



(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) 
1-0019581

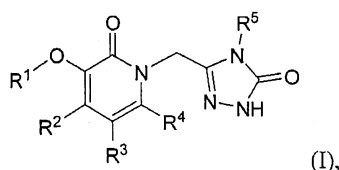
(51)⁷ **C07D 401/06, A61K 31/4439, A61P 31/18**

(13) **B**

-
- (21) 1-2017-01601 (22) 28.03.2011
(62) 1-2012-02875
(86) PCT/CA2011/000320 28.03.2011 (87) WO2011/120133 06.10.2011
(30) 61/318,824 30.03.2010 US
61/321,573 07.04.2010 US
(45) 27.08.2018 365 (43) 25.09.2017 354
(73) MERCK CANADA INC. (CA)
16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1, Canada
(72) BURCH, Jason (CA), COTE, Bernard (CA), NGUYEN, Natalie (CA), LI, Chun, Sing
(CA), ST-ONGE, Miguel (CA), GAUVREAU, Danny (CA)
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) **CHẤT ỨC CHẾ ENZYM PHIÊN MÃ NGƯỢC PHI NUCLEOSIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng thơm có công thức I:**



là chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV, trong đó R¹, R², R³, R⁴ và R⁵ được xác định như trong bản mô tả. Hợp chất có công thức I và muối dược dụng của nó có thể được sử dụng để ức chế enzym phiên mã ngược HIV, phòng ngừa và điều trị sự lây nhiễm bởi HIV và phòng ngừa, làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển, và điều trị bệnh AIDS. Hợp chất này và muối của nó có thể được sử dụng làm các thành phần trong dược phẩm, tùy ý trong tổ hợp với các chất kháng virus khác, chất điều biến miễn dịch, chất kháng sinh hoặc vacxin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến một số hợp chất 3-(hydrocarbyloxy thơm và béo tùy ý được thế)-1-[(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl])-pyridin-2(1H)-on nhất định. Các hợp chất này được dùng để ức chế enzyme phiên mã ngược HIV, phòng ngừa sự lây nhiễm HIV và sự sao chép của HIV, điều trị lây nhiễm HIV và sự sao chép của HIV, phòng ngừa bệnh AIDS, điều trị bệnh AIDS, và làm chậm sự khởi phát và/hoặc sự tiến triển của bệnh AIDS.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virut gây suy giảm miễn dịch ở người, được định rõ là retrovirut (HIV), cụ thể là các chủng được biết là HIV loại 1 (HIV-1) và loại 2 (HIV-2), có liên quan về mặt nguyên nhân bệnh đến bệnh ức chế miễn dịch được biết là hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS). Các cá thể có huyết thanh dương tính với HIV ban đầu không có triệu chứng bị bệnh nhưng thường phát triển phức hợp có liên quan đến AIDS (ARC) sau đó là AIDS. Các cá thể bị nhiễm thể hiện sự ức chế miễn dịch trầm trọng làm cho họ miễn cảm cao với các nhiễm khuẩn cơ hội làm yếu sức và cuối cùng gây chết. Sự sao chép của HIV bởi tế bào chủ đòi hỏi sự kết hợp của hệ gen virut vào ADN của tế bào chủ. Vì HIV là retrovirut, chu kỳ sao chép của HIV đòi hỏi sự phiên mã của hệ gen ARN virut thành ADN thông qua enzyme được biết là enzyme phiên mã ngược (RT).

Enzyme phiên mã ngược có ba chức năng enzyme đã biết: enzyme đóng vai trò làm ADN polymeraza phụ thuộc ARN, làm ribonucleaza, và làm ADN polymeraza phụ thuộc ADN. Với vai trò là ADN polymeraza phụ thuộc ARN, RT phiên mã bản sao ADN sợi đơn của ARN virut. Với vai trò là ribonucleaza, RT phá hủy ARN virut gốc và giải phóng ADN vừa mới được tạo ra từ ARN gốc. Và với vai trò là ADN polymeraza phụ thuộc ADN, RT tạo ra sợi ADN bổ sung thứ hai bằng cách sử dụng sợi ADN thứ nhất làm khuôn. Hai sợi này tạo ra ADN sợi kép, sợi kép này được kết hợp vào hệ gen của tế bào chủ bằng enzyme integraza.

Đã biết rằng hợp chất ức chế chức năng enzym của HIV RT sẽ ức chế sự sao chép của HIV ở các tế bào bị nhiễm. Các hợp chất này có thể sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị sự lây nhiễm HIV ở người. Ví dụ về các hợp chất được phê chuẩn để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm HIV và AIDS là chất ức chế RT 3'-azido-3'-deoxythymidin (AZT), 2',3'-dideoxyinosin (ddI), 2',3'-dideoxycytidin (ddC), d4T, 3TC, nevirapin, delavirdin, efavirenz, abacavir, emtricitabin, và tenofovir.

Mặc dù mỗi thuốc nêu trên là có hiệu quả trong điều trị sự lây nhiễm HIV và AIDS, vẫn có nhu cầu phát triển các thuốc kháng virus HIV bổ sung bao gồm các chất ức chế RT bổ sung. Vấn đề cụ thể là sự phát triển của các chủng HIV đột biến có khả năng kháng các chất ức chế đã biết. Việc sử dụng chất ức chế RT để điều trị bệnh AIDS thường dẫn đến các virus ít nhạy hơn với chất ức chế này. Tính kháng này thường là kết quả của các đột biến xảy ra trong đoạn enzym phiên mã ngược của gen pol. Việc sử dụng liên tục hợp chất kháng virus để ngăn ngừa sự lây nhiễm HIV chắc chắn sẽ dẫn đến sự xuất hiện các chủng HIV có tính kháng mới. Do đó, có nhu cầu đặc biệt đối với các chất ức chế RT mới hữu hiệu chống lại các chủng HIV đột biến.

Các tài liệu tham khảo sau đây được quan tâm đến trong phần tình trạng kỹ thuật của sáng chế:

Clemo et al., *J. Chem. Soc.* 1954, pp. 2693-2702 bộc lộ một số dẫn xuất nhất định của hệ 4-oxo-3-(2-pyridyl)pyridocolin và cụ thể bộc lộ 6-metyl-6'-phenoxy-2,2'-metylendipyridin.

Sweeney et al., *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters* 2008, vol. 18, pp. 4348-4351 bộc lộ dãy các triazolinon được thấy là các chất ức chế phi nucleosit của enzym phiên mã ngược HIV.

WO 2001/034578 bộc lộ một số azol được thể nhất định (bao gồm, ví dụ, một số imidazol và benzimidazol nhất định) có hoạt tính kháng *Helicobacter pylori*. Cụ thể, công bố WO '578 bộc lộ 1-[(3-metyl-4-phenoxy-2-pyridinyl)metyl]-1H-benzimidazol (xem hợp chất 91 trên trang 40).

WO 2004/085406 và US 7189718 tương ứng bộc lộ một số benzyl pyridazinon nhất định làm chất ức chế enzym phiên mã ngược.

WO 2005/102989 và US 7166738 tương ứng bộc lộ một số N-phenyl 2-phenylaxetamit nhất định là chất ức chế enzym phiên mã ngược phi nucleosit.

WO 2006/067587 bộc lộ một số dẫn xuất biaryl ete nhất định là chất điều biến của enzym phiên mã ngược.

WO 2007/045572 và WO 2007/045573 bộc lộ một số 2-(2-phenoxyphenyl) N-phenyl axetamit nhất định làm chất ức chế enzym phiên mã ngược phi nucleosit.

WO 2008/076225 bộc lộ một số indazol, benzotriazol nhất định và các hợp chất hai vòng có liên quan làm chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV.

WO 2009/067166 bộc lộ một số aryloxy-, xycloalkyloxy-, và heteroxycyloxy-pyridin nhất định và các hợp chất có liên quan. Các hợp chất này là chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV thích hợp, ví dụ, để điều trị sự lây nhiễm bởi HIV. Ví dụ về các hợp chất được bộc lộ là một số 3-(phenoxy được thế hai lần ở vị trí 3,5)-1-(1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ylmetyl)-4-pyridin(được thế)-2(1*H*)-on nhất định.

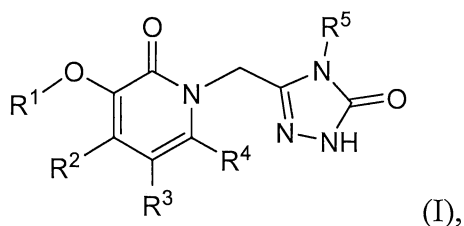
US 2004/0192704 bộc lộ một số triazolon, oxadiazolon, và thiadiazolon 5 cạnh được thế 3-(phenoxy)benzyl nhất định. Các hợp chất này được bộc lộ là chất ức chế enzym phiên mã ngược phi nucleosit hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh do HIV gây ra.

US 2007/0021442 và WO 2007/015812 bộc lộ một số hợp chất thơm được thế nhất định. Các hợp chất này là chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV thích hợp, ví dụ, để điều trị sự lây nhiễm bởi HIV.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất một số hợp chất 3-(phenoxy tùy ý được thế)-1-[(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)metyl])-pyridin-2(1*H*)-on nhất định. Các hợp chất này được dùng để ức chế enzym phiên mã ngược HIV, phòng ngừa sự lây nhiễm bởi HIV, điều trị sự lây nhiễm bởi HIV, và phòng ngừa, điều trị,

và làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh AIDS và/hoặc ARC. Cụ thể hơn, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức I và muối được dụng của nó:



trong đó:

R¹ là C₁-10 alkyl, CycA, hoặc AryA;

CycA là C₃-8 xycloalkyl, trong đó xycloalkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, C₁-6 alkyl, OH, O-C₁-6 alkyl, C₁-6 haloalkyl, hoặc O-C₁-6 haloalkyl;

AryA là aryl tùy ý được thế bằng tổng cộng từ 1 đến 6 phần tử thế, trong đó:

(i) từ 0 đến 6 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:

(1) C₁-6 alkyl,

(2) C₁-6 haloalkyl,

(3) C₁-6 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là OH, O-C₁-6 alkyl, O-C₁-6 haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,

(4) C₂-6 alkenyl,

(5) C₂-6 alkenyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là OH, O-C₁-6 alkyl, O-C₁-6 haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,

(6) C₂₋₆ alkynyl,

(7) C₂₋₆ alkynyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,

(8) O-C₁₋₆ alkyl,

(9) O-C₁₋₆ haloalkyl,

(10) OH,

(11) halogen,

(12) CN,

(13) NO₂,

(14) N(RA)RB,

(15) C(O)N(RA)RB,

(16) C(O)RA,

(17) C(O)-C₁₋₆ haloalkyl,

(18) C(O)ORA,

(19) OC(O)N(RA)RB,

(20) SRA,

(21) S(O)RA,

(22) S(O)₂RA,

(23) S(O)₂N(RA)RB,

(24) N(RA)S(O)₂RB,

(25) N(RA)S(O)₂N(RA)RB,

(26) $N(RA)C(O)RB$,

(27) $N(RA)C(O)N(RA)RB$,

(28) $N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB$, hoặc

(29) $N(RA)CO_2RB$, và

(ii) từ 0 đến 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:

(1) CycQ,

(2) AryQ,

(3) HetQ,

(4) HetR,

(5) J-CycQ,

(6) J-AryQ,

(7) J-HetQ,

(8) J-HetR,

(9) C₁₋₆ alkyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR,

(10) C₂₋₆ alkenyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR, hoặc

(11) C₂₋₆ alkynyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR;

mỗi CycQ độc lập là C₃₋₈ xycloalkyl hoặc C₅₋₈ xycloalkenyl, trong đó xycloalkyl hoặc xycloalkenyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, C₁₋₆ alkyl, OH, O-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, hoặc O-C₁₋₆ haloalkyl;

mỗi AryQ độc lập là phenyl hoặc naphtyl, trong đó phenyl hoặc naphtyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, CN, NO₂, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, N(RA)RB,

$C(O)N(RA)RB$, $C(O)RA$, CO_2RA , SRA , $S(O)RA$, SO_2RA , $SO_2N(RA)RB$, hoặc $SO_2N(RA)C(O)RB$;

mỗi HetQ độc lập là heteroaryl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, OH, O- C_{1-6} alkyl, O- C_{1-6} haloalkyl, $N(RA)RB$, $C(O)N(RA)RB$, $C(O)RA$, CO_2RA , SO_2RA , $N(RA)C(O)N(RA)RB$, hoặc $N(RA)CO_2RB$;

mỗi HetR độc lập là vòng dị vòng không thơm, no hoặc chưa no, có 4 đến 7 cạnh (ví dụ, vòng dị vòng chưa no một lần) chứa ít nhất một nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi S tùy ý được oxy hóa thành $S(O)$ hoặc $S(O)_2$, và trong đó vòng dị vòng no hoặc chưa no này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, CN, C_{1-6} alkyl, OH, oxo, O- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, O- C_{1-6} haloalkyl, $C(O)N(RA)RB$, $C(O)RA$, CO_2RA , hoặc SO_2RA ;

mỗi J độc lập là:

- (i) O,
- (ii) S,
- (iii) $S(O)$,
- (iv) $S(O)_2$,
- (v) O- C_{1-6} alkylen,
- (vi) S- C_{1-6} alkylen,
- (vii) $S(O)$ - C_{1-6} alkylen,
- (viii) $S(O)_2$ - C_{1-6} alkylen,
- (ix) $N(RA)$, hoặc
- (x) $N(RA)$ - C_{1-6} alkylen;

mỗi R^2 và R^3 độc lập là:

- (1) H,

(2) C₁₋₆ alkyl,

(3) C₁₋₆ haloalkyl,

(4) C₁₋₆ alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,

(5) O-C₁₋₆ alkyl trong đó alkyl tùy ý được thế bằng OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, hoặc S(O)₂N(RA)RB,

(6) O-C₁₋₆ haloalkyl,

(7) halogen,

(8) CN,

(9) NO₂,

(10) N(RA)RB,

(11) C(O)N(RA)RB,

(12) C(O)RA,

(13) C(O)-C₁₋₆ haloalkyl,

(14) C(O)ORA,

(15) OC(O)RA,

(16) OC(O)N(RA)RB,

(17) SRA,

(18) S(O)RA,

(19) S(O)₂RA,

- (20) $S(O)_2N(RA)RB$,
- (21) $N(RA)S(O)_2RB$,
- (22) $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$,
- (23) $N(RA)C(O)RB$,
- (24) $N(RA)C(O)N(RA)RB$,
- (25) $N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB$,
- (26) $N(RA)CO_2RB$,
- (27) $N(RC)RD$,
- (28) $C(O)N(RC)RD$,
- (29) $OC(O)N(RC)RD$,
- (30) $S(O)_2N(RC)RD$,
- (31) $N(RA)S(O)_2N(RC)RD$,
- (32) $N(RA)C(O)N(RC)RD$,
- (33) $N(RA)C(O)-C(O)N(RC)RD$,
- (34) C₃₋₈ xycloalkyl,
- (35) O-C₃₋₈ xycloalkyl,
- (36) AryX, hoặc
- (37) HetX;

trong đó AryX độc lập có cùng định nghĩa như AryQ, và HetX độc lập có cùng định nghĩa như HetQ;

R⁴ là H, C₁₋₆ alkyl, AryZ, HetZ, halogen, CN, hoặc C₁₋₆ floalkyl;

AryZ độc lập có cùng định nghĩa như AryQ;

HetZ độc lập có cùng định nghĩa như HetQ;

R⁵ là H hoặc C₁₋₆ alkyl;

mỗi aryl độc lập là (i) phenyl, (ii) hệ vòng dạng vòng cacbon ngưng tụ, hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh trong đó ít nhất một vòng là thơm, hoặc (iii) hệ vòng dạng vòng cacbon ngưng tụ, ba vòng có từ 11 đến 14 cạnh trong đó ít nhất một vòng là thơm;

mỗi heteroaryl độc lập là (i) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi N tùy ý ở dạng oxit, hoặc (ii) hệ vòng ngưng tụ, hai vòng khác loại có 9 hoặc 10 cạnh chứa từ 1 đến 6 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc cả hai vòng này chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, ít nhất một vòng là thơm, mỗi N tùy ý ở dạng oxit, và mỗi S trong vòng không thơm tùy ý là S(O) hoặc S(O)₂;

mỗi R^A độc lập là H hoặc C₁₋₆ alkyl;

mỗi R^B độc lập là H hoặc C₁₋₆ alkyl; và

mỗi cặp R^C và R^D cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng không thơm, no hoặc chưa no có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, vòng chưa no một lần) tùy ý chứa nguyên tử khác loại ngoài N mà R^C và R^D gắn vào, trong đó nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O, và S; trong đó vòng này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là C₁₋₆ alkyl, C(O)R^A, C(O)OR^A, C(O)N(R^A)R^B, hoặc S(O)₂R^A; và trong đó S tùy chọn trong vòng này là tùy ý có dạng S(O) hoặc S(O)₂.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó. Sáng chế còn đề xuất các phương pháp liên quan đến hợp chất có công thức I để điều trị bệnh AIDS, làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh AIDS, phòng ngừa bệnh AIDS, phòng ngừa sự lây nhiễm bởi HIV, và việc điều trị sự lây nhiễm bởi HIV.

Các phương án, khía cạnh, nhóm, nhóm phụ và các đặc điểm của sáng chế được mô tả chi tiết hơn trong phần mô tả, ví dụ tiếp theo và các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm hoặc sẽ rõ ràng khi xem xét các phần này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất có công thức I trên đây, và muối được dụng của nó, là chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV. Các hợp chất này hữu dụng để ức chế enzym phiên mã ngược HIV và để ức chế sự sao chép của HIV *in vitro* và *in vivo*. Cụ thể hơn, hợp chất có công thức I ức chế chức năng polymeraza của enzym phiên mã ngược HIV-1. Dựa trên việc thử nghiệm các hợp chất đại diện theo sáng chế trong thử nghiệm được nêu trong ví dụ 9 dưới đây, đã biết rằng hợp chất có công thức I ức chế hoạt tính ADN polymeraza phụ thuộc ARN của enzym phiên mã ngược HIV-1. Các hợp chất đại diện theo sáng chế (xem, ví dụ, hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 8) còn thể hiện hoạt tính chống lại dạng HIV có khả năng kháng thuốc (ví dụ, các chủng đột biến của HIV-1 trong đó enzym phiên mã ngược có đột biến ở lysin 103 → asparagin (K103N) và/hoặc tyrosin 181 → xystein (Y181C)), và do đó có thể thể hiện tính kháng chéo chống lại các phép trị liệu kháng virus đã được phê chuẩn hiện nay giảm.

Phương án thứ nhất của sáng chế (theo cách khác được gọi trong bản mô tả này là "phương án E1") là hợp chất có công thức I (theo cách khác và đơn giản hơn được gọi là "Hợp chất I"), hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi CycQ độc lập là C₃₋₈ xycloalkyl, trong đó xycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, C₁₋₄ alkyl, OH, O-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, hoặc O-C₁₋₄ haloalkyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác trong công thức I là như được xác định ban đầu (tức là, như được xác định trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế).

Phương án thứ hai của sáng chế (phương án E2) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi CycQ độc lập là C₃₋₇ xycloalkyl, trong đó xycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, C₁₋₄ alkyl, OH, O-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, hoặc O-C₁₋₄ haloalkyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu.

Phương án thứ ba của sáng chế (phương án E3) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi CycQ độc lập là C₃₋₇ xycloalkyl, trong đó xycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc

lập là Cl, Br, F, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, hoặc OCF₃; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu.

Phương án thứ tư của sáng chế (phương án E4) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryQ là phenyl hoặc naphthyl, trong đó phenyl hoặc naphthyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, CN, NO₂, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, OH, O-C₁₋₄ alkyl, O-C₁₋₄ haloalkyl, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, SO₂RA, SO₂N(RA)RB, hoặc SO₂N(RA)C(O)RB; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E3. Theo một khía cạnh của phương án này, RA hoặc RB bất kỳ, mà là một phần của AryQ, là H hoặc C₁₋₄ alkyl. Như được lưu ý dưới đây, khi giá trị thay đổi bất kỳ xuất hiện nhiều hơn một lần trong công thức I, định nghĩa của nó ở mỗi lần xuất hiện độc lập với định nghĩa của nó ở lần xuất hiện khác; như vậy, cần phải hiểu rằng các định nghĩa của RA và RB đối với AryQ theo khía cạnh này là độc lập với, và không nhất thiết áp dụng cho, định nghĩa của RA và RB xuất hiện ở vị trí khác trong công thức I.

Phương án thứ năm của sáng chế (phương án E5) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryQ là phenyl, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là Cl, Br, F, CN, CH₃, CF₃, OH, OCH₃, OCF₃, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)N(H)CH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CO₂CH₃, S(O)₂CH₃, hoặc SO₂NH₂; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E3.

Phương án thứ sáu của sáng chế (phương án E6) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryQ là phenyl, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là Cl, Br, F, CN, CH₃, CF₃, OH, OCH₃, hoặc OCF₃; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E3.

Phương án thứ bảy của sáng chế (phương án E7) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó HetQ là vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa tổng cộng từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó vòng dị vòng thơm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:

- (1) C₁₋₄ alkyl,
- (2) C₁₋₄ floalkyl,
- (3) O-C₁₋₄ alkyl,
- (4) O-C₁₋₄ floalkyl,
- (5) OH,
- (6) C(O)RA,
- (7) CO₂RA, hoặc
- (8) SO₂RA;

và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E6. Theo khía cạnh của phương án E7, vòng dị vòng thơm chứa tổng cộng từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ 1 đến 4 nguyên tử N, 0 hoặc 1 nguyên tử O, và 0 hoặc 1 nguyên tử S. Theo khía cạnh khác của phương án này, RA hoặc RB bất kỳ, mà là một phần của HetQ, là H hoặc C₁₋₄ alkyl. Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, vòng dị vòng thơm chứa tổng cộng từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ 1 đến 4 nguyên tử N, 0 hoặc 1 nguyên tử O, và 0 hoặc 1 nguyên tử S; và RA hoặc RB bất kỳ, mà là một phần của HetQ, là H hoặc C₁₋₄ alkyl.

Phương án thứ tám của sáng chế (phương án E8) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó HetQ là vòng dị vòng thơm được chọn từ nhóm bao gồm pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, và thiadiazolyl, trong đó vòng dị vòng thơm này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế

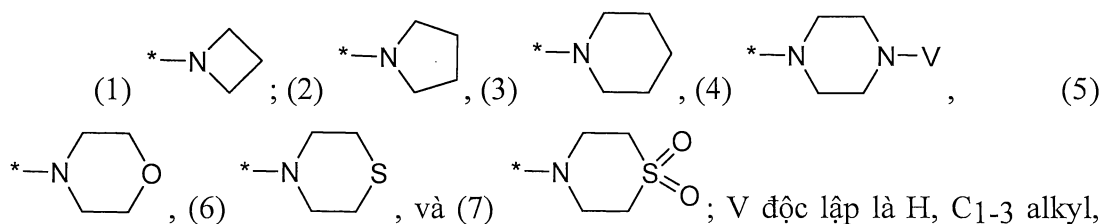
độc lập là C₁₋₄ alkyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E6.

Phương án thứ chín của sáng chế (phương án E9) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó HetR là vòng dị vòng no, có 4 đến 7 cạnh chứa nguyên tử N và tùy ý chứa nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O và S, trong đó (i) vòng dị vòng này được gắn với phần còn lại của hợp chất này thông qua nguyên tử N, (ii) nguyên tử S tùy chọn tùy ý được oxy hóa thành S(O) hoặc S(O)₂, và (iii) vòng dị vòng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:

- (1) C₁₋₄ alkyl,
- (2) C₁₋₄ floalkyl,
- (3) O-C₁₋₄ alkyl,
- (4) O-C₁₋₄ floalkyl,
- (5) oxo,
- (6) C(O)RA,
- (7) CO₂RA, hoặc
- (8) SO₂RA;

và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E8.

Phương án thứ mười của sáng chế (phương án E10) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó HetR là vòng dị vòng no được chọn từ nhóm bao gồm:



$C(O)-C_{1-3}$ alkyl, $C(O)-O-C_{1-3}$ alkyl, hoặc $S(O)_2-C_{1-3}$ alkyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E8. Theo một khía cạnh của phương án này, V độc lập là H, CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, hoặc $S(O)_2CH_3$. Theo khía cạnh khác của phương án này, V là CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, hoặc $S(O)_2CH_3$. Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, V là CH_3 .

Phương án thứ mười một của sáng chế (phương án E11) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi J độc lập là:

- (i) O,
- (ii) S,
- (iii) $S(O)$,
- (iv) $S(O)_2$,
- (v) $O-(CH_2)_{1-4}$,
- (vi) $S-(CH_2)_{1-4}$,
- (vii) $S(O)-(CH_2)_{1-4}$,
- (viii) $S(O)_2-(CH_2)_{1-4}$,
- (ix) $N(R^A)$, hoặc
- (x) $N(R^A)-(CH_2)_{1-4}$;

và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E10.

Phương án thứ mười hai của sáng chế (phương án E12) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi J độc lập là:

- (i) O,
- (ii) S,
- (iii) $S(O)$,
- (iv) $S(O)_2$,

- (v) OCH_2 ,
- (vi) SCH_2 ,
- (vii) S(O)CH_2 ,
- (viii) $\text{S(O)}_2\text{CH}_2$,
- (ix) N(RA) , hoặc
- (x) N(RA)CH_2 ;

và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E10.

Phương án thứ mười ba của sáng chế (phương án E13) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryA là phenyl hoặc naphthyl, trong đó phenyl hoặc naphthyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:

- (1) C_{1-4} alkyl,
- (2) C_{1-4} haloalkyl,
- (3) C_{2-4} alkenyl,
- (4) C_{2-4} alkenyl được thế bằng CN,
- (5) O-C_{1-4} alkyl,
- (6) O-C_{1-4} haloalkyl,
- (7) OH,
- (8) halogen,
- (9) CN,
- (10) NO_2 ,
- (11) N(RA)RB ,
- (12) C(O)N(RA)RB ,
- (13) C(O)RA ,

- (14) CO_2RA ,
- (15) SRA ,
- (16) S(O)RA ,
- (17) SO_2RA ,
- (18) $\text{SO}_2\text{N(RA)RB}$,
- (19) $\text{SO}_2\text{N(RA)C(O)RB}$, hoặc
- (20) CycQ, với điều kiện là không nhiều hơn 2 phần tử thế này là CycQ;

trong đó mỗi CycQ là C₃₋₇ xycloalkyl, trong đó xycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, C₁₋₄ alkyl, OH, O-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, hoặc O-C₁₋₄ haloalkyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác trong công thức I là như được xác định ban đầu. Theo một khía cạnh của phương án này, R^A hoặc R^B bất kỳ, mà là một phần của AryA, là H hoặc C₁₋₄ alkyl.

Phương án thứ mười bốn của sáng chế (phương án E14) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryA là phenyl, trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:

- (1) C₁₋₄ alkyl,
- (2) C₁₋₄ haloalkyl,
- (3) O-C₁₋₄ alkyl,
- (4) halogen,
- (5) CN,
- (6) S-C₁₋₄ alkyl, hoặc

(7) CycQ, với điều kiện là không nhiều hơn một phần tử thế là CycQ, và trong đó CycQ là C₃₋₇ xycloalkyl;

và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu. Theo khía cạnh của phương án E14, phần tử thế C₁₋₄ haloalkyl là C₁₋₄ floalkyl; tức là, từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập là (1) C₁₋₄ alkyl, (2) C₁₋₄ floalkyl, (3) O-C₁₋₄ alkyl, (4) halogen, (5) CN, (6) S-C₁₋₄ alkyl, hoặc (7) CycQ, với điều kiện là không nhiều hơn một phần tử thế là CycQ, và trong đó CycQ là C₃₋₇ xycloalkyl.

Phương án thứ mười lăm của sáng chế (phương án E15) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryA là phenyl, trong đó phenyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:

- (1) CH₃,
- (2) CF₃,
- (3) CHF₂,
- (4) CH₂CF₃,
- (5) OCH₃,
- (6) Cl,
- (7) Br,
- (8) F,
- (9) CN,
- (10) SCH₃, hoặc

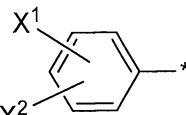
(11) xyclopropyl, với điều kiện là không nhiều hơn một phần tử thế là xyclopropyl;

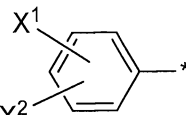
và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu.

Phương án thứ mười sáu của sáng chế (phương án E16) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryA là phenyl có hai phần tử thế, một trong hai phần tử thế này là ở vị trí 3 của vòng phenyl và phần tử thế còn lại là ở vị trí 5 của vòng phenyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu. Theo khía cạnh của phương án E16, hai phần tử thế trên vòng phenyl trong AryA độc lập được chọn từ danh sách các phần tử thế trong phương án E13.

Theo khía cạnh khác của phương án này, hai phần tử thế trên vòng phenyl trong AryA độc lập được chọn từ danh sách các phần tử thế trong phương án E14. Theo khía cạnh khác nữa của phương án này, hai phần tử thế trên vòng phenyl trong AryA độc lập được chọn từ danh sách các phần tử thế trong phương án E15.

Phương án thứ mười bảy của sáng chế (phương án E17) là hợp chất có công



thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryA là ; trong đó mỗi X¹ và X² độc lập là:

- (1) H,
- (2) C₁₋₄ alkyl,
- (3) C₁₋₄ haloalkyl,
- (4) C₂₋₄ alkenyl,
- (5) C₂₋₄ alkenyl được thế bằng CN,
- (6) OH,
- (7) O-C₁₋₄ alkyl,
- (8) O-C₁₋₄ haloalkyl,
- (9) halogen,
- (10) CN,
- (11) NO₂,
- (12) N(RA)RB,
- (13) C(O)N(RA)RB,
- (14) C(O)RA,
- (15) CO₂RA,
- (16) SRA,
- (17) S(O)RA,

(18) SO_2RA ,

(19) $\text{SO}_2\text{N(RA)RB}$,

(20) $\text{SO}_2\text{N(RA)C(O)RB}$, hoặc

(21) CycQ; trong đó:

mỗi CycQ là C₃₋₇ xycloalkyl, trong đó xycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, C₁₋₄ alkyl, OH, O-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, hoặc O-C₁₋₄ haloalkyl;

và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu.

Phương án thứ mười tám của sáng chế (phương án E18) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryA là 3-clo-5-xyanophenyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu.

Phương án thứ mười chín của sáng chế (phương án E19) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryX độc lập có cùng định nghĩa như AryQ như được nêu trong phương án E4; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ hai mươi của sáng chế (phương án E20) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryX độc lập có cùng định nghĩa như AryQ như được nêu trong phương án E5; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ hai mươi một của sáng chế (phương án E21) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryX độc lập có cùng định nghĩa như AryQ như được nêu trong phương án E6; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ hai mươi hai của sáng chế (phương án E22) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó HetX độc lập có cùng định

nghĩa như HetQ như được nêu trong phương án E7; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ hai mươi ba của sáng chế (phương án E23) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó HetX độc lập có cùng định nghĩa như HetQ như được nêu trong phương án E8; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ hai mươi tư của sáng chế (phương án E24) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryZ độc lập có cùng định nghĩa như AryQ như được nêu trong phương án E4; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ hai mươi lăm của sáng chế (phương án E25) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryZ độc lập có cùng định nghĩa như AryQ như được nêu trong phương án E5; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ hai mươi sáu của sáng chế (phương án E26) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó AryZ độc lập có cùng định nghĩa như AryQ như được nêu trong phương án E6; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ hai mươi bảy của sáng chế (phương án E27) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó HetZ độc lập có cùng định nghĩa như HetQ như được nêu trong phương án E7; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ hai mươi tám của sáng chế (phương án E28) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó HetZ độc lập có cùng định

nghĩa như HetQ như được nêu trong phương án E8; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ hai mươi chín của sáng chế (phương án E29) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^2 và R^3 độc lập là:

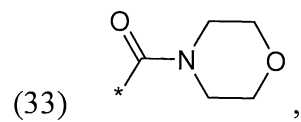
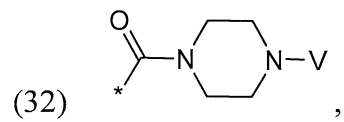
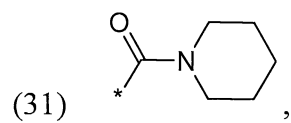
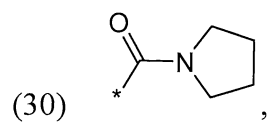
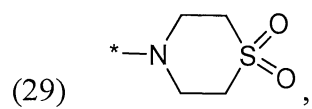
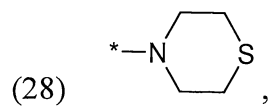
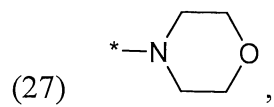
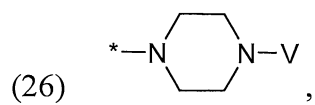
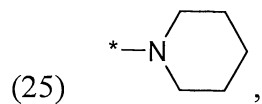
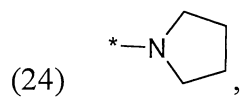
- (1) H,
- (2) C_{1-4} alkyl,
- (3) C_{1-4} haloalkyl,
- (4) CH_2OH ,
- (5) CH_2O-C_{1-4} alkyl,
- (6) CH_2CN ,
- (7) $CH_2N(RA)RB$,
- (8) $CH_2C(O)N(RA)RB$,
- (9) $CH_2C(O)RA$,
- (10) CH_2CO_2RA ,
- (11) $CH_2S(O)_2RA$,
- (12) $O-C_{1-4}$ alkyl,
- (13) $O-C_{1-4}$ haloalkyl,
- (14) halogen,
- (15) CN ,
- (16) NO_2 ,
- (17) $N(RA)RB$,
- (18) $C(O)N(RA)RB$,
- (19) $C(O)RA$,

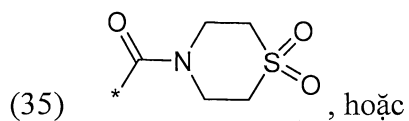
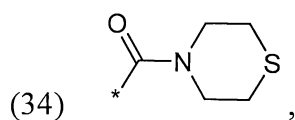
(20) C(O)-C₁₋₄ haloalkyl,

(21) C(O)ORA,

(22) SRA,

(23) S(O)₂RA,





(36) C₃₋₇ xycloalkyl;

V là H, CH₃, C(O)CH₃, C(O)OCH₃, hoặc S(O)₂CH₃; R⁴ là H, C₁₋₄ alkyl, Cl, Br, F, CN, hoặc C₁₋₄ floalkyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E18.

Phương án thứ ba mươi của sáng chế (phương án E30) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R² là:

- (1) C₁₋₄ alkyl,
- (2) C₁₋₄ haloalkyl,
- (3) O-C₁₋₄ alkyl,
- (4) O-C₁₋₄ haloalkyl,
- (5) halogen,
- (6) S-C₁₋₄ alkyl, hoặc
- (7) C₃₋₇ xycloalkyl;

R³ là:

- (1) H,
- (2) C₁₋₄ alkyl,
- (3) C₁₋₄ haloalkyl,
- (4) O-C₁₋₄ alkyl,
- (5) O-C₁₋₄ haloalkyl,

- (6) halogen,
- (7) S-C₁₋₄ alkyl, hoặc
- (8) C₃₋₇ xycloalkyl;

R⁴ là H; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E18.

Phương án thứ ba mươi một của sáng chế (phương án E31) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R² là:

- (1) C₁₋₄ alkyl,
- (2) C₁₋₄ floalkyl,
- (3) O-C₁₋₄ alkyl,
- (4) O-C₁₋₄ floalkyl,
- (5) Cl,
- (6) Br,
- (7) F,
- (8) S-C₁₋₄ alkyl, hoặc
- (9) C₃₋₆ xycloalkyl; và

R³ là:

- (1) C₁₋₄ alkyl,
- (2) C₁₋₄ floalkyl,
- (3) O-C₁₋₄ alkyl,
- (4) O-C₁₋₄ floalkyl,
- (5) Cl,
- (6) Br,

- (7) F,
- (8) S-C₁₋₄ alkyl, hoặc
- (9) C₃₋₆ xycloalkyl;

R⁴ là H; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E18.

Phương án thứ ba mươi hai của sáng chế (phương án E32) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R² là:

- (1) CH₃,
- (2) CF₃,
- (3) CF₂CH₃,
- (4) CH₂CF₃,
- (5) OCH₃,
- (6) OCF₃,
- (7) Cl,
- (8) Br,
- (9) F,
- (10) SCH₃, hoặc
- (11) xyclopropyl; và

R³ là:

- (1) H,
- (2) CH₃,
- (3) CF₃,
- (4) CF₂CH₃,

- (5) CH_2CF_3 ,
- (6) OCH_3 ,
- (7) OCF_3 ,
- (8) Cl ,
- (9) Br ,
- (10) F ,
- (11) SCH_3 , hoặc
- (12) xyclopropyl;

R^4 là H; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E18.

Phương án thứ ba mươi ba của sáng chế (phương án E33) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^2 là:

- (1) CH_3 ,
- (2) CF_3 ,
- (3) CF_2CH_3 ,
- (4) CH_2CF_3 ,
- (5) OCH_3 ,
- (6) OCF_3 ,
- (7) Cl ,
- (8) Br ,
- (9) F ,
- (10) SCH_3 , hoặc
- (11) xyclopropyl; và

R³ là:

- (1) H,
- (2) Cl,
- (3) Br, hoặc
- (4) F;

R⁴ là H; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E18. Theo khía cạnh của phương án E33, R³ là H.

Phương án thứ ba mươi tư của sáng chế (phương án E34) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R² là CF₃, Cl, hoặc Br; R³ là H, Cl, Br, hoặc F; R⁴ là H; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E18. Theo khía cạnh của phương án E34, R³ là H.

Phương án thứ ba mươi lăm của sáng chế (phương án E35) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R⁵ là H hoặc C₁₋₄ alkyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ ba mươi sáu của sáng chế (phương án E36) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R⁵ là H hoặc C₁₋₃ alkyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ ba mươi bảy của sáng chế (phương án E37) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R⁵ là H, CH₃, hoặc CH₂CH₃; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

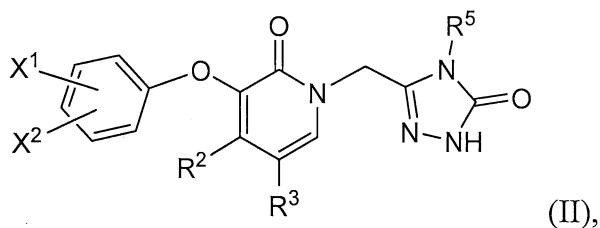
Phương án thứ ba mươi tám của sáng chế (phương án E38) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là H

hoặc C₁₋₄ alkyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ ba mươi chín của sáng chế (phương án E39) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là H hoặc C₁₋₃ alkyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Phương án thứ bốn mươi của sáng chế (phương án E40) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là H hoặc CH₃; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên.

Nhóm thứ nhất của hợp chất theo sáng chế (theo cách khác được gọi trong bản mô tả này là "nhóm C1") bao gồm hợp chất có công thức II:



và muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi X¹ và X² độc lập là:

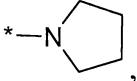
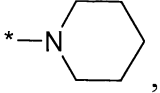
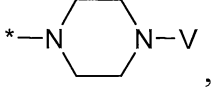
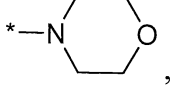
- (1) H,
- (2) C₁₋₄ alkyl,
- (3) C₁₋₄ haloalkyl,
- (4) C₂₋₄ alkenyl,
- (5) C₂₋₄ alkenyl được thế bằng CN,
- (6) OH,
- (7) O-C₁₋₄ alkyl,
- (8) O-C₁₋₄ haloalkyl,

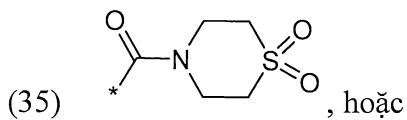
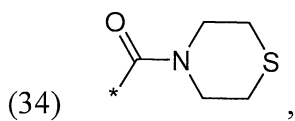
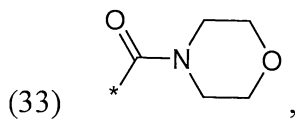
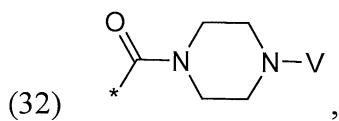
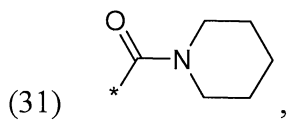
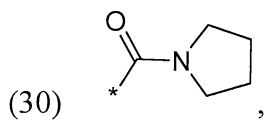
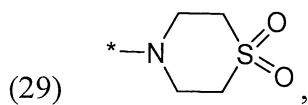
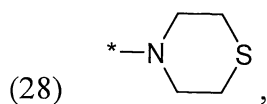
- (9) halogen,
- (10) CN,
- (11) NO₂,
- (12) N(RA)RB,
- (13) C(O)N(RA)RB,
- (14) C(O)RA,
- (15) CO₂RA,
- (16) SRA,
- (17) S(O)RA,
- (18) SO₂RA,
- (19) SO₂N(RA)RB,
- (20) SO₂N(RA)C(O)RB, hoặc
- (21) CycQ; trong đó:

mỗi CycQ là C₃₋₇ xycloalkyl, trong đó xycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, C₁₋₄ alkyl, OH, O-C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, hoặc O-C₁₋₄ haloalkyl;

mỗi R² và R³ độc lập là:

- (1) H,
- (2) C₁₋₄ alkyl,
- (3) C₁₋₄ haloalkyl,
- (4) CH₂OH,
- (5) CH₂O-C₁₋₄ alkyl,
- (6) CH₂CN,
- (7) CH₂N(RA)RB,

- (8) $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RA})\text{RB}$,
- (9) $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{RA}$,
- (10) $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{RA}$,
- (11) $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{RA}$,
- (12) O-C₁₋₄ alkyl,
- (13) O-C₁₋₄ haloalkyl,
- (14) halogen,
- (15) CN,
- (16) NO₂,
- (17) N(RA)RB,
- (18) C(O)N(RA)RB,
- (19) C(O)RA,
- (20) C(O)-C₁₋₄ haloalkyl,
- (21) C(O)ORA,
- (22) SRA,
- (23) S(O)₂RA,
- (24) ,
- (25) ,
- (26) ,
- (27) ,



(36) C₃₋₇ xycloalkyl;

mỗi V độc lập là H, CH₃, C(O)CH₃, C(O)OCH₃, hoặc S(O)₂CH₃;

R⁵ là H hoặc C₁₋₄ alkyl;

mỗi R^A độc lập là H hoặc C₁₋₄ alkyl; và

mỗi R^B độc lập là H hoặc C₁₋₄ alkyl.

Nhóm phụ thứ nhất của nhóm thứ nhất (theo cách khác được gọi trong bản mô tả này là "nhóm phụ C1-S1") bao gồm hợp chất có công thức II và muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi X^1 và X^2 độc lập là:

- (1) C_{1-4} alkyl,
- (2) C_{1-4} haloalkyl,
- (3) $O-C_{1-4}$ alkyl,
- (4) halogen,
- (5) CN,
- (6) $S-C_{1-4}$ alkyl, hoặc
- (7) CycQ;

và với điều kiện là

- (i) không nhiều hơn một phần tử thế là CycQ, và trong đó CycQ là C_{3-7} xycloalkyl; và

- (ii) ít nhất một trong số X^1 và X^2 không phải là H;

R^2 là:

- (1) C_{1-4} alkyl,
- (2) C_{1-4} haloalkyl,
- (3) $O-C_{1-4}$ alkyl,
- (4) $O-C_{1-4}$ haloalkyl,
- (5) halogen,
- (6) $S-C_{1-4}$ alkyl, hoặc
- (7) C_{3-7} xycloalkyl;

R^3 là:

- (1) H,
- (2) C_{1-4} alkyl,
- (3) C_{1-4} haloalkyl,

- (4) O-C₁₋₄ alkyl,
- (5) O-C₁₋₄ haloalkyl,
- (6) halogen,
- (7) S-C₁₋₄ alkyl, hoặc
- (8) C₃₋₇ xycloalkyl; và

R⁵ là H hoặc C₁₋₃ alkyl. Theo đặc điểm của nhóm phụ C1-S1, tất cả các lần xuất hiện của C₁₋₄ haloalkyl được thay thế bằng C₁₋₄ floalkyl; tất cả các lần xuất hiện của O-C₁₋₄ haloalkyl được thay thế bằng O-C₁₋₄ floalkyl; và tất cả các giá trị thay đổi khác là như được xác định ban đầu trong nhóm phụ C1-S1.

Nhóm phụ thứ hai của nhóm thứ nhất (nhóm phụ C1-S2) bao gồm hợp chất có công thức II và muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi X¹ và X² độc lập là:

- (1) Cl,
- (2) Br,
- (3) F,
- (4) CN,
- (5) CH₃,
- (6) CHF₂,
- (7) CF₃,
- (8) OCH₃,
- (9) SCH₃, hoặc

(10) xyclopropyl, với điều kiện là không nhiều hơn một phần tử thế là xyclopropyl.

R² là:

- (1) CH₃,

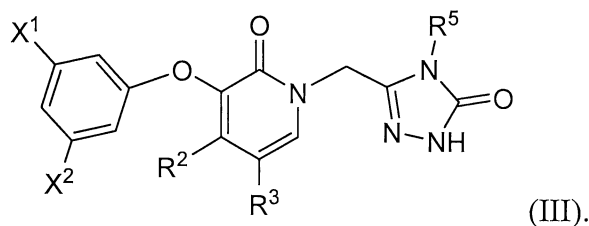
- (2) CF_3 ,
- (3) CF_2CH_3 ,
- (4) CH_2CF_3 ,
- (5) OCH_3 ,
- (6) OCF_3 ,
- (7) Cl ,
- (8) Br ,
- (9) F ,
- (10) SCH_3 , hoặc
- (11) xyclopropyl;

R^3 là:

- (1) H ,
- (2) CH_3 ,
- (3) CF_3 ,
- (4) CF_2CH_3 ,
- (5) CH_2CF_3 ,
- (6) OCH_3 ,
- (7) OCF_3 ,
- (8) Cl ,
- (9) Br ,
- (10) F ,
- (11) SCH_3 , hoặc
- (12) xyclopropyl; và

R^5 là H , CH_3 , hoặc CH_2CH_3 .

Nhóm thứ hai của hợp chất theo sáng chế (nhóm C2) bao gồm hợp chất có công thức III:



và muối được dụng của nó, trong đó các giá trị thay đổi là như được xác định trong nhóm C1.

Nhóm phụ thứ nhất của nhóm thứ hai (nhóm phụ C2-S1) bao gồm hợp chất có công thức III và muối được dụng của nó, trong đó các giá trị thay đổi là như được xác định trong nhóm phụ C1-S1.

Nhóm phụ thứ hai của nhóm thứ hai (nhóm phụ C2-S2) bao gồm hợp chất có công thức III và muối được dụng của nó, trong đó các giá trị thay đổi là như được xác định trong nhóm phụ C1-S2.

Nhóm phụ thứ ba của nhóm thứ hai (nhóm phụ C2-S3) bao gồm hợp chất có công thức III và muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, Cl, Br hoặc F; và các giá trị thay đổi khác là như được xác định trong nhóm C2. Theo đặc điểm của nhóm phụ này, R^3 là H. Theo đặc điểm khác của nhóm phụ này, R^5 là CH_3 hoặc CH_2CH_3 . Theo đặc điểm khác nữa của nhóm phụ này, R^3 là H, và R^5 là CH_3 hoặc CH_2CH_3 .

Nhóm phụ thứ tư của nhóm thứ hai (nhóm phụ C2-S4) bao gồm hợp chất có công thức III và muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, Cl, Br hoặc F; và các giá trị thay đổi khác là như được xác định trong nhóm phụ C2-S1. Theo đặc điểm của nhóm phụ này, R^3 là H. Theo đặc điểm khác của nhóm phụ này, R^5 là CH_3 hoặc CH_2CH_3 . Theo đặc điểm khác nữa của nhóm phụ này, R^3 là H, và R^5 là CH_3 hoặc CH_2CH_3 .

Nhóm phụ thứ năm của nhóm thứ hai (nhóm phụ C2-S5) bao gồm hợp chất có công thức III và muối được dụng của nó, trong đó R^3 là H, Cl, Br hoặc F; và các

giá trị thay đổi khác là như được xác định trong nhóm phụ C2-S2. Theo đặc điểm của nhóm phụ này, R^3 là H. Theo đặc điểm khác của nhóm phụ này, R^5 là CH_3 hoặc CH_2CH_3 . Theo đặc điểm khác nữa của nhóm phụ này, R^3 là H và R^5 là CH_3 hoặc CH_2CH_3 .

Phương án thứ bốn mươi một của sáng chế (phương án E41) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất nêu ở đề mục này được nêu trong các ví dụ từ 1 đến 8.

Phương án thứ bốn mươi hai của sáng chế (phương án E42) là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định ban đầu hoặc như được xác định trong phương án, khía cạnh, nhóm, nhóm phụ hoặc đặc điểm bất kỳ nêu trên, trong đó hợp chất hoặc muối của nó là ở dạng hầu như tinh khiết. Trong bản mô tả này "hầu như tinh khiết" một cách thích hợp có nghĩa là ít nhất khoảng 60% trọng lượng, thường ít nhất khoảng 70% trọng lượng, tốt hơn nếu ít nhất khoảng 80% trọng lượng, tốt hơn nữa nếu ít nhất khoảng 90% trọng lượng (ví dụ, nằm trong khoảng từ 90% đến 99% trọng lượng), thậm chí tốt hơn nữa nếu ít nhất khoảng 95% trọng lượng (ví dụ, nằm trong khoảng từ 95% đến 99% trọng lượng, hoặc từ khoảng 98 đến 100% trọng lượng), và tốt nhất nếu ít nhất khoảng 99% trọng lượng (ví dụ, 100% trọng lượng) sản phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối của nó (ví dụ, sản phẩm được tách riêng từ hỗn hợp phản ứng thu được hợp chất hoặc muối này) chứa hợp chất hoặc muối này. Mức độ tinh khiết của hợp chất và muối có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp phân tích chuẩn như sắc ký lớp mỏng, điện di gel, sắc ký lỏng cao áp, và/hoặc phép đo khối phổ. Nếu nhiều hơn một phương pháp phân tích được sử dụng và các phương pháp này tạo ra sự chênh lệch đáng kể về mặt thử nghiệm trong mức độ tinh khiết đã xác định được, thì phương pháp tạo ra mức độ tinh khiết cao nhất sẽ có tính quyết định. Hợp chất hoặc muối có độ tinh khiết 100% là hợp chất hoặc muối không có tạp chất có khả năng phát hiện được như được xác định bằng phương pháp phân tích chuẩn. Đối với hợp chất theo sáng chế có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và có thể xuất hiện dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, hợp chất hầu như tinh khiết có thể là hỗn hợp hầu như tinh khiết của các chất đồng phân lập thể hoặc chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ hầu như tinh khiết.

Sáng chế còn bao gồm các tiền dược chất của hợp chất có công thức I. Thuật ngữ "tiền dược chất" chỉ dẫn xuất của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, được chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất I. Các tiền dược chất của hợp chất có công thức I có thể thể hiện khả năng hòa tan, độ hấp thụ, và/hoặc tính ưa chất béo được tăng cường so với bản thân hợp chất này, nhờ đó làm tăng độ sinh khả dụng và công hiệu. Sự chuyển hóa *in vivo* của tiền dược chất có thể là kết quả của phản ứng hóa học được xúc tác bởi enzym, phản ứng hóa học trao đổi chất, và/hoặc phản ứng hóa học tự phát (ví dụ, dung môi phân). Khi hợp chất chứa, ví dụ, nhóm hydroxy, tiền dược chất có thể là dẫn xuất của nhóm hydroxy như este ($-OC(O)R$), cacbonat este ($-OC(O)OR$), phosphat este ($-O-P(=O)(OH)_2$), hoặc ete ($-OR$). Các ví dụ khác bao gồm các ví dụ sau: Khi hợp chất có công thức I chứa nhóm axit carboxylic, tiền dược chất có thể là este hoặc amit, và khi hợp chất có công thức I chứa nhóm amino bậc một hoặc nitơ thích hợp khác mà có thể được tạo dẫn xuất, tiền dược chất có thể là amit, cacbamat, ure, imin, hoặc bazơ Mannich. Một hoặc nhiều nhóm chức trong hợp chất I có thể được tạo dẫn xuất để tạo ra tiền dược chất của nó. Quy trình thông thường để chọn lọc và điều chế dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả, ví dụ, trong Design of Prodrugs, được biên tập bởi H. Bundgaard, Elsevier, 1985; J. J. Hale et al., J. Med. Chem. 2000, vol. 43, pp.1234-1241; C. S. Larsen and J. Ostergaard, "Design and application of prodrugs" trong: Textbook of Drug Design and Discovery, tái bản lần thứ ba, được biên tập bởi C. S. Larsen, 2002, pp. 410-458; và Beaumont et al., Current Drug Metabolism 2003, vol. 4, pp. 461-458; phần bộc lộ của mỗi tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các phương án khác của sáng chế gồm các phương án sau:

- (a) Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I như được xác định ở trên, hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.
- (b) Dược phẩm chứa sản phẩm được bào chế bằng cách kết hợp (ví dụ, trộn) lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I như được xác định ở trên, hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

(c) Dược phẩm theo (a) hoặc (b), còn chứa lượng hữu hiệu của chất kháng HIV được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng virus HIV, chất điều biến miễn dịch, và chất chống nhiễm trùng.

(d) Dược phẩm theo (c), trong đó chất kháng HIV là chất kháng virus được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế integraza HIV, chất ức chế sự dung hợp của HIV, và chất ức chế đường vào của HIV.

(e) Hỗn hợp của (i) hợp chất có công thức I như được xác định ở trên, hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó, và (ii) chất kháng HIV được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng virus HIV, chất điều biến miễn dịch, và chất chống nhiễm trùng; trong đó mỗi hợp chất I và chất kháng HIV được sử dụng với lượng làm cho hỗn hợp này hữu hiệu để ức chế enzym phiên mã ngược HIV, để điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm bởi HIV, hoặc để điều trị, phòng ngừa, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh AIDS.

(f) Hỗn hợp theo (e), trong đó chất kháng HIV là chất kháng virus được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế integraza HIV, chất ức chế sự dung hợp của HIV, và chất ức chế đường vào của HIV.

Ngoài ra sáng chế cũng mô tả:

(g) Phương pháp ức chế enzym phiên mã ngược HIV ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó.

(h) Phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị sự lây nhiễm bởi HIV (ví dụ, HIV-1) ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó.

(i) Phương pháp theo (h), trong đó hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của ít nhất một chất kháng virus khác được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế integraza HIV, chất ức chế

enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit, chất ức chế sự dung hợp của HIV, và chất ức chế đường vào của HIV.

(j) Phương pháp phòng ngừa, điều trị hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh AIDS ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó.

(k) Phương pháp theo (j), trong đó hợp chất được sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu của ít nhất một chất kháng virus khác được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế integraza HIV, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit, chất ức chế sự dung hợp của HIV, và chất ức chế đường vào của HIV.

(l) Phương pháp ức chế của enzym phiên mã ngược HIV ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng dùng dược phẩm (a), (b), (c) hoặc (d) hoặc tổ hợp của dược phẩm (e) hoặc (f).

(m) Phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị sự lây nhiễm bởi HIV (ví dụ, HIV-1) ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng dùng dược phẩm (a), (b), (c) hoặc (d) hoặc tổ hợp của dược phẩm (e) hoặc (f).

(n) Phương pháp phòng ngừa, điều trị, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh AIDS ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng dùng dược phẩm (a), (b), (c) hoặc (d) hoặc tổ hợp của dược phẩm (e) hoặc (f).

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức I, hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó, (i) để sử dụng trong, (ii) để sử dụng làm thuốc đề, hoặc (iii) để sử dụng trong bào chế thuốc đề: (a) trị liệu (ví dụ, trị liệu cơ thể người), (b) y học, (c) ức chế enzym phiên mã ngược HIV, (d) điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm bởi HIV, hoặc (e) điều trị, phòng ngừa, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh AIDS. Trong các ứng dụng này, hợp chất theo sáng chế có thể tùy ý được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất kháng HIV được chọn từ chất kháng virus HIV, chất chống nhiễm trùng, và chất điều biến miễn dịch.

Các phương án bổ sung của sáng chế bao gồm dược phẩm và tổ hợp được nêu trong (a)-(f) và sáng chế cũng mô tả các phương pháp được nêu trong (g)-(n) ở

trên và các ứng dụng (i)(a)-(e) đến (iii)(a)-(e) được nêu ở trên, trong đó hợp chất theo sáng chế được sử dụng là hợp chất của một trong số các phương án, khía cạnh, nhóm, nhóm phụ, hoặc đặc điểm được nêu trên đây. Trong tất cả các phương án này, v.v., hợp chất này tùy ý có thể được sử dụng dưới dạng tiền dược chất hoặc muối được dụng.

Các phương án bổ sung của sáng chế bao gồm mỗi dược phẩm, tổ hợp, được nêu trong các đoạn nêu trên, trong đó hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó được sử dụng là hầu như tinh khiết. Đối với dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc tiền dược chất hoặc muối của nó và chất mang được dụng và tùy ý một hoặc nhiều tá dược, cần phải hiểu rằng thuật ngữ "hầu như tinh khiết" là để chỉ hợp chất có công thức I hoặc tiền dược chất hoặc muối của nó.

Các phương án bổ sung của sáng chế bao gồm dược phẩm, tổ hợp các dược phẩm từ (a)-(f) và các mô tả về phương pháp được nêu trong (g)-(n) ở trên và các ứng dụng (i)(a)-(e) đến (iii)(a)-(e) được nêu ở trên, trong đó HIV được quan tâm là HIV-1. Do đó, ví dụ, trong dược phẩm (d), hợp chất có công thức I được sử dụng với lượng hữu hiệu chống lại HIV-1 và chất kháng HIV là chất kháng virus HIV-1 được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV-1 proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV-1, chất ức chế HIV-1 integraza, chất ức chế sự dung hợp của HIV-1 và chất ức chế đường vào của HIV-1.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl" chỉ gốc hydrocacbon béo no mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị một, có số lượng nguyên tử cacbon trong khoảng đã được chỉ rõ. Do đó, ví dụ, "C₁-6 alkyl" (hoặc "C₁-C₆ alkyl") chỉ bất kỳ một trong số các chất đồng phân hexyl alkyl và pentyl alkyl cũng như n-, iso-, sec- và t-butyl, n- và iso- propyl, etyl và metyl. Để làm ví dụ khác, "C₁-4 alkyl" chỉ n-, iso-, sec- và t-butyl, n- và isopropyl, etyl và metyl.

Thuật ngữ "alkenyl" chỉ gốc hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị một chứa một liên kết đôi cacbon-cacbon và có số lượng nguyên tử cacbon trong khoảng đã được chỉ rõ. Do đó, ví dụ, "C₂-6 alkenyl" (hoặc "C₂-C₆ alkenyl") chỉ tất cả các chất đồng phân hexenyl và pentenyl cũng như 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, isobutenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, và etenyl (hoặc vinyl). Nhóm

alkenyl được quan tâm đối với sáng chế là các alkenyl có công thức $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$.

Thuật ngữ “alkynyl” chỉ gốc hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị một chứa một liên kết ba cacbon-cacbon và có số lượng nguyên tử cacbon trong khoảng đã được chỉ rõ. Do đó, ví dụ, “C₂₋₆ alkynyl” (hoặc “C_{2-C6} alkynyl”) chỉ tất cả các chất đồng phân hexynyl và pentynyl cũng như 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-propynyl, 2-propynyl, và etynyl.

Thuật ngữ “alkylen” chỉ gốc hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai bất kỳ có số lượng nguyên tử cacbon trong khoảng đã được chỉ rõ. Do đó, ví dụ, “-C₁₋₆ alkylen-” chỉ bất kỳ trong số alkylen C₁ đến C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và “-C₁₋₄ alkylen-” chỉ bất kỳ trong số alkylen C₁ đến C₄ mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Nhóm alkylen được quan tâm đối với sáng chế là $-(\text{CH}_2)_{1-6}-$, và nhóm phụ được đặc biệt quan tâm gồm $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$, $-(\text{CH}_2)_{2-4}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$, $-(\text{CH}_2)_{2-3}-$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}-$, và $-\text{CH}_2-$. Nhóm phụ khác được quan tâm là alkylen được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, và $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

Thuật ngữ “xycloalkyl” chỉ vòng đơn vòng bất kỳ của alkan có số lượng nguyên tử cacbon trong khoảng đã được chỉ rõ. Do đó, ví dụ, “C₃₋₈ xycloalkyl” (hoặc “C_{3-C8} xycloalkyl”) chỉ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” chỉ vòng đơn vòng bất kỳ của alken có số lượng nguyên tử cacbon trong khoảng đã được chỉ rõ. Do đó, ví dụ, “C₅₋₈ xycloalkenyl” (hoặc “C_{5-C8} xycloalkenyl”) chỉ xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và xyclooctenyl.

Thuật ngữ “halogen” (hoặc “halo”) chỉ flo, clo, brom và iot (theo cách khác được gọi là flo, clo, bromo, và iodo).

Thuật ngữ “haloalkyl” chỉ nhóm alkyl như được xác định ở trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen (tức là, F, Cl, Br và/hoặc I). Do đó, ví dụ, “C₁₋₆ haloalkyl” (hoặc “C_{1-C6} haloalkyl”) chỉ nhóm alkyl C₁ đến C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh như được xác định ở trên với một

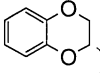
hoặc nhiều phần tử thế halogen. Thuật ngữ “floalkyl” có nghĩa tương tự, chỉ khác là phần tử thế halogen được giới hạn ở flo. Các floalkyl thích hợp gồm dãy $(\text{CH}_2)_0\text{-4CF}_3$ (tức là, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl, 3,3,3-triflo-n-propyl, v.v.). Floalkyl được đặc biệt quan tâm là CF_3 .

Thuật ngữ "C(O)" chỉ carbonyl. Mỗi thuật ngữ "S(O)₂" và "SO₂" chỉ sulfonyl. Thuật ngữ "S(O)" chỉ sulfinyl.

Dấu hoa thị ("*") ở cuối liên kết mở trong nhóm hóa chất biểu thị điểm gắn của nhóm này với phần còn lại của hợp chất.

Thuật ngữ "aryl" chỉ (i) phenyl, (ii) hệ vòng dạng vòng cacbon ngưng tụ, hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh trong đó ít nhất một vòng là thơm, và (iii) hệ vòng dạng vòng cacbon ngưng tụ, ba vòng có từ 11 đến 14 cạnh trong đó ít nhất một vòng là thơm. Các aryl thích hợp bao gồm, ví dụ, phenyl, naphtyl, tetrahydro-naphtyl (tetralinyl), indenyl, anthraxenyl, và fluorenyl. Nhóm aryl được quan tâm đối với sáng chế là phenyl và naphtyl. Aryl được đặc biệt quan tâm là phenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" chỉ (i) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi N tùy ý ở dạng oxit, (ii) hệ vòng ngưng tụ hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh, trong đó hệ vòng ngưng tụ (ii) chứa từ 1 đến 6 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi vòng trong hệ vòng ngưng tụ chứa không, một hoặc nhiều một nguyên tử khác loại, ít nhất một vòng là thơm, mỗi N tùy ý ở dạng oxit, và mỗi S trong vòng không phải thơm tùy ý là S(O) hoặc S(O)₂. Vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh thích hợp bao gồm, ví dụ, pyridyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl triazolyl (tức là, 1,2,3-triazolyl hoặc 1,2,4-triazolyl), tetrazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl (tức là, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- (furazanyl), hoặc 1,3,4-chất đồng phân), oxatriazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, và thiadiazolyl. Hệ vòng ngưng tụ, hai vòng khác loại có 9 và 10 cạnh thích hợp bao gồm, ví dụ, benzofuranyl, indolyl, indazolyl, naphthyridinyl, isobenzofuranyl, benzopiperidinyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, chromenyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolyl, benzodioxolyl (ví dụ,

benzo-1,3-dioxolyl: , benzopiperidiny, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, chromanyl, isochromanyl, benzothienyl, benzofuranyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, benzotriazolyl, dihydroindolyl, dihydroisoindolyl, indazolyl, indoliny, isoindoliny, quinoxaliny, quinazolinyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, và 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxinyl (tức là, .

Ví dụ về vòng dị vòng no, có từ 4 đến 7 cạnh trong phạm vi của sáng chế (xem, ví dụ, định nghĩa của HetR) bao gồm, ví dụ, azetidiny, piperidiny, morpholiny, thiomorpholiny, thiazolidiny, isothiazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, pyrolidiny, imidazolidiny, piperaziny, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrazolidiny, hexahydropyrimidiny, thiazinanyl, thiazepanyl, azepanyl, diazepanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, và dioxanyl. Ví dụ về vòng dị vòng không thơm, chưa no, có từ 4 đến 7 cạnh trong phạm vi của sáng chế bao gồm vòng dị vòng chưa no một lần tương ứng với vòng dị vòng no được liệt kê ở trên trong đó liên kết đơn được thay thế bằng liên kết đôi (ví dụ, liên kết đơn cacbon-cacbon được thay thế bằng liên kết đôi cacbon-cacbon).

Cần phải hiểu rằng vòng và hệ vòng cụ thể thích hợp để sử dụng trong sáng chế không bị giới hạn ở các vòng và hệ vòng được liệt kê trong các đoạn nêu trên. Các vòng và hệ vòng này chỉ có tính chất minh họa.

Trừ khi có quy định khác, bất kỳ trong số các vòng dạng vòng và hệ vòng khác nhau được nêu trong bản mô tả này có thể được gắn vào phần còn lại của hợp chất ở nguyên tử vòng bất kỳ (tức là, nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ) với điều kiện là sự gắn kết được cho phép về mặt hóa học và tạo ra hợp chất ổn định.

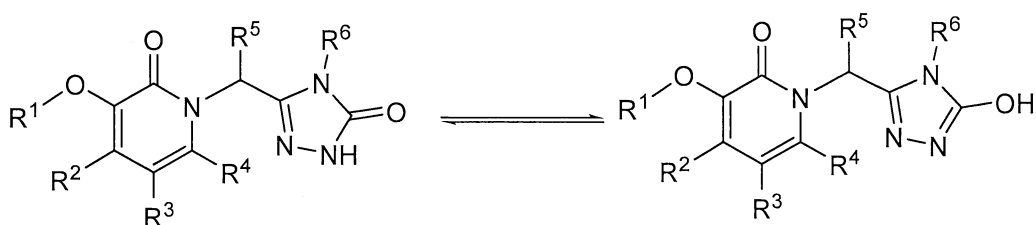
Trừ khi có quy định khác, tất cả các khoảng được trích dẫn trong bản mô tả này bao gồm cả giới hạn đã nêu. Ví dụ, vòng dị vòng thơm được mô tả là chứa "từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại" có nghĩa là vòng này có thể chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại. Cũng cần phải hiểu rằng khoảng bất kỳ được trích dẫn trong bản mô tả này nằm trong phạm vi của nó tất cả các khoảng phụ trong khoảng đó. Do đó, ví dụ, vòng dị vòng được mô tả là chứa "từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại"

được dự định bao gồm dưới dạng các khía cạnh của nó, vòng dị vòng chứa từ 2 đến 4 nguyên tử khác loại, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại, từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, 1 nguyên tử khác loại, 2 nguyên tử khác loại, 3 nguyên tử khác loại, và 4 nguyên tử khác loại. Để làm ví dụ khác, aryl hoặc heteroaryl được mô tả là tùy ý được thế bằng "từ 1 đến 6 phần tử thế" được dự định bao gồm dưới dạng các khía cạnh của chúng, aryl hoặc heteroaryl được thế bằng từ 1 đến 6 phần tử thế, từ 2 đến 6 phần tử thế, từ 3 đến 6 phần tử thế, từ 4 đến 6 phần tử thế, 5 hoặc 6 phần tử thế, 6 phần tử thế, từ 1 đến 5 phần tử thế, từ 2 đến 5 phần tử thế, từ 3 đến 5 phần tử thế, 4 hoặc 5 phần tử thế, 5 phần tử thế, từ 1 đến 4 phần tử thế, từ 2 đến 4 phần tử thế, 3 hoặc 4 phần tử thế, 4 phần tử thế, từ 1 đến 3 phần tử thế, 2 hoặc 3 phần tử thế, 3 phần tử thế, 1 đến 2 phần tử thế, 2 phần tử thế, và 1 phần tử thế.

Khi giá trị thay đổi bất kỳ (ví dụ, RA hoặc RB) xuất hiện nhiều hơn một lần trong phần tử cấu tạo bất kỳ hoặc trong công thức I hoặc trong công thức bất kỳ khác biểu thị và mô tả hợp chất theo sáng chế, định nghĩa của nó ở mỗi lần xuất hiện độc lập với định nghĩa của nó ở mỗi lần xuất hiện khác. Ngoài ra, hỗn hợp của các phần tử thế và/hoặc các giá trị thay đổi chỉ chấp nhận được nếu hỗn hợp này tạo ra hợp chất ổn định.

Trừ khi có quy định khác, sự thay thế bởi phần tử thế đã được nêu tên được cho phép trên nguyên tử bất kỳ trong vòng (ví dụ, xycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl) với điều kiện là sự thay thế vòng như vậy được cho phép về mặt hóa học và tạo ra hợp chất ổn định.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng một số hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng tautome. Tất cả các dạng tautome của các hợp chất này, cho dù được phân lập một cách riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp, đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, trong các trường hợp trong đó phần tử thế oxo (=O) được cho phép trên vòng dị vòng thơm và hiện tượng tautome keto-enol có thể xảy ra, cần phải hiểu rằng phần tử thế trên thực tế có thể có mặt, toàn bộ hoặc một phần, ở dạng hydroxy, như được nêu làm ví dụ ở đây:



Hợp chất "ổn định" là hợp chất mà có thể được điều chế và được tách riêng và cấu trúc và tính chất của nó giữ nguyên hoặc có thể được làm cho vẫn còn gần như không bị thay đổi trong khoảng thời gian đủ để cho phép sử dụng hợp chất cho các mục đích được nêu trong bản mô tả này (ví dụ, sử dụng để trị liệu hoặc phòng ngừa cho đối tượng). Hợp chất theo sáng chế được giới hạn ở các hợp chất ổn định được biểu diễn bởi công thức I.

Do kết quả của việc chọn lọc các phân tử thể và các kiểu thể, một số hợp chất nhất định theo sáng chế có thể có tâm bất đối xứng và có thể xuất hiện dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, hoặc dưới dạng các chất đồng phân không đối quang, hoặc dạng đồng phân đối ảnh riêng rẽ. Tất cả các dạng đồng phân của các hợp chất này, cho dù riêng rẽ hoặc trong hỗn hợp, đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các nguyên tử trong hợp chất có công thức I có thể thể hiện độ giàu đồng vị tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử có thể được làm giàu một cách nhân tạo trong chất đồng vị cụ thể có cùng số thứ tự nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng chủ yếu được tìm thấy trong tự nhiên. Sáng chế được dự định là bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của hợp chất có công thức chung I. Ví dụ, các dạng đồng vị khác nhau của hydro (H) bao gồm proti (^1H) và dơteri (^2H). Proti là chất đồng vị hydro chiếm ưu thế hơn được tìm thấy trong tự nhiên. Việc làm giàu đối với dơteri có thể thu được một số ưu điểm trị liệu nhất định, như làm tăng chu kỳ bán hủy *in vivo* hoặc làm giảm liều lượng yêu cầu, hoặc có thể tạo ra hợp chất hữu ích dùng làm chuẩn để xác định đặc điểm các mẫu sinh học. Hợp chất được làm giàu đồng vị trong công thức chung (I) có thể được điều chế mà không cần sự thử nghiệm quá mức bởi các kỹ thuật thông thường đã biết với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình

được mô tả trên các sơ đồ và ví dụ trong bản mô tả này sử dụng chất phản ứng được làm giàu đồng vị và/hoặc hợp chất trung gian thích hợp.

Các phương pháp theo sáng chế liên quan đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để ức chế enzym phiên mã ngược HIV (ví dụ, các chủng HIV-1 kiểu đại và/hoặc các chủng đột biến của chúng), phòng ngừa hoặc điều trị sự lây nhiễm bởi virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) và phòng ngừa, điều trị hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển tình trạng bệnh lý hệ quả như AIDS. Việc ngăn ngừa AIDS, điều trị bệnh AIDS, làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh AIDS, hoặc điều trị hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm bởi HIV được định nghĩa là bao gồm, nhưng không giới hạn ở, việc điều trị nhiều tình trạng lây nhiễm HIV: AIDS, ARC (phức hợp có liên quan đến AIDS), cả dưới dạng triệu chứng và không có triệu chứng bị bệnh, và sự tiếp xúc thực tế hoặc tiềm năng với HIV. Ví dụ, sáng chế có thể được sử dụng để điều trị sự lây nhiễm bởi HIV sau khi bị nghi ngờ có sự tiếp xúc trước đây với HIV bởi các cách thức như truyền máu, trao đổi thể dịch cơ thể, các vết cắn, chọc kim bất ngờ, hoặc tiếp xúc với máu của bệnh nhân trong quá trình phẫu thuật. Để làm ví dụ khác, sáng chế cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa sự truyền HIV từ phụ nữ mang thai bị nhiễm HIV sang thai nhi hoặc từ phụ nữ bị nhiễm HIV đang nuôi con (tức là, cho con bú) sang con bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất I hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng muối dược dụng. Thuật ngữ "muối dược dụng" chỉ muối có hiệu quả của hợp chất gốc và không gây ra tác dụng không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác (ví dụ, không độc cũng không có hại đối với người nhận chúng). Muối thích hợp bao gồm muối cộng axit mà có thể, ví dụ, được tạo ra bằng cách trộn dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế với dung dịch chứa axit dược dụng như axit clohydric, axit sulfuric, axit axetic, hoặc axit benzoic. Khi hợp chất được sử dụng trong sáng chế mang gốc axit (ví dụ, -COOH hoặc nhóm phenol), muối dược dụng thích hợp của chúng có thể bao gồm muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri hoặc kali), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi hoặc magie), và muối được tạo ra với phối tử hữu cơ thích hợp như muối amoni bậc bốn. Ngoài ra, trong trường hợp nhóm axit (-COOH) hoặc rượu có

mặt, este được dùng có thể được sử dụng để cải biến các đặc tính về khả năng hòa tan hoặc thủy phân của hợp chất.

Thuật ngữ "sử dụng" và các biến thể của chúng (ví dụ, "dùng" hợp chất) khi viện dẫn đến hợp chất có công thức I nghĩa là cung cấp hợp chất hoặc tiền dược chất của hợp chất cho cá thể cần điều trị hoặc phòng ngừa. Khi hợp chất hoặc tiền dược chất của chúng được cung cấp ở dạng hỗn hợp với một hoặc nhiều chất có hoạt tính khác (ví dụ, chất kháng virus hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm HIV hoặc AIDS), "sử dụng" và các biến thể của nó được hiểu là gồm cung cấp hợp chất hoặc tiền dược chất và các chất khác đồng thời hoặc ở các thời điểm khác nhau. Khi các chất của hỗn hợp được sử dụng đồng thời, chúng có thể được sử dụng cùng nhau trong một chế phẩm hoặc chúng có thể được sử dụng riêng rẽ.

Thuật ngữ "chế phẩm" trong bản mô tả này được dự định bao gồm sản phẩm chứa các thành phần đã được chỉ rõ, cũng như sản phẩm bất kỳ mà tạo ra, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp các thành phần đã được chỉ rõ.

Các thành phần thích hợp để bao gồm trong dược phẩm là các thành phần được dùng, có nghĩa là các thành phần này phải tương thích với nhau và không có hại đối với người nhận chúng.

Thuật ngữ "đối tượng" trong bản mô tả này chỉ động vật, tốt hơn nếu là động vật có vú, tốt nhất nếu là người, là đối tượng của việc điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu" trong bản mô tả này có nghĩa là lượng hoạt chất hoặc dược chất gọi ra đáp ứng sinh học hoặc chữa bệnh ở mô, hệ thống, động vật hoặc người đang được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc bác sĩ lâm sàng khác. Theo một phương án, lượng hữu hiệu là "lượng hữu hiệu để trị liệu" để làm giảm nhẹ triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh cần được điều trị. Theo phương án khác, lượng hữu hiệu là "lượng hữu hiệu có tác dụng phòng ngừa" để phòng ngừa các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh cần được ngăn ngừa. Thuật ngữ này ở đây còn bao gồm lượng hoạt chất đủ để ức chế enzym phiên mã ngược HIV (các chủng kiểu đại và/hoặc đột biến của chúng) và nhờ đó gây ra đáp ứng đang được tìm kiếm (tức là, "lượng hữu hiệu để ức chế").

Khi hoạt chất (tức là, thành phần hoạt tính) được sử dụng dưới dạng muối, viên dẫn đến lượng thành phần hoạt tính là viên dẫn đến dạng tự do (tức là, dạng không phải muối) của hợp chất.

Trong phương pháp theo sáng chế (tức là, ức chế enzym phiên mã ngược HIV, điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm HIV hoặc điều trị, phòng ngừa, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh AIDS), hợp chất có công thức I, tùy ý dưới dạng muối hoặc tiền dược chất, có thể được sử dụng bởi cách bất kỳ mà tạo ra sự tiếp xúc của hoạt chất với vị trí tác dụng của chất. Chúng có thể được sử dụng theo cách thông thường bất kỳ có sẵn để sử dụng kết hợp với dược chất, dưới dạng các chất trị liệu riêng rẽ hoặc ở dạng hỗn hợp của các chất trị liệu. Chúng có thể được sử dụng một mình, nhưng thường được sử dụng với chất mang dược dụng được chọn trên cơ sở đường dùng đã chọn và thực hành dược chuẩn. Hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được sử dụng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm tiêm dưới da, kỹ thuật tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch, trong cơ, trong xương ức), bằng cách phun hít, hoặc qua trực tràng, ở dạng liều lượng đơn vị của dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất và chất mang dược dụng không độc thông thường, tá dược và môi trường dẫn thuốc. Chế phẩm lỏng thích hợp để sử dụng qua đường miệng (ví dụ, huyền phù, xirô, cồn ngọt và các dạng tương tự) có thể được điều chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực và có thể sử dụng môi trường bất kỳ trong số các môi trường thông thường như nước, glycol, dầu, rượu và các dạng tương tự. Chế phẩm rắn thích hợp để sử dụng qua đường miệng (ví dụ, bột, viên tròn, viên nang và viên nén) có thể được điều chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực và có thể sử dụng các tá dược rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất làm trơn, chất kết dính, chất làm phân rã và các chất tương tự. Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được điều chế theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực và thường sử dụng nước vô trùng làm chất mang và tùy ý các thành phần khác, như chất trợ khả năng hòa tan. Dung dịch tiêm được có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực trong đó chất mang bao gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc dung dịch chứa hỗn hợp của nước muối và glucoza. Phần mô tả thêm nữa về các phương pháp thích hợp để sử dụng trong bào chế dược phẩm để sử dụng trong sáng chế và các thành phần thích hợp để sử dụng trong dược phẩm này được

đưa ra trong Remington's Pharmaceutical Sciences, tái bản lần thứ 18, được biên tập bởi A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 và trong Remington - Science and Practice of Pharmacy, tái bản lần thứ 21, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Hợp chất có công thức I có thể được sử dụng qua đường miệng trong khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000mg/kg thể trọng của động vật có vú (ví dụ, người) cho mỗi ngày trong liều đơn hoặc trong các liều chia nhỏ. Một khoảng liều lượng được ưu tiên là từ 0,01 đến 500mg/kg thể trọng cho mỗi ngày qua đường miệng trong liều đơn hoặc trong các liều chia nhỏ. Khoảng liều lượng được ưu tiên khác là từ 0,1 đến 100mg/kg thể trọng cho mỗi ngày qua đường miệng trong liều đơn hoặc các liều chia nhỏ. Để sử dụng qua đường miệng, chế phẩm có thể được cung cấp dưới dạng viên nén hoặc viên nang chứa 1,0 đến 500 miligam thành phần hoạt tính, cụ thể là 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, và 500 miligam thành phần hoạt tính để điều chỉnh liều lượng theo triệu chứng đối với bệnh nhân cần điều trị. Mức liều lượng và tần suất liều lượng cụ thể đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể thay đổi và sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ ổn định chuyển hóa và chiều dài tác dụng của hợp chất đó, độ tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn uống, cách thức và thời gian sử dụng, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cụ thể, và cơ thể chủ đang trải qua trị liệu.

Như được lưu ý ở trên, sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức I với một hoặc nhiều chất kháng HIV. "Chất kháng HIV" là chất bất kỳ có hiệu quả trực tiếp hoặc gián tiếp trong việc ức chế enzym phiên mã ngược HIV hoặc enzym khác cần cho sự sao chép hoặc sự lây nhiễm của HIV, điều trị hoặc phòng ngừa sự lây nhiễm HIV, và/hoặc điều trị, phòng ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh AIDS. Cần phải hiểu rằng chất kháng HIV là có hiệu quả trong điều trị, phòng ngừa, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển của sự lây nhiễm HIV hoặc AIDS và/hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh phát sinh từ sự lây nhiễm này hoặc có liên quan đến sự lây nhiễm này. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một cách hiệu quả, cho dù ở khoảng thời gian trước khi tiếp xúc và/hoặc sau khi tiếp xúc, ở dạng kết hợp với lượng hữu hiệu của một

hoặc nhiều chất kháng HIV được chọn từ chất kháng virus HIV, chất điều biến miễn dịch, chất chống nhiễm trùng, hoặc các vacxin hữu dụng để điều trị sự lây nhiễm HIV hoặc AIDS. Các chất kháng virus HIV thích hợp để sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế gồm, ví dụ, các chất được liệt kê trong bảng A như sau:

Bảng A

Tên	Loại
abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir + lamivudin, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudin + zidovudin, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
atazanavir, Reyataz®	PI
AZT, zidovudin, azidothymidin, Retrovir®	nRTI
darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalcitabin, dideoxycytidin, Hivid®	nRTI
ddI, didanosin, dideoxyinosin, Videx®	nRTI
ddI (tan trong ruột), Videx EC®	nRTI
delavirdin, DLV, Rescriptor®	nnRTI
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
efavirenz + emtricitabin + tenofovir DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
emtricitabin, FTC, Emtriva®	nRTI
emtricitabin + tenofovir DF, Truvada®	nRTI
emvirin, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtit, Fuzeon®	FI
didanosin tan trong ruột, Videx EC®	nRTI
etravirin, TMC-125, Intelence®	nnRTI
fosamprenavir canxi, Lexiva®	PI
indinavir, Crixivan®	PI
lamivudin, 3TC, Epivir®	nRTI
lamivudin + zidovudin, Combivir®	nRTI
lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapin, NVP, Viramune®	nnRTI
raltegravir, MK-0518, Isentress™	InI
ritonavir, Norvir®	PI
saquinavir, Invirase®, Fortovase®	PI
stavudin, d4T, didehydrodeoxythymidin, Zerit®	nRTI

tenofovir DF (DF = disoproxil fumarat), TDF, Viread®	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI
Vicriviroc	EI

EI = chất ức chế đường vào; FI = chất ức chế sự dung hợp; InI = chất ức chế integraza; PI = chất ức chế proteaza; nRTI = chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleosit; nnRTI = chất ức chế enzym phiên mã ngược phi nucleosit. Một số thuốc liệt kê trong bảng được sử dụng ở dạng muối; ví dụ, abacavir sulfat, delavirdin mesylat, indinavir sulfat, atazanavir sulfat, nelfinavir mesylat, saquinavir mesylat.

Cần phải hiểu rằng phạm vi của các hỗn hợp của các hợp chất theo sáng chế với chất kháng HIV không bị giới hạn ở các chất kháng virus HIV được liệt kê trong bảng A, mà bao gồm về nguyên tắc sự kết hợp bất kỳ với dược phẩm bất kỳ hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh AIDS. Chất kháng virus HIV và các chất khác thường được sử dụng trong các hỗn hợp này trong khoảng liều lượng và chế độ trị liệu thông thường của chúng như được báo cáo trong lĩnh vực, bao gồm, ví dụ, liều lượng được bộc lộ trong các ấn bản của Physicians' Desk Reference, như lần tái bản thứ 63 (2009) và các lần tái bản lúc ban đầu. Các khoảng liều lượng đối với hợp chất theo sáng chế trong các hỗn hợp này có thể giống như các khoảng liều lượng đã được nêu ở trên.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong việc chuẩn bị và thực hiện các thử nghiệm sàng lọc đối với các hợp chất kháng virus. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế hữu dụng để phân tách các thể đột biến enzym, mà là công cụ sàng lọc tuyệt vời đối với các hợp chất kháng virus mạnh hơn. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc thiết lập hoặc xác định vị trí liên kết của các chất kháng virus khác với enzym phiên mã ngược HIV, ví dụ, bởi sự ức chế cạnh tranh. Do đó, hợp chất theo sáng chế là các sản phẩm thương mại được bán cho các mục đích này.

Các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này gồm các chữ viết tắt sau:

AcOH = axit axetic;

BrdUTP = bromodeoxyuridin triphosphat;

BSA = albumin huyết thanh bò;

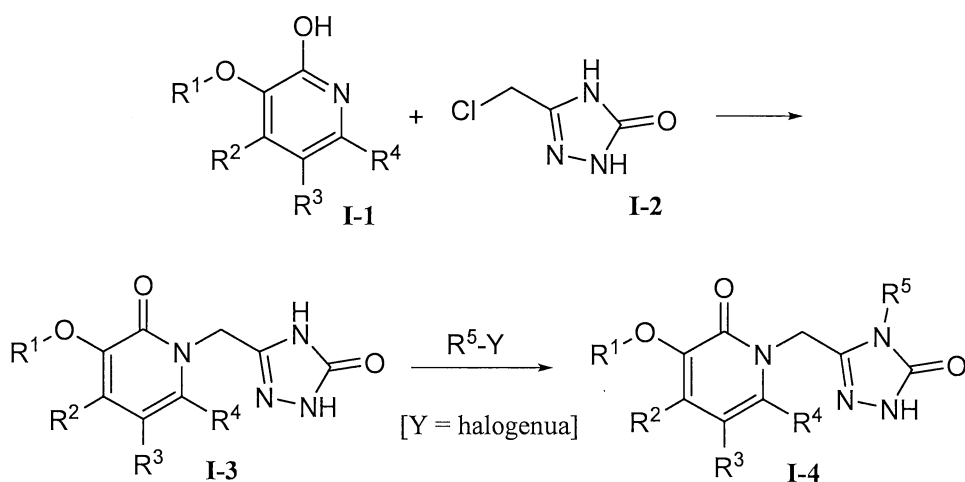
CHAPS = axit 3[(3-cholamidopropyl)dimetylammonio]-propansulfonic;
 DMF = dimetylformamit;
 DMSO = dimetyl sulfoxit;
 dNTP = deoxynucleosit triphosphat;
 EDTA = axit etylendiamintetraaxetic;
 EGTA = axit etylen glycol bis(2-aminoetyl ete)-N,N,N',N'-tetraaxetic;
 Et = etyl;
 EtOAc = etyl axetat;
 EtOH = etanol;
 FBS = huyết thanh bào thai bò;
 HIV = virus gây suy giảm miễn dịch ở người;
 HPLC = sắc ký lỏng cao áp;
 LCAP = phần trăm diện tích sắc ký lỏng
 LC-MS = sắc ký lỏng-phổ khối;
 Me = metyl;
 MeOH = metanol;
 Me-THF = 2-metyltetrahydrofuran;
 NBS = N-bromosuccinimit;
 NHS = huyết thanh người bình thường;
 NMP = N-metyl pyrrolidinon;
 NMR = cộng hưởng từ hạt nhân;
 PBS = nước muối được đệm phosphat;
 S_NAr = sự thế thơm ái nhân;
 t-BuOH = tert-butanol;
 THF = tetrahydrofuran;

TFAA = anhydrit trifloaxetic.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế dễ dàng theo sơ đồ phản ứng và ví dụ sau, hoặc các cải biến của chúng, sử dụng nguyên liệu khởi đầu, chất phản ứng có sẵn một cách dễ dàng và các quy trình tổng hợp thông thường. Trong các phản ứng này, cũng có thể sử dụng các biến thể mà bản thân chúng đã được biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, các biến thể này không được đề cập chi tiết thêm nữa. Ngoài ra, các phương pháp khác để điều chế hợp chất theo sáng chế sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này khi xem xét các sơ đồ phản ứng và ví dụ sau. Trừ khi có quy định khác, tất cả các giá trị thay đổi là như được xác định ở trên.

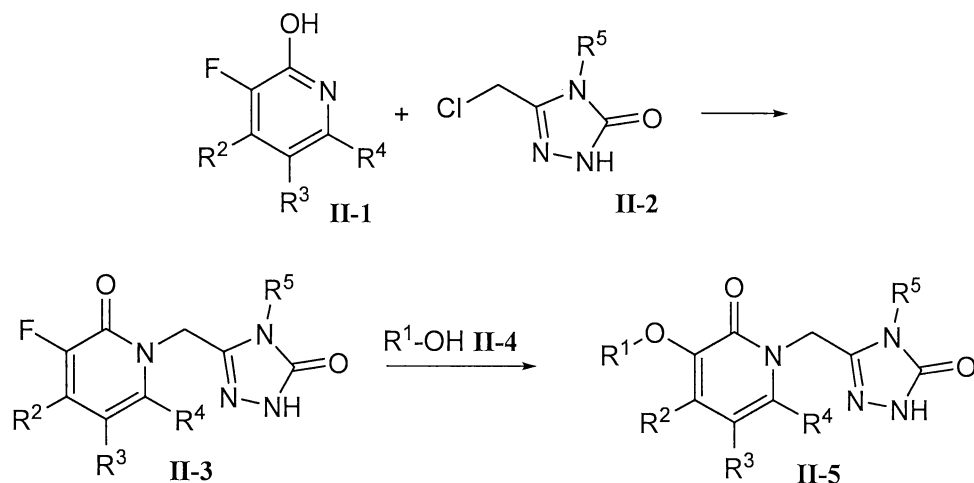
Sơ đồ I mô tả phương pháp điều chế hợp chất có công thức I trong đó hydroxypyridin có công thức **I-1** được alkyl hóa với clotriazolinon có công thức **I-2** để tạo ra có công thức **I-3**, hợp chất này có thể được alkyl hóa chọn lọc với alkyl halogenua (ví dụ, metyl iodua, etyl iodua, v.v.) để thu được có công thức **I-4** mong muốn.

Sơ đồ I



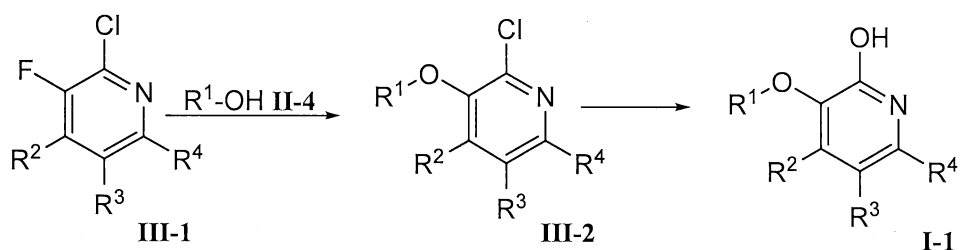
Sơ đồ II mô tả con đường khác để điều chế hợp chất theo sáng chế, trong đó flohydroxypyridin có công thức **II-1** có thể được alkyl hóa với clotriazolinon có công thức **II-2** để tạo ra sản phẩm được alkyl hóa có công thức **II-3**, sản phẩm này có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức **II-5** mong muốn thông qua sự thế thơm ái nhân (S_NAr) sử dụng hydroxyaren thích hợp có công thức **II-4**.

Sơ đồ II



Hydroxypyridin có công thức **I-1** (Sơ đồ I) có thể được điều chế theo Sơ đồ III, trong đó phản ứng $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ giữa pyridin có công thức **III-1** (như 2-clo-3-flo-4-(triflometyl)pyridin có trên thị trường) và hydroxyaren có công thức **II-4** có thể tạo ra clopyridin có công thức **III-2**, hợp chất này có thể được thủy phân trong điều kiện bazơ thành hydroxypyridin có công thức **I-1**.

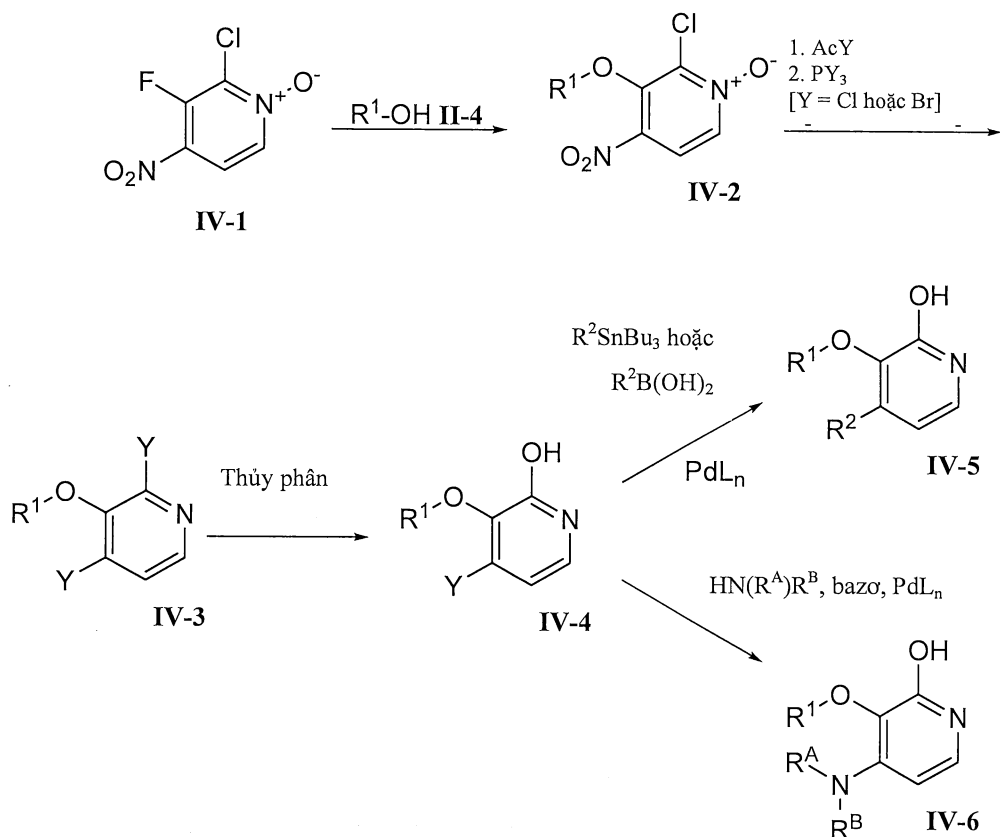
Sơ đồ III



Phương pháp khác để điều chế hydroxypyridin có công thức **I-1** được nêu làm ví dụ trong Sơ đồ IV, trong đó sự liên hợp $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ của 2-clo-3-flo-4-nitropyridon-*N*-oxit có trên thị trường có công thức **IV-1** với hydroxyaren thích hợp có công thức **II-4** tạo ra *N*-oxit có công thức **IV-2**, hợp chất này trước tiên có thể được chuyển hóa thành dihalogenua có công thức **IV-3** và sau đó được thủy phân thành hydroxypyridin có công thức **IV-4**. Có thể tạo dẫn xuất tiếp hydroxypyridin có công thức **IV-4** thông qua quy trình liên hợp được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp, như liên hợp Stille hoặc axit boronic sử dụng chất xúc tác PdL_n (trong đó L là phối tử như triphenylphosphin, tri-*tert*-butylphosphin hoặc

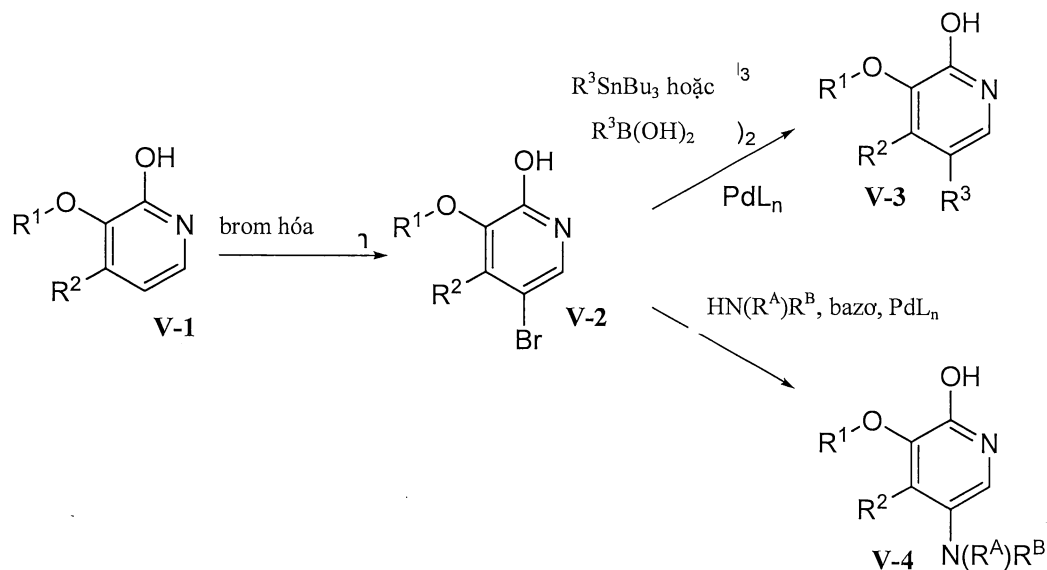
xantphos) để tạo ra hydroxypyridin có công thức **IV-5**, hoặc hóa học amin hóa để tạo ra hydroxypyridin có công thức **IV-6** trong đó R^2 là $N(R^A)R^B$.

Sơ đồ IV



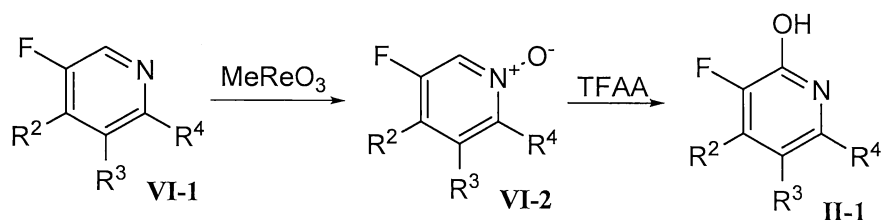
Sơ đồ V mô tả việc đưa vào nhóm thế ở vị trí 5 của hydroxypyridin thông qua sự brom hóa, và tiếp theo là hóa học được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp, như liên hợp Stille hoặc axit boronic bằng cách sử dụng PdL_n trong đó L là như được xác định trong Sơ đồ IV để tạo ra hydroxypyridin có công thức **V-3**, hoặc hóa học amin hóa để tạo ra hydroxypyridin có công thức **V-4** trong đó R^3 là $N(R^A)R^B$.

Sơ đồ V



Như được thể hiện trên Sơ đồ IV, flohydroxypyridin có công thức **II-1** (Sơ đồ II) có thể thu được từ 3-floypridin có trên thị trường có công thức **VI-1** thông qua sự tạo thành *N*-oxit và tái sắp xếp như được nêu trong Konno et al., Heterocycles 1986, vol. 24, p. 2169.

Sơ đồ VI



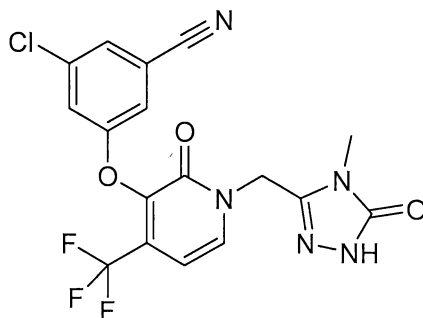
Các ví dụ sau chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế và việc thực hiện sáng chế. Các ví dụ này không được hiểu là làm giới hạn mục đích và phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "nhiệt độ trong phòng" trong các ví dụ này chỉ nhiệt độ môi trường xung quanh, nhiệt độ này thường nằm trong khoảng từ 20°C đến 26°C.

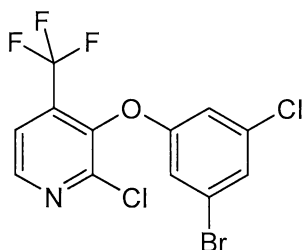
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

3-Clo-5-({1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitril có công thức 1-1

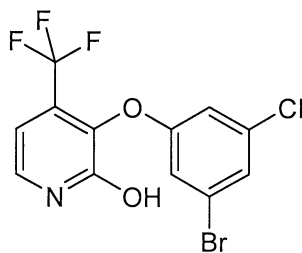


Bước 1(a): 3-(3-bromo-5-clophenoxy)-2-clo-4-(triflometyl)pyridin có công thức 1-2



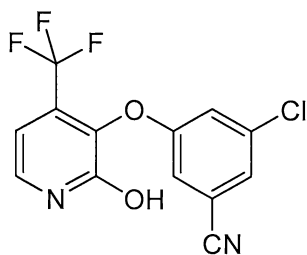
Hỗn hợp chứa 3-bromo-5-clophenol (3,74g; 18,0mmol), 2-clo-3-flo-4-(triflometyl)pyridin (3,00g; 15,0mmol) và K₂CO₃ (2,49g; 18,0mmol) trong NMP (15mL) được gia nhiệt đến 120°C trong một giờ, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng 250mL EtOAc và được rửa bằng 3 x 250mL H₂O:nước muối theo tỷ lệ 1:1. Các dịch chiết hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng ISCO CombiFlash (cột 120g; nạp với toluen; hexan:CH₂Cl₂ theo tỷ lệ 100:0 đến 0:100 trong 40 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (công thức 1-2) dưới dạng chất rắn màu trắng. Tinh chế lại các phân đoạn hỗn hợp tạo ra thêm hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 1 H); 7,64 (d, J = 5,0 Hz, 1 H); 7,30 (s, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 6,77 (s, 1 H).

Bước 1(b): 3-(3-bromo-5-clophenoxy)-4-(triflometyl)pyridin-2-ol có công thức 1-3



Bổ sung KOH (1,51g; 27,0mmol) vào huyền phù chứa 3-(3-bromo-5-chlorophenoxy)-2-clo-4-(triflometyl)pyridin (công thức **1-2**; 3,48g; 8,99mmol) trong ^tBuOH (36mL) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 75°C qua đêm, tại thời điểm này chất rắn dạng dầu màu vàng đã kết tủa từ dung dịch, và phân tích LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và được trung hòa bằng cách bổ sung ~50mL NH₄Cl bão hòa trong nước. Hỗn hợp được pha loãng bằng 50mL H₂O, sau đó được chiết bằng 2 x 100mL EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng ISCO CombiFlash (cột 120g; nạp khô; CH₂Cl₂:MeOH theo tỷ lệ 100:0 đến 90:10 trong 40 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (công thức **1-3**) dưới dạng chất rắn màu trắng mịn. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,69 (s, 1 H); 7,59 (d, J = 6,9 Hz, 1 H); 7,43 (t, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,20 (t, J = 1,9 Hz, 1 H); 7,13 (t, J = 2,0 Hz, 1 H); 6,48 (d, J = 6,9 Hz, 1 H).

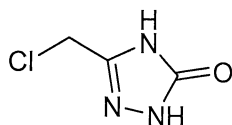
Bước 1(c): 3-clo-5-{[2-hydroxy-4-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy} benzonitril (công thức **1-4**)



Bổ sung CuCN (7,90g; 88mmol) vào huyền phù chứa 3-(3-bromo-5-chlorophenoxy)-4-(triflometyl)pyridin-2-ol (công thức **1-3**; 3,25g; 8,82mmol) trong NMP (29mL) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 175°C trong 5 giờ, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng một cách từ từ. Với sự thông gió bằng tủ thông gió tăng, 100mL AcOH băng được bổ sung, sau đó 100mL EtOAc và hỗn hợp

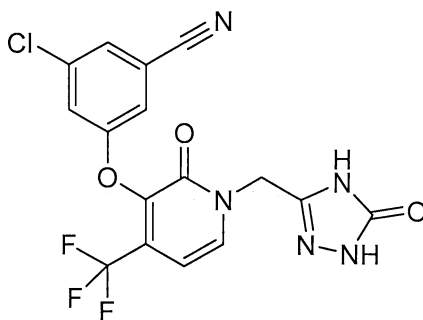
được lọc qua xelit (nước rửa EtOAc). Dịch lọc được rửa bằng 3 x 200mL H₂O:nước muối theo tỷ lệ 1:1, sau đó các dịch chiết hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng ISCO CombiFlash (cột 120g; nạp khô; CH₂Cl₂:MeOH theo tỷ lệ 100:0 đến 90:10 trong 40 phút), sau đó nghiền thành bột chất rắn thu được với Et₂O (để loại NMP dư đã rửa giải đồng thời với sản phẩm) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (công thức **1-4**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,71 (s, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,63-7,57 (m, 2 H); 7,54 (s, 1 H); 6,49 (d, J = 6,9 Hz, 1 H).

Bước 1(d): 5-(clometyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (công thức **1-5**)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế như được nêu trong tài liệu kỹ thuật: Cowden, C. J.; Wilson, R. D.; Bishop, B. C.; Cottrell, I. F.; Davies, A. J.; Dolling, U.-H. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 8661.

Bước 1(e): 3-clo-5-({2-oxo-1-[(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitril (công thức **1-6**)



Huyền phù chứa 3-clo-5-{{2-hydroxy-4-(triflometyl)pyridin-3-yl}oxy}-benzonitril (công thức **1-4**; 2,00g; 6,36mmol), 5-(clometyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (công thức **1-5**; 0,849g; 6,36mmol) và K₂CO₃ (0,878g; 6,36mmol) trong DMF (32mL) được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, tại thời điểm này, phân tích LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp được pha loãng bằng 200mL Me-THF và rửa bằng 150mL H₂O:nước muối: NH₄Cl bão hòa trong

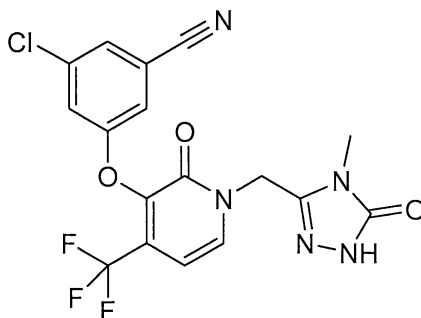
nước theo tỷ lệ 1:1:1, sau đó được rửa tiếp bằng 2 x 150mL H₂O:nước muối theo tỷ lệ 1:1. Các phân đoạn chứa nước được chiết tiếp với 150mL Me-THF, sau đó các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng ISCO CombiFlash (cột 80g; nạp khô; EtOAc:EtOH theo tỷ lệ 100:0 đến 90:10 trong 25 phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (công thức **1-6**) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,46 (s, 1 H); 11,39 (s, 1 H); 7,93 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 7,58 (s, 1 H); 7,51 (s, 1 H); 6,67 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 5,02 (s, 2 H).

Bước 1(f): 3-clo-5-({1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitril (công thức **1-1**)

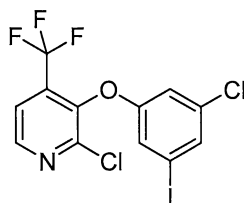
Dung dịch chứa 3-clo-5-({2-oxo-1-[(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitril (công thức **1-6**; 2,37g; 5,76mmol) và K₂CO₃ (0,796g; 5,76mmol) trong DMF (58mL) được làm lạnh xuống 0°C, sau đó bổ sung metyl iodua (0,360mL; 5,76mmol). Hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 90 phút, tại thời điểm này, phân tích LCMS cho thấy sự chuyển hóa >95%, và sản phẩm mong muốn có độ tinh khiết LCAP ~75%, với phần còn lại là nguyên liệu ban đầu chưa được phản ứng và sản phẩm *bis*-metyl hóa. Hỗn hợp được pha loãng bằng 200mL Me-THF, và rửa bằng 3 x 200mL H₂O:nước muối theo tỷ lệ 1:1. Các phân đoạn chứa nước được chiết tiếp với 200mL Me-THF, sau đó các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Chất rắn màu trắng thu được đầu tiên được nghiền thành bột với 100mL EtOAc, sau đó với 50mL THF, tạo ra (sau khi làm khô) hợp chất nêu ở đề mục này (công thức **1-1**) >95% LCAP. Có thể tinh chế đến >99% LCAP bằng cách sử dụng Prep LCMS (Max-RP, cột 100 x 30mm; CH₃CN 30-60% trong HCOOH trong nước 0,6% trong 8,3 phút; 25mL/phút). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,69 (s, 1 H); 7,88 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,62 (s, 1 H); 7,54 (s, 1 H); 6,67 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 3,11 (s, 3 H).

Ví dụ 1A

3-Clo-5-({1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitril (công thức **1-1**)

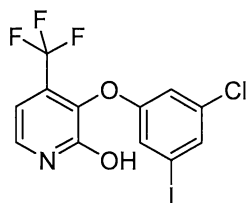


Bước 1A(a): 2-clo-3-(3-clo-5-iodophenoxy)-4-(triflometyl)pyridin (công thức **1A-2**)



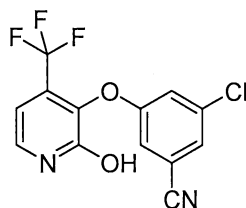
Hỗn hợp chứa 3-clo-1-iodophenol (208g; 816,0mmol), 2-clo-3-flo-4-(triflometyl)pyridin (155g; 777,0mmol) và K₂CO₃ (161g; 1165,0mmol) trong NMP (1,5 L) được giữ ở nhiệt độ 60°C trong 2,5 giờ, và sau đó được để ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Sau đó, hỗn hợp được tái gia nhiệt đến 60°C trong 3 giờ, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng 4 L EtOAc và rửa bằng 2 L nước + 1 L nước muối. Sau đó, các chất hữu cơ kết hợp được rửa 2 lần bằng 500mL nước muối một nửa sau đó bằng 500mL nước muối, được làm khô trên MgSO₄ và cô để thu được sản phẩm thô có công thức **1A-2**. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,63-7,62 (m, 1 H), 7,42-7,40 (m, 1 H), 7,22 (t, J = 2,1 Hz, 1 H).

Bước 1A(b): 2-clo-3-(3-clo-5-iodophenoxy)-4-(triflometyl)pyridin (công thức **1A-3**)



Bổ sung KOH (272g, 4850mmol) vào huyền phù chứa 3-(3-clo-5-iodophenoxy)-2-clo-4-(triflometyl)pyridin (công thức **1A-2**; 421g, 970mmol) trong t-BuOH (1 L) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 75°C trong 1 giờ, tại thời điểm này, phân tích HPLC cho thấy sự chuyển hóa >95%. t-BuOH được làm bay hơi và hỗn hợp được pha loãng bằng nước (7mL/g, 2,4L) và sau đó được làm lạnh xuống 0°C, sau đó HCl nồng độ 12N (~240mL) được bổ sung cho đến khi độ pH=5. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (20mL/g, 6,5L), chiết ngược bằng EtOAc 1 x 5mL/g (1,5L), rửa 1 lần bằng nước:nước muối theo tỷ lệ 1:1 (10mL/g, 3,2L), 1 lần bằng nước muối (10mL/g, 3,2L), làm khô trên MgSO₄, lọc và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tạo huyền phù trong MTBE (2,25 L, 7mL/g), sau đó bổ sung hexan (1 L, 3mL/g) vào huyền phù trong 10 phút, và hỗn hợp được hóa già 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm được lọc trên Buchner, rửa bằng MTBE/hexan theo tỷ lệ 1:2 (2mL/g = 640mL), sau đó là hexan (640mL), và làm khô trên thủy tinh frit để thu được có công thức **1A-3**. ¹H NMR (400 MHz, axeton-d₆): δ 11,52 (s, 1 H); 7,63 (d, J = 7,01 Hz, 1 H); 7,50-7,48 (m, 1 H); 7,34-7,32 (m, 1 H); 7,09-7,07 (m, 1 H); 6,48 (d, J = 7,01 Hz, 1 H).

Bước 1A(c): 3-clo-5-{[2-hydroxy-4-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}benzo nitril (công thức **1-4**)



Dung dịch chứa 3-(3-clo-5-iodophenoxy)-4-(triflometyl)pyridin-2-ol (công thức **1A-3**; 190g; 457mmol) trong DMF (914mL) được loại khí trong 20 phút bằng cách sục khí N₂, sau đó bổ sung CuCN (73,7g; 823mmol), và sau đó, hỗn hợp được loại khí 5 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 120°C trong 17 giờ, sau đó

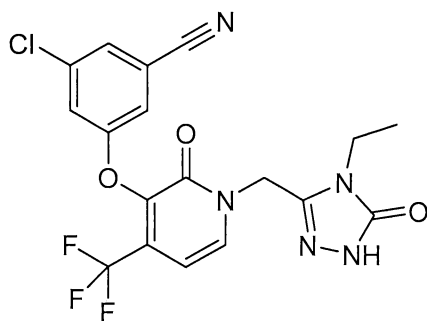
được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và phân tách thành 6 L MeTHF và 2 L đệm amoni (4:3:1 = NH_4Cl bão hòa/nước/ NH_4OH 30%). Lớp hữu cơ được rửa bằng 2 L chất đệm, 1 L chất đệm và 1 L nước muối, sau đó được làm khô trên MgSO_4 và cô. Sau đó, chất rắn thô được khuấy trong 2,2 L MeCN hồi lưu trong 45 phút, sau đó được làm nguội trong bể đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được hóa già trong 30 phút, sau đó lọc và rửa bằng MeCN lạnh (2 x 400mL). Chất rắn được làm khô trên thủy tinh frit trong môi trường khí N_2 trong 60 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này có công thức **1-4**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,71 (s, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,63-7,57 (m, 2 H); 7,54 (s, 1 H); 6,49 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H).

Bước 1A(d) và 1A(e)

Sau đó, hợp chất nêu ở đề mục này có công thức **1-1** được điều chế từ hợp chất có công thức **1-4** bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình được bộc lộ trong bước 1(d) và 1(e) được nêu ở trên trong ví dụ 1.

Ví dụ 2

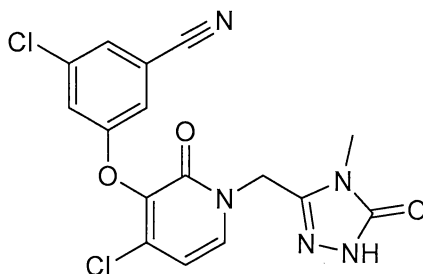
3-Clo-5-({1-[(4-etyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitril (công thức **2-1**)



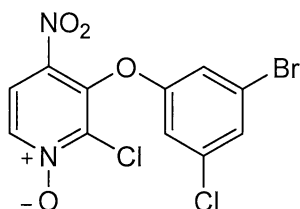
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp được bộc lộ trong phần ví dụ, trong đó iodometan được sử dụng trong bước 1(f) được thay thế bằng iodoetan. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,68 (s, 1 H); 7,92 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 7,60 (s, 1 H); 7,52 (s, 1 H); 6,69 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H); 5,20 (s, 2 H); 3,65-3,56 (m, 2 H); 1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).

Ví dụ 3

3-Clo-5-({4-clo-1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitril (công thức 3-1)

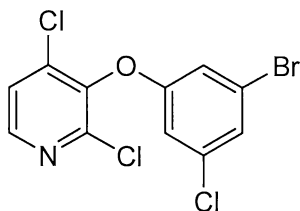


Bước 3(a): 3-(3-bromo-5-clophenoxy)-2-clo-4-nitropyridin 1-oxit (công thức 3-2)



Huyền phù chứa 3-bromo-5-clophenol (1,32g; 6,35mmol), 2-clo-3-flo-4-nitropyridon-*N*-oxit (1,11g; 5,78mmol) và K_2CO_3 (0,798g; 5,78mmol) trong THF:DMF theo tỷ lệ 3:1 (23mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. THF được loại bỏ trong chân không, và sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Cặn thu được được nghiền thành bột với Et_2O để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu có độ tinh khiết đủ để được sử dụng trực tiếp. 1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,57 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H); 8,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H); 7,43 (s, 1 H); 7,26 (s, 1 H); 7,16 (s, 1 H).

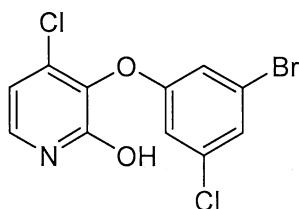
Bước 3(b): 3-(3-bromo-5-clophenoxy)-2,4-diclopyridin (công thức 3-3)



Huyền phù chứa 3-(3-bromo-5-clophenoxy)-2-clo-4-nitropyridin 1-oxit (công thức **3-2**; 1,41g; 3,71mmol) trong AcOH (37mL) được gia nhiệt đến 60°C, và sau đó bổ sung axetyl clorua (2,64mL; 37,1mmol). Sau 60 phút ở nhiệt độ 60°C, hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và AcOH được loại bỏ trong chân không. Cặn được pha loãng bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Dầu màu da cam thu được được pha loãng bằng CHCl₃ (37mL), làm lạnh xuống 0°C, sau đó bổ sung PCl₃ (4,87mL; 55,7mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C qua đêm, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và làm dừng bằng cách bổ sung cẩn thận NaHCO₃ bão hòa trong nước cho đến khi lớp nước có tính kiềm. Hỗn hợp được chiết ba lần bằng CH₂Cl₂, sau đó các dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng có độ tinh khiết đủ để được sử dụng trực tiếp.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,32 (d, J = 5,3 Hz, 1 H); 7,68 (d, J = 5,3 Hz, 1 H); 7,38 (s, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 6,95-6,90 (m, 1 H).

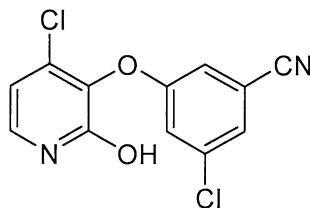
Bước 3(c): 3-(3-bromo-5-clophenoxy)-4-clopyridin-2-ol có công thức **3-4**



Bổ sung KOH (39mg; 0,69mmol) vào dung dịch chứa 3-(3-bromo-5-clophenoxy)-2,4-diclopyridin (công thức **3-3**; 81mg; 0,23mmol) trong t-BuOH (1,0mL) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 75°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng ISCO CombiFlash (cột 4g; nạp khô; hexan:EtOAc theo tỷ lệ 100:0 đến 20:80) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

12,86 (s, 1 H); 7,27-7,23 (m, 2 H); 7,02 (s, 1 H); 6,91 (s, 1 H); 6,45 (d, J = 7,1 Hz, 1 H).

Bước 3(d): 3-clo-5-[(4-clo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]benzonitril (công thức **3-5**)



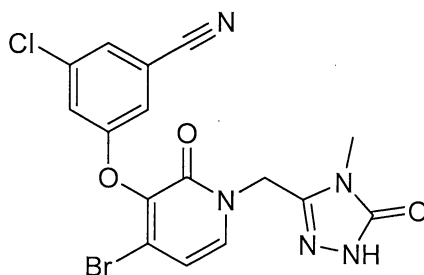
Dung dịch chứa 3-(3-bromo-5-clophenoxy)-4-clopyridin-2-ol (công thức **3-4**; 205mg; 0,612mmol) trong DMF được loại khí bằng N₂ trong 5 phút, sau đó Zn(CN)₂ (71,9mg; 0,612mmol) và Pd(PPh₃)₄ (106mg; 0,092mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và nước, dẫn đến sự kết tủa của hợp chất mong muốn, kết tủa này được thu gom bằng cách lọc. Rửa tiếp bằng nước, EtOAc, CH₂Cl₂ và MeOH tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,52 (s, 1 H); 7,43 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 7,29 (s, 1 H); 7,27 (s, 1 H); 6,58 (d, J = 7,1 Hz, 1 H).

Bước 3(e) và (f): 3-clo-5-({4-clo-1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitril (công thức **3-1**)

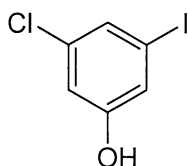
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các cải biến của bước 1(e) và (f), thay thế 3-clo-5-{[2-hydroxy-4-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}benzonitril (công thức **1-4**) trong bước 1(e) bằng 3-clo-5-[(4-clo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]benzonitril (công thức **3-5**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,66 (s, 1 H); 7,72 (t, J = 3,5 Hz, 2 H); 7,53 (s, 1 H); 7,44 (s, 1 H); 6,62 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 5,10 (s, 2 H); 3,11 (s, 3 H).

Ví dụ 4

3-({4-Bromo-1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)-5-clobenzonitril (công thức **4-1**)

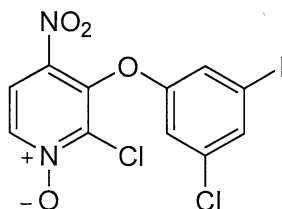


Bước 4(a): 3-clo-5-iodo-phenol (công thức 4-2)



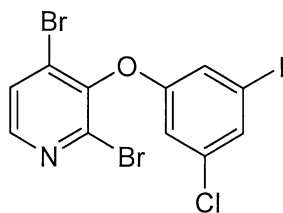
Dung dịch chứa 1-clo-3-iodobenzen (5,00g; 21,0mmol) trong hexan (70mL) được sục N_2 trong 5 phút. Bổ sung bis-(pinacolato)boran (6,39g; 25,2mmol), di- μ -methoxo-bis-(1,5-xyclooctadien)diiridi(I) (0,208g; 0,315mmol) và 4,4-di-*tert*-butyl-2,2-dipyridyl (0,169g; 0,629mmol) và phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hexan được loại bỏ trong chân không, sau đó cặn được tái pha loãng bằng axeton (70mL) và Oxone® (tức là, kali peroxymonosulfat) (12,9g; 21,0mmol) trong nước (70mL) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 10 phút, phản ứng được làm ngừng bằng bổ sung Na_2SO_3 trong nước 5%, và sản phẩm được chiết ba lần bằng Et_2O . Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng ISCO CombiFlash (hexan: $EtOAc$ theo tỷ lệ 100:0 đến 70:30) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,29 (s, 1 H); 7,13 (s, 1 H); 6,89-6,80 (m, 1 H); 5,91 (s, 1 H).

Bước 4(b): 2-clo-3-(3-clo-5-iodophenoxy)-4-nitropyridin 1-oxit (công thức 4-3)



Huyền phù chứa 3-clo-5-iodo-phenol (công thức **4-2**; 5,00g; 19,7mmol), 2-clo-3-flo-4-nitropyridon-*N*-oxit (3,67; 19,1mmol) và K_2CO_3 (2,72g; 19,7mmol) trong THF (79mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không, sau đó được pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và chiết bằng CH_2Cl_2 . Các dịch chiết hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Cặn thu được được nghiền thành bột với Et_2O để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng có độ tinh khiết đủ để được sử dụng trực tiếp. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,40 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H); 8,04 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H); 7,54 (s, 1 H); 7,12 (s, 1 H); 6,88 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H).

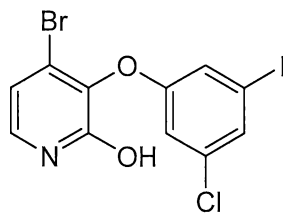
Bước 4(c): 2,4-dibromo-3-(3-clo-5-iodophenoxy)pyridin có công thức (**4-4**)



Huyền phù chứa 2-clo-3-(3-clo-5-iodophenoxy)-4-nitropyridin 1-oxit (công thức **4-3**; 3,00g; 7,03mmol) trong $AcOH$ (23mL) được gia nhiệt đến $80^\circ C$, sau đó bổ sung axetyl bromua (5,19mL; 70,3mmol). Sau 4 giờ ở nhiệt độ $60^\circ C$, hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và $AcOH$ được loại bỏ trong chân không. Cặn được pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và được chiết ba lần bằng CH_2Cl_2 . Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Cặn thu được được pha loãng bằng $CHCl_3$ (23mL) sau đó, PBr_3 (9,94mL; 105mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt đến $80^\circ C$ qua đêm, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rót lên trên nước đá và trung hòa bằng cách bổ sung từ từ $NaOH$ (trong nước) nồng độ 1M. Hỗn hợp được chiết ba lần bằng CH_2Cl_2 , để lại lớp hữu cơ vẫn đục. Dung môi được loại bỏ trong chân không (không làm khô), và chất rắn thu được được nghiền thành bột với CH_2Cl_2 . Phần dịch lọc được cô trong chân không, sau đó tinh chế bằng ISCO CombiFlash (hexan:EtOAc theo tỷ lệ 100:0 đến 80:20) tạo ra chất rắn bổ sung, mà được kết hợp với nguyên liệu đã được nghiền thành bột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. 1H

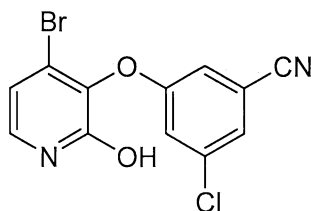
NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (d, J = 5,3 Hz, 1 H); 7,74 (d, J = 5,3 Hz, 1 H); 7,50 (s, 1 H); 7,09 (s, 1 H); 6,81 (t, J = 2,0 Hz, 1 H).

Bước 4(d): 4-bromo-3-(3-clo-5-iodophenoxy)pyridin-2-ol (công thức 4-5)



Bổ sung KOH (0,946g; 16,9mmol) vào dung dịch chứa dibromua (2,75g; 5,62mmol) trong t-BuOH (23mL), và hỗn hợp được gia nhiệt đến 75°C qua đêm, tạo ra hỗn hợp theo tỷ lệ 4:1 của sản phẩm mong muốn và chất đồng phân 2-bromo-4-hydroxy của nó. Hỗn hợp được pha loãng bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước, và chiết ba lần bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền thành bột với MeOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,48 (t, J = 1,5 Hz, 1 H); 7,33 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 7,20 (t, J = 1,7 Hz, 1 H); 6,94 (t, J = 2,0 Hz, 1 H); 6,70 (d, J = 7,1 Hz, 1 H).

Bước 4(e): 3-[(4-bromo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-clobenzonitril (công thức 4-6)



Dung dịch chứa 4-bromo-3-(3-clo-5-iodophenoxy)pyridin-2-ol (công thức 4-5; 1,72g; 4,03mmol) trong DMF được sục N₂ trong 5 phút. Kẽm (II) xyanua (0,284g; 2,42mmol) và Pd(PPh₃)₄ (0,466g; 0,403mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 40°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước và được chiết ba lần bằng CH₂Cl₂. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Nghiền thành bột chất rắn thu được với nước, sau đó là MeOH, sau đó

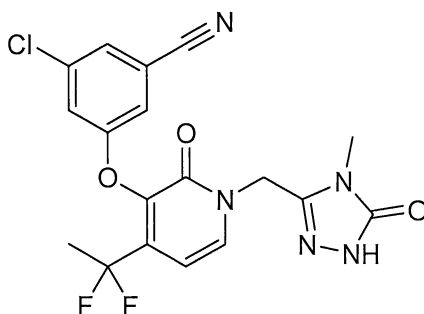
là Et₂O tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,33 (s, 1 H); 7,73 (s, 1 H); 7,51 (s, 1 H); 7,44 (s, 1 H); 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1 H); 6,56 (d, J = 7,0 Hz, 1 H).

Bước 4(f) và (g): 3-({4-bromo-1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)-5-clobenzonitril (công thức 4-1)

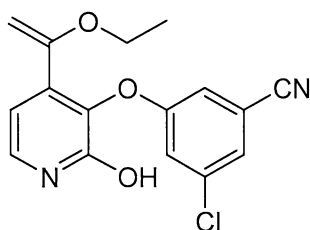
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các cải biến của bước 1(e) và (f), thay thế 3-clo-5-{[2-hydroxy-4-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}benzonitril (công thức 1-4) trong bước 1(e) bằng 3-[(4-bromo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-clobenzonitril (công thức 4-6). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,66 (s, 1H); 7,74 (s, 1 H); 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,53 (s, 1 H); 7,43 (s, 1 H); 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1 H); 5,10 (s, 2 H); 3,11 (s, 3 H).

Ví dụ 5

3-Clo-5-({4-(1,1-difloetyl)-1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitril (công thức 5-1)



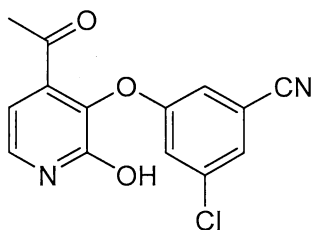
Bước 5(a): 3-clo-5-{[4-(1-etoxyetenyl)-2-hydroxypyridin-3-yl]oxy}benzonitril (công thức 5-2)



Dung dịch chứa 3-[(4-bromo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-clobenzonitril (công thức 4-6; 300mg; 0,922mmol) và tributyl(1-etoxyvinyl)thiêc (832mg;

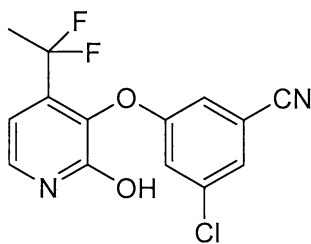
2,30mmol) trong DMF (4mL) được loại khí với N₂ trong 5 phút. Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (53mg; 0,046mmol), và hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung KF trong nước (2,3M, 5mL), và chất kết tủa thu được được lấy ra bằng cách lọc và rửa bằng EtOAc. Sau khi phân tách pha, pha nước được chiết tiếp với EtOAc, sau đó, các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng ISCO CombiFlash (hexan:EtOAc theo tỷ lệ 100:0 đến 0:100) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này có lẫn triphenylphosphin oxit dư, được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,45 (s, 1 H); 7,40 (d, J = 6,9 Hz, 1 H); 7,19 (s, 1 H); 7,17 (s, 1 H); 6,58 (d, J = 5,8 Hz, 1 H); 4,66 (d, J = 2,9 Hz, 1 H); 4,52 (d, J = 2,9 Hz, 1 H); 3,78 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 2 H); 1,17-1,09 (m, 3 H).

Bước 5(b): 3-[(4-axetyl-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-clobenzonitril (công thức **5-3**)



Bổ sung 1,0mL HCl nồng độ trong nước 10% vào dung dịch chứa 3-clo-5-{[4-(1-etoxyetenyl)-2-hydroxypyridin-3-yl]oxy}benzonitril (công thức **5-2**; 157mg; chứa O=PPh₃) trong axeton (2,5mL), và hỗn hợp được khuấy trong 2 ngày. Axeton được loại bỏ trong chân không, sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết ba lần bằng CH₂Cl₂. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Nghiền thành bột với Et₂O tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7,53 (s, 1 H); 7,45 (d, J = 6,9 Hz, 1 H); 7,34 (s, 1 H); 7,31 (s, 1 H); 6,58 (d, J = 6,9 Hz, 1 H); 2,51 (s, 3 H).

Bước 5(c): 3-clo-5-{[4-(1,1-difloetyl)-2-hydroxypyridin-3-yl]oxy}benzonitril (công thức **5-4**)



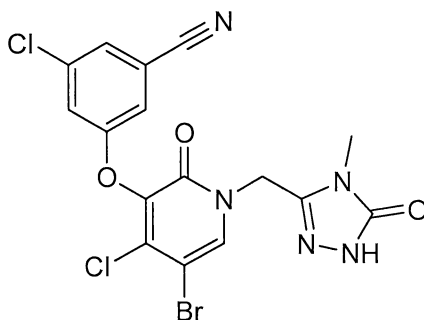
Bổ sung DAST (233 μ L; 1,77mmol) vào dung dịch chứa 3-[(4-axetyl-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-clobenzonitril (công thức **5-3**; 102mg; 0,353mmol) trong CH_2Cl_2 (1,4mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm các đương lượng của DAST tại thời điểm 4 giờ, 24 giờ và 32 giờ, và tiếp tục khuấy trong 48 giờ, tại thời điểm này, phân tích LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Phản ứng được làm ngừng bằng cách bổ sung cẩn thận NaHCO_3 bão hòa trong nước, và sau đó sản phẩm được chiết ba lần bằng CH_2Cl_2 . Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5(d) và (e): 3-clo-5-({4-(1,1-difloetyl)-1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy) benzonitril (công thức **5-1**)

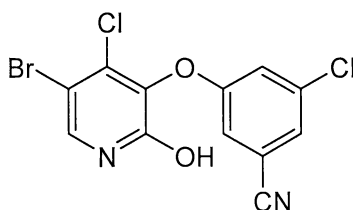
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các cải biến của bước 1(e) và (f), thay thế 3-clo-5-{[2-hydroxy-4-(trifloetyl)pyridin-3-yl]oxy}benzonitril (công thức **1-4**) trong bước 1(e) bằng 3-clo-5-{[4-(1,1-difloetyl)-2-hydroxypyridin-3-yl]oxy}benzonitril (công thức **5-4**). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,68 (s, 1 H); 7,80 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H); 7,72 (t, $J = 1,5$ Hz, 1 H); 7,51 (dd, $J = 2,4, 1,3$ Hz, 1 H); 7,41 (t, $J = 2,1$ Hz, 1 H); 6,51 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H); 5,15 (s, 2 H); 3,12 (s, 3 H); 1,95 (t, $J = 19,4$ Hz, 3 H).

Ví dụ 6

3-({5-Bromo-4-clo-1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)-5-clobenzonitril (công thức **6-1**)



Bước 6(a): 3-[(5-bromo-4-clo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-clobenzonitril
có công thức **6-2**



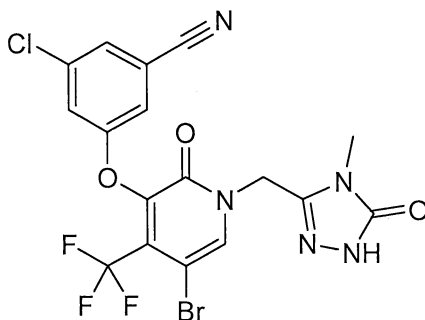
Bổ sung NBS (1,5g, 8,43mmol) vào huyền phù chứa 3-[(4-bromo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-clobenzonitril (công thức **4-6**; 1,5g, 5,34mmol) trong axetonitril (30mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2-3 giờ, cho đến khi phân tích LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Nước (20mL) được bổ sung, và chất rắn được thu gom, rửa lần lượt bằng nước, MeOH và Et₂O để thu được bromua dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt có độ tinh khiết đủ để được sử dụng trực tiếp. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,67 (s, 1 H); 7,92 (s, 1 H); 7,74 (s, 1 H); 7,61 (s, 1 H); 7,57 (s, 1 H).

Bước 6(b) và (c): 3-({5-bromo-4-clo-1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-1,2-dihdropyridin-3-yl}oxy)-5-clobenzonitril (công thức **6-1**)

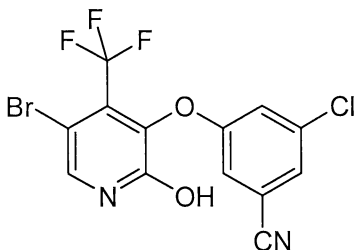
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các cải biến của bước 1(e) và (f), thay thế 3-clo-5-{[2-hydroxy-4-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}benzonitril có công thức **1-4** trong bước 1(e) bằng 3-[(5-bromo-4-clo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-clobenzonitril (công thức **6-2**). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,70 (s, 1 H); 8,26 (s, 1 H); 7,76 (s, 1 H); 7,64 (s, 1 H); 7,57 (t, J = 2,0 Hz, 1 H); 5,12 (s, 2 H); 3,13 (s, 3 H).

Ví dụ 7

3-({5-Bromo-1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)-5-clobenzonitril (công thức 7-1)



Bước 7(a): 3-{[5-bromo-2-hydroxy-4-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-5-clobenzonitril (công thức 7-2)



Bổ sung NBS (0,800g, 4,49mmol) vào huyền phù chứa 3-[(4-bromo-2-hydroxypyridin-3-yl)oxy]-5-clobenzonitril (công thức 4-6; 1,30g, 4,13mmol) trong axetonitril (30mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2-3 giờ, cho đến khi phân tích LCMS cho thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Nước (20mL) được bổ sung, và chất rắn được thu gom, rửa lần lượt bằng nước, MeOH và Et₂O để thu được bromua dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt có độ tinh khiết đủ để được sử dụng trực tiếp. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 12,94 (s, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 7,74 (s, 1 H); 7,67 (s, 1 H); 7,63 (s, 1 H).

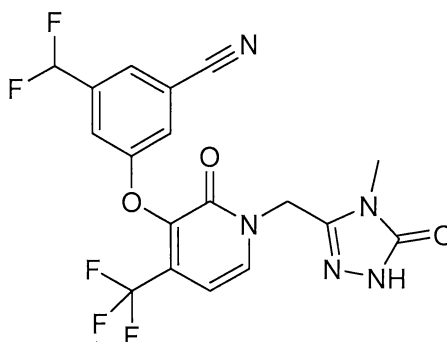
Bước 7(b) và (c): 3-({5-bromo-1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)-5-clobenzonitril (công thức 7-1)

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng các cải biến của bước 1(e) và (f), thay thế 3-clo-5-{[2-hydroxy-4-(triflometyl)pyridin-3-

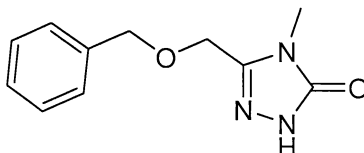
yl]oxy}benzonitril (công thức **1-4**) trong bước 1(e) bằng 3-{[5-bromo-2-hydroxy-4-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-5-clobenzonitril (công thức **7-2**). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,73 (s, 1 H); 8,25 (s, 1 H); 7,76 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H); 7,71-7,69 (m, 1 H); 7,66-7,64 (m, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 3,11 (s, 3 H).

Ví dụ 8

3-(Diflometyl)-5-({1-[4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitril (công thức **8-1**)



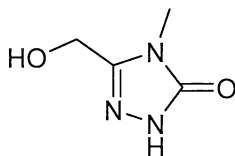
Bước 8(a): 5-[(benzyloxy)metyl]-4-metyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (công thức **8-2**)



Bổ sung benzyloxyaxetyl clorua (5,45mL; 35,1mmol) vào dung dịch chứa N-metylhydrazincarboxamit (3,13g; 35,1mmol; *Can. J. Chem.* 1951, 29, 478) trong THF. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C , sau đó bổ sung NaOH (trong nước) nồng độ 5M (7,38mL; 36,9mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Sau khi cô trong chân không, 2-[(benzyloxy)axetyl]-N-metylhydrazin-carboxamit chưa được tinh chế được hòa tan trong NaOH (trong nước) nồng độ 2M (60mL), và hỗn hợp được gia nhiệt đến 95°C qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được trung hòa bằng cách bổ sung từng giọt HCl nồng độ 6M trong nước. Sau khi pha loãng với nước, lớp nước được chiết hai lần với EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng ISCO

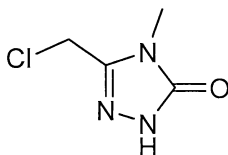
CombiFlash (hexan:EtOAc theo tỷ lệ 80:20 đến 0:100) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 10,03 (s, 1 H); 7,43-7,34 (m, 5 H); 4,57 (s, 2 H); 4,47 (s, 2 H); 3,35 (s, 3 H).

Bước 8(b): 5-(hydroxymetyl)-4-metyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (công thức **8-3**)



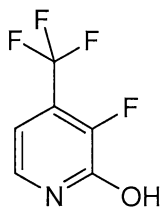
Bổ sung $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% trọng lượng; 2,02g; 2,87mmol) vào huyền phù chứa 5-[(benzyloxy)metyl]-4-metyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (công thức **8-2**; 4,20g; 19,2mmol) trong EtOH (84mL) và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc qua Solka Floc, và cô trong chân không tạo ra 2,33 g (18,1mmol; 94%) hợp chất nêu ở đề mục này có độ tinh khiết đủ để được sử dụng trực tiếp. ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 11,53 (s, 1 H); 5,51 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H); 4,33 (d, $J = 5,8$ Hz, 2 H); 3,17 (s, 3 H).

Bước 8(c): 5-(clometyl)-4-metyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (công thức **8-4**)



Bổ sung thionyl clorua (1,52mL; 20,7mmol) vào huyền phù chứa 5-(hydroxymetyl)-4-metyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (công thức **8-3**; 2,33g; 18,0mmol) trong CH_3CN (47mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Sau khi cô trong chân không, cặn thu được được nghiền thành bột với hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 11,87 (s, 1 H); 4,75 (s, 2 H); 3,21 (s, 3 H).

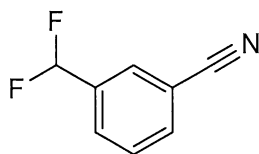
Bước 8(d): 3-flo-4-(triflometyl)pyridin-2-ol (công thức **8-5**)



Dung dịch chứa 3-fluoro-4-(trifluoromethyl)pyridin (5,00g; 30,3mmol) trong CH_2Cl_2 (10mL) được làm lạnh xuống 0°C , sau đó metyltrioxoreni(VII) (0,062g; 0,249mmol) và hydro peroxit (30%; 6,2mL; 61mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ, phản ứng được làm ngừng bằng cách bổ sung MnO_2 (5 mg) và khuấy tiếp trong 30 phút. Sau khi pha loãng với CH_2Cl_2 bổ sung, hỗn hợp được lọc qua Solka Floc, được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không để tạo ra 3-fluoro-4-(trifluoromethyl)pyridin 1-oxit có độ tinh khiết đủ để được sử dụng trực tiếp. *N*-oxit (3,70g; 20,4mmol) được hòa tan trong anhydrit trifloaxetic (21,6mL; 153mmol) trong bình hydro hóa và được gia nhiệt đến 85°C trong 15 giờ. Sau khi làm lạnh xuống 0°C , nước được bổ sung, sau đó là K_2CO_3 rắn cho đến khi pH=9. Phân đoạn chứa nước được chiết bằng EtOAc và Me-THF, và các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng ISCO CombiFlash (hexan:EtOAc theo tỷ lệ 70:30 đến 0:100) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng.

^1H NMR (400 MHz, Axeton): δ 11,48 (s, 1 H); 7,55 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H); 6,39 (t, $J = 6,2$ Hz, 1 H).

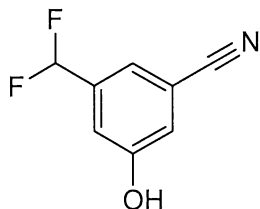
Bước 8(e): 3-(difluoromethyl)benzonitril (công thức 8-6)



Bổ sung DAST (1,01mL; 7,63mmol) vào dung dịch chứa 3-xyanobenzaldehyt (1,00g; 7,63mmol) trong CH_2Cl_2 (38mL) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được làm dừng bằng HCl nồng độ 1N trong nước và được chiết hai lần với CH_2Cl_2 . Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô và cô trong chân không. Tinh chế bằng ISCO CombiFlash tạo ra hợp

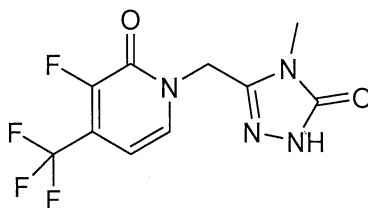
chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8,09 (s, 1 H); 8,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 7,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H); 7,80-7,71 (m, 1 H); 7,12 (t, $J = 55,4$ Hz, 1 H).

Bước 8(e): 3-(diflometyl)-5-hydroxybenzonitril (công thức 8-7)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách sử dụng cải biến của bước 4(a), thay thế 1-clo-3-iodobenzen bằng 3-(diflometyl)benzonitril (công thức 8-6), và dung môi hexan bằng MTBE. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10,69 (s, 1 H); 7,46 (s, 1 H); 7,32 (s, 1 H); 7,26 (s, 1 H); 7,02 (t, $J = 55,4$ Hz, 1 H).

Bước 8(f): 3-flo-1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-4-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on (công thức 8-8)



Bổ sung K_2CO_3 (51mg; 0,373mmol) vào dung dịch chứa 3-flo-4-(triflometyl)pyridin-2-ol (công thức 8-5; 50mg; 0,34mmol) trong dioxan 1,7mL) và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Sau đó, 5-(clometyl)-4-metyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (công thức 8-4; 68mg; 0,373mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, và được chiết bằng CH_2Cl_2 . Các dịch chiết hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng ISCO CombiFlash tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,14 (s, 1 H); 8,11 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H); 7,18 (t, $J = 4,7$ Hz, 1 H); 5,40 (s, 2 H); 3,41 (s, 3 H).

Bước 8(g): 3-(diflometyl)-5-({1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)-benzonitril (công thức 8-1)

Hỗn hợp của 3-flu-1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-4-(triflometyl)pyridin-2(1H)-on (công thức 8-8; 30mg; 0,103mmol), 3-(diflometyl)-5-hydroxybenzonitril (công thức 8-7; 34,7mg; 0,205mmol) và K₂CO₃ (28,4mg; 0,205mmol) được gia nhiệt đến 75°C, và được khuấy qua đêm. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng CH₂Cl₂. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄) và cô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC định hướng khối lượng tạo ra 2,1 mg (0,0048mmol; 4,6%) hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11,70 (s, 1 H); 7,90 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 7,57 (s, 1 H); 7,05 (t, J = 55,2 Hz, 1 H); 6,69 (d, J = 7,3 Hz, 1 H); 5,17 (s, 2 H); 3,10 (s, 3 H).

Ví dụ 9

Thử nghiệm ECL về sự ức chế enzym phiên mã ngược HIV:

Thử nghiệm để xác định sự ức chế *in vitro* enzym phiên mã ngược HIV bởi hợp chất theo sáng chế được tiến hành như sau: enzym HIV-1 RT (0,1nM) được kết hợp với chất ức chế hoặc DMSO (10%) trong chất đệm thử nghiệm (50mM Tris-HCl, pH=7,8, 1mM dithiothreitol, 6mM MgCl₂, 80mM KCl, 0,025% CHAPS, 0,1mM EGTA), và hỗn hợp được ủ sơ bộ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong các đĩa vi chuẩn độ (Corning Costar #3365). 50μL hỗn hợp phản ứng được khơi mào bằng hỗn hợp của cơ chất đoạn mỗi-khuôn (nồng độ cuối cùng 5nM) và dNTP (0,6μM dNTP, 20nM Ruteni-dUTP). Cơ chất axit nucleic heterodime được tạo ra bằng cách ủ đoạn mỗi ADN được biotin hóa-pD500 (thu được từ Integrated DNA Technologies) với t500, khuôn ARN gồm 500 nucleotit được tạo ra bởi sự phiên mã *in vitro* (xem Shaw-Reid et al., *J. Biol. Chem.*, 278: 2777-2780). Sau 90 phút ủ ở nhiệt độ 37°C, phản ứng được làm dừng bởi 60μL đệm dừng chứa 0,05 M EDTA, 0,7% BSA, 0,07% Tween-20 và 0,017% natri azit trong PBS. Sau khi ủ 10 phút, 50μL phản ứng đã được làm dừng được chuyển vào đĩa chuẩn MesoScale

Discovery (MSD) Avidin, đã được phong bế trước đây trong 1 giờ với chất phong bế A 5% (từ MSD). Sau đó, đĩa này được để ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó đĩa được rửa 3 lần bằng 200 μ L PBS cho mỗi lỗ. 150 μ L của 1x chất đệm đọc T (MSD) được bổ sung và đĩa được đọc trên Sector Imager 6000 (MSD). Các hợp chất đại diện theo sáng chế thể hiện tác dụng ức chế enzym phiên mã ngược trong thử nghiệm này. Ví dụ, hợp chất nêu ở đề mục này được nêu trên đây trong các ví dụ 1-8 được kiểm tra trong thử nghiệm và được thấy là có giá trị ức chế tính theo % ở 100nM như được nêu trong bảng B dưới đây.

Bảng B

Ví dụ số	Thử nghiệm ECL (WT) phần trăm ức chế ở 100nM
1-1	85
2-1	75
3-1	75
4-1	90
5-1	75
6-1	90
7-1	77
8-1	75

WT = kiểu đại

Ví dụ 10

Thử nghiệm về sự ức chế sự sao chép của HIV:

Thử nghiệm về sự ức chế lây nhiễm HIV-1 cấp của các tế bào lympho T (theo cách khác được gọi trong bản mô tả này là "thử nghiệm lan rộng") được tiến hành theo Vacca, J.P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91: 4096. Các hợp chất đại diện theo sáng chế thể hiện tác dụng ức chế sự sao chép của HIV trong thử nghiệm sử dụng HIV-1 kiểu đại. Ví dụ, hợp chất được nêu trong các ví dụ từ 1 đến 8 được thấy là có giá trị CIC₉₅ như được nêu trong bảng C. Các hợp chất này cũng được thử nghiệm bằng cách sử dụng biến thể của thử nghiệm này sử dụng các chủng HIV chứa các thể đột biến K103N và Y181C, và được thấy là thay đổi ít hơn 20 lần so với kiểu đại trong tất cả các trường hợp.

Bảng C

Ví dụ số	Sự lan rộng (WT) CIC95 (nM) (50% NHS)	Sự lan rộng (WT) CIC95 (nM) (10% FBS)
1-1	19	--
2-1	26	--
3-1	15	--
4-1	12	--
5-1	10	--
6-1	--	5,1
7-1	23	--
8-1	--	7,3

WT = kiểu dại

Ví dụ 11

Tính độc tế bào:

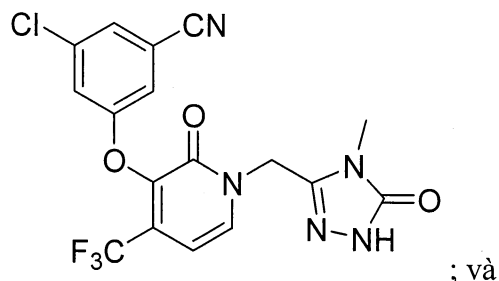
Tính độc tế bào được xác định bằng cách kiểm tra bằng kính hiển vi các tế bào trong mỗi lỗ trong thử nghiệm lan rộng, trong đó chuyên gia phân tích quan sát sự thay đổi bất kỳ trong số các thay đổi hình thái sau của mỗi giống cấy so với giống cấy đối chứng: sự mất cân bằng độ pH, sự bất thường của tế bào, sự kìm hãm tế bào, sự gây bệnh tế bào hoặc sự kết tinh (tức là, hợp chất không tan hoặc tạo thành các tinh thể trong lỗ). Các hợp chất đại diện theo sáng chế cho thấy không có tính độc tế bào cả đối với liều cao nhất được nghiên cứu trong các thử nghiệm này ở các nồng độ lớn hơn hoặc bằng giá trị CIC95 của chúng trong thử nghiệm lan rộng. Ví dụ, hợp chất nêu ở đề mục này của các ví dụ từ 1 đến 8 cho thấy không có tính độc tế bào cả đối với nồng độ bằng 125nM.

Mặc dù phần mô tả trên đây đưa ra các nguyên lý của sáng chế này, nhưng các ví dụ được đưa ra nhằm mục đích minh họa, thực hiện tiến của sáng chế bao gồm tất cả các thay đổi, thích ứng và/hoặc cải biến thông thường nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây. Tất cả các tài liệu công bố, patent và đơn yêu cầu cấp patent được trích dẫn trong bản mô tả này đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa:

a) hợp chất 3-clo-5-({1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitril

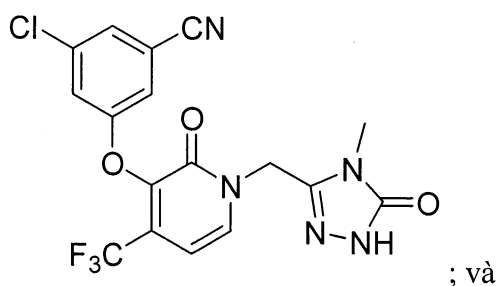


b) chất kháng virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó chất kháng virus HIV này được chọn từ nhóm bao gồm abacavir sulfat, lamivudin, zidovudin, amprenavir, atazanavir sulfat, azidothymidin, darunavir, zalcitabin, didanosin, delavirdin mesylat, efavirenz, emtricitabin, tenofovir disoproxil fumarat, emvirin, enfuvirtit, etravirin, fosamprenavir canxi, indinavir sulfat, lopinavir, ritonavir, maraviroc, nelfinavir mesylat, nevirapin, raltegravir, saquinavir mesylat, stavudin, tipranavir và vicriviroc.

3. Dược phẩm chứa:

a) muối được dùng của hợp chất 3-clo-5-({1-[(4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2-oxo-4-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl}oxy)benzonitril



b) chất kháng virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

4. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó chất kháng virus HIV này được chọn từ nhóm bao gồm abacavir sulfat, lamivudin, zidovudin, amprenavir, atazanavir sulfat, azidothymidin, darunavir, zalcitabin, didanosin, delavirdin mesylat, efavirenz, emtricitabin, tenofovir disoproxil fumarat, emvirin, enfuvirtit, etravirin, fosamprenavir canxi, indinavir sulfat,

lopinavir, ritonavir, maraviroc, nelfinavir mesylat, nevirapin, raltegravir, saquinavir mesylat, stavudin, tipranavir và vicriviroc.