai lần với nước muối. Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm, Cặn được tinh sạch bằng sắc ký cột, Sản phẩm thu được dưới dạng chất rắn không màu (hiệu suất 53%).

Điều chế 4-O-(2,6-Dimetylphenyl)-4′-flouridin

1 ml amoniac 7N trong metanol được thêm vào dung dịch 4-O- (2,6-

Dimetylphenyl) -2 ', 3'-di-O-axetyl-5'-O- (4-clobenzoyl) -4'-flouridin (600 mg) trong metanol khan (6 ml) trong bình đáy tròn dung tích 25 ml, và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và thu được vật liệu thô dưới dạng chất rắn không màu (hiệu suất 88%).

Điều chế 4-O-(2,6-dimetylphenyl)-2',3',5'-tri-O-(t-butyldimetylsilyl)-4'-flouridin

Thêm tert-butyldimetylsilyl clorua (1185 mg, 7,8 mmol) và imidazol (670 mg, 9,8 mmol) vào dung dịch 4-O-(2,6-dimetylphenyl)-4'-flouridin (720mg) trong DMF khan (10 ml) trong bình đáy tròn dung tích 50 ml tại 0°C trong môi trường khí trơ và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và vật liệu thô được đưa vào DCM và rửa với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và với nước muối. Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký cột để thu được bọt không màu (hiệu suất 71%).

Điều chế 4-O-(2,6-dimetylphenyl)- 2',3',5'-tri-O-(t-butyldimetylsilyl)-4'-flo-2-thiouridin

Thêm chất phản ứng Lawesson (mới mua) (590 mg, 1,5 mmol) và kali carbonat (29 mg, 0,2 mmol) vào dung dịch 4-O-(2,6-đimetylphenyl)-2',3',5'-tri-O-(t-butyldimetylsilyl)-4'-flouridin (750 mg, 1 mmol) trong toluen khan (20 ml) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 8 giờ. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và vật liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột. Sản phẩm thu được dưới dạng bọt không màu (hiệu suất 74%).

Điều chế 2',3',5'-tri-O-(t-butyldimetylsilyl)-4'-flo-2-thiouridin

Thêm 1,1,3,3-tetrametylguanidin (260 µL, 2 mmol) và syn-o-nitrobenzaldoxime (343 mg, 2 mmol) được thêm vào dung dịch 4-O-(2,6-dimetylphenyl) -2',3',5'-tri-O- (t-butyldimetylsilyl)-4'-flo-2-thiouridin (500 mg, 0,68 mmol) trong axetonitril (10 ml), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm, Vật liệu thô được hòa tan trong diclometan và rửa với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên $NaSO_2$, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh sạch bằng sắc ký, Sản phẩm thu được dưới dạng bọt không màu (hiệu suất 67%).

Điều chế 4′-flo-2-thiouridin

Thêm dung dịch tetrabutylamoni florua 1M (2 ml) vào dung dịch 2′,3′,5′-tri-O-(t-butyldimetylsilyl)-4′-flo-2-thiouridin (270 mg, 0,43 mmol) trong tetrahydrofuran khan (5 ml), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau khi hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và vật liệu thô được tinh sạch bằng sắc ký cột gel silic dioxit. Sản phẩm thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 74%).

1H NMR 400 MHz, CD_3OD, δ 8,11 (1H, d, J = 8 Hz). 6,84 (1H, s), 5,94 (1H, d, J = 8 Hz). 4,26 (2H, m), 3,78 (2H, m); 13C NMR 100 MHz δ 176,49, 159,90, 140,78, 119,46, 117,16, 107,34, 95,08, 72,83, 68,59, 59,80; 19F NMR 376 MHz δ -122,77, (1F, d, J = 18,8 Hz); LCMS: $[M+1]^+$ 279,0.

Ví dụ 90 Quy trình xác định độ ổn định huyết tương

Vật thử nghiệm được ủ trong ba bản tại 1,00 µM trong huyết tương người giới tính hỗn hợp được gộp chung (BioIVT, K2EDTA), trong huyết tương chuột đực CD-1 gộp chung (BioIVT, K2EDTA), trong huyết tương chuột Sprague-Dawley đực được gộp chung (BioIVT, lithi heparin). Tiến hành ủ ống nuôi cấy thủy tinh 13 x 100 mm. Mẫu được đặt trong máy lắc cách thủy tại 37°C và lắc ở tốc độ 150 vòng/phút. Procaine, Benfluorex hoặc Enalapril (1 µM, mỗi loại) được chạy song song như một đối chứng dương lần lượt với hoạt tính huyết tương của người, chuột nhắt hoặc chuột đồng.

Các phần ước số của 100 µL được lấy tại các thời điểm sau: 0, 5, 15, 30, 60 và 120 phút. Các phần ước số này được trộn với 400 µL axetonitril 100% trong các ống ly tâm polypropylen hình nón 1,7 mL. Các mẫu được quay trong khoảng 10 giây và sau đó được gạn bằng ly tâm (2 phút ở 15,000 g). Dịch nổi được phân tích bằng LC-MS/MS.

Phân tách HPLC được thực hiện trên hệ thống Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) được trang bị lò cột, đèn UV, và bơm đôi. Cột Thermo Hypercarb PGC (150 x 4,6 mm, 5 µm) (ThermoFisher, Waltham, MA USA) được sử dụng để tách. Pha động A chỉ gồm 100 mM đệm amoni bicarbonat trong nước cấp độ HPLC (pH 10) và pha động B chỉ gồm axetonitril nguyên chất. Gradien 0-85% của B được chạy trong 3 phút sau đó là 0% B trong 4 phút được sử dụng để tách. Tiến hành phân tích khối phổ trên khối phổ kế Triple Quad 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA, USA) sử dụng chế độ ion hóa mẫu bằng phương pháp phun chùm ion (ESI) trong chế độ giám sát nhiều phản ứng (MRM). Tiến hành phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng

phần mềm phân tích (AB Sciex, Farmingham, MA, USA).

Nồng độ chất phân tích được tính toán dựa trên đường chuẩn. Chu kỳ bán rã ($t_{1/2}$) được tính toán bằng cách vẽ biểu đồ logarit tự nhiên của nồng độ chất phân tích so với thời gian và thu được độ dốc của đường thẳng. Giả sử động học bậc nhất, hằng số tốc độ loại bỏ, k, là giá trị âm (-) của hệ số góc của đồ thị (ln [µM] so với thời gian), Chu kỳ bán rã ($t_{1/2}$) (phút) = - 0,693/(độ dốc),

Ví dụ 91: Quy trình xác định độ ổn định của tiểu thể gan

Vật thử nghiệm được ủ trong bản sao ba tại 1,00 µM trong 100 mM dung dịch đệm phosphat (pH 7,4), đồng yếu tố pha I (Hệ thống tái tạo NADPH) và 0,5 mg (protein tổng số) từ tiểu thể gan người giới tính được gộp chung (BioIVT), tiểu thể gan chuột đực CD-1 được gộp chung (XenoTech) hoặc tiểu thể gan chuột đực Sprague-Dawley được gộp chung (BioIVT). Tiến hành ủ trong ống nuôi cấy thủy tinh 13 x 100 mm. Mẫu được đặt trong máy lắc cách thủy tại 37°C và lắc ở tốc độ 150 vòng/phút. Verapamil (1 µM) được chạy song song làm đối chứng dương.

Phân tách HPLC được thực hiện trên hệ thống Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) được trang bị lò cột, đèn UV, và bơm đôi. Cột Thermo Hypercarb PGC (150 x 4,6 mm, 5 µm) (ThermoFisher, Waltham, MA USA) được sử dụng để tách. Pha động A chỉ gồm 100 mM đệm amoni bicarbonat trong nước cấp độ HPLC (pH 10) và pha động B chỉ gồm axetonitril nguyên chất. Gradien 0-85% của B được chạy trong 3 phút sau đó là 0% B trong 4 phút được sử dụng để tách. Phân tích khối phổ được thực hiện trên khối phổ kế Triple Quad 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA, USA) sử dụng chế độ ion hóa mẫu bằng phương pháp phun chùm ion (ESI) trong chế độ giám sát nhiều phản ứng (MRM). Tiến hành phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng phần mềm phân tích (AB Sciex, Farmingham, MA, USA).

Nồng độ chất phân tích được tính toán dựa trên đường chuẩn. Chu kỳ bán rã ($t_{1/2}$) được tính toán bằng cách vẽ biểu đồ logarit tự nhiên của nồng độ chất phân tích so với thời gian và thu được độ dốc của đường thẳng. Giả sử động học bậc nhất, hằng số tốc độ loại bỏ, k, là giá trị âm (-) của hệ số góc của đồ thị (ln [µM] so với thời gian). Chu kỳ bán rã ($t_{1/2}$) (phút) = - 0,693/(độ dốc),

Ví dụ 92: Quy trình để xác định độ ổn định pH

Vật thử nghiệm trong metanol, nước, 0,1N HCl, đệm PBS hoặc pH9 được đặt trong bộ phân tích mẫu tự động HPLC thiết lập tại 25°C hoặc 4°C. Các mẫu được tiêm vào trong LC-MS/MS tại các thời điểm: 0, 1, 2, 3, 4, 6 và 24 giờ. Phân tách HPLC được thực hiện trên hệ thống Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) được trang bị lò cột, đèn UV, và bơm đôi. Cột Thermo Hypercarb PGC (100 x 4,6 mm, 5 µm) (ThermoFisher, Waltham, MA USA) được sử dụng để tách. Pha động A chỉ gồm 25 mM đệm amoni bicarbonat trong nước cấp độ HPLC (pH 9,4) và pha động B chỉ gồm axetonitril nguyên chất. Điều kiện pha động ban đầu của 5% B được giữ trong một phút. Gradien 5-60% của B được chạy trong 7 phút tiếp theo, sau đó cân bằng lại cột. Phân tích khối phổ được thực hiện trên khối phổ kế QTRAP 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA, USA) sử dụng chế độ ion hóa mẫu bằng phương pháp phun chùm ion (ESI) trong chế độ giám sát nhiều phản ứng (MRM) và tia UV tại bước sóng 260 nm. Tiến hành phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng phần mềm phân tích (AB Sciex, Framingham, MA, USA). Độ ổn định được xác định bằng % thay đổi vùng đỉnh UV từ các mẫu tại điểm ban đầu.

Ví dụ 93: Độ ổn định của EIDD-02749 trong dung môi và đệm

Độ ổn định của EIDD-02749 trong dung môi, đệm axit, đệm trung tính và đêm bazơ được trình bày trong Fig. 1-5.

Ví dụ 94 Độ ổn định của tiền thuốc EIDD-02749

Loài		Thuốc (1,00 µM, mỗi loại)	Chu kỳ bán rã (phút)	[2749] tối đa, µM
Người	Huyết tương	EIDD-2749 (nuc)	26	NA
		EIDD-2838 (xycloSal)	12	0,0521
		EIDD-2947 (mono-este)	2	0,653
		EIDD-2954 (tri-este)	2	0,0390
		EIDD-2974 (valin)	81	0,0152
	Tiểu thể gan	EIDD-2749 (nuc)	22	NA
		EIDD-2838 (xycloSal)	7	0,130
		EIDD-2947 (mono-este)	44	0,209
		EIDD-2954 (tri-este)	<1	0,342
		EIDD-2974 (valin)	38	0,179
Chuột nhắt	Huyết tương	EIDD-2749 (nuc)	37	NA
		EIDD-2838 (xycloSal)	1	0,0216
		EIDD-2947 (mono-este)	1	1,18
		EIDD-2954 (tri-este)	1	0,716
		EIDD-2974 (valin)	59	0,267

	Tiểu thể gan	EIDD-2749 (nuc)	27	NA
		EIDD-2838 (xycloSal)	7	0,0347
		EIDD-2947 (mono-este)	1	0,602
		EIDD-2954 (tri-este)	<1	0,256
		EIDD-2974 (valin)	11	0,305
Chuột đồng	Huyết tương	EIDD-2749 (nuc)	22	NA
		EIDD-2838 (xycloSal)	<1	0,0341
		EIDD-2947 (mono-este)	9	0,518
		EIDD-2954 (tri-este)	1	0,142
		EIDD-2974 (valin)	50	0,155
	Tiểu thể gan	EIDD-2749 (nuc)	25	NA
		EIDD-2838 (xycloSal)	8	0,218
		EIDD-2947 (mono-este)	10	0,423
		EIDD-2954 (tri-este)	<1	0,149
		EIDD-2974 (valin)	33	0,203

Ví dụ 95 Nồng độ của hợp chất EIDD-02991 trong tế bào Huh-7

Nồng độ của hợp chất EIDD-02991 trong tế bào Huh-7 được ủ với EIDD-02749, EIDD-02947, EIDD-02954, hoặc EIDD-02971 được trình bày trong Fig. 6.

Ví dụ 96: Nồng độ của EIDD-02991 trong tế bào Vero

Nồng độ của hợp chất EIDD-02991 trong tế bào Vero được ủ với EIDD-02749, EIDD-02947, EIDD-02954, hoặc EIDD-02971 được trình bày trong Fig. 7.

Ví dụ 83: Quy trình PK chuột

Chuột cái ICR (CD-1) (từ Envigo) trong độ tuổi từ 7 đến 8 tuần đã được làm quen với môi trường của chúng trong ít nhất ba ngày trước khi dùng thuốc. Chuột được cân ít nhất một lần trước khi dùng thuốc để xác định liều lượng thuốc dùng.

Vật thử nghiệm được hòa tan trong nước muối vô trùng ở 1 mg/mL đối với liều dùng theo đường IP. Đối liều lượng dùng theo đường miệng, vật thử nghiệm được tạo huyền phù lại trong 10 mM trinatri xitrat/0,5% Tween 80/Nước. Đối với chuột dùng theo đường IP được định liều với thể tích liều là 10 mL/kg và chuột dùng theo đường PO được định liều với thể tích liều là 10 mL/kg.

Các mẫu máu từ chuột dùng theo đường miệng được thu thập trước khi dùng, 0,25, 0,50, 1, 2, 3, 4, 8 và 24 giờ sau khi dùng. Các mẫu máu từ chuột được định liều bằng cách tiêm trọng bụng được thu thập trước khi dùng, 0,25, 0,50, 1, 2, 3, 4, 8 và 24 giờ sau khi dùng. Thu lấy các mẫu máu bằng cách cho làm chảy máu sau hốc mắt dưới gây mê bằng isofluran vào trong ống nghiệm lithi-heparin, ly tâm tại 2000 vòng/phút

trong 10 phút tại 5°C, huyết tương được chuyển sáng ống mới và được bảo quản tại -80°C trước khi tiến hành định lượng bằng LC-MS/MS.

50 µL huyết tương chuột được chiết với 950 µL axetonitril chứa EIDD-2216 làm tiêu chuẩn nội bộ. Các mẫu được gạn bằng ly tâm tại 20000 vòng/phút tại 4°C trong 10 phút. Dịch nổi đã gạn được chuyển sang ống HPLC để phân tích.

Các mẫu được giữ tại 4°C trong bộ phận lấy mẫu tự động Leap Pal (CTC Analytics AG, Zwingen, Switzerland). Phân tách HPLC được thực hiện trên hệ thống Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) được trang bị lò cột, đèn UV, và bơm đôi, Cột Agilent SB-Phenyl (150 x 4,6 mm, 5 µm) (Agilent technologies, Santa Clara, CA, USA) được sử dụng để phân tách. Pha động A chỉ gồm 100 mM đệm amoni bicarbonat trong nước cấp độ HPLC và pha động B chỉ gồm axetonitril nguyên chất. Bước chính thể đồng quyền 1 phút ban đầu được sử dụng tại 5% pha động B sau đó là gradien 1,5 phút đến 100% pha động B, được giữ trong 1,5 phút tước khi quay trở lại bắt đầu các điều kiện trong 1,5 phút. Phân tích khối phổ được thực hiện trên khối phổ kế QTRAP 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA, USA) sử dụng chế độ ion hóa mẫu bằng phương pháp phun chùm ion (ESI) trong chế độ giám sát nhiều phản ứng (MRM). Tiến hành phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng phần mềm phân tích (AB Sciex, Farmingham, MA, USA).

Tham số PK được tính toán sử dụng công cụ phân tích không ngăn Phoenix WinNonLin 6.4 (Build 6.4.0.768) (Certara, Princeton, NJ, USA). Khả dụng sinh học được tính bằng cách so sánh mức độ phơi nhiễm (AUCinf) sau khi dùng theo đường miệng với mức độ phơi nhiễm sau khi dùng theo đường trong bụng.

Ví dụ 84 Kết quả PK chuột EIDD-02749

Đồ thị thể hiện kết quả PK chuột EIDD-02749 CD-1 được trình bày trong Fig. 8. Tham số Pk được trình bày trong bảng dưới đây.

Liều lượng (mg/kg)	$T_{tối\ đa}$ (h)	$C_{tối\ đa}$ (nmol/mL)	C_{24h} (nmol/mL)	AUC-INF (h*nmol/mL)	$C_{tối\ đa}$/liều lượng (kg*nmol/mL/mmol)	AUC-INF/Liều lượng (h*kg*nmol/mL/mmol)	$T_{1/2}$ (giờ)	Khả dụng sinh học
10-IP	0,25	7,7±2,3	0,75±0,1	19,6	202,1	514,5	6,3	N/A
50-PO	0,5	35,2 ±9,7	2,8±1,1	232,3	184,3	1216,0	8,3	2326%

150-PO	1	43,6±2,8	3,4±1,3	392,3	76,2	685,8	8,5	133%
500-PO	1	76,0±15,3	9,8±4,2	755,2	39,9	396,0	12,9	77,0%

Ví dụ 85 Quy trình xác định khả năng dung nạp của chuột

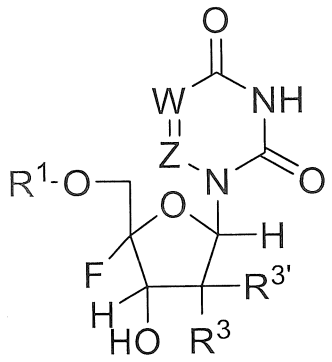
Chuột AG129 trong độ tuổi từ 6 đến 10 tuần đã được làm quen với môi trường của chúng trong ít nhất ba ngày trước khi dùng thuốc. Chuột được cân hằng ngày cũng như theo dõi bệnh tật và tử vong hằng ngày. Đối liều lượng dùng theo đường miệng, vật thử nghiệm được tạo huyền phù lại trong 10 mM trinatri xitrat/0,5% Tween 80/Nước. Chuột dùng theo đường PO được định liều với thể tích liều 10 mL/kg. Chuột được định liều PO tại 10, 30, và 100 mg/kg QD trong 10 ngày.

Ví dụ 86 Khả năng dụng nạp của EIDD-02749 ở chuột AG129

Kết quả về khả năng dung nạp của EIDD-02749 ở chuột AG129 được trình bày trong Fig. 9.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức XIX,



Công thức XIX

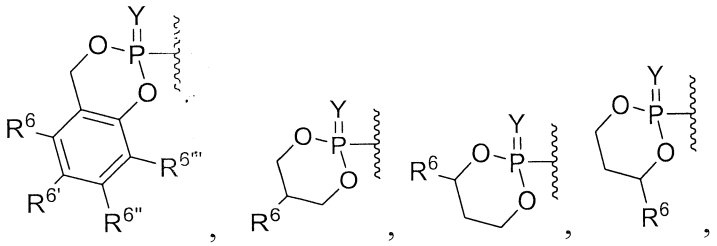
hoặc muối dược dụng hoặc sinh lý của nó, trong đó

W là N hoặc CR';

Z là N hoặc CR";

R' là hydro, đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R" là đoteri, halogen, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R'' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ 

Y là O hoặc S;

R^3 được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

$R^{3'}$ được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

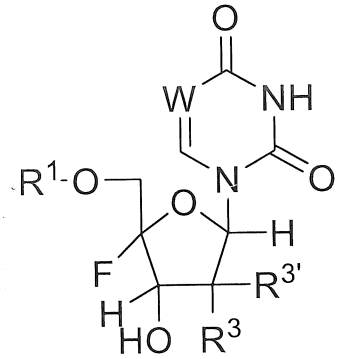
mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, carboxyclamino, heterocarboxyclamino, arylamino, heteroarylamino, heteroxyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, carboxyclamino, heterocarboxyclamino, arylamino, heteroarylamino, heteroxyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đoteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, carboxyclamino, heterocarboxyclamino, arylamino, heteroarylamino, heteroxyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl.

2 Hợp chất có công thức XX,

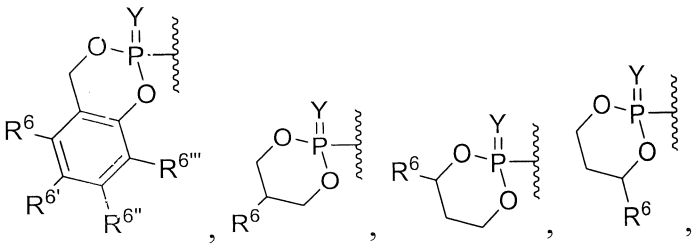


Công thức XX

hoặc muối dược dụng hoặc sinh lý của nó, trong đó

W là N hoặc CR';

R' là đơteri, cloro, iodo, hydroxyl, amino, thiol, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc axyl, trong đó R' được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^1 được chọn từ 

Y là O hoặc S;

R^3 được chọn từ đơteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

$R^{3'}$ được chọn từ hydro, đơteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó $R^{3'}$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 và $R^{3'}$ có thể tạo vòng với cacbon mà chúng được gắn vào, trong đó vòng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

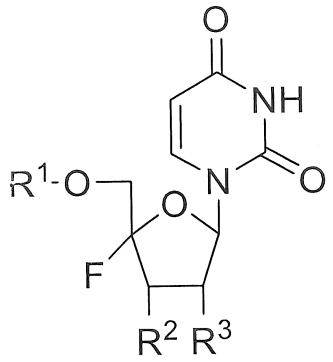
mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đơteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, carboxyclamino, heterocarboxyclamino, arylamino, heteroarylamino, heteroxyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, carboxyclamino, heterocarboxyclamino, arylamino, heteroarylamino, heteroxyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, carboxyclamino, heterocarboxyclamino, arylamino, heteroarylamino, heteroxyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl.

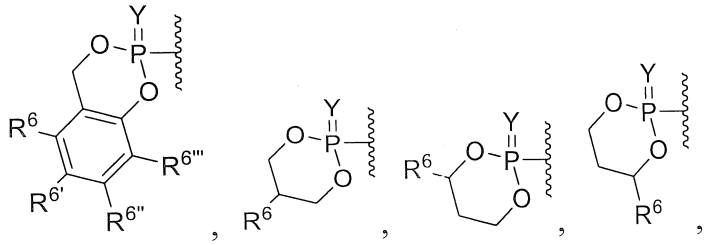
3. Hợp chất có công thức XXVIII,



Công thức XXVIII

hoặc muối dược dụng hoặc sinh lý của nó, trong đó

R^1 được chọn từ,



Y là O hoặc S;

R^2 được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^2 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

R^3 được chọn từ hydro, đoteri, alkyl, alkenyl, alkynyl, allenyl, alkoxy, hydroxy, thiol, amino, azido, formyl, axyl, xyano, halogen, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, sulfinyl, sulfamoyl, hoặc sulfonyl, trong đó R^3 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ được chọn độc lập từ hydro, đoteri, hydroxyl, amino, azido, thiol, axyl, formyl, halogen, nitro, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, (alkyl)$_2$amino, carboxyclamino, heterocarboxyclamino, arylamino, heteroarylamino, heteroxyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl allenyl, xyano, hoặc lipit, trong

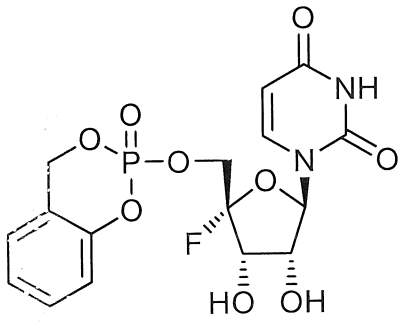
đó mỗi R^6, $R^{6'}$, $R^{6''}$, và $R^{6'''}$ có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{10}, giống hoặc khác nhau;

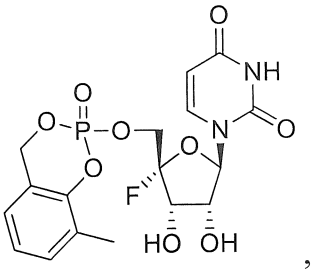
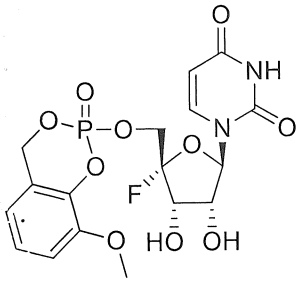
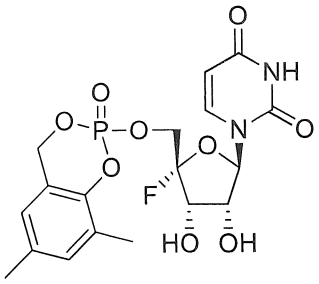
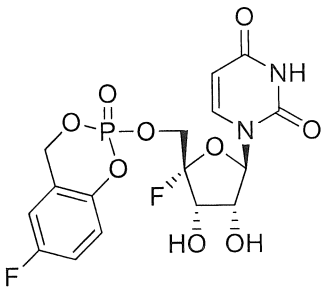
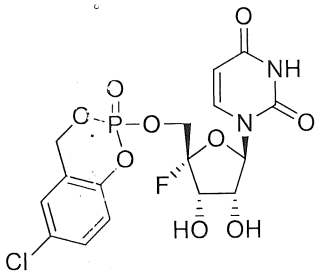
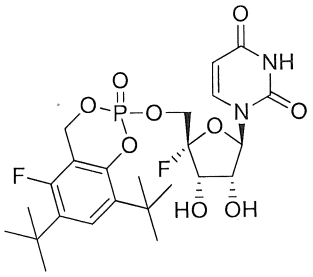
R^{10} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, carboxyclamino, heterocarboxyclamino, arylamino, heteroarylamino, heteroxyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl, trong đó R^{10} được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều, R^{11}, giống hoặc khác nhau;

R^{11} là đơteri, hydroxy, azido, thiol, amino, xyano, halogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxyclyl, heterocarboxyclyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, carboxycloxy, heterocarboxycloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heteroxycloxy, xycloalkoxy, xycloalkenoxy, alkylamino, $(alkyl)_2$amino, carboxyclamino, heterocarboxyclamino, arylamino, heteroarylamino, heteroxyclamino, xycloalkamino, xycloalkenamino, alkylthio, carboxyclylthio, heterocarboxyclylthio, arylthio, heteroarylthio, heteroxyclylthio, xycloalkylthio, xycloalkenylthio, allenyl, sulfinyl, sulfamoyl, sulfonyl, lipit, nitro, hoặc carbonyl; và

lipit là C_{11}-C_{22} alkyl dài hơn, C_{11}-C_{22} alkoxy dài hơn, polyetylen glycol, hoặc aryl được thế bằng nhóm alkyl.

4. Hợp chất theo điểm 3, được chọn từ các chất sau đây:




,

,

,

,

,

.

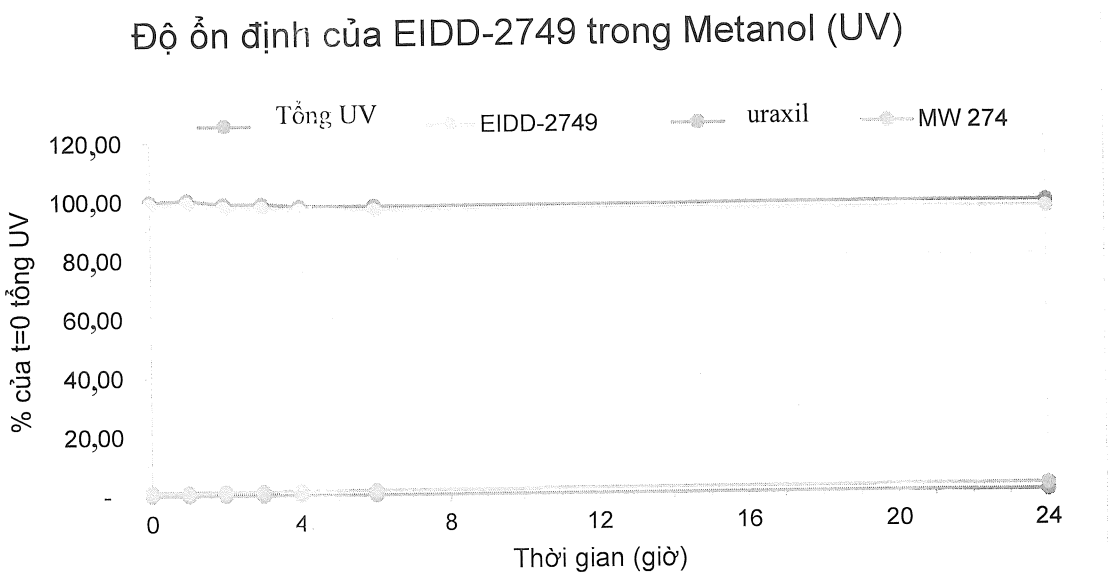

Độ ổn định của EIDD-2749 trong Metanol (UV)
Tổng UV
EIDD-2749
uraxil
MW 274
120,00
100,00
80,00
60,00
40,00
20,00
-
% của t=0 tổng UV
0
4
8
12
16
20
24
Thời gian (giờ)

FIG. 1

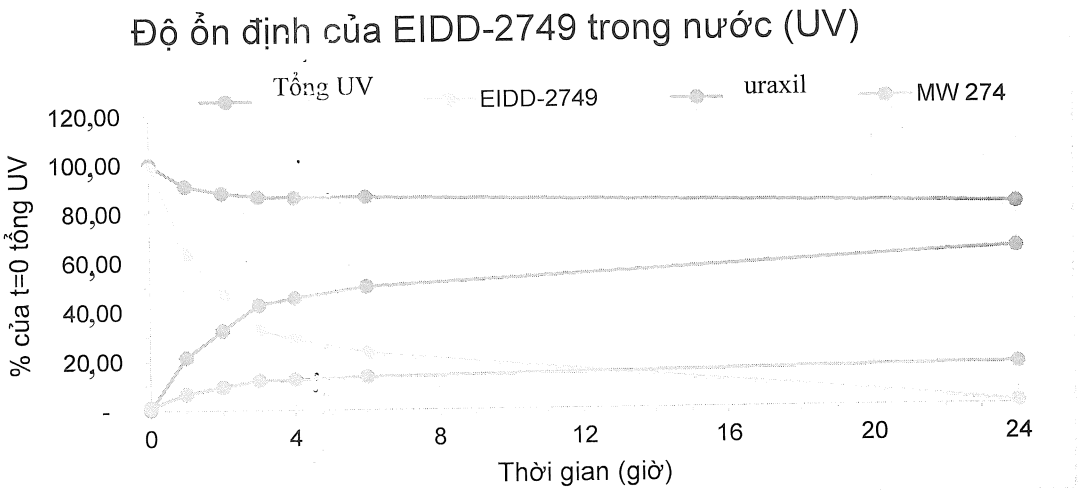

Độ ổn định của EIDD-2749 trong nước (UV)
Tổng UV
EIDD-2749
uraxil
MW 274
120,00
100,00
80,00
60,00
40,00
20,00
-
% của t=0 tổng UV
0
4
8
12
16
20
24
Thời gian (giờ)

FIG. 2

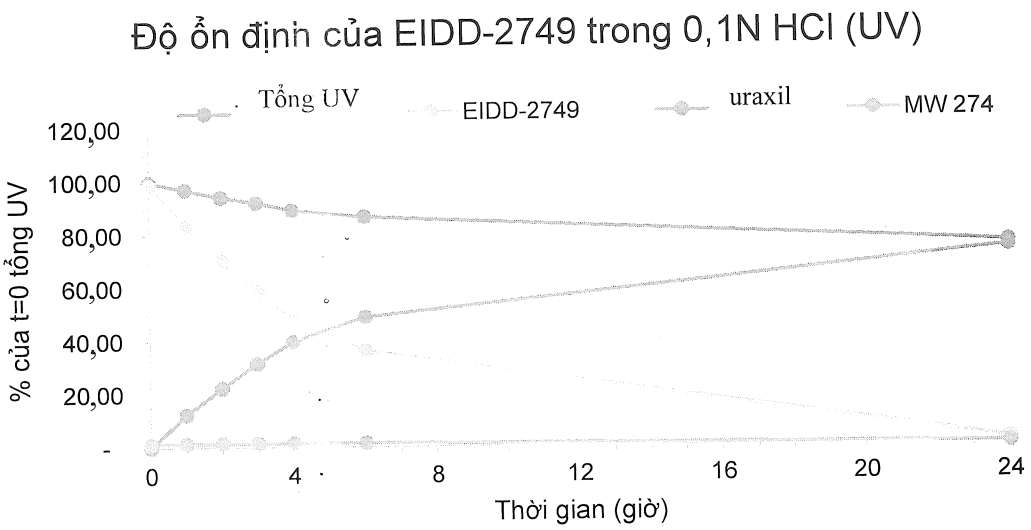

Độ ổn định của EIDD-2749 trong 0,1N HCl (UV)
Tổng UV
EIDD-2749
uraxil
MW 274
120,00
100,00
80,00
60,00
40,00
20,00
-
% của t=0 tổng UV
0
4
8
12
16
20
24
Thời gian (giờ)

FIG. 3

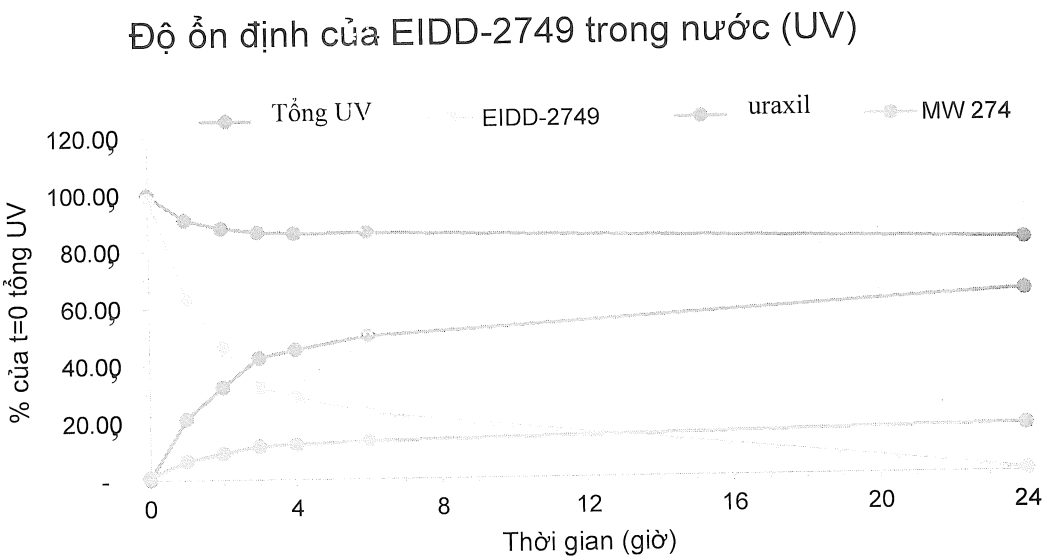

Độ ổn định của EIDD-2749 trong nước (UV)
Tổng UV
EIDD-2749
uraxil
MW 274
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
-
% của t=0 tổng UV
0
4
8
12
16
20
24
Thời gian (giờ)

FIG. 5

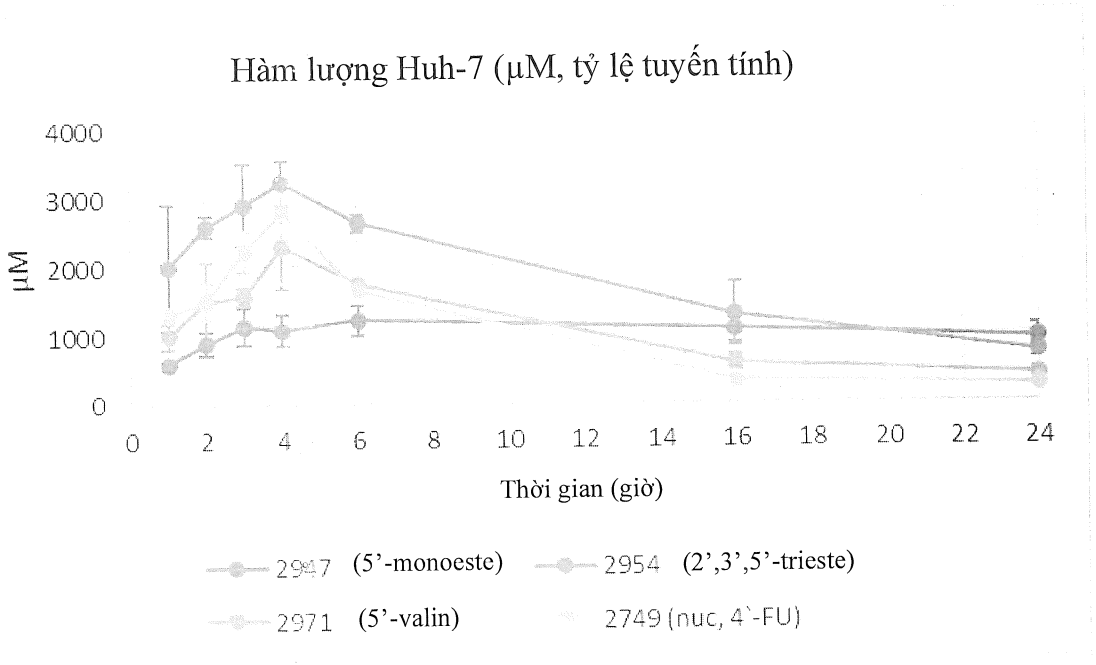

Hàm lượng Huh-7 (μM, tỷ lệ tuyến tính)
4000
3000
2000
1000
0
μM
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Thời gian (giờ)
2947 (5'-monoeste)
2954 (2',3',5'-trieste)
2971 (5'-valin)
2749 (nuc, 4`-FU)

FIG. 6

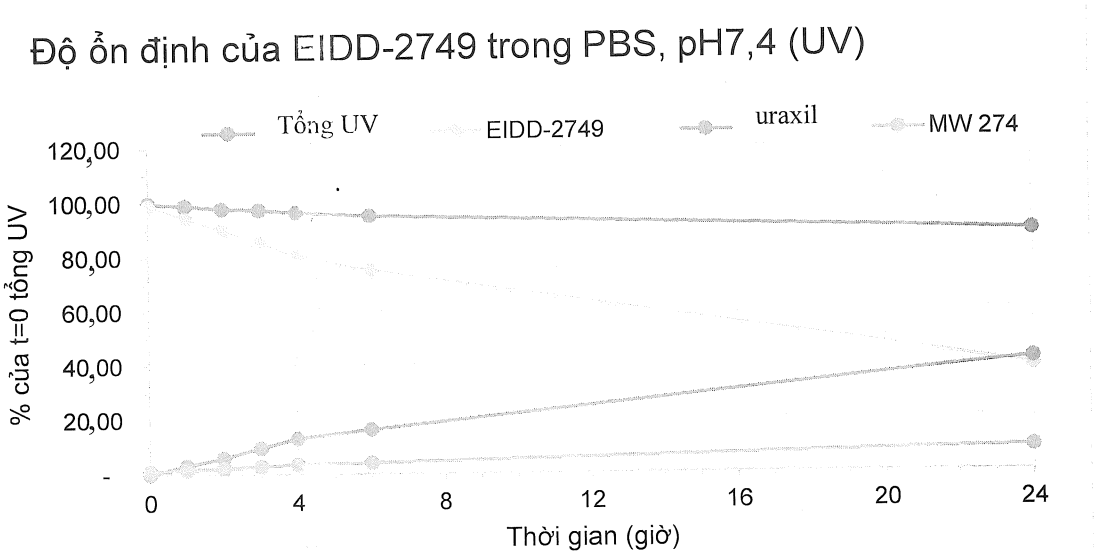

Độ ổn định của EIDD-2749 trong PBS, pH7,4 (UV)
Tổng UV
EIDD-2749
uraxil
MW 274
120,00
100,00
80,00
60,00
40,00
20,00
-
% của t=0 tổng UV
0
4
8
12
16
20
24
Thời gian (giờ)

FIG. 4

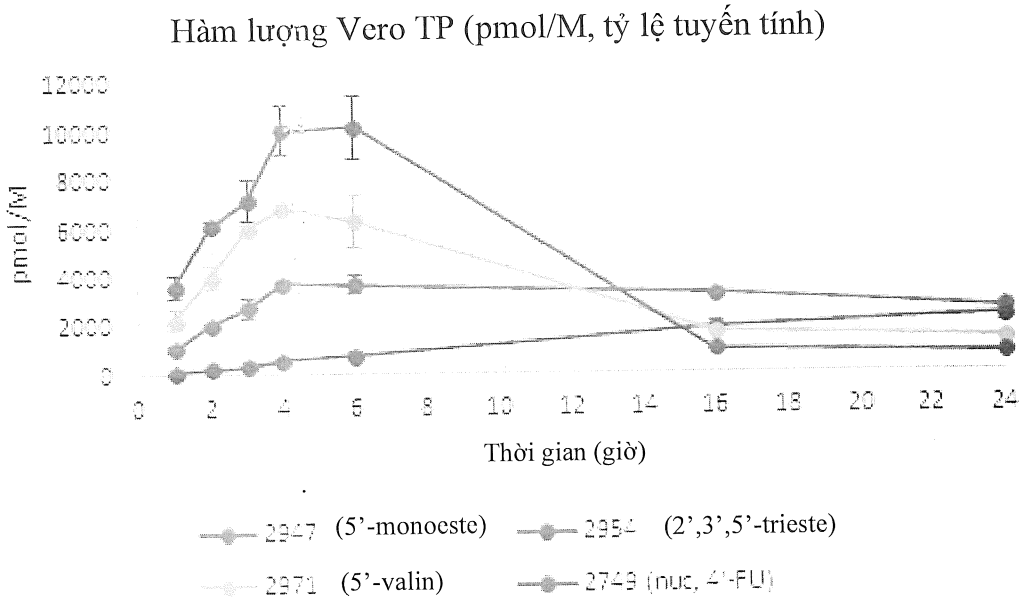

Hàm lượng Vero TP (pmol/M, tỷ lệ tuyến tính)
pmol/M
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Thời gian (giờ)
2947 (5'-monoeste)
2954 (2',3',5'-trieste)
2971 (5'-valin)

FIG. 7

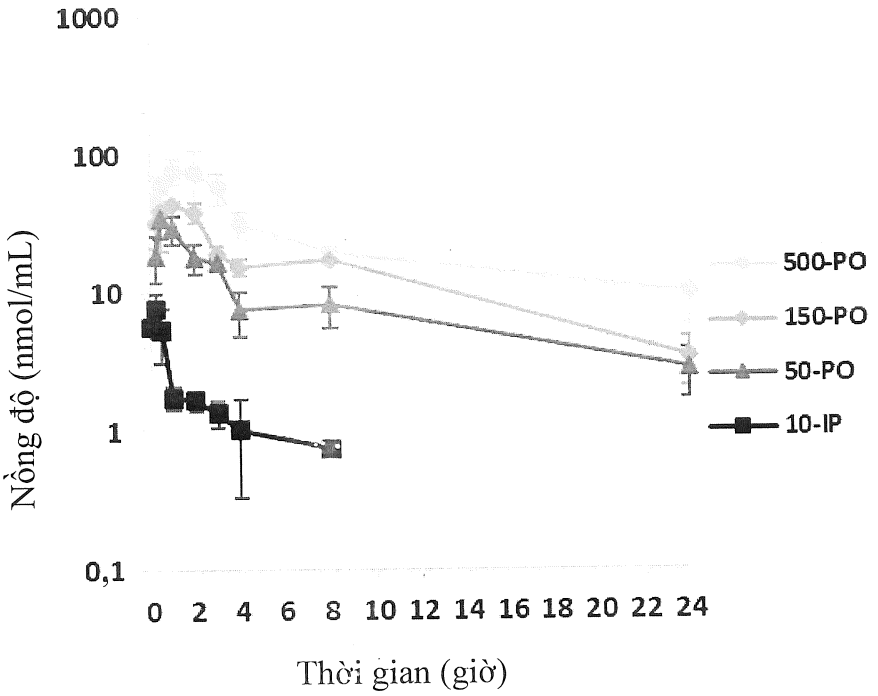

1000
100
10
1
0,1
Nồng độ (nmol/mL)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
Thời gian (giờ)
500-PO
150-PO
50-PO
10-IP

FIG. 8

Độ dung nạp thuốc ở chuột AG129

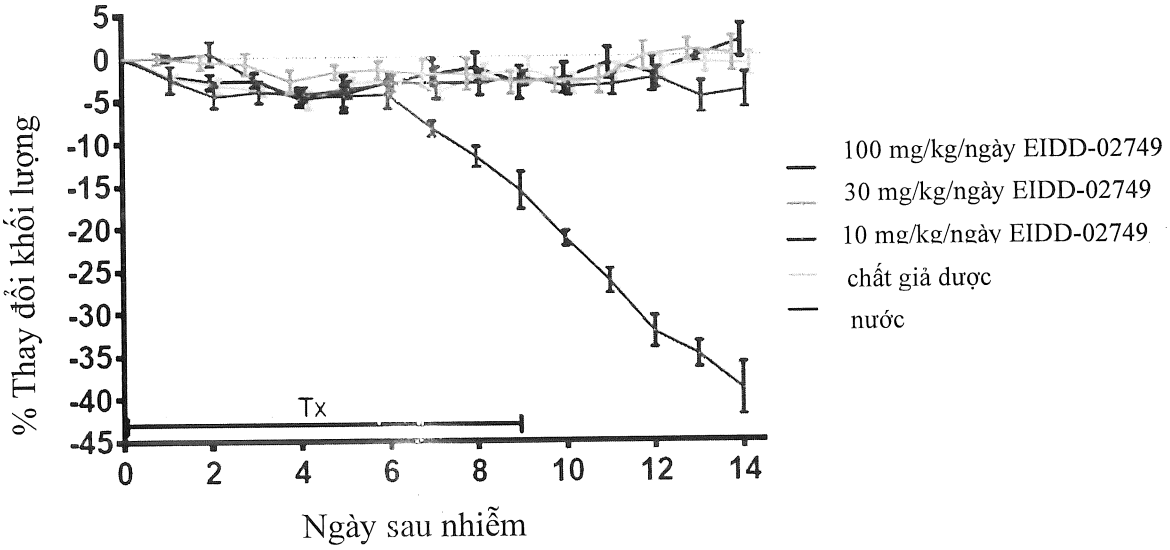


FIG. 9