



(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)



1-0048309

(51)^{2020.01} C07D 471/04; A61P 31/16; C07D
498/14; C07D 471/14; A61K 31/55

(13) B

(21) 1-2020-04716

(22) 16/01/2019

(86) PCT/CN2019/071902 16/01/2019

(87) WO2019/141179 25/07/2019

(30) 201810044308.4 17/01/2018 CN; 201811517425.4 12/12/2018 CN

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/11/2020 392A

(73) JIANGXI CAISHI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD. (CN)

Room 201, Building 2, No. 196 Qingfeng Avenue, Zhanggong District, Ganzhou
City, Jiangxi, 341000, China

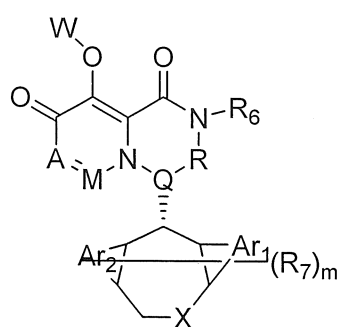
(72) CHEN, LI (CN); SHAO, QING (CN); XUE, XIAOJIAN (CN); LI, XIAOWEN (CN).

(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) CHẤT DẪN XUẤT CỦA PYRIDON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT DẪN
XUẤT CỦA PYRIDON

(21) 1-2020-04716

(57) Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa dược và cụ thể đề xuất chất dẫn xuất của pyridon mới có Công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, muối dược dụng, solvat hoặc tinh thể của nó, và dùng trong bào chế thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh như nhiễm virus cúm chủng A và/hoặc chủng B, đặc biệt sử dụng làm chất ức chế endonucleaza phụ thuộc đầu mút (cap-dependent endonuclease) cấu trúc siêu phân tử PA để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh như nhiễm virus cúm chủng A và/hoặc chủng B. Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính rõ rệt trong việc ức chế neuraminidaza (endonucleaza) của virus cúm và ADN của virus cúm, có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với chất ức chế neuraminidaza, thuốc nucleosit, chất ức chế PB2, chất ức chế PB1, chất ức chế M2 hoặc thuốc chống cúm khác, rút ngắn đáng kể thời gian lây nhiễm cúm và giảm tỷ lệ tử vong, và có triển vọng ứng dụng lâm sàng vượt trội.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực hóa dược và cụ thể đề cập đến chất dẫn xuất của pyridon mới hoặc chất đồng phân lập thể, muối dược dụng, solvat hoặc tinh thể của nó, dược phẩm chứa chất dẫn xuất của pyridon nêu trên hoặc chất đồng phân lập thể, muối dược dụng, solvat hoặc tinh thể của nó, và sử dụng chúng làm thuốc kháng virus, đặc biệt là sử dụng chúng trong việc bào chế thuốc làm chất ức chế endonucleaza phụ thuộc đầu mút (cap-dependent endonuclease) để phòng ngừa và/hoặc điều trị nhiễm cúm, cụ thể là sử dụng trong việc bào chế thuốc để phòng ngừa và/hoặc điều trị nhiễm virus cúm chủng A và/hoặc nhiễm virus cúm chủng B.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cúm là bệnh nhiễm trùng đường hô hấp cấp tính do virus cúm gây ra. Hàng năm, bệnh cúm có thể khiến hàng nghìn người tử vong, và các đợt bùng phát cúm quy mô lớn có thể gây ra hàng triệu ca tử vong trên thế giới. Mặc dù vaccin cúm và thuốc kháng virus như thuốc amantadin (amantadin) có thể được sử dụng để phòng ngừa và điều trị cúm, tác dụng phòng ngừa và hiệu quả của loại thuốc này rất hạn chế, và cần phát triển vaccin phổ rộng hơn và thuốc chống cúm hiệu quả hơn.

Các chất ức chế neuraminidaza (neuraminidase) như Oseltamivir và Zanamivir có thể ngăn chặn sự phát triển và giải phóng của virus, nhưng hiệu quả lâm sàng của chất ức chế neuraminidaza (neuraminidase) ở bệnh nhân nặng vẫn còn bị nghi ngờ và hiện tượng kháng thuốc trên diện rộng cũng là một vấn đề của các chất ức chế neuraminidaza (neuraminidase) mà cần được xem xét. Do lo ngại về một đại dịch cúm mới ở mức gây chết người ở mức cao, cần có cơ chế mới của thuốc chống cúm ở phòng khám.

Việc phiên mã 8 đoạn ARN là bước quan trọng trong quá trình sống của virus cúm. ARN polymeraza (polymerase) đóng vai trò quan trọng ở bước này. ARN polymeraza (polymerase) là một bộ ba gồm ba cấu trúc siêu phân tử PA, PB1 và PB2, mà chịu trách nhiệm sao chép và phiên mã ARN virus trong nhân của tế bào chủ bị nhiễm. Quá trình phiên mã ARN của virus cúm có cơ chế "giật nắp" đặc biệt, cấu trúc

siêu phân tử PB2 chịu trách nhiệm nhận biết và liên kết với "cấu trúc đầu mút" của ARN thông tin tiền thân của vật chủ, và cấu trúc siêu phân tử PA phân cắt ARN thông tin của vật chủ như là mồi để bắt đầu quá trình phiên mã. Các đoạn mồi ARN thông tin đã phân cắt được sử dụng ở cấu trúc siêu phân tử PB1 để tổng hợp ARN thông tin của virus. Bởi vì endonucleaza phụ thuộc đầu mút của cấu trúc siêu phân tử PA có tính bảo toàn trong quá trình biến đổi của bệnh cúm và cần thiết cho vòng đời của virus, và vị trí liên kết là cụ thể, nên miền liên kết rất thích hợp làm mục tiêu để phát triển thuốc chống cúm mới. Vì vị trí liên kết endonucleaza của cúm chủng A và cúm chủng B rất tương tự, nên các chất ức chế endonucleaza phụ thuộc đầu mút có hoạt tính chống lại cả virus cúm chủng A và chủng B. Thuốc điều trị cúm Baloxavir Marboxil hiện có trên thị trường là chất ức chế endonucleaza phụ thuộc đầu mút có tác dụng điều trị hiệu quả cao về mặt lâm sàng đối với bệnh cúm chủng A/B. Đơn đăng ký sáng chế số CN102803260A đã bộc lộ chất dẫn xuất carbamoyl pyridon đa vòng đã được thể có hoạt tính ức chế chống lại endonucleaza phụ thuộc đầu mút và có thể được sử dụng làm tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh cúm truyền nhiễm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một trong các mục đích của sáng chế là cung cấp chất dẫn xuất của pyridon mới có thể được sử dụng làm chất ức chế endonucleaza phụ thuộc đầu mút và chất này tốt hơn chất dẫn xuất của pyridon hiện có ở ít nhất khía cạnh hoạt tính, đặc tính dược động học như tính sinh khả dụng và độc tính tế bào.

Mục đích thứ hai của sáng chế là cung cấp chất dẫn xuất của pyridon không chỉ có hoạt tính ức chế endonucleaza phụ thuộc đầu mút vượt trội và độc tính tế bào thấp, mà còn có các đặc tính dược động học được cải thiện đáng kể, đặc biệt là tính sinh khả dụng.

Để đạt được các mục đích nêu trên, sáng chế sử dụng các giải pháp kỹ thuật sau.

Chất dẫn xuất của pyridon được thể hiện bằng Công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, muối dược dụng, solvat hoặc tinh thể của nó,



trong đó:

(1) A được chọn từ N hoặc CR₁, R₁ được chọn từ hydro, xyano, hydroxy, halogen, carboxyl, este, amit, sulfonyl amit; hoặc, R₁ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbyl amino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylsulfinyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonylamino, C₃₋₆ xycloalkyl, C₃₋₆ xycloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkylamino, C₃₋₆ xycloalkylsulfydryl, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl, C₃₋₆ xycloalkylamino carbonyl, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl amino, C₃₋₆ xycloalkylamino carbonylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl, C₄₋₈ heteroxycloalkoxy, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfydryl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino carbonyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloxy, C₅₋₁₀ aryloxy hydrocarbyl, C₅₋₁₀ arylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfydryl, C₅₋₁₀ aryl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonylamino, C₃₋₆ xycloalkyl sulfonyl, C₃₋₆ xycloalkyl sulfonylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfonyl, C₅₋₁₀ aryl sulfonylamino, aminooxalyl amino, aminooxalyl, C₅₋₁₀ arylamino carbonyl hoặc C₅₋₁₀ arylamino carbonylamino;

(2) M được chọn từ N hoặc CR₂, R₂ được chọn từ hydro, xyano, hydroxy, halogen, carboxyl, este, amit, sulfonyl amit; hoặc, R₂ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylsulfinyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonylamino, C₃₋₆ xycloalkyl, C₃₋₆ xycloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkylamino, C₃₋₆ xycloalkylsulfydryl, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl, C₃₋₆ xycloalkylamino carbonyl, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl amino,

C₃₋₆ xycloalkylamino carbonylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl, C₄₋₈ heteroxycloalkoxy, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfydryl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino carbonyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloxy, C₅₋₁₀ aryloxy hydrocarbyl, C₅₋₁₀ arylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfydryl, C₅₋₁₀ aryl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonylamino, C₃₋₆ xycloalkyl sulfonyl, C₃₋₆ xycloalkyl sulfonylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfonyl, C₅₋₁₀ aryl sulfonylamino, aminooxalyl amino, aminooxalyl, C₅₋₁₀ arylamino carbonyl hoặc C₅₋₁₀ arylamino carbonylamino; hoặc, R₁ và R₂ được kết nối và tạo thành nhân thứ nhất cùng với các nguyên tử cacbon được kết nối với chúng, hoặc R₂ và R₇ được kết nối và tạo thành nhân thứ hai cùng với các nguyên tử cacbon được kết nối với chúng;

(3) Q được chọn từ N hoặc CR₃, R₃ được chọn từ hydro, xyano, carboxyl, este, amit; hoặc R₃ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl, C₅₋₁₀ aryl, C₃₋₆ xycloalkyl sulfydryl, nhân vòng spiro, nhân vòng đã được bắc cầu, C₃₋₆ xycloalkyl sulfydryl C₁₋₆ hydrocarbyl, C₃₋₆ xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyl sulfydryl C₁₋₆ hydrocarbyl, C₃₋₆ xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyl sulfydryl xycloalkyl, C₃₋₆ xycloalkyloxy xycloalkyl, xycloamit C₁₋₆ hydrocarbyl, xycloamit xycloalkyl, xyclosulfonyl C₁₋₆ hydrocarbyl, xyclosulfonyl xycloalkyl; hoặc R₃ và R₄ được liên kết và tạo thành nhân thứ ba cùng với các nguyên tử cacbon được liên kết với chúng;

(4) R được chọn từ NH, carbonyl hoặc CR₄R₅, R₄ và R₅ được chọn độc lập từ hydro, xyano, carboxyl, este, amit; hoặc R₄ và R₅ được chọn một cách độc lập từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, C₁₋₆ hydrocarbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino axylamino, C₃₋₆ xycloalkyl, C₃₋₆ xycloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkylamino, C₃₋₆ xycloalkylsulfydryl, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl, C₃₋₆ xycloalkylamino carbonyl, C₃₋₆ xycloalkylamino carbonylamino, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl amino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl, C₄₋₈ heteroxycloalkoxy, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfydryl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino carbonyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloxy, C₅₋₁₀ aryloxy C₁₋₆ hydrocarbyl, C₅₋₁₀ arylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfydryl, C₅₋₁₀ aryl carbonyl, C₅₋₁₀

arylamino carbonyl hoặc C₅₋₁₀ arylamino carbonylamino; hoặc R₄ và R₅ được liên kết và tạo thành nhân thứ tư cùng với các nguyên tử cacbon được liên kết với chúng;

(5) R₆ được chọn từ hydro hoặc các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylsulfinyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonylamino, C₃₋₆ xycloalkyl, C₃₋₆ xycloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkylamino, C₃₋₆ xycloalkylsulfydryl, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl, C₃₋₆ xycloalkylamino carbonyl, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl amino, C₃₋₆ xycloalkylamino carbonylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl, C₄₋₈ heteroxycloalkoxy, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfydryl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino carbonyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloxy, C₅₋₁₀ aryloxy hydrocarbyl, C₅₋₁₀ arylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfydryl, C₅₋₁₀ aryl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonylamino, C₃₋₆ xycloalkyl sulfonyl, C₃₋₆ xycloalkyl sulfonylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfonyl, C₅₋₁₀ aryl sulfonylamino, aminooxalyl amino, aminooxalyl, C₅₋₁₀ arylamino carbonyl hoặc C₅₋₁₀ arylamino carbonylamino; hoặc R₆ là nhân thứ năm; hoặc R₆ và R được liên kết và tạo thành nhân thứ sáu cùng với một nguyên tử nitơ mà cả hai đều được liên kết với chúng và nhân thứ sáu là vòng đơn, vòng spiro, vòng liên hợp, vòng bắc cầu hoặc đa vòng, và có thể tùy ý chứa 1, 2, 3 hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nguyên tử khác loại, C = O, S = O hoặc SO₂, ngoài nguyên tử nitơ mà R và R₆ đều được liên kết vào;

(6) m là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5, và R₇ được chọn từ hydro, hydroxy, xyano, halogen, carboxyl, este, sulfonyl amit, amit; hoặc R₇ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylsulfinyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonylamino, C₃₋₆ xycloalkyl, C₃₋₆ xycloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkylamino, C₃₋₆ xycloalkylsulfydryl, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl, C₃₋₆ xycloalkylamino carbonyl, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl amino, C₃₋₆ xycloalkylamino carbonylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl, C₄₋₈ heteroxycloalkoxy, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfydryl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino carbonyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloxy, C₅₋₁₀ aryloxy hydrocarbyl, C₅₋₁₀

arylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfydryl, C₅₋₁₀ aryl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbonyl sulfonyl, C₁₋₆ hydrocarbonylsulfonyl amino, C₃₋₆ xycloalkyl sulfonyl, C₃₋₆ xycloalkylsulfonyl amit, C₅₋₁₀ aryl sulfonyl, C₅₋₁₀ arylsulfonyl amino, aminooxalyl amino, aminooxalyl, C₅₋₁₀ arylamino carbonyl hoặc C₅₋₁₀ arylamino carbonylamino; hoặc m là 2, 3, 4 hoặc 5, và một hoặc nhiều cặp R₇ lân cận được liên kết và tạo thành nhân thứ bảy cùng với các nguyên tử cacbon được liên kết với chúng; hoặc, R₂ và R₇ được liên kết và tạo thành nhân thứ hai cùng với các nguyên tử cacbon được liên kết với chúng;

(7) X được chọn từ Y(CH₂)_n, -CH(OCH₃), -CH(SCH₃), NH, O hoặc S, Y là một liên kết đơn, NH, O hoặc S và n là 0, 1, 2 hoặc 3;

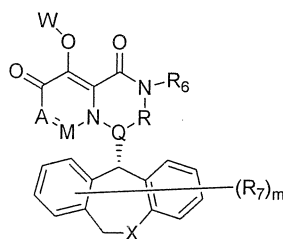
(8) W là hydro hoặc một nhóm được chuyển hóa thành thuốc gốc bằng phương pháp hóa học và/hoặc bằng tác dụng của một enzym *in vivo*;

(9) Ar1 và Ar2 được chọn độc lập từ vòng phenyl, hoặc nhân dị thơm chứa 1, 2, 3 hoặc nhiều nguyên tử khác loại;

(10) nhân thứ nhất, nhân thứ hai, nhân thứ ba, nhân thứ tư, nhân thứ năm và nhân thứ bảy độc lập là nhân vòng cacbon không được thế hoặc được thế không bị gián đoạn hoặc bị gián đoạn bởi 1, 2, 3 hoặc nhiều yếu tố được chọn từ nguyên tử khác loại, C=O, S=O hoặc SO₂, và nhân thứ nhất, nhân thứ hai, nhân thứ ba, nhân thứ tư, nhân thứ năm và nhân thứ bảy độc lập là vòng đơn, vòng spiro, nhân dung hợp, vòng bắc cầu hoặc đa vòng.

Theo sáng chế, khi có nhiều R₇ (nghĩa là m lớn hơn 1), thì không nhất thiết các R₇ là giống hay khác nhau.

Theo một khía cạnh cụ thể của sáng chế, Ar1 và Ar2 đều là nhân phenyl và chất dẫn xuất của pyridon có Công thức (II):



(II)

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, ít nhất một trong số Ar1 và Ar2 là nhân nhân dị thơm.

Theo sáng chế, ở nhân dị vòng hoặc nhân dị thơm, nguyên tử khác loại được chọn một cách phụ thuộc trong số N, O hoặc S.

Theo một số phương án của sáng chế, A là CR₁, M là CR₂, và R₁ và R₂ được liên kết và tạo thành nhân thứ nhất cùng với các nguyên tử cacbon được liên kết với chúng.

Theo một số phương án của sáng chế, Q là CR₃, R là CR₄R₅, và R₃ và R₄ được liên kết và tạo thành nhân thứ hai cùng với các nguyên tử cacbon được liên kết với chúng.

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, R là CR₄R₅, và R₄ và R₆ được liên kết và tạo thành nhân thứ sáu cùng với các nguyên tử nitơ và cacbon được liên kết với chúng.

Theo các phương án khác nữa của sáng chế, W trong Công thức (I) bao gồm, nhưng không giới hạn ở,

(a) -C(=O)-R₈; (b) -C(=O)-(CH₂)_k-R₈, k được chọn từ 0 đến 3; (c) -C(=O)-O-(CH₂)_k-R₈, k được chọn từ 0 đến 3; (d) -CH₂-O-R₈; (e) -CH₂-O-C(=O)-R₈; (f) -CH₂-O-C(=O)-O-R₈; (g) -CH(-CH₃)-O-C(=O)-R₈; (h) -CH(-CH₃)-O-C(C=O)-O-(CH₂)_k-R₈, k được chọn từ 0 đến 3; (i) -CH₂-O-P(=O)(OH)₂; (j) -CH₂-O-P(=O)(OPh)(NHR₈); (k) -CH₂-O-P(=O)(OCH₂OC(=O)OR₈)₂; R₈ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbonyl, C₁₋₆ hydrocarbonyloxy, C₁₋₆ hydrocarbonylamino, C₁₋₆ hydrocarbonylsulfonyl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbonyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbonylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbonylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbonyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbonylsulfonyl, C₁₋₆ hydrocarbonylamino carbonylamino, C₃₋₆ xycloalkyl, C₃₋₆ xycloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkylamino, C₃₋₆ xycloalkylsulfonyl, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl, C₃₋₆ xycloalkylamino carbonyl, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl amino, C₃₋₆ xycloalkylamino carbonylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl, C₄₋₈ heteroxycloalkoxy, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino carbonyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloxy, C₅₋₁₀ aryloxy hydrocarbonyl, C₅₋₁₀ arylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfonyl, C₅₋₁₀ aryl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbonyl sulfonyl, C₁₋₆ hydrocarbonyl sulfonylamino, C₃₋₆ xycloalkyl sulfonyl, C₃₋₆ xycloalkyl sulfonylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfonyl, C₅₋₁₀ aryl sulfonylamino, aminooxalyl amino, aminooxalyl, C₅₋₁₀ arylamino carbonyl hoặc C₅₋₁₀ arylamino carbonylamino.

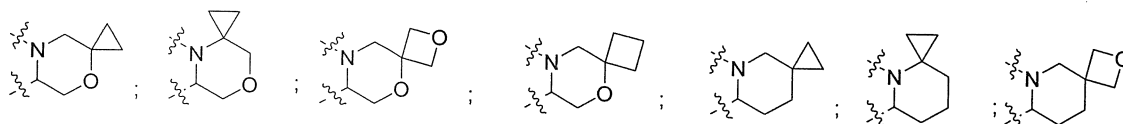
Theo khía cạnh được ưu tiên của sáng chế, khi nhân thứ sáu là nhân spiro, thì nguyên tử cacbon chung của nhân spiro và nguyên tử nitơ chung của nhân spiro và nhân gốc (nhân gốc là nhân có mặt ở công thức tổng quát (I), tương tự sau đây) là liền kề hoặc cách nhau một nguyên tử.

Theo một phương án cụ thể khác của sáng chế, khi nhân thứ sáu là nhân spiro, thì một nhân trong nhân spiro mà cùng nguyên tử nitơ với nhân gốc có nguyên tử oxy hoặc nguyên tử nitơ ở vị trí đối diện với nguyên tử nitơ chung.

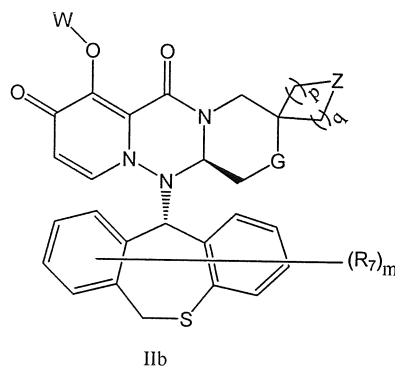
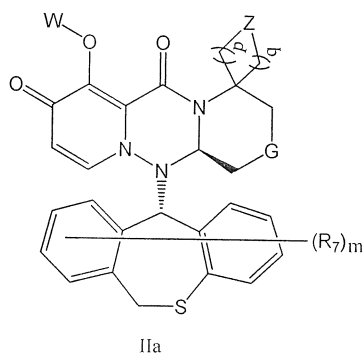
Theo một khía cạnh ưu tiên khác của sáng chế, khi nhân thứ sáu là nhân spiro, thì một nhân trong nhân spiro mà cùng nguyên tử nitơ với nhân gốc là nhân 5 cạnh, 6 cạnh, 7 cạnh hoặc 8 cạnh, và một nhân khác là nhân chứa nguyên tử cacbon, dị vòng chứa oxy hoặc dị vòng chứa lưu huỳnh gồm 3 cạnh, 4 cạnh, 5 cạnh hoặc 6 cạnh, không được thế hoặc được thế bởi nhóm thế được chọn từ halogen, C₁₋₃ hydrocarbyl hoặc C₁₋₃ haloalkyl.

Tốt hơn nữa, khi nhân khác có nhóm thế, thì nhóm thế được chọn từ metyl, flo, clo, brom, monoflometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, metoxymetyl, metoxyetyl, clometyl.

Theo một số khía cạnh cụ thể và được ưu tiên hơn của sáng chế, trong Công thức (I), nhân thứ sáu được tạo thành bằng cách liên kết R₆ và R với nguyên tử nitơ được liên kết với chúng được chọn từ các nhóm sau:



Theo một phương án ưu tiên hơn của sáng chế, chất dẫn xuất của pyridon được thể hiện bằng Công thức IIa hoặc Công thức IIb:



trong Công thức IIa và Công thức IIb,

G là O hoặc CH₂;

Z được chọn từ CH₂, O hoặc S;

p và q lần lượt là 0, 1 hoặc 2, và cả hai không đồng thời là 0, và khi Z là O hoặc S, thì p+q lớn hơn hoặc bằng 2;

định nghĩa về W, R₇ và m lần lượt như đã nêu trên.

Tốt hơn nữa, trong Công thức IIa và Công thức IIb, thì p + q = 1 hoặc 2 hoặc 3, và Z là CH₂; hoặc p = 1 hoặc 2, q = 1 hoặc 2, và Z là O hoặc S.

Theo một số phương án cụ thể hơn của sáng chế, R₇ được chọn từ hydro, hydroxy, xyano, halogen, C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ halo hydrocarbyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₁₋₆ alkoxy C₁₋₆ hydroxyl, hydroxy C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy.

Tốt hơn nữa, trong Công thức IIa và Công thức IIb, R₇ được liên kết với một nhân phenyl.

Tốt hơn là, m là 1 hoặc 2 hoặc 3. Theo một phương án cụ thể, m là 1 hoặc 2, và R₇ được chọn từ flo, clo, brom, methyl hoặc triflometyl, v.v.

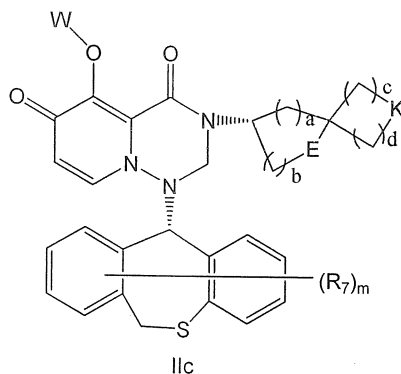
Tốt hơn, W được chọn từ các nhóm sau:

(a) -C(=O)-R₈; (b) -C(=O)-(CH₂)_k-R₈, k được chọn từ 0 đến 3; (c) -C(=O)-O-(CH₂)_k-R₈, k được chọn từ 0 đến 3; (e) -CH₂-O-C(=O)-R₈; (f) -CH₂-O-C(=O)-O-R₈; (g) -CH(-CH₃)-O-C(=O)-R₈; (h) -CH(-CH₃)-O-C(C=O)-O-(CH₂)_k-R₈, k được chọn từ 0 đến 3; (i) -CH₂-O-P(=O)(OH)₂; (j) -CH₂-O-P(=O)(OPh)(NHR₈); (k) -CH₂-O-P(=O)-(OCH₂OC(=O)OR₈)₂; R₈ được chọn từ methyl, ethyl, isopropyl hoặc butyl.

Theo một phương án cụ thể, trong Công thức IIa và Công thức IIb, W là (f) -CH₂-O-C(=O)-O-R₈, và R₈ là methyl, ethyl, isopropyl hoặc butyl.

Các chất dẫn xuất của pyridon được thể hiện bằng Công thức IIa hoặc Công thức IIb nêu trên thể hiện hoạt tính tốt nhất, và mức độ ổn định chuyển hóa của thuốc được cải thiện đáng kể, và được kỳ vọng có tác động tích cực đến quá trình glucuronid hóa trong chuyển hóa ở giai đoạn II.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, chất dẫn xuất của pyridon được thể hiện bằng Công thức IIc sau:



trong Công thức IIc, a, b, c và d lần lượt là 0, 1, 2 hoặc 3, a và b không đồng thời bằng 0 hoặc 3, c và d không đồng thời bằng 0 hoặc 3;

E là CH₂ hoặc O;

K là CH₂ hoặc O;

định nghĩa về W, R₇ và m lần lượt như đã nêu trên.

Tốt hơn là, trong Công thức IIc, a+b = 1 hoặc 2 hoặc 3, và c+d = 1 hoặc 2 hoặc 3.

Tốt hơn là, trong Công thức IIc, R₇ được chọn từ hydro, hydroxy, xyano, halogen, C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ halohydrocarbyl, C₁₋₆ alkoxy C₁₋₆ hydrocarbyl, hydroxy C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy.

Cụ thể hơn, trong Công thức IIc, R₇ có thể là, ví dụ, proti, đoteri, flo, clo, brom, methyl, etyl, triflometyl, metoxymetyl, v.v.

Tốt hơn, nếu R₇ được liên kết với nhân phenyl.

Tốt hơn nữa, trong Công thức IIc, m là 0, 1, 2 hoặc 3.

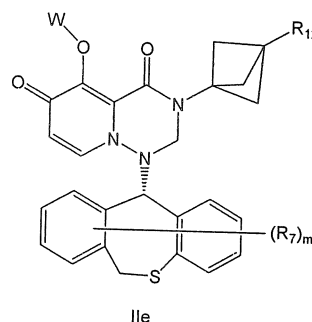
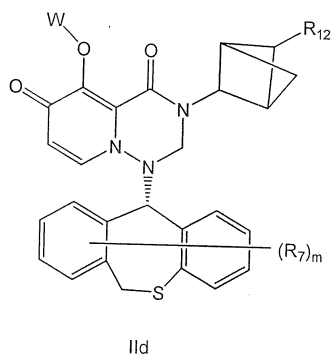
Hợp chất được thể hiện bằng Công thức IIc, có cấu trúc mới và là hợp chất có hoạt tính cao đối với virus cúm chủng A và chủng B.

Theo một khía cạnh của sáng chế, khi nhân thứ năm là nhân bắc cầu, thì nhân bắc cầu này là hai vòng hoặc ba vòng và nguyên tử cacbon đầu cầu hoặc nguyên tử cacbon không đầu cầu của nhân bắc cầu được liên kết với nguyên tử nitơ tương ứng trên nhân gốc.

Theo một số phương án cụ thể của sáng chế, khi nhân thứ năm là nhân bắc cầu, thì nhân bắc cầu này được chọn từ bixyclo[1.1.1]pentan, bixyclo[2.1.0]pentan, bixyclo[2.1.1]hexan, bixyclo[2.2.0]hexan, bixyclo[3.1.1]heptan, bixyclo[3.2.0]heptan, bixyclo[2.2.1]heptan, bixyclo[3.2.1]octan, bixyclo[3.3.0]octan.

Hơn nữa, khi nhân thứ năm là nhân bắc cầu, thì nhân bắc cầu này không được thế hoặc được thế bởi 1, 2, 3 nhóm thế hoặc nhiều hơn được chọn từ flo, clo, brom, triflometyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$ hoặc $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, chất dẫn xuất của pyridon được thể hiện bằng Công thức IIId hoặc Công thức IIe sau:



trong Công thức IIId và Công thức IIe,

R_{12} được chọn từ hydro, hydroxy, xyano, halogen, C_{1-6} hydrocarbyl, C_{1-6} halo hydrocarbyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} hydrocarbyl, C_{1-6} hydroxyl-được thế hydrocarbyl, C_{1-6} hydrocarbyloxy;

định nghĩa về W, R_7 và m lần lượt như đã nêu trên.

Tốt hơn, nếu R_{12} được chọn từ hydro, flo, clo, metyl, etyl, isopropyl, triflometyl, metoxymetyl hoặc hydroxymetyl, v.v.

Tốt hơn, trong Công thức IIId hoặc Công thức IIe, R_7 được chọn từ hydro, hydroxy, xyano, halogen, C_{1-6} hydrocarbyl, C_{1-6} halo hydrocarbyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} hydrocarbyl, hydroxy C_{1-6} hydrocarbyl, C_{1-6} hydrocarbyloxy. Tốt hơn, nếu R_7 được liên kết với nhân phenyl.

Các hợp chất đã được thể hiện bằng Công thức IIId và Công thức IIe được tối ưu hóa đáng kể về thể tích không gian và cấu hình không gian của các nhóm so với các hợp chất hiện có, do đó có khả năng ức chế hiệu quả đối với hoạt tính cúm chủng A, có lợi thế trao đổi chất đáng kể (ổn định trao đổi chất) và có triển vọng phát triển tốt.

Theo một khía cạnh của sáng chế, khi nhân thứ sáu được tạo thành bởi R_6 và R và nguyên tử nito được liên kết với chúng là nhân đơn vòng có 4 cạnh, 5 cạnh, 6 cạnh hoặc 7 cạnh, thì Công thức (I) còn đáp ứng ít nhất một trong các điều kiện sau:

i) ngoài nguyên tử nitơ mà cả R và R₆ được liên kết vào, nhân thứ sáu có thể tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử oxy, một nguyên tử nitơ khác, C=O, S=O và SO₂;

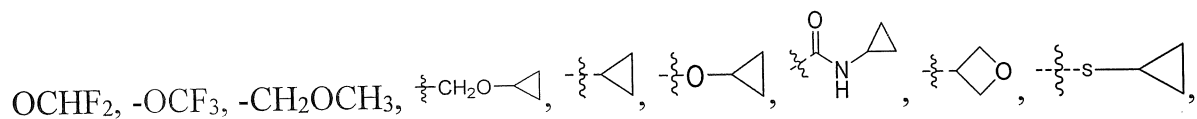
ii) nhân thứ sáu có ít nhất một nhóm thế được chọn từ hydroxy, xyano, carboxyl, este, sulfonyl amit, amit, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₆ xycloalkyl, C₃₋₆ haloxycloalkyl, C₃₋₆ xycloalkoxy, C₁₋₆ hydrocarbyloxy C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbysulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino hoặc C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl;

iii) nhân thứ sáu có liên kết cacbon - cacbon kiểu etylen trong vòng, hoặc nhân thứ sáu có liên kết cacbon - cacbon kiểu etylen ngoài vòng chia sẻ một nguyên tử cacbon với nhân thứ sáu;

iv) ít nhất một trong Ar1 và Ar2 là nhân dị thơm chứa nitơ;

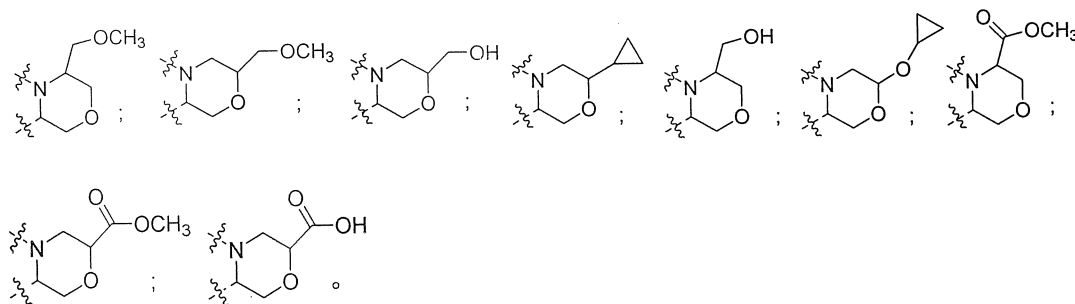
v) có ít nhất một trong số A và M là N.

Hơn nữa, ở điều kiện ii), nhóm thế ở nhân thứ 6 được chọn từ $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{OCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, -

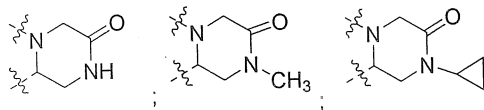


V.V.

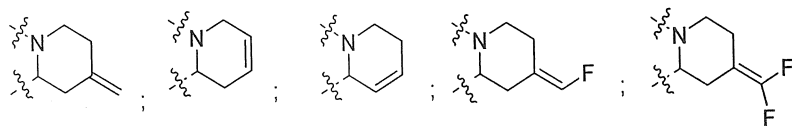
Theo một khía cạnh cụ thể của sáng chế, khi nhân thứ sáu là nhân vòng đơn 4 cạnh, 5 cạnh, 6 cạnh hoặc 7 cạnh, thì nhân thứ sáu chứa tổng cộng 2 nguyên tử khác loại và 2 nguyên tử khác loại nằm ở vị trí para hoặc vị trí meta, và một trong các nguyên tử khác loại là nguyên tử nitơ được liên kết với cả R và R₆, và nguyên tử khác loại còn lại là oxy hoặc nitơ. Ví dụ, nhân thứ sáu tiêu biểu là:



Theo một khía cạnh cụ thể hơn của sáng chế, hai nguyên tử khác loại chứa trong nhân thứ sáu đều là nguyên tử nitơ và hai nguyên tử nitơ nằm ở vị trí đối diện, trong khi nhân thứ sáu có C=O. Ví dụ, nhân thứ sáu tiêu biểu là:



Theo một khía cạnh cụ thể khác của sáng chế, khi nhân thứ sáu là nhân vòng đơn có 4 cạnh, 5 cạnh, 6 cạnh hoặc 7 cạnh, thì nhân thứ sáu chứa tổng cộng một nguyên tử khác loại mà là nguyên tử nitơ được liên kết với cả R và R₆ (có nghĩa là, nitơ chung với nhân gốc), trong khi nhân thứ sáu có liên kết cacbon - cacbon kiểu etylen trong vòng hoặc liên kết cacbon - cacbon kiểu etylen ngoài vòng. Ví dụ, nhân thứ sáu tiêu biểu là:



Theo một khía cạnh của sáng chế, trong Công thức (I), nhân thứ sáu là nhân morpholin không được thế và còn đáp ứng ít nhất một trong các điều kiện sau:

i) một trong số A và M là N, và nhóm còn lại là CR₁ hoặc CR₂ tương ứng, trong khi Q là CH;

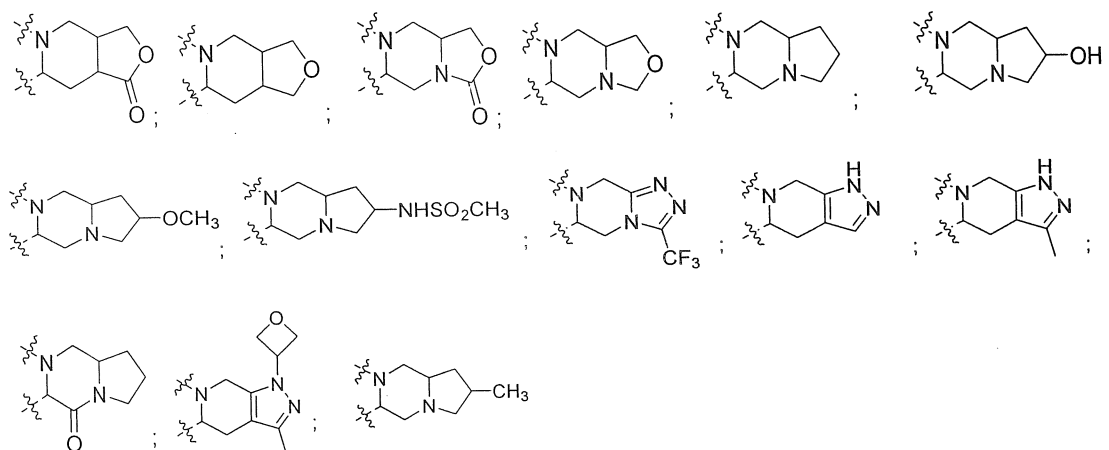
ii) ít nhất một trong số Ar₁ và Ar₂ là nhân dị thơm chứa nitơ chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, khi nhân thứ sáu là nhân dung hợp, thì nhân dung hợp này là nhân hai vòng và một nhân chung nguyên tử nitơ với nhân gốc là nhân 5 cạnh hoặc 6 cạnh no và tùy ý chứa một hoặc hai nhóm được chọn từ O, N khác, C=O, S=O, hoặc SO₂ và nhân còn lại là nhân 3 cạnh, 4 cạnh, 5 cạnh hoặc 6 cạnh no hoặc không no và tùy ý chứa một hoặc hai nhóm được chọn từ O, N, C=O, S=O hoặc SO₂.

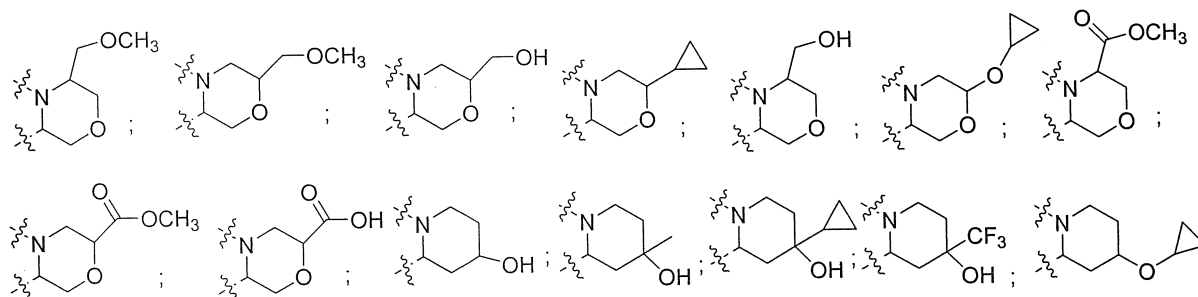
Theo một khía cạnh khác của sáng chế, khi nhân thứ sáu là nhân dung hợp, thì một nhân của nhân dung hợp chung nguyên tử N với nhân gốc là nhân piperidin hoặc piperazin, và nhân còn lại là dị thơm 5 cạnh hoặc 6 cạnh hoặc nhân dị vòng no. Hơn nữa, nhân dị thơm 5 cạnh hoặc 6 cạnh hoặc nhân dị vòng no không được thế hoặc được thế bởi 1, 2, 3 hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ hydroxy, xyano, carboxyl, este,

sulfonyl amit, amit, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₁₋₆ halohydrocarbyl, C₁₋₃ alkoxy, C₃₋₆ xyclohydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbyloxy C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfonyl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl amit, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino hoặc C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl.

Theo một số phương án cụ thể của sáng chế, nhân thứ sáu được chọn từ các nhóm sau:

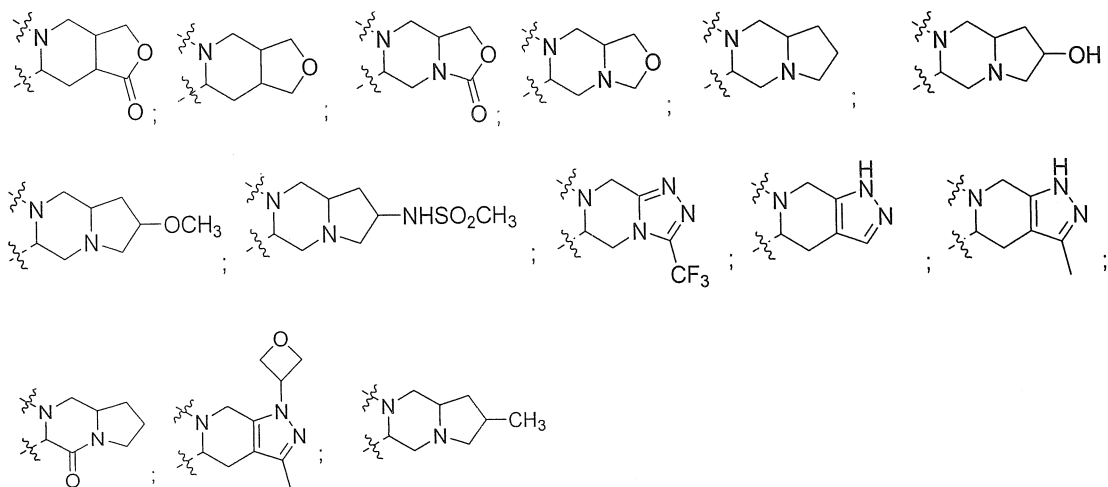


Theo một số phương án của sáng chế, nhân thứ sáu là nhân piperidin hoặc nhân morpholin, tốt hơn nếu nhóm thế trong nhân được chọn từ, nhưng không giới hạn ở, các nhóm sau: alkoxyalkyl, haloalkoxyalkyl, hydroxyalkyl, este, carboxyl, amit, xyano, xycloalkyl, xycloalkoxy, haloxyalkyl, hydroxy, hydroxy và alkyl/haloalkyl được liên kết với cùng một nguyên tử cacbon, hoặc xycloalkyl và hydroxyl được liên kết với cùng một nguyên tử cacbon. Tốt nhất, nếu nhân piperidin hoặc nhân morpholin được chọn từ các nhóm sau:

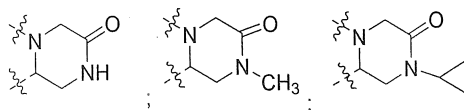


Theo một số phương án của sáng chế, nhân thứ sáu là nhân dị vòng piperidin (kể cả nhân nhân dị thơm hoặc nhân dị vòng no) hoặc nhân dị vòng piperazin (kể cả nhân nhân dị thơm hoặc nhân dị vòng no), và tốt nhất nếu nhóm thế trên nhân được chọn từ, nhưng không giới hạn ở, các nhóm sau: alkyl, alkoxy, haloalkyl, hydroxyl

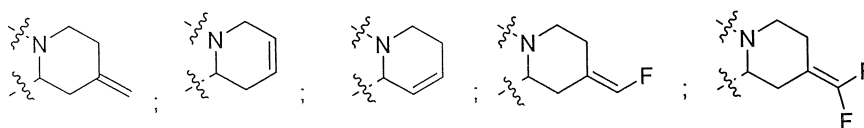
hoặc methanesulfonylamit. Tốt hơn, nếu nhân dị vòng piperidin (kể cả nhân nhân dị thơm hoặc nhân dị vòng no) hoặc nhân dị vòng piperazin được chọn từ các nhóm sau:



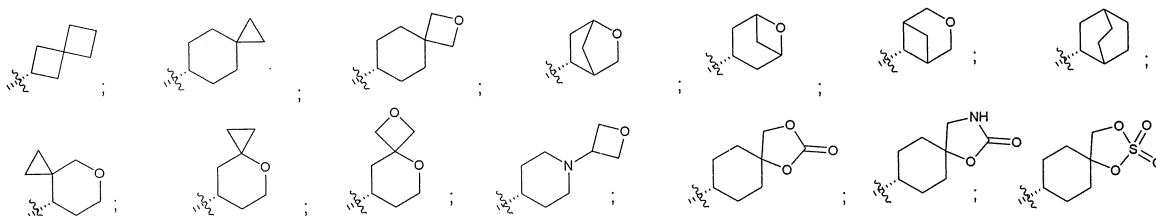
Theo một số phương án của sáng chế, nhân thứ sáu là nhân piperazin và nhân này chứa nhóm oxo (carbonyl), và tốt hơn nếu nhân piperazin này được chọn từ, nhưng không giới hạn ở:

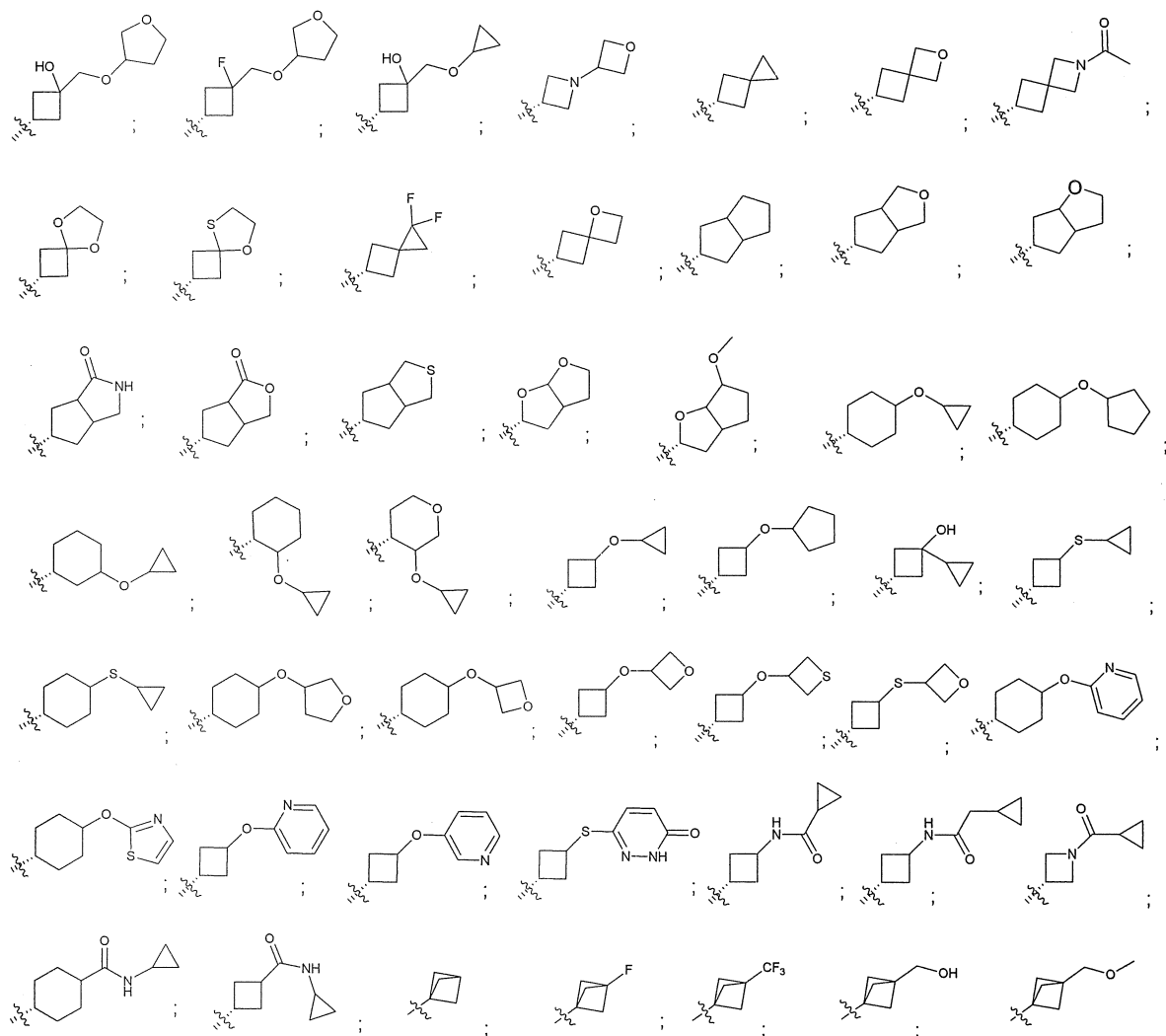


Theo một số phương án của sáng chế, nhân thứ sáu là nhân piperidin không no, và liên kết không no là mạch vòng hoặc ngoại vòng, và tốt hơn nếu nhân piperidin không no này được chọn từ, nhưng không giới hạn ở:

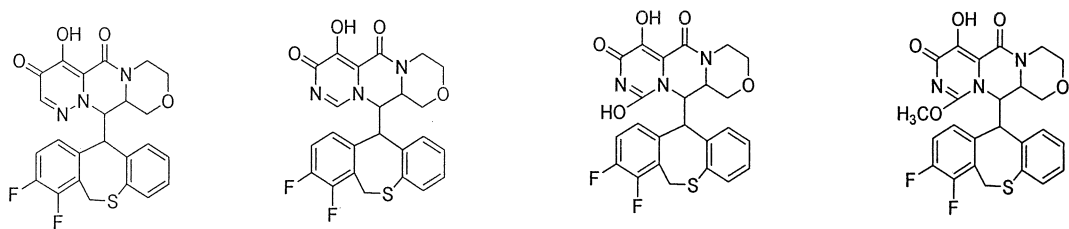


Theo một số phương án được ưu tiên của sáng chế, R₆ được chọn từ:

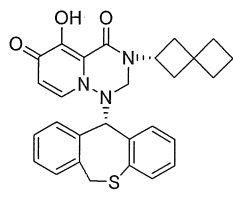




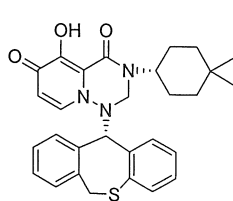
Theo một số phương án của sáng chế, nhân thứ sáu là nhân morpholin và hợp chất có Công thức (I) là bốn hợp chất sau:



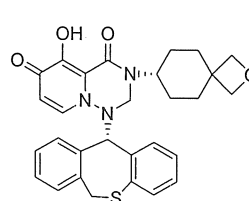
Theo sáng chế, tốt hơn nếu chất dẫn xuất của pyridon được chọn từ các hợp chất sau:



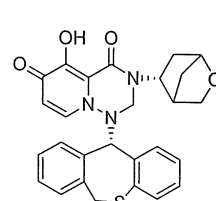
I-1



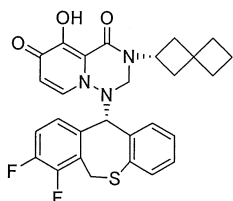
I-2



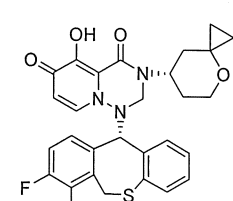
I-3



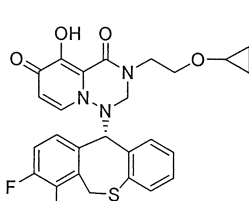
I-4



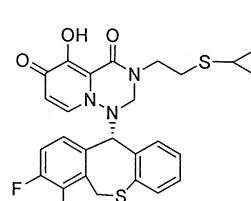
I-5



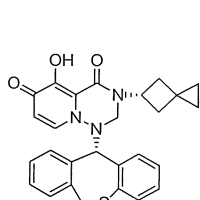
I-6



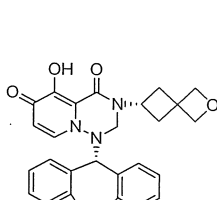
I-7



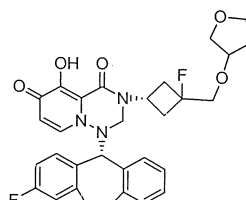
I-8



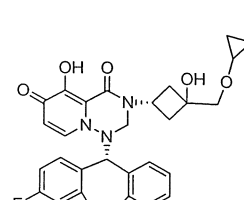
I-9



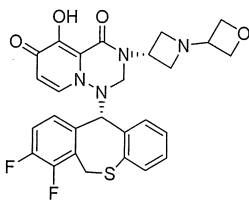
I-10



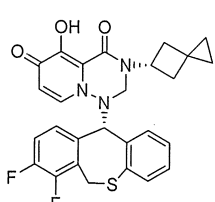
I-11



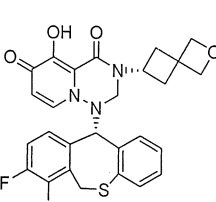
I-12



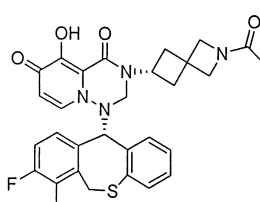
I-13



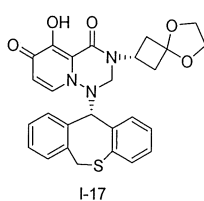
I-14



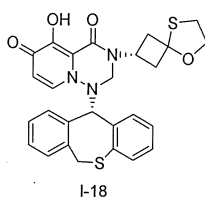
I-15



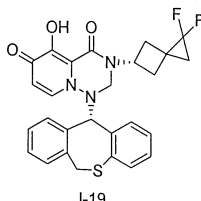
I-16



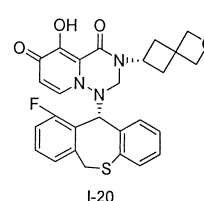
I-17



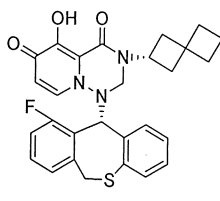
I-18



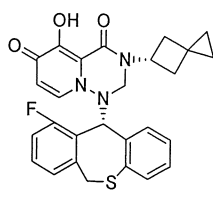
I-19



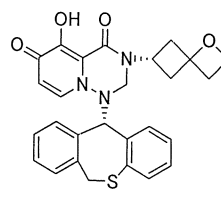
I-20



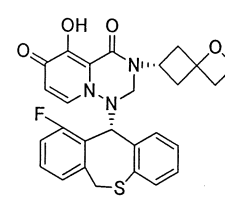
I-21



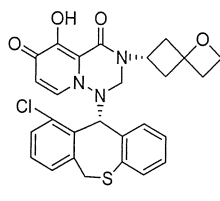
I-22



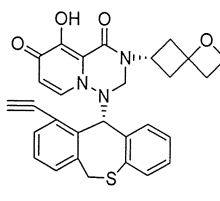
I-23



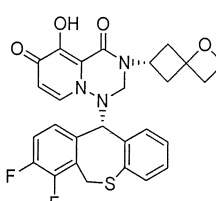
I-24



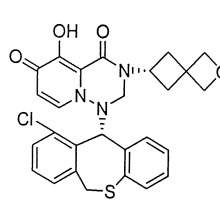
I-25



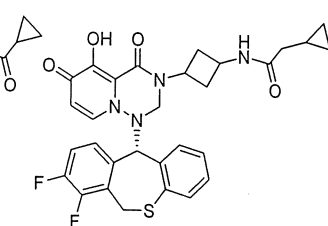
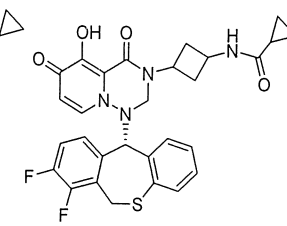
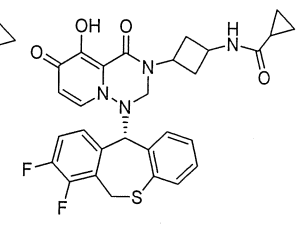
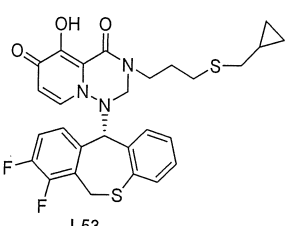
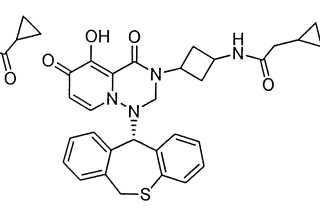
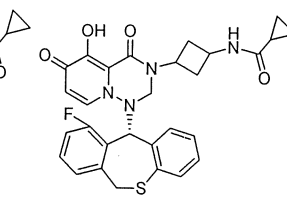
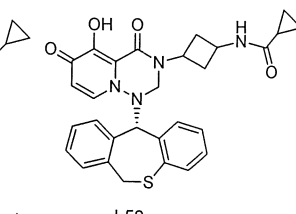
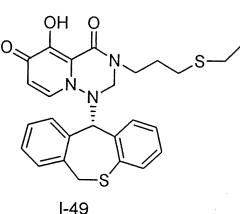
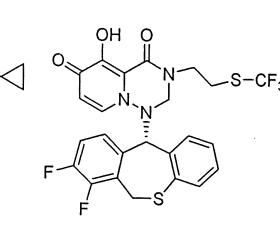
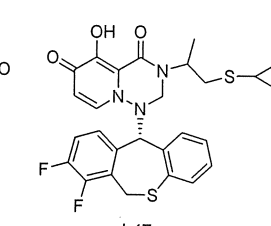
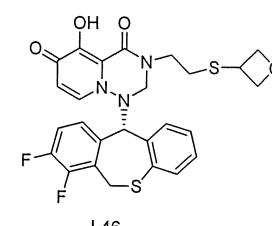
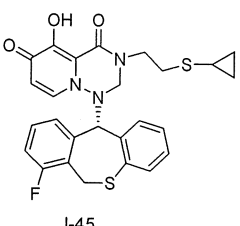
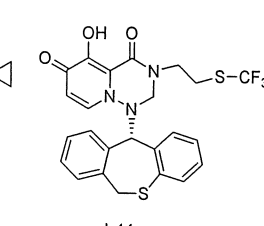
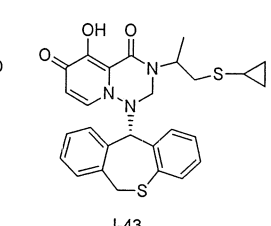
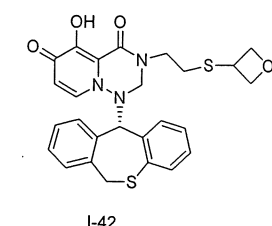
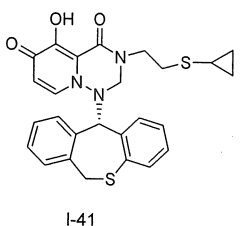
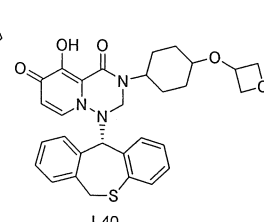
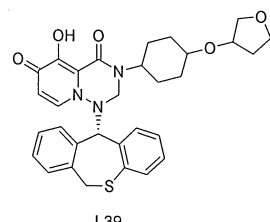
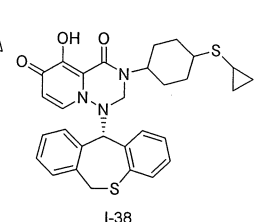
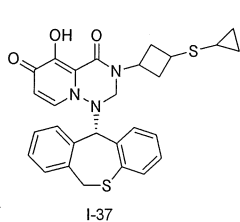
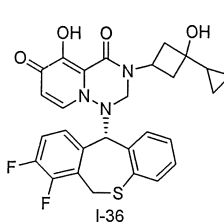
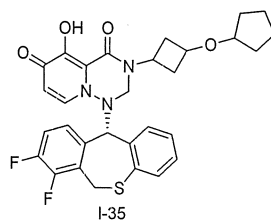
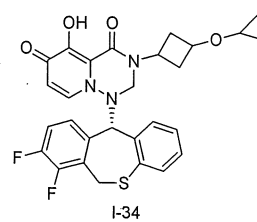
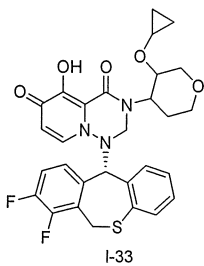
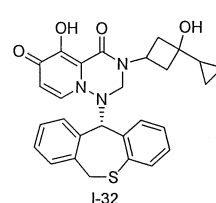
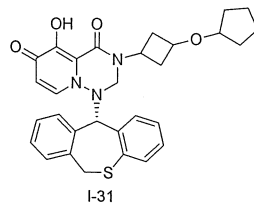
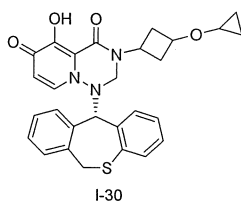
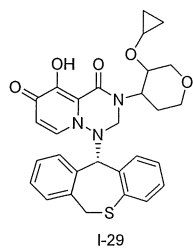
I-26

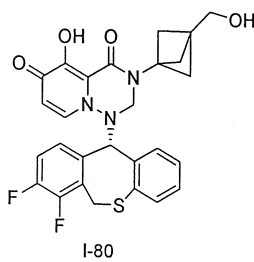
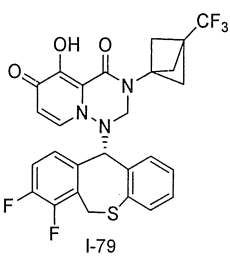
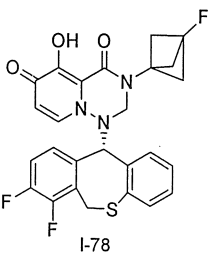
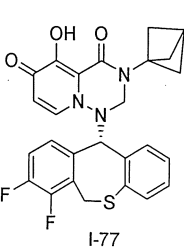
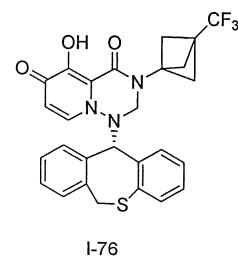
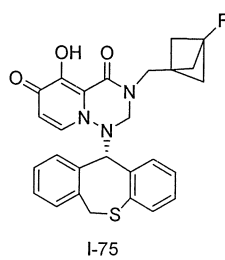
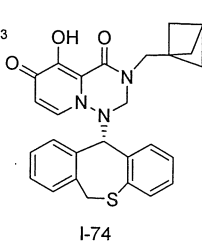
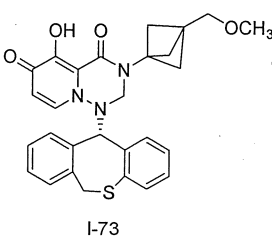
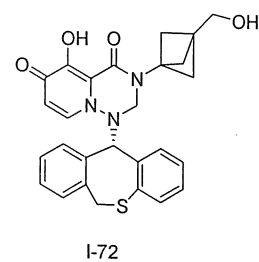
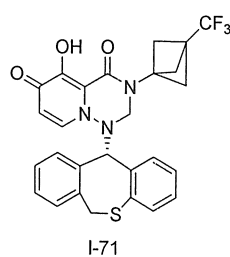
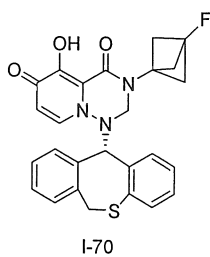
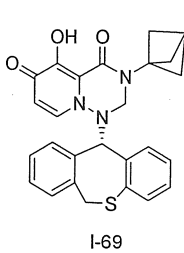
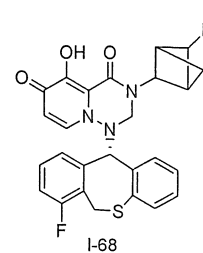
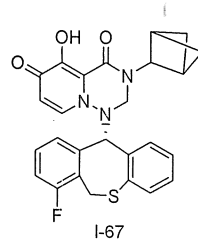
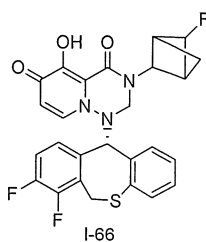
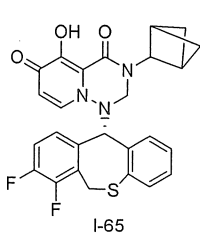
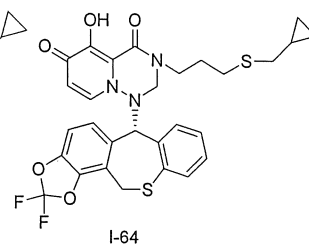
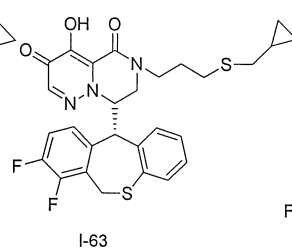
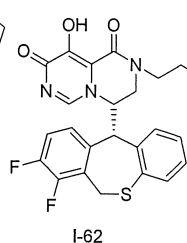
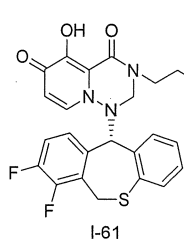
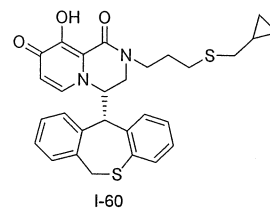
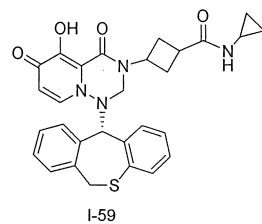
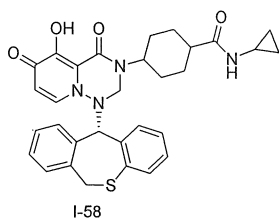
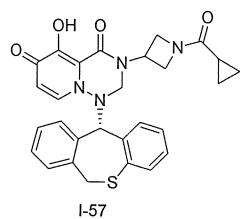


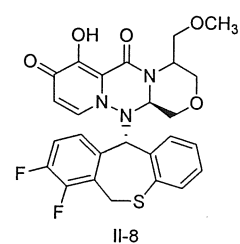
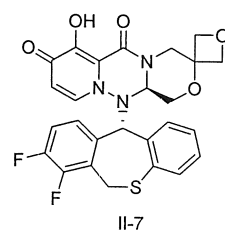
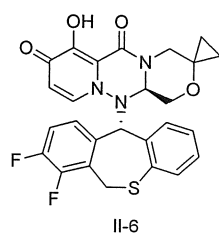
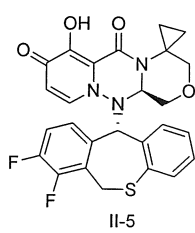
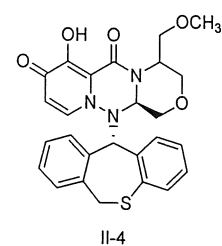
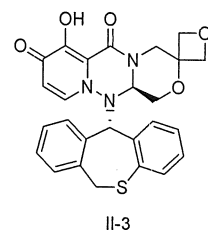
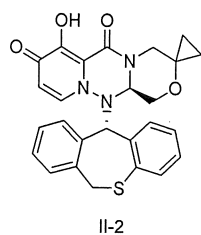
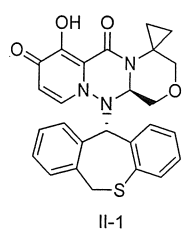
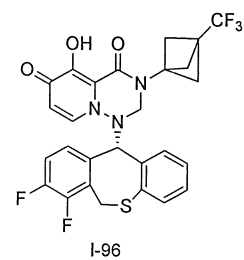
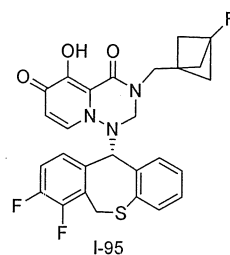
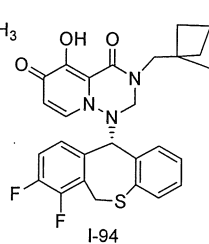
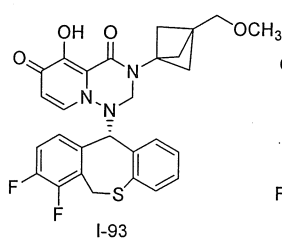
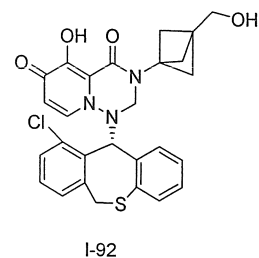
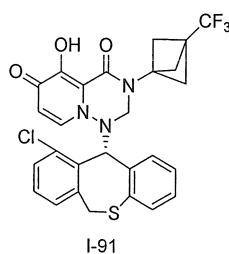
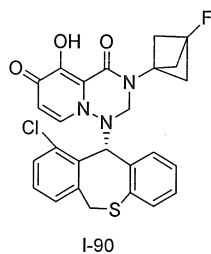
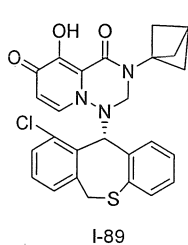
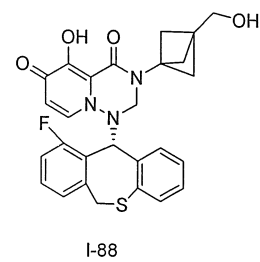
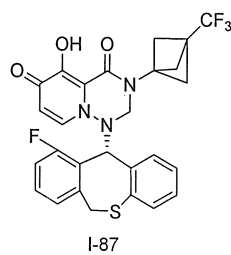
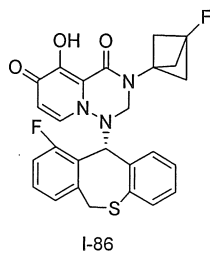
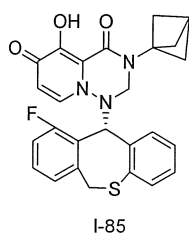
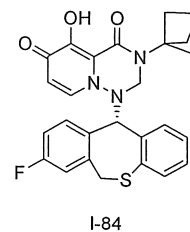
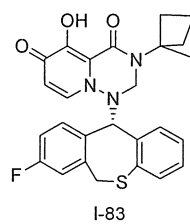
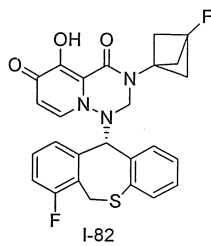
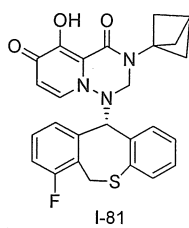
I-27

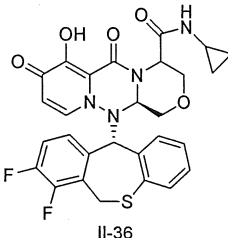
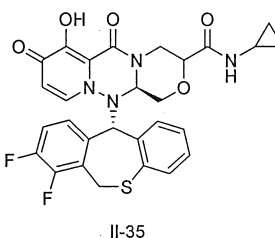
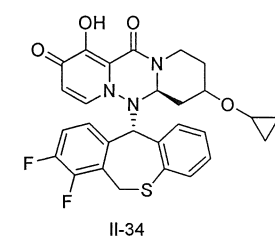
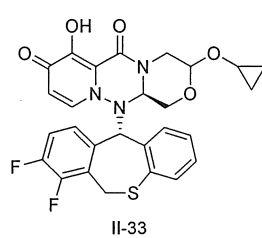
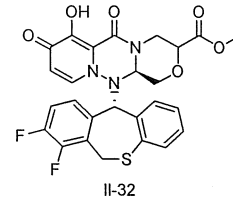
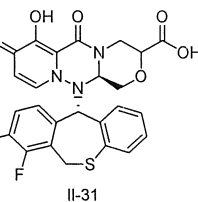
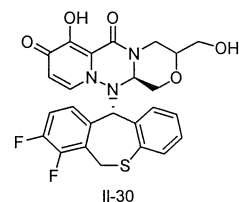
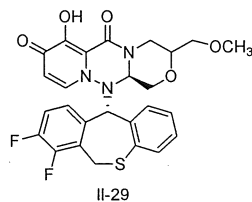
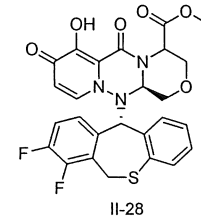
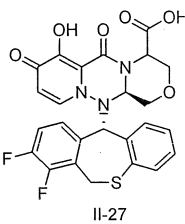
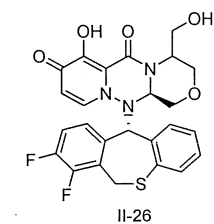
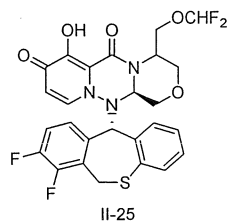
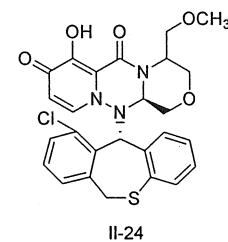
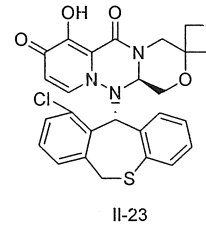
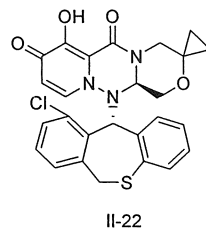
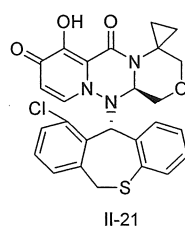
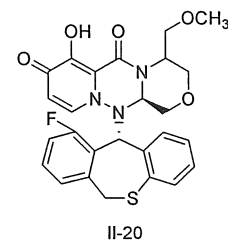
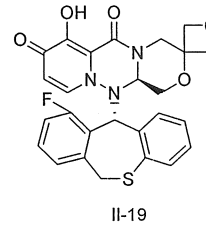
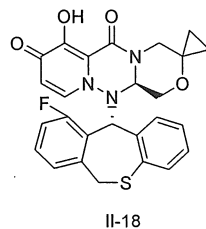
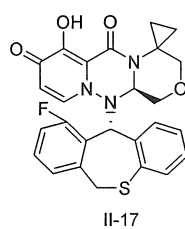
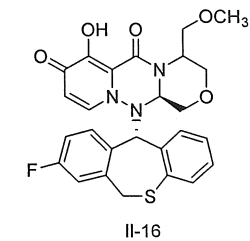
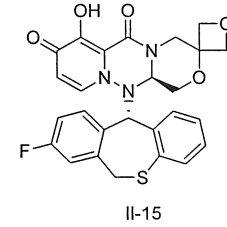
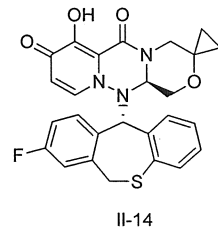
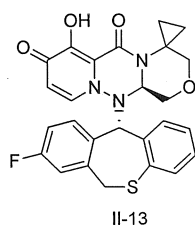
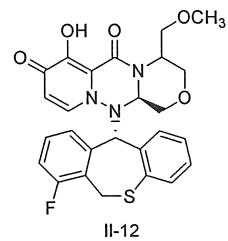
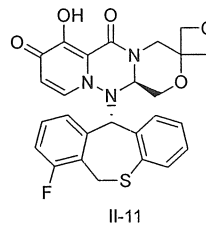
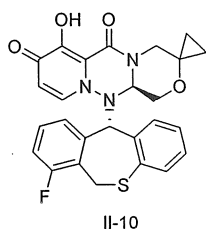
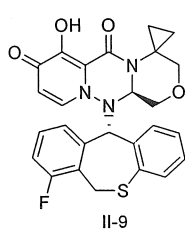


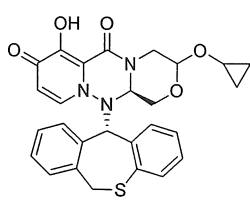
I-28



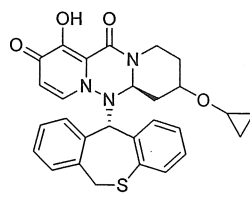




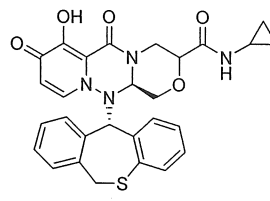




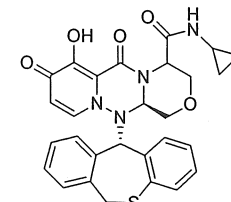
II-37



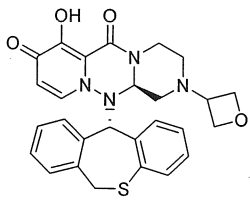
II-38



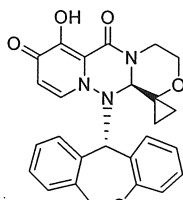
II-39



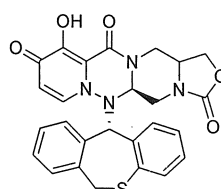
II-40



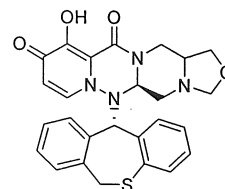
II-41



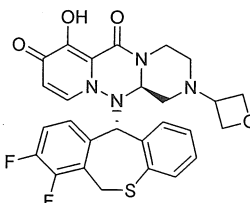
II-42



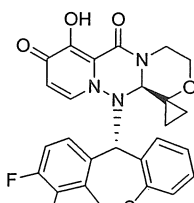
II-43



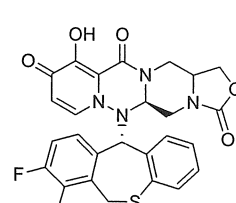
II-44



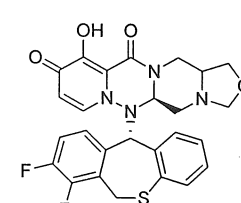
II-45



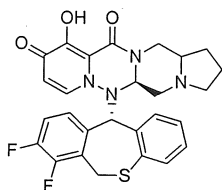
II-46



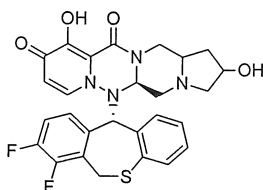
II-47



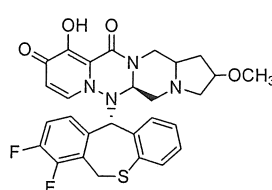
II-48



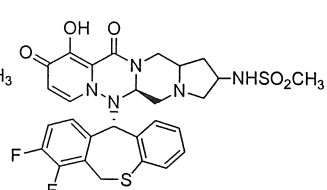
II-49



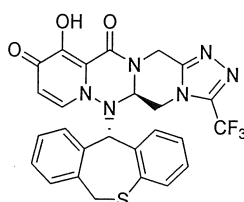
II-50



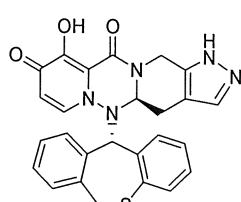
II-51



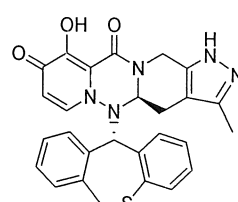
II-52



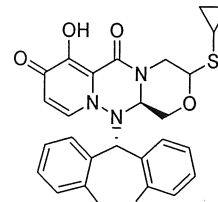
II-53



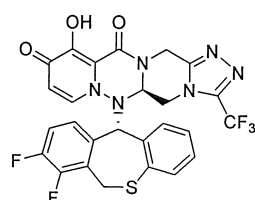
II-54



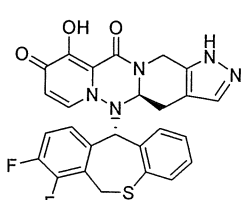
II-55



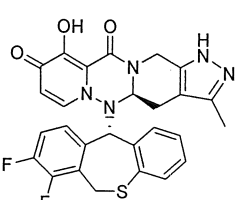
II-56



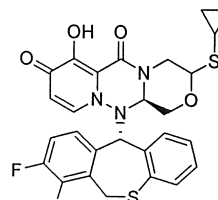
II-57



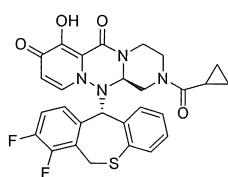
II-58



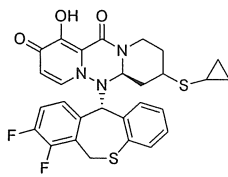
II-59



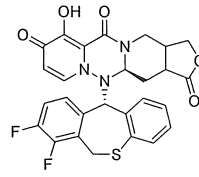
II-60



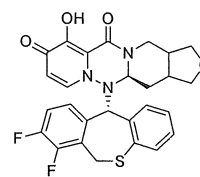
II-61



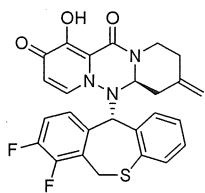
II-62



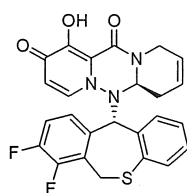
II-63



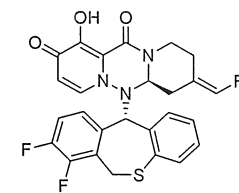
II-64



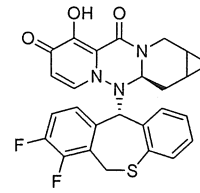
II-65



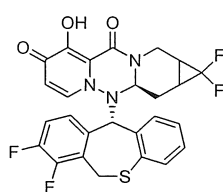
II-66



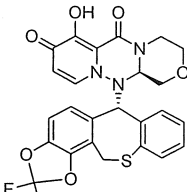
II-67



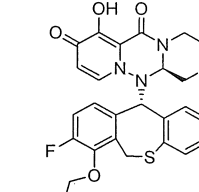
II-68



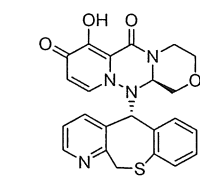
II-69



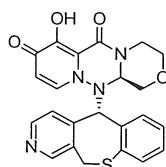
II-70



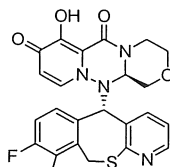
II-71



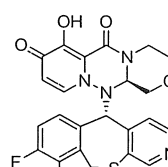
II-72



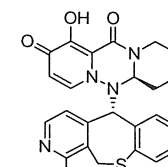
II-73



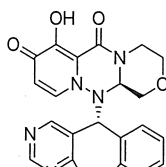
II-74



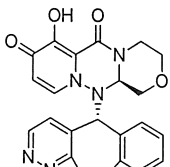
II-75



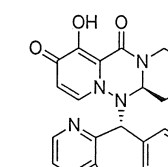
II-76



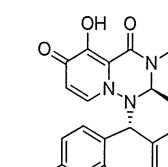
II-77



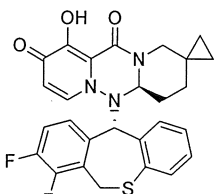
II-78



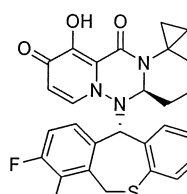
II-79



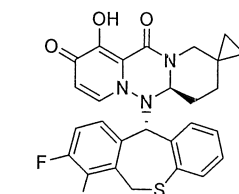
II-80



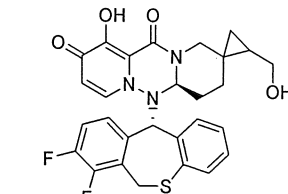
II-81



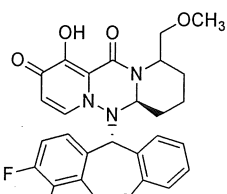
II-82



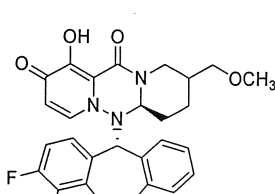
II-83



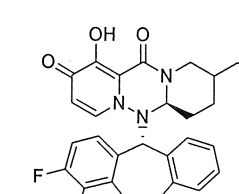
II-84



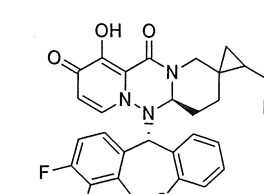
II-85



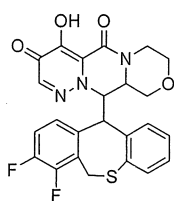
II-86



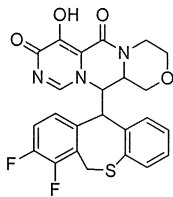
II-87



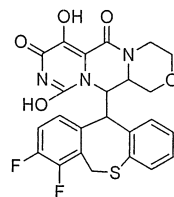
II-88



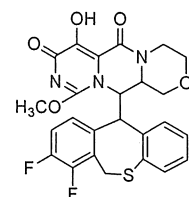
II-89



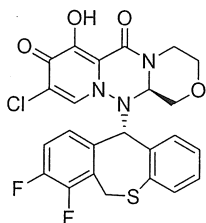
II-90



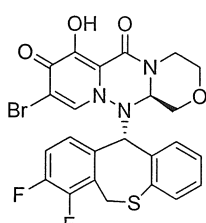
II-91



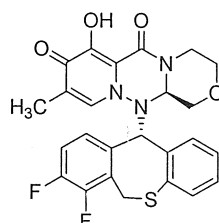
II-92



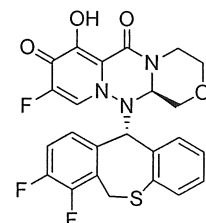
II-93



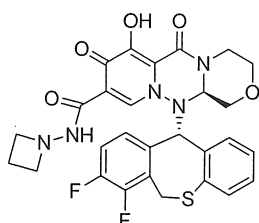
II-94



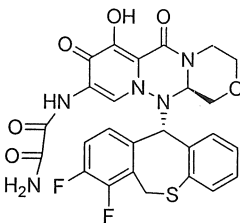
II-95



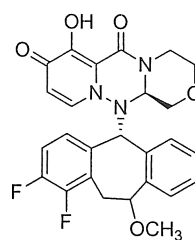
II-96



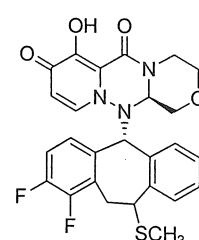
II-97



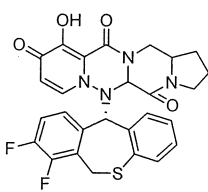
II-98



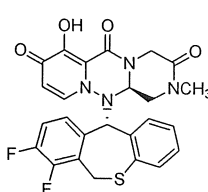
II-99



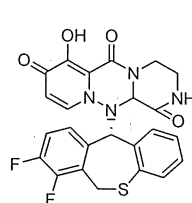
II-100



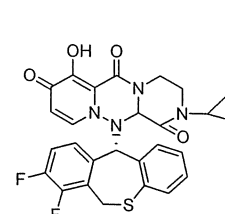
II-101



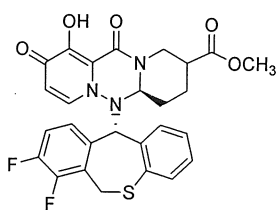
II-102



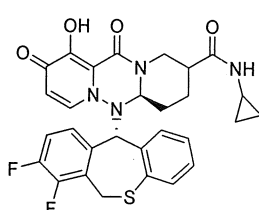
II-103



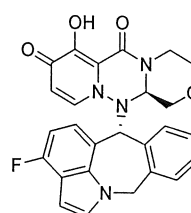
II-104



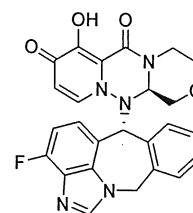
II-105



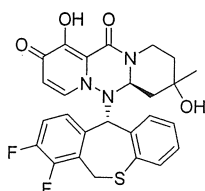
II-106



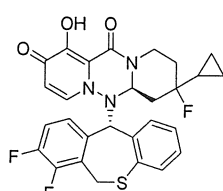
II-107



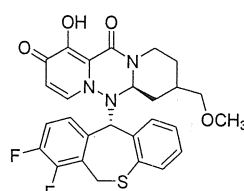
II-108



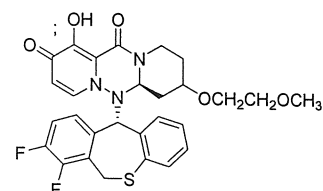
II-109



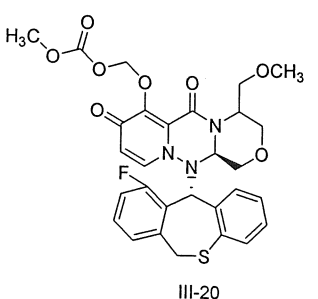
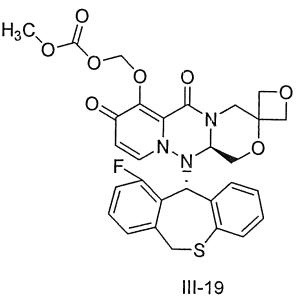
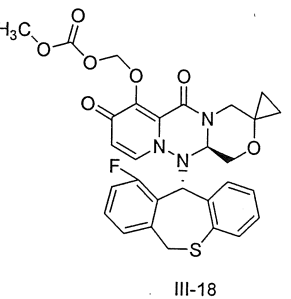
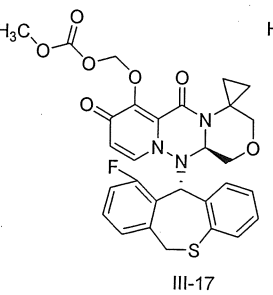
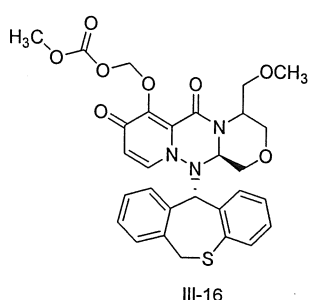
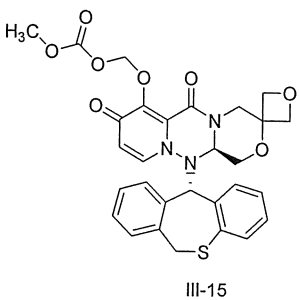
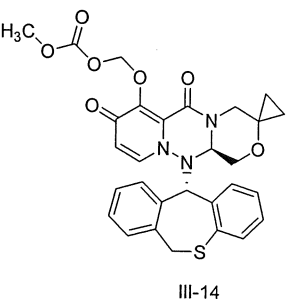
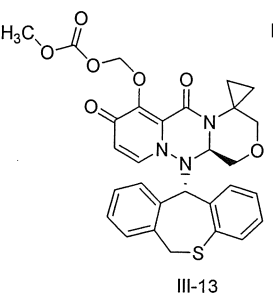
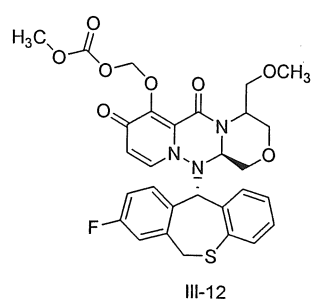
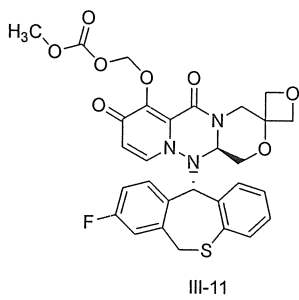
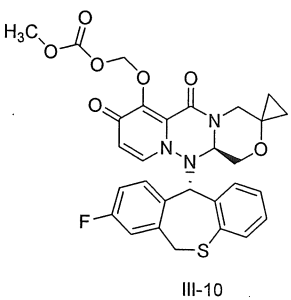
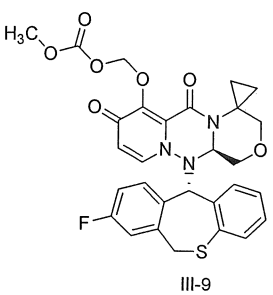
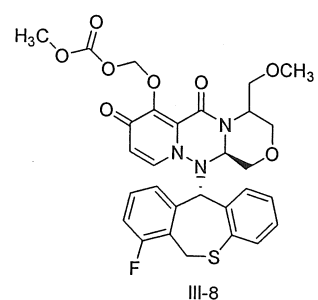
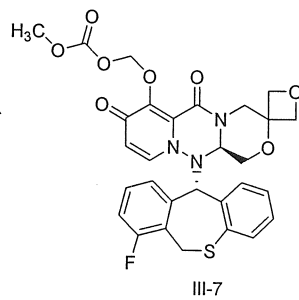
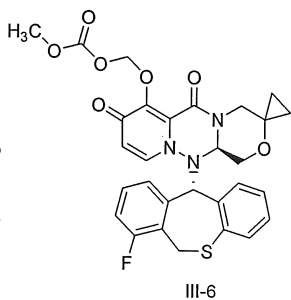
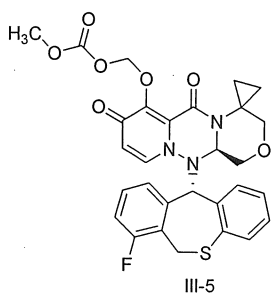
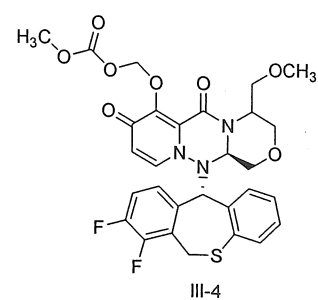
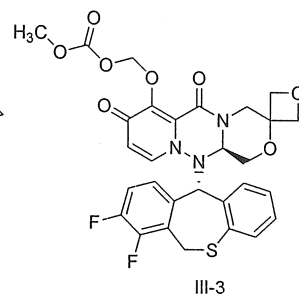
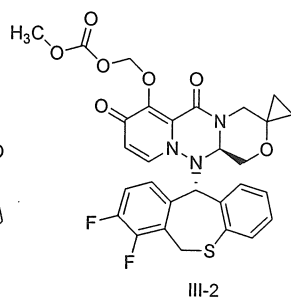
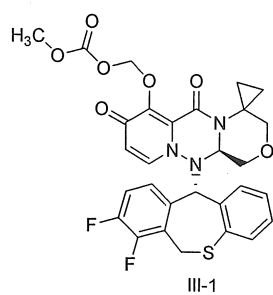
II-110

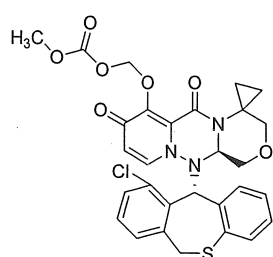


II-111

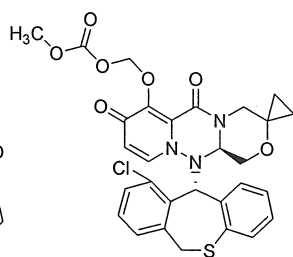


II-112

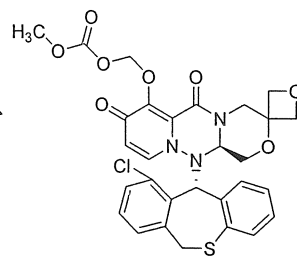




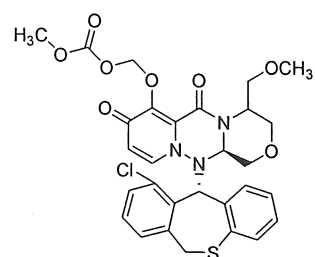
III-21



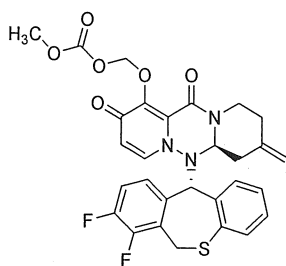
III-22



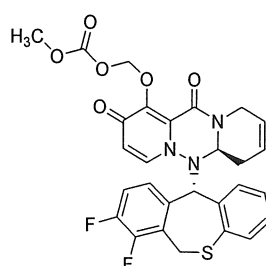
III-23



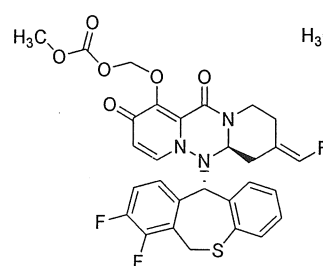
III-24



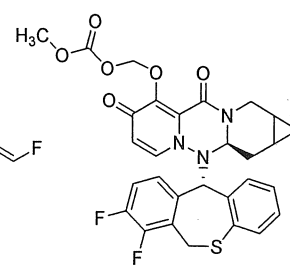
III-25



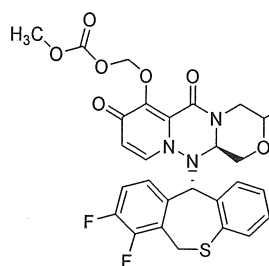
III-26



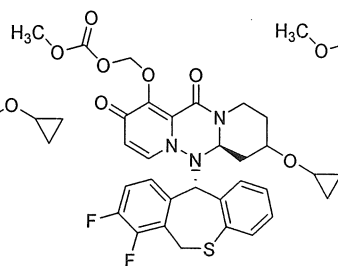
III-27



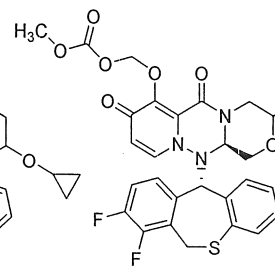
III-28



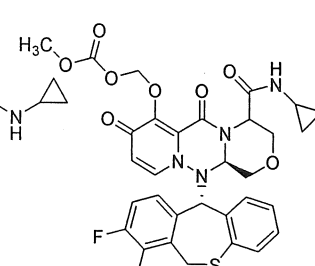
III-29



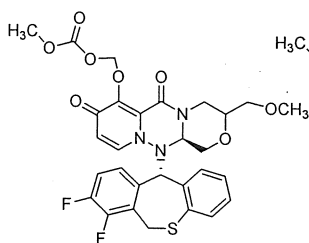
III-30



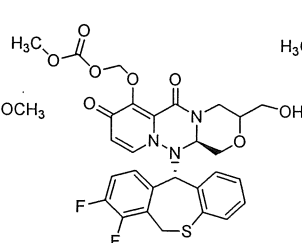
III-31



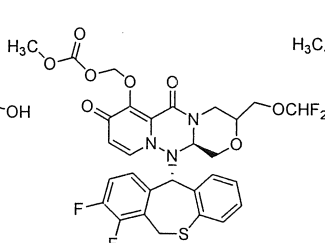
III-32



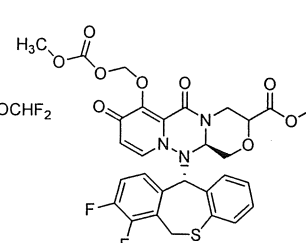
III-33



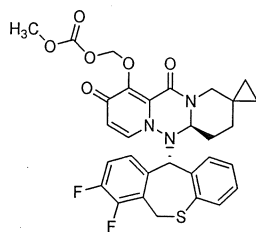
III-34



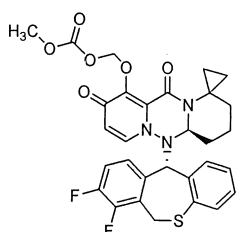
III-35



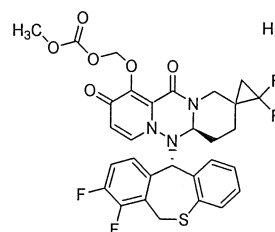
III-36



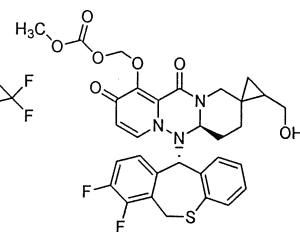
III-37



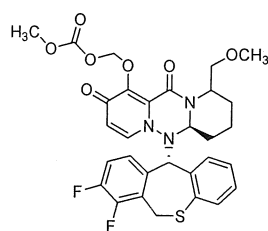
III-38



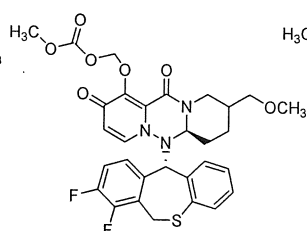
III-39



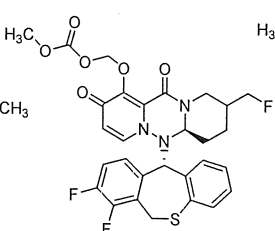
III-40



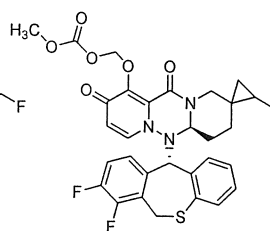
III-41



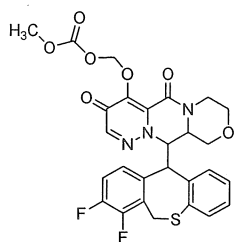
III-42



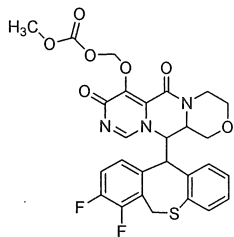
III-43



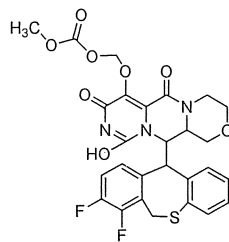
III-44



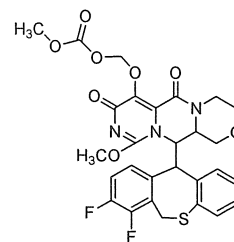
III-45



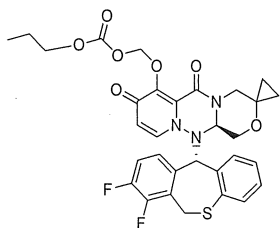
III-46



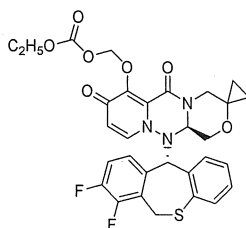
III-47



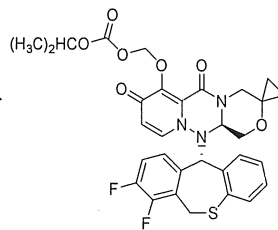
III-48



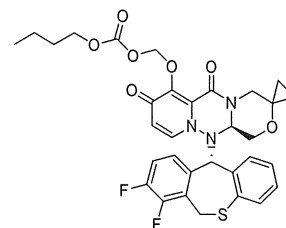
III-49



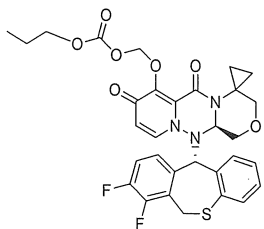
III-50



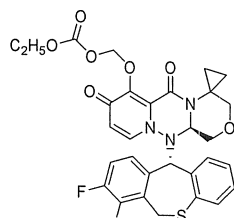
III-51



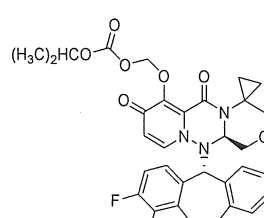
III-52



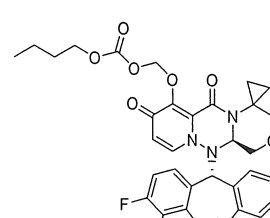
III-53



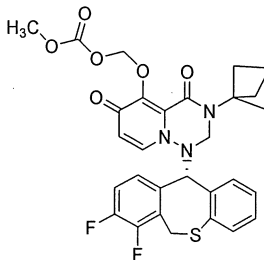
III-54



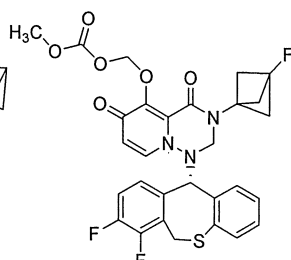
III-55



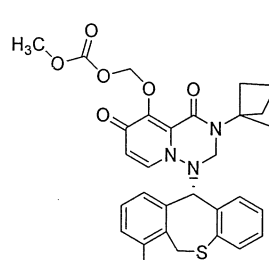
III-56



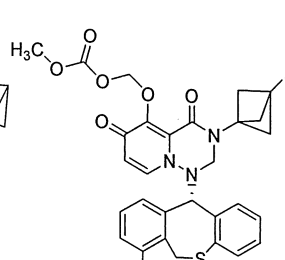
III-57



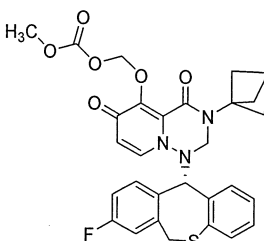
III-58



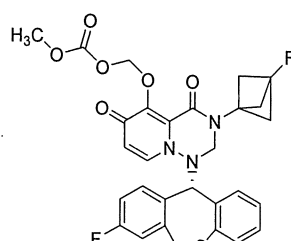
III-59



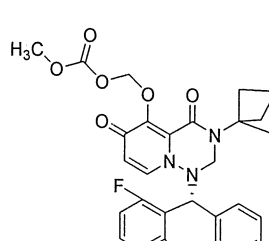
III-60



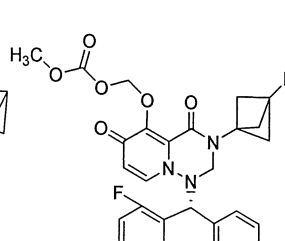
III-61



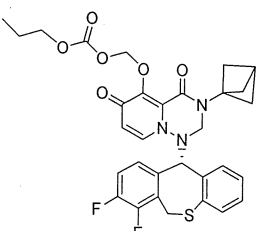
III-62



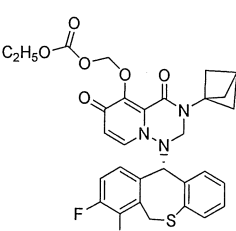
III-63



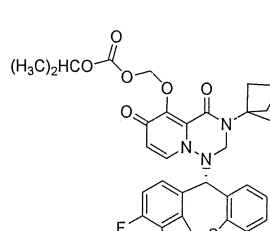
III-64



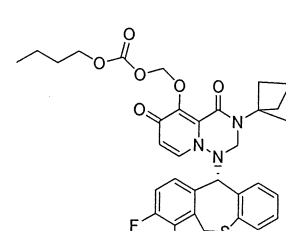
III-65



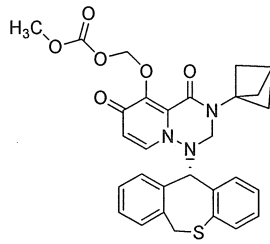
III-66



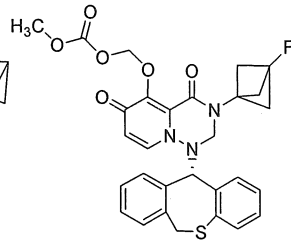
III-67



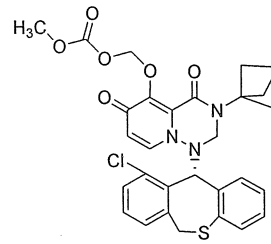
III-68



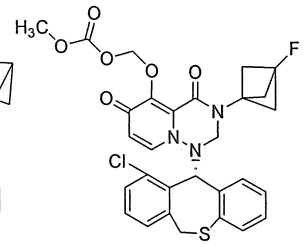
III-69



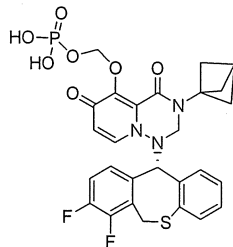
III-70



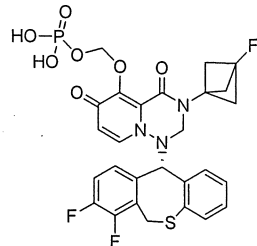
III-71



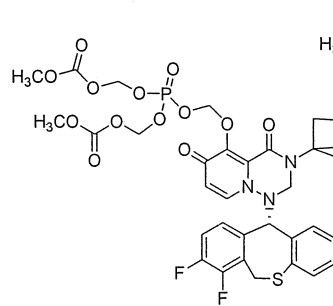
III-72



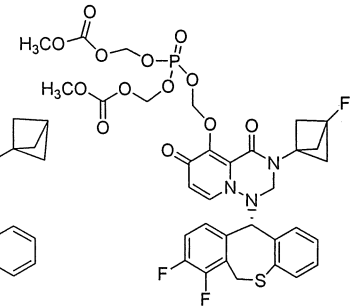
IV-1



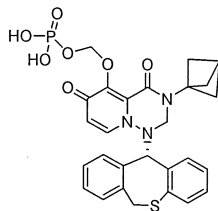
IV-2



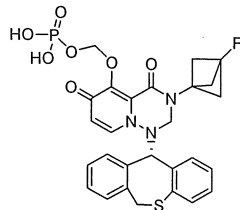
IV-3



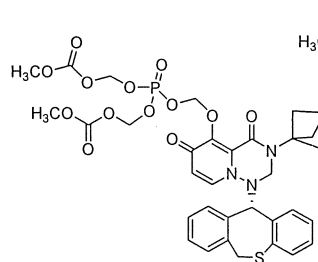
IV-4



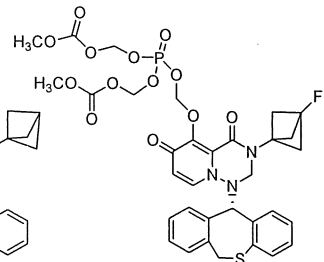
IV-5



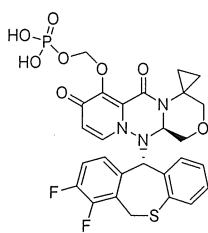
IV-6



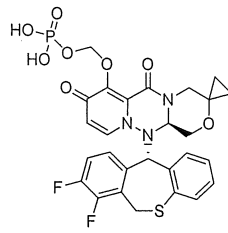
IV-7



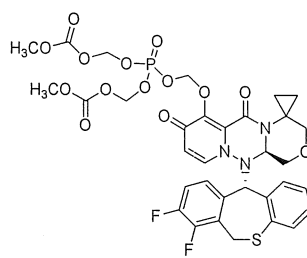
IV-8



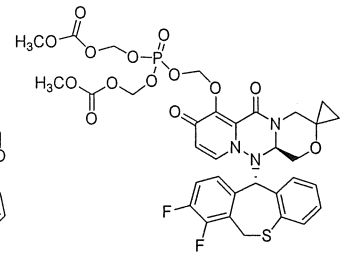
IV-9



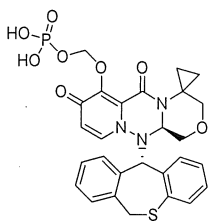
IV-10



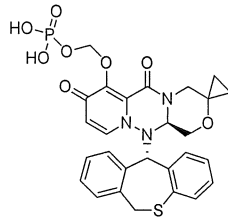
IV-11



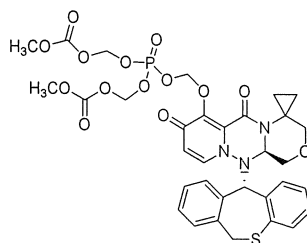
IV-12



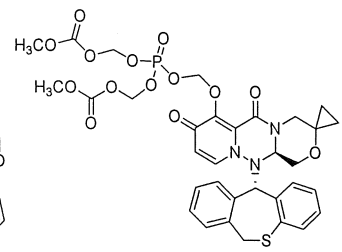
IV-13



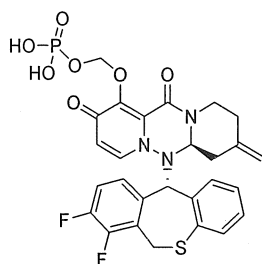
IV-14



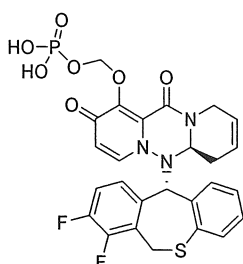
IV-15



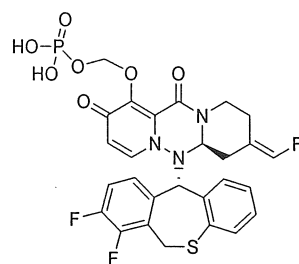
IV-16



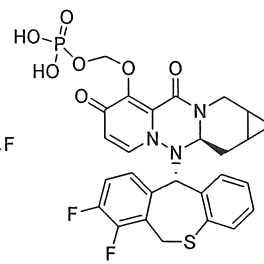
IV-17



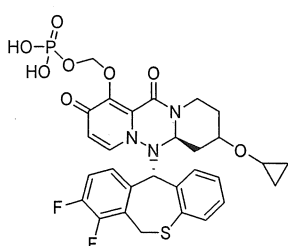
IV-18



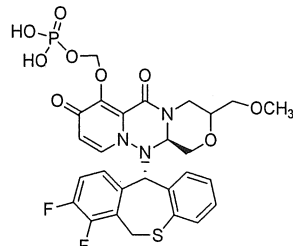
IV-19



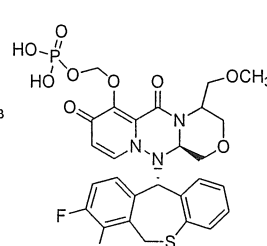
IV-20



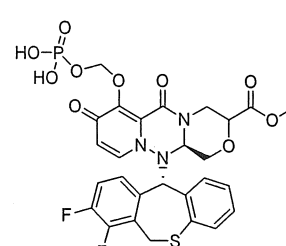
IV-21



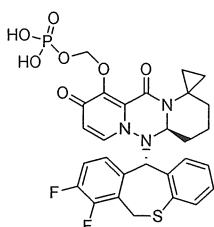
IV-22



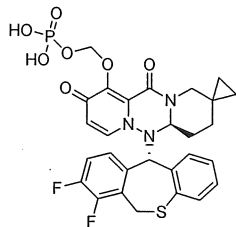
IV-23



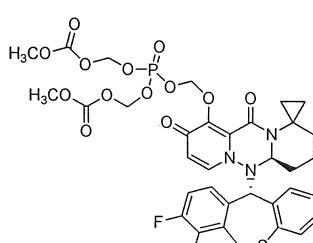
IV-24



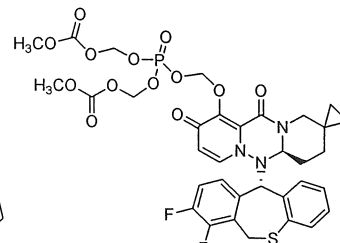
IV-25



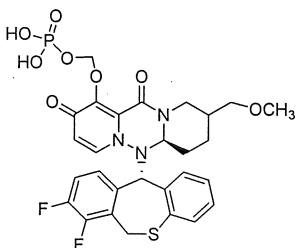
IV-26



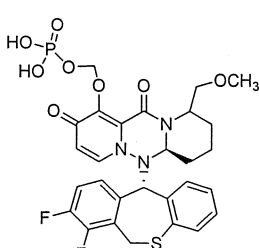
IV-27



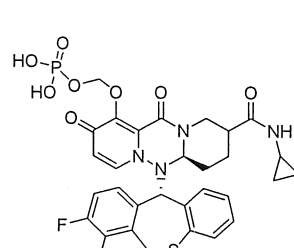
IV-28



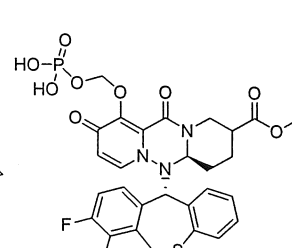
IV-29



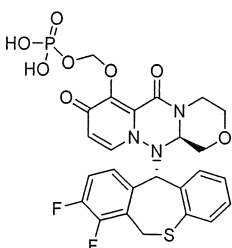
IV-30



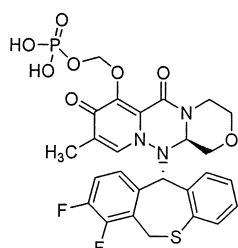
IV-31



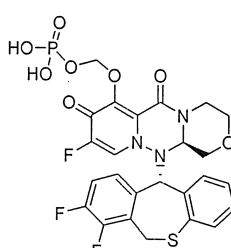
IV-32



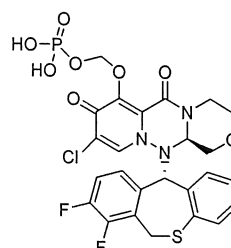
IV-33



IV-34



IV-35



IV-36

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa chất dẫn xuất của pyridon được thể hiện bằng Công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó.

Hơn nữa, dược phẩm là dược phẩm kháng virus còn tùy ý chứa một hoặc nhiều tác nhân điều trị được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế neuraminidaza, thuốc

nucleosit, chất ức chế PB2, chất ức chế PB1, chất ức chế M2 hoặc các thuốc chống cúm khác.

Tốt hơn, nếu được phẩm kháng virus chứa ít nhất một tác nhân điều trị.

Sáng chế còn bộc lộ việc sử dụng chất dẫn xuất của pyridon được thể hiện bằng Công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat, tinh thể hoặc kết hợp của chúng trong việc bào chế thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virus, tốt hơn nếu bệnh nhiễm virus là bệnh truyền nhiễm do virus cúm chủng A và/hoặc virus cúm chủng B gây ra.

Sáng chế còn bộc lộ việc sử dụng chất dẫn xuất của pyridon có Công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat, tinh thể hoặc tổ hợp của chúng trong quá trình bào chế thuốc kháng virus, tốt hơn nếu thuốc kháng virus là thuốc hoặc tác nhân ức chế hoạt tính endonucleaza phụ thuộc đầu mút của virus cúm.

Theo sáng chế, để thuận tiện cho việc mô tả, trong một số đoạn, chất dẫn xuất của pyridon được thể hiện bằng Công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat, tinh thể hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng được gọi chung là hợp chất theo sáng chế.

Trong dược phẩm theo sáng chế, tốt hơn nếu hợp chất theo sáng chế có mặt với lượng hữu hiệu về mặt điều trị.

Dược phẩm nêu trên theo sáng chế thường chứa chất mang được dụng như chất pha loãng được dụng, tá dược, chất độn, chất kết dính, chất phân rã, chất tăng cường hấp thụ, chất hoạt động bề mặt, chất làm trơn, chất tạo mùi thơm, chất tạo ngọt, v.v.

Hơn nữa, dược phẩm có thể sử dụng dạng liều lượng bất kỳ, cụ thể có thể là viên nén, bột, viên nang, hạt nhỏ, dạng lỏng để dùng qua đường miệng, dạng tiêm truyền, bột, viên đặt, viên, kem, bột nhão, gel, bụi mịn, thuốc xông, hỗn dịch, hỗn dịch khô, miếng dán, thuốc xức, chế phẩm nano, v.v.. Tốt hơn, nếu dạng liều lượng của dược phẩm là viên nén, viên nang hoặc thuốc tiêm.

Các dạng liều lượng thuốc nêu trên có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường trong lĩnh vực dược phẩm.

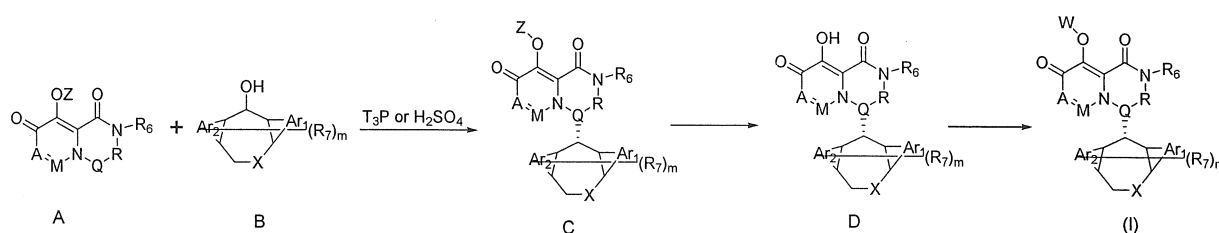
Trong một phương án cụ thể, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế, ví dụ, theo tỷ lệ sau (tỷ lệ khối lượng):

hợp chất theo sáng chế

5% đến 95%

lactosa	1% đến 60%
tinh bột	0% đến 20%
xenluloza vi tinh thể	1% đến 40%
tinh bột carboxymetyl natri	1% đến 5%
polyetylen glycol (PEG6000)	0% đến 10%
magie stearat	1% đến 5%

Sáng chế còn bộc lộ quy trình cho chất dẫn xuất của pyridon, tức là, hợp chất có Công thức (I) theo sáng chế, sử dụng quy trình sau:



Theo một phương án cụ thể của sáng chế, phản ứng trên có thể được thực hiện theo các bước sau:

Bước 1: A và B được hòa tan trong dung dịch etyl axetat 50% T₃P và được cho phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60⁰C đến 100⁰C trong thời gian từ 1 giờ đến 10 giờ để tạo ra Chất trung gian C.

Bước 2: Chất trung gian C và liti clorua được cho phản ứng trong dung dịch DMA ở nhiệt độ 100⁰C trong thời gian 12 giờ, và hỗn hợp được tinh chế để tạo ra Hợp chất D.

Bước 3: Hợp chất D thu được và axyl clorua hoặc halogenua được cho phản ứng khi có kiềm để tạo ra tiền dược chất (I) được bảo vệ bằng hydro, trong đó kiềm bao gồm kiềm hữu cơ và kiềm vô cơ, và kiềm hữu cơ được chọn từ trietylamin, DIPEA, DBU, và pyridin, v.v.; và kiềm vô cơ được chọn từ natri cacbonat, kali cacbonat, xezi cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydroxua, kali hydroxua, natri bicacbonat, v.v.

Nhờ thực hiện giải pháp kỹ thuật nêu trên, sáng chế có các ưu điểm sau so với các giải pháp đã biết: sáng chế đề xuất chất dẫn xuất của pyridon mới, có hoạt tính ức chế mạnh đối với virus cúm chủng A và virus cúm chủng B, và có thể được sử dụng riêng rẽ cho việc điều trị lâm sàng hoặc kết hợp với các thuốc chống cúm khác như chất ức chế neuraminidaza, thuốc nucleosit và chất ức chế PB2, và có thể nhanh chóng

chữa khỏi bệnh nhân bị cúm tại phòng khám. Các hợp chất này vượt tốt hơn các chất dẫn xuất của pyridon hiện có ở ít nhất là một khía cạnh trong số hoạt tính, đặc tính được động học (như mức sinh khả dụng) và độc tính tế bào.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa các thuật ngữ.

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế.

Thuật ngữ "không được thế", khi được sử dụng để định nghĩa một nhóm, có nghĩa là nhóm được định nghĩa không được thế bởi nhóm khác nguyên tử hydro, trong trường hợp đó nhóm có cùng ý nghĩa thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế. Ví dụ, C₁₋₆ alkyl không được thế là nhóm thường được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu là methyl, ethyl hoặc nhóm tương tự.

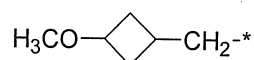
Thuật ngữ "được thế", khi được sử dụng để định nghĩa một nhóm, có nghĩa là 1, 2, 3 hoặc nhiều nguyên tử hydro trong nhóm được định nghĩa được thế bằng nhóm thế, và nghĩa của nhóm này cần phải được hiểu kết hợp cùng với nhóm thế. Theo sáng chế, trừ khi có quy định khác, việc đề cập đến "được thế" có nghĩa là các nguyên tử hydro trong nhóm được định nghĩa đó được thế bằng 1, 2, 3 hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm: xyano, halogen, hydroxy, carboxyl, este, sulfonyl, sulphonyl amit, amit, carbonyl (-C(=O)-), C₁₋₆ hydrocarbyl S(=O)(=NH)-, amino, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyl halogen hóa, C₁₋₆ hydrocarbyl được thế hydroxyl, C₁₋₆ hydrocarbyl được thế axylamino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbyloxy đã được halogen hóa, C₁₋₆ hydroxyloxy C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl amit, C₁₋₆ hydrocarbyl amit được halogen hóa, C₁₋₆ hydrocarbyloxy axyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino axylamino, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulphonyl amit, C₃₋₆ xycloalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl halogen hóa, C₃₋₆ xycloalkoxy, C₃₋₆ xycloalkoxy halogen hóa, C₃₋₆ xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyl, C₃₋₆ xycloalkoxy C₁₋₆ hydrocarbyl, C₃₋₆

xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₃₋₆ xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyloxy C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₃₋₆ xycloalkylamino, C₃₋₆ xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₃₋₆ xycloalkylsulfydryl, C₃₋₆ xycloalkylsulfydryl halogen hóa, C₃₋₆ xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, C₃₋₆ xycloalkyl sulfonyl, C₃₋₆ xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbylsulfonyl, C₃₋₆ xycloalkyl sulphonyl amit, C₃₋₆ xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyl sulphonyl amit, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl, C₃₋₆ xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl, C₃₋₆ xycloalkylamino carbonyl, C₃₋₆ xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₃₋₆ xycloalkyl amit, C₃₋₆ xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyl amit, C₃₋₆ xycloalkylamino amit, C₄₋₈ heretoxycloalkyl, C₄₋₈ heretoxycloalkoxy, C₄₋₈ heretoxycloalkoxy halogen hóa, C₄₋₈ heretoxycloalkoxy C₁₋₆ hydrocarbyl, C₄₋₈ heretoxycloalkoxy C₁₋₆ hydrocarbyl halogen hóa, C₄₋₈ heretoxycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₄₋₈ heretoxycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyloxy halogen hóa, C₄₋₈ heteroxycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyloxy C₁₋₆ hydrocarbyl, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfydryl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyl sulfydryl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbylsulfonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfonyl amit, C₄₋₈ heteroxycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl amit, C₄₋₈ heteroxycloalkyl carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl được thể carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl amit, C₄₋₈ heteroxycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyl amit, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloxy, C₅₋₁₀ aryloxy C₁₋₆ hydrocarbyl, C₅₋₁₀ aryl C₁₋₆ hydrocarbyl, C₅₋₁₀ aryl C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₅₋₁₀ arylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfydryl, C₅₋₁₀ aryl C₁₋₆ hydrocarbyl sulfydryl, C₅₋₁₀ aryl sulfonyl, C₅₋₁₀ aryl C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl, C₅₋₁₀ aryl sulfonyl amit, C₅₋₁₀ aryl C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl amit, C₅₋₁₀ aryl carbonyl, C₅₋₁₀ aryl C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₅₋₁₀ arylamino carbonyl, C₅₋₁₀ aryl amit hoặc C₅₋₁₀ arylamino amit.

Tốt hơn, nếu nhóm thể trên được chọn từ xyano, halogen (tốt hơn là F, Cl, Br), hydroxy, carboxyl, este, sulfonyl, sulphonylamino, carbonylamino, carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfinylamino, amino, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyl halogen hóa, C₁₋₆ hydrocarbyl được thể hydroxyl, C₁₋₆ hydrocarbyl được thể amit, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbyloxy halogen hóa, C₁₋₆ hydrocarbyloxy C₁₋₆ hydrocarbyl hoặc C₁₋₆ hydrocarbyloxy C₁₋₆ hydrocarbyloxy.

Tốt hơn nữa, nhóm thế nêu trên được chọn từ xyano, F, Cl, Br, hydroxy, carboxyl, este, sulfonyl, sulphonylamino, amit, carbonyl, metylsulfinylamino, etylsulfinylamino, isopropylsulfinylamino, tert-butylsulfinylamino, amino, axylhydrazino, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, xyclopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, xyclobutyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, xyclohexyl, halometyl (cụ thể, ví dụ, triflometyl), haloetyl, halo-n-propyl, halo-isopropyl, haloxyclopropyl, halo-n-butyl, halo-isobutyl, halo-tert-butyl, haloxyclobutyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxy-n-propyl, hydroxyisopropyl, hydroxyxyclopropyl, hydroxy-n-butyl, hydroxyisobutyl, hydroxyl-tert-butyl, hydroxyxyclobutyl, hydroxy-n-pentyl, hydroxyisopentyl, hydroxy neopentyl, hydroxyxyclohexyl, metoxy, etoxy, propoxy.

Nhóm thế thường được đặt trước nhóm được thế khi đặt tên cụ thể, ví dụ, "C₁₋₃ alkoxy C₃₋₈ xycloalkyl C₁₋₆ alkyl" có nghĩa là C₁₋₆ alkyl được thế bởi C₃₋₈ xycloalkyl và C₃₋₈ xycloalkyl được thế tiếp bởi C₁₋₃ alkoxy, ví dụ, công thức cấu tạo của metoxyxyclobutylmetyl là:



Thuật ngữ "không bị gián đoạn", khi được sử dụng để định nghĩa một nhóm, có nghĩa là liên kết cộng hóa trị của nhóm được định nghĩa không bị gián đoạn bởi nhóm khác, trong trường hợp đó, nhóm có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế. Ví dụ, xycloalkyl không được thế là nhóm thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này là xyclobutyl, xyclopentyl hoặc nhóm tương tự.

Thuật ngữ "gián đoạn" hoặc "bị gián đoạn", khi được sử dụng để định nghĩa một nhóm, có nghĩa là một hoặc nhiều liên kết cộng hóa trị của nhóm được định nghĩa bị gián đoạn bởi các nguyên tử hoặc nhóm làm gián đoạn, và ý nghĩa của nhóm này nên được hiểu cùng với nguyên tử hoặc nhóm làm gián đoạn. Theo sáng chế, trừ khi có quy định khác, việc đề cập đến "bị gián đoạn" có nghĩa là liên kết cộng hóa trị trong nhóm được định nghĩa đó được thế bằng 1, 2, 3 hoặc nhiều loại được chọn trong số các nguyên tử khác loại (O, N, S), C=O, S=O hoặc SO₂. Vị trí gián đoạn có thể là vị trí bất kỳ dễ đạt được về mặt hóa học và khi có nhiều nguyên tử hoặc nhóm làm gián đoạn, thì vị trí tương đối giữa các nguyên tử hoặc nhóm làm gián đoạn không bị giới hạn miễn là chúng có thể đạt được về mặt hóa học.

Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" được dùng để chỉ đồng phân được tạo ra theo cách sắp xếp khác nhau của các nguyên tử trong phân tử trong không gian, và bao gồm đồng phân cis-trans, đồng phân đối quang và đồng phân cấu tạo. Tất cả các chất đồng phân lập thể nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế có thể là một chất đồng phân lập thể đơn lẻ hoặc hỗn hợp gồm các chất đồng phân khác như hỗn hợp triệt quang hoặc hỗn hợp gồm tất cả các đồng phân lập thể khác.

Thuật ngữ "muối" được dùng để chỉ muối được dụng được tạo thành bởi hợp chất theo sáng chế với axit, có thể là axit hữu cơ hoặc vô cơ, đặc biệt được chọn từ, ví dụ, axit photphoric, axit sulfuric, axit clohydric, axit bromhydric, axit xitric, axit maleic, axit malonic, axit mandelic, axit succinic, axit fumaric, axit axetic, axit lactic, axit nitric, axit sulfonic, axit p-toluensulfonic, axit malic, axit metanesulfonic hoặc các chất tương tự của chúng.

Thuật ngữ "solvat" được dùng để chỉ dạng hợp chất theo sáng chế mà tạo thành phức rắn hoặc lỏng bằng cách phối trí với phân tử dung môi. Hydrat là một dạng solvat đặc biệt trong đó hiện tượng phối trí xảy ra với nước. Trong phạm vi của sáng chế, tốt hơn nếu solvat là hydrat.

Thuật ngữ "tinh thể" được dùng để chỉ các dạng rắn khác nhau được tạo thành bởi các hợp chất được bộc lộ trong mô tả này, kể cả dạng tinh thể và dạng vô định hình.

Thuật ngữ "hydrocarbyl" được dùng để chỉ alkyl hoặc alkenyl.

Thuật ngữ "alkyl" được dùng để chỉ nhóm thế no mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng bao gồm cacbon và hydro. Tốt hơn là có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "alkyl" được dùng để chỉ nhóm hydrocarbyl no mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng. Nhóm alkyl cụ thể bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, xyclopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, xyclobutyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, xyclohexyl, n-hexyl, isohexyl, 2,2-metyl butyl và 2,3-đimetylbutyl, 16-alkyl, 18-alkyl. Thuật ngữ "C₁₋₂₀ alkyl" được dùng để chỉ nhóm hydrocarbyl no mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng chứa từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon. Khi nhóm alkyl được thế, nhóm thế có thể thế tại điểm gắn bất kỳ có sẵn và việc thế có thể là thế một lần hoặc thế nhiều lần. Ví dụ, nhóm thế có thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, đoteri, halogen, thiol, hydroxy,

nitro, carboxy, este, xyano, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkoxy, heteroxycloalkoxy, xycloalkylthio hoặc oxo.

Thuật ngữ "alkenyl" được dùng để chỉ nhóm hydrocarbyl không no mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng chứa liên kết đôi, tốt hơn nếu chứa 2 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là 2 đến 12 nguyên tử cacbon. Khi được thế, nhóm thế có thể thế tại điểm gắn bất kỳ có sẵn và việc thế có thể là thế một lần hoặc thế nhiều lần. Ví dụ, nhóm thế có thể được chọn từ alkyl, alkenyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, đoteri, halogen, thiol, hydroxy, nitro, carboxy, este, xyano, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkoxy, heteroxycloalkoxy, xycloalkylthio hoặc oxo.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng để chỉ nhóm xyclohydrocarbyl đơn vòng no. Một nhân đơn thường bao gồm từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ không giới hạn về nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptyl và các nhóm tương tự. Theo sáng chế, nhóm xycloalkyl spiro, nhóm xycloalkyl dung hợp và nhóm xycloalkyl bắc cầu được gọi chung là nhóm xycloalkyl đa vòng.

Thuật ngữ "nhân", trừ khi có quy định khác, có nghĩa là cấu trúc vòng bất kỳ và không bị giới hạn ở dạng và thành phần bất kỳ, và có thể là dạng bất kỳ của nhân đơn vòng, nhân bắc cầu, nhân vòng spiro, nhân dung hợp và nhân đa vòng, và có thể là nhân vòng cacbon hoặc nhân dị vòng hoặc dạng nhân khác, chẳng hạn như nhân vòng cacbon bị gián đoạn bởi carbonyl, và có thể không được thế hoặc được thế. Khi đề cập đến "nhân chứa một nguyên tử hoặc nhóm cụ thể" có nghĩa là nguyên tử hoặc nhóm cụ thể đó là một phần của chính nhân đó. Ví dụ, "nhân thứ sáu chứa C=O" có nghĩa là nhóm cấu thành của chính nhân đó tạo thành nhân thứ sáu chứa C=O, và nếu chỉ nhóm thế trên nhân chứa C=O thì nó sẽ không nằm trong số đó.

Thuật ngữ "carbocyclyl" hoặc "nhân vòng cacbon" được dùng để chỉ nhóm vòng cacbon có 3 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 3 đến 16 nguyên tử cacbon, tốt nhất là 4 đến 12 nguyên tử cacbon, và bao gồm xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, carboxycycl hai vòng, carboxycycl đa vòng, và nhóm tương tự. Thuật ngữ "heteroxycyclyl" hoặc "nhân dị vòng" có nghĩa là nhân có cấu trúc chứa ít nhất một nguyên tử khác loại, và cụ thể có thể, ví dụ, là heteroaryl, heteroxycyclyl không thơm, heteroxycyclyl hai vòng và heteroxycyclyl đa vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ O, S và N, v.v.

Thuật ngữ "aryl" được hiểu theo nghĩa rộng và không chỉ bao gồm aryl vòng cacbon mà cả heteraryl.

Thuật ngữ "aryl vòng cacbon" được dùng để chỉ nhóm thơm đa vòng hoặc đơn vòng hoàn toàn cacbon 6 cạnh đến 10 cạnh, bao gồm phenyl, naphthyl, biphenyl, và nhóm tương tự. Nhóm aryl carboxyclic có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm thế được lựa chọn độc lập từ alkyl, cycloalkyl (như cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, v.v.), alkenyl, azit, amin, đoteri, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkoxy, heterocycloalkoxy, cycloalkylthio, heterocycloalkylthio, alkylsilyl, v.v.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng để chỉ nhóm gồm hệ dị thơm chứa 1 đến 10 nguyên tử khác loại, kể cả aryl đơn vòng và aryl nhân dung hợp. Nguyên tử khác loại bao gồm oxy, lưu huỳnh, nitơ, photpho, và các nguyên tử tương tự. Trong đó nhóm đơn vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, furan, thiophen, pyrrol, thiazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-thiadiazol, oxazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, pyridin, pyrimidin, pyridazin, pyrazin, tetrahydrofuran, tetrahydropyrrol, piperidin, piperazin, morpholin, isoxazolin và các nhóm tương tự. Các nhóm dị vòng dung hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, quinolin, isoquinolin, indol, benzofuran, benzothiophen, purin, acridin, carbazol, fluoren, cromenon, fluorenon, quinoxalin, 3,4-dihydronaphthalenon, dibenzofuran, dibenzofuran đã được hợp hydro, benzoxazolyl và nhóm tương tự. Nhóm heteroaryl có thể được thế hoặc không được thế. Ví dụ, nhóm thế được chọn từ alkyl, cycloalkyl (như cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, v.v.), alkenyl, azit, amino, đoteri, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkoxy, heterocycloalkoxy, cycloalkylthio, heterocycloalkylthio, alkylsilyl, v.v.

Thuật ngữ "hydro", khi không được nêu cụ thể, bao gồm tất cả các đồng vị của hydro, cụ thể có thể là proti (H), đoteri (D) hoặc triti (T), và tốt hơn nếu hydro ở các vị trí khác nhau được độc lập chọn trong số proti hoặc đoteri. Trong đó, "hydro" ở vị trí hydro hoạt động là proti. Thuật ngữ "đoteri" là một đồng vị của proti, khối lượng nguyên tử gấp hai lần khối lượng nguyên tử proti và liên kết với cacbon mạnh hơn. Thuật ngữ "đã được đoteri hóa" và "đoteri" có nghĩa là proti được thay thế bằng đoteri ở vị trí xác định.

Thuật ngữ "haloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bởi ít nhất là một nguyên tử halogen.

Thuật ngữ "nhóm dị vòng" có nghĩa là nhóm vòng chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại, trong đó nguyên tử khác loại là nitơ, oxy, lưu huỳnh, và nguyên tử tương tự. Các nhóm dị vòng bao gồm nhóm dị vòng đơn và nhóm đa dị vòng.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại", khi không được biểu thị cụ thể, thường bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Thuật ngữ "halogen", khi không được biểu thị cụ thể, thường bao gồm flo, clo, brom và iot, tốt hơn là flo, clo và brom, và tốt hơn nữa là flo.

Thuật ngữ "số nhiều", "nhiều" (multiple) hoặc "nhiều hơn", khi được sử dụng để xác định số nhóm thế hoặc nguyên tử/nhóm làm gián đoạn, thường không vượt quá số nhóm có thể thế về mặt hóa học hoặc số liên kết có thể bị gián đoạn, cụ thể hơn, tốt hơn nếu "số nhiều", "nhiều" hoặc "nhiều hơn" được dùng để chỉ một số nhỏ hơn hoặc bằng 6, tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 5, và còn tốt hơn nữa là nhỏ hơn hoặc bằng 4.

Thuật ngữ "tùy chọn" hoặc "tùy ý" bao gồm hai sơ đồ song song, "được chọn" và "không được chọn". Ví dụ, "nhân thứ sáu tùy ý chứa C=O" có nghĩa là nhân thứ sáu chứa C=O hoặc không chứa C=O.

Mô tả chi tiết các phương án làm ví dụ

Các phương án dưới đây nhằm cung cấp hiểu biết đầy đủ hơn về sáng chế và không nhằm hạn chế sáng chế theo bất kỳ cách nào. Cấu trúc của tất cả các hợp chất được xác định bằng ^1H NMR hoặc MS.

Tên hợp chất được sử dụng trong các phương án được viết tắt như sau:

DCM: điclometan; EA: etyl axetat; DMF: đimetylformamit; THF: tetrahydrofuran; TEA: trietylamin.

T3P: 1-propylphosphoric anhydrit; Boc-hydrazin: tert-butoxycarbonyl hydrazin.

HATU: 2-(7-oxobenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametyluron hexaflorophosphat.

TFA: axit trifloaxetic.

DMA: N,N-đimetylaxetamit.

DPPP: 1,3-bis(điphenylphosphino)propan.

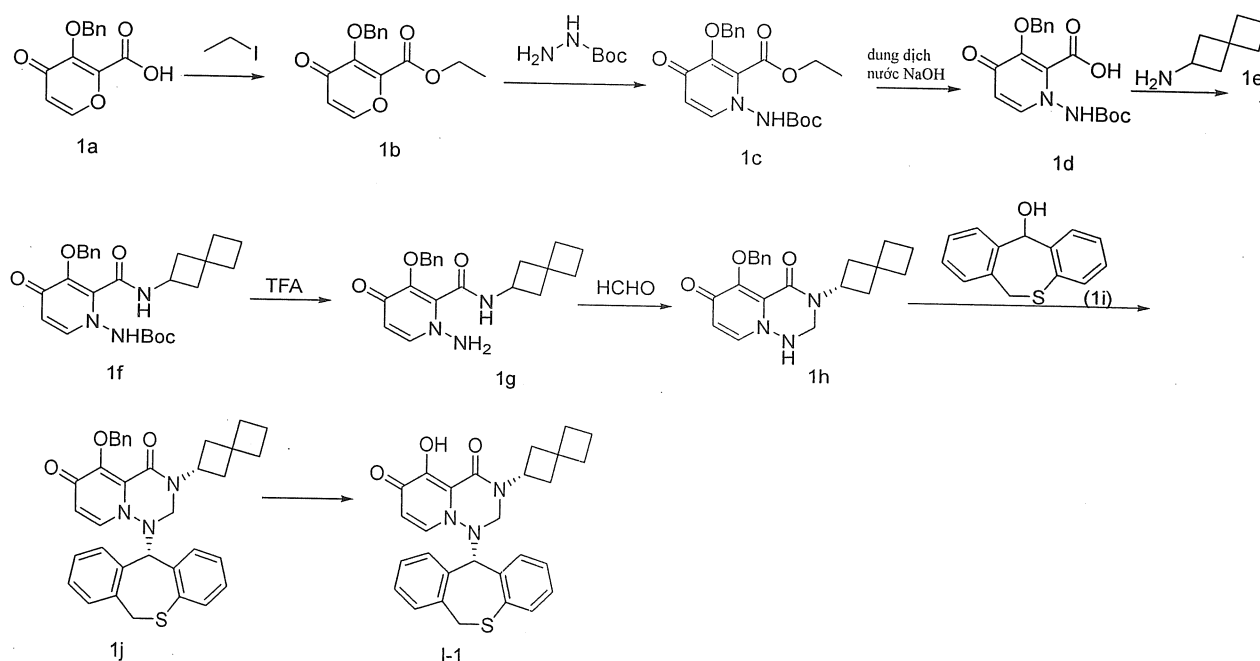
DPPA: azit điphenylphosphoryl.

DBU: 1,8-điazabixyclo-bixyclo (5,4,0)-7-undecen.

DIPEA: N,N-điisopropyletylamin.

Sáng chế được mô tả thêm dưới đây cùng với các phương án cụ thể.

Phương án 1: Điều chế Hợp chất I-1.



Điều chế hợp chất 1b: Trong 20 ml DMF, hợp chất 1a (2,0 g, 8,1 mmol), DBU (1,85 g, 12,2 mmol) và etyl iodua (2,28 g, 14,6 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng với 100 ml nước, và chiết bằng EA. Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa tuần tự bằng natri thiosunfat, HCl 0,5N và nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô đặc để tạo ra 2,1 g sản phẩm ở dạng dầu, tức là, hợp chất 1b.

Điều chế hợp chất 1c: trong N,N-đimetylaxetamit (20 ml), hợp chất 1b (2,1 g, 7,7 mmol), Boc-hydrazin (1,53g, 11,6 mmol) và pyridini p-toluensulfonat (5,78 g, 23,1 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được bổ sung vào 100 ml nước, và sau đó được chiết bằng etyl axetat (50 ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tinh chế theo phương pháp sắc

ký cột để thu được 1,9 g sản phẩm dầu màu vàng, tức là, hợp chất 1c. ESI-MS m/z 389,2 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất 1d: hợp chất 1c (1,9 g, 4,9 mmol) được hòa tan trong 10 ml etanol, và 1N dung dịch nước NaOH (14,7 ml, 14,7 mmol) được bổ sung vào, và sau đó hỗn hợp được cho phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được axit hóa bằng 3N HCl và chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc. Sản phẩm thô được nghiền nhỏ trong diclometan/ete dầu mỏ (5 ml/50 ml) để tạo ra 1,1 g chất rắn màu trắng, tức là hợp chất 1d. ESI-MS m/z 361,2 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất 1f: trong DCM, hợp chất 1d (360 mg, 1 mmol), hợp chất 1e (133 mg, 1,2 mmol), TEA (303 mg, 3,0 mmol) và HATU (570 mg, 1,5 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó pha loãng với nước và chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc, và tinh chế theo phương pháp sắc ký cột để thu được 350 mg chất rắn màu trắng, tức là hợp chất 1f. ESI-MS m/z 454,2 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất 1g: hợp chất 1f (350 mg, 0,77 mmol) được hòa tan trong 4 ml DCM, 1 ml TFA được bổ sung vào, và được cho phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, và 1N NaOH được bổ sung vào cho đến khi kiềm tính, và hỗn hợp được chiết xuất bằng DCM/iPrOH. Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc để tạo ra 210 mg sản phẩm ở dạng dầu, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

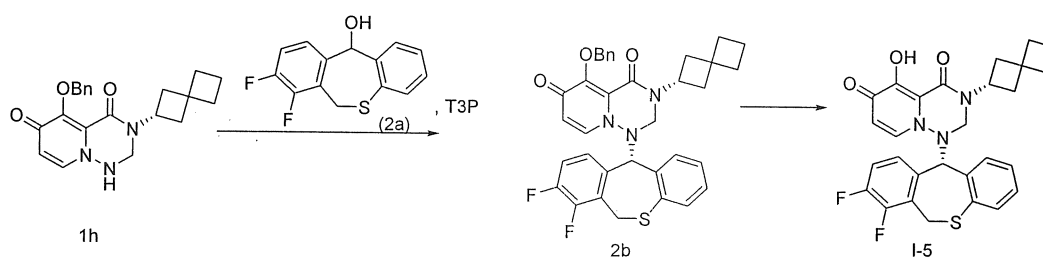
Điều chế hợp chất 1h: hợp chất 1g (210 mg, 0,59 mmol) được hòa tan trong 5 ml toluen. 30 mg paraphormalđehit và 100 mg axit axetic được bổ sung vào, và hỗn hợp được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và được tách theo phương pháp sắc ký lớp mỏng để thu được 145 mg sản phẩm. ESI-MS m/z 366,2 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất 1j: hợp chất 1h (140 mg, 0,38 mmol) và hợp chất 1i (114 mg, 0,5 mmol) được cho phản ứng trong dung dịch T3P trong etyl axetat ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ trong lò phản ứng áp lực. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng với NaHCO₃ bão hòa, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp,

làm khô và cô đặc, và được phân tách bằng tấm silica gel để tạo ra 170 mg sản phẩm. ESI-MS m/z 576,2 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất I-1: trong 5 ml DMA, hợp chất 1j (170 mg, 0,29 mmol) và liti clorua (50 mg, 1,18 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được pha loãng với 10 ml nước, và axit clohydric 2N được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 5 - 6. Hỗn hợp được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 120 mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,46-7,53 (m, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,13-7,17 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,76-5,88 (m, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,88-4,91 (m, 1H), 4,77-4,80 (m, 1H), 4,48-4,51 (m, 1H), 3,66-3,69 (m, 1H), 2,30 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,78-1,90 (m, 6H); ESI-MS m/z 486,2 ($M+H$)⁺.

Phương án 2: Điều chế Hợp chất I-5.

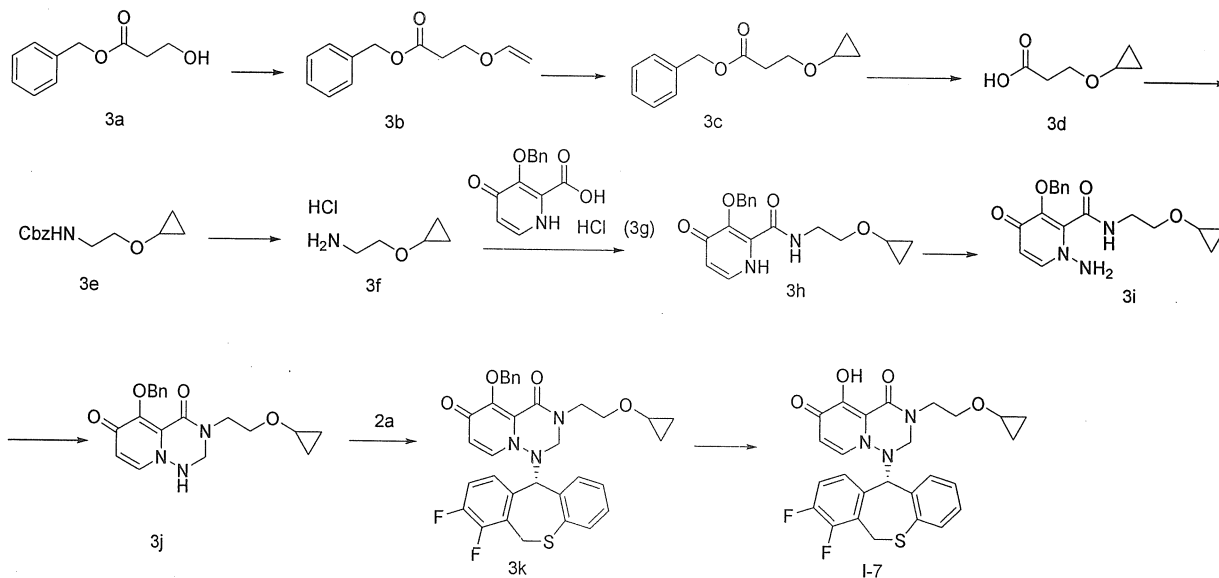


Điều chế hợp chất 2b: hợp chất 1h (180 mg, 0,49 mmol) và hợp chất 2a (264 mg, 1,0 mmol) được cho phản ứng trong dung dịch T3P trong etyl axetat ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ trong lò phản ứng áp lực. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng với dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa, sau đó chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc, và được phân tách bằng tấm silica gel để tạo ra 190 mg sản phẩm. ESI-MS m/z 612,2 ($M+H$)⁺.

Điều chế hợp chất I-5: trong 5 ml DMA, hợp chất 2b (190 mg, 0,31 mmol) và liti clorua (50 mg, 1,18 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được pha loãng với 10 ml nước, và axit clohydric 2N được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 5 - 6. Hỗn hợp được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 136 mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,04-7,12 (m, 3H), 7,00-7,02 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 6,63 -6,64 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 5,74-5,76 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 5,42-5,46 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,82-4,86 (m, 1H), 4,69-4,77 (m, 1H), 4,37-4,40 (m,

1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 2H), 1,74-1,85 (m, 6H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 522,2.

Phương án 3: Điều chế Hợp chất I-7.



Điều chế hợp chất 3b: hợp chất 3a (5,0 g, 27,8 mmol) được bổ sung vào n-butyl vinyl ete (10 ml), sau đó được bổ sung vào paladi trifloaxetat (100 mg, 0,3 mmol), triethylamin (3,03 g, 30 mmol) và DPPP (124 mg, 0,3 mmol), và được khuấy ở nhiệt độ 75°C qua đêm trong lò phản ứng áp lực. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp được bổ sung 50 ml nước và chiết bằng etyl axetat hai lần, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat khan, được cô đặc và được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 4,8 g sản phẩm, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất 3c: hợp chất 3b (4,8 g, 23,3 mmol) được hòa tan trong 50 ml toluen khan, và được bổ sung dung dịch 1N diethyl kẽm (70 ml, 70 mmol) ở nhiệt độ -40°C trong điều kiện bảo vệ nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ, và sau đó được bổ sung vào cloriodometan (8,22 g, 46,6 mmol). Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ, được đun nóng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và sau đó hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch amoni clorua, và sau đó chiết bằng etyl axetat (100 ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc để thu được 4,9 g sản phẩm thô.

Điều chế hợp chất 3d: hợp chất trung gian 3c (4,9 g, 22,2 mmol) được hòa tan trong 50 ml metanol, được bổ sung natri hydroxit dạng nước và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. TLC cho thấy nguyên liệu ban đầu đã được tiêu thụ. HCl được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH = 2 - 3 và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (100 ml x 3). Các pha hữu cơ được cô đặc để thu được 2,3 g sản phẩm thô.

Điều chế hợp chất 3e: hợp chất 3d (2,3 g, 17,7 mmol) được hòa tan trong 15 ml toluen, thêm DPPA (5,84 g, 21,2 mmol) và TEA (3,58 g, 35,4 mmol), khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó bổ sung rượu benzyl (5,73 g, 53,1 mmol), và được cho phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và được bổ sung 100 ml nước để dập tắt phản ứng, được chiết bằng etyl axetat (80 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, mà chạy qua sắc ký cột để thu được 1,5 g hỗn hợp gồm sản phẩm và rượu benzyl mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất 3f: 1,5 g hợp chất 3e thô được hòa tan trong 10 ml metanol, và được bổ sung 150 mg Pd/C và 0,2 ml axit clohydric đậm đặc. Hỗn hợp được thế bằng hydro ba lần và được cho phản ứng trong thời gian 5 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp được lọc qua diatomit, và dịch lọc được bổ sung HCl để điều chỉnh độ pH = 1 - 2, và cô đặc đến khô để thu được 0,6 g sản phẩm, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất 3h: trong 15 ml điclometan, hợp chất 3f (0,6 g, 4,36 mmol), hợp chất 3g (1,12 g, 4,0 mmol), HATU (1,82 g, 4,8 mmol) và TEA (1,21 g, 12,0 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung 20 ml nước và chiết bằng điclometan (30 ml x 2), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 0,85 g sản phẩm.

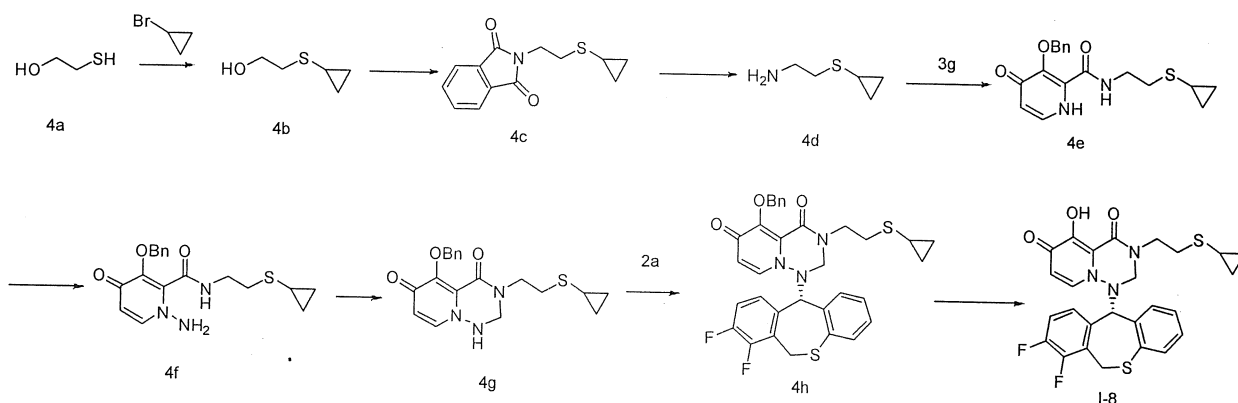
Điều chế hợp chất 3i: trong 5 ml DMF, hợp chất 3h (0,85 g, 2,6 mmol), kali cacbonat (718 mg, 5,2 mmol) và 2,4-đinitrophenylhydroxylamin (0,78 g, 3,9 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung 20 ml nước và chiết bằng điclometan (20 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 0,73g sản phẩm.

Điều chế hợp chất 3j: hợp chất 3i (0,73 g, 2,1 mmol), axit axetic (120 mg, 2,1 mmol) và paraformaldehyt (0,23g, 2,52 mmol) được hồi lưu trong toluen trong thời gian 2 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp được cô đặc và phần cặn được bổ sung 10 ml nước và chiết bằng diclometan (20 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 0,45 g sản phẩm.

Điều chế hợp chất 3k: trong 3ml dung dịch T3P trong etyl axetat, hợp chất 3j (450 mg, 1,27 mmol) và hợp chất 2a (660 mg, 2,54 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ trong lò phản ứng áp lực. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng với NaHCO₃ bão hòa, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc, và được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 290 mg sản phẩm. ESI-MS m/z 602,2 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất I-7: trong 5 ml DMA, hợp chất 3k (290 mg, 0,48 mmol) và liti clorua (50 mg, 1,18 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được pha loãng với 10 ml nước, và axit clohydric 2N được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 5 - 6. Hỗn hợp được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 187 mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,05-7,15 (m, 3H), 7,00-7,02 (d, 1H, J=8,0 Hz), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,65 -6,67 (d, 1H, J=8,0 Hz), 5,80-5,82 (d, 1H, J=8,0 Hz), 5,38-5,42 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,96-5,00 (m, 1H), 4,21-4,27 (m, 2H), 4,02-4,06 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 2H), 3,22-3,25 (m, 1H), 2,84-2,91 (m, 1H), 0,44-0,47 (m, 4H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 512,2.

Phương án 4: Điều chế Hợp chất I-8.



Điều chế hợp chất 4b: trong 30ml dimetyl sulfoxit, hợp chất 4a (2,24g, 28,7 mmol), bromoxyclopropan (3,47g, 28,7 mmol) và kali t-butoxit (3,22g, 28,7 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa để dập tắt phản ứng và được chiết bằng etyl axetat (50 ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc để thu được 2,8 g chất lỏng màu vàng. Chất lỏng này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất 4c: trong 20 ml tetrahydrofuran, hợp chất 4b (1,60g, 13,6 mmol), phthalimid (2,39 g, 16,2 mmol), triphenylphosphin (5,34 g, 20,4 mmol) và isopropyl azodicarboxylat (4,12 g, 20,4 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được bổ sung nước vào để dập tắt phản ứng và được chiết bằng etyl axetat (20 ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 2,4 g sản phẩm ở dạng dầu. Sản phẩm ở dạng dầu này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất 4d: hợp chất 4c (2,40 g, 10 mmol) được hòa tan trong 30 ml metanol, bổ sung thêm 2 g hydrazin hydrat, và sau đó hỗn hợp được cho phản ứng ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 2 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp được làm mát và được lọc. Dịch lọc được cô đặc và nghiền nhỏ bằng ete etylic. Hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được làm khô để thu được 1,04 g sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất 4e: trong 10 ml điclometan, hợp chất 4d (420 mg, 3,6 mmol), hợp chất 3g (864 mg, 2,4 mmol), HATU (1,37 g, 3,6 mmol) và TEA (720 mg, 7,2 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung thêm 30 ml nước và chiết bằng điclometan (30 ml x 2), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách bằng tấm silica gel để thu được 900 mg sản phẩm. ESI-MS m/z (M+H)⁺ 344,1.

Điều chế hợp chất 4f: trong 5 ml DMF, hợp chất 4e (900 mg, 2,4 mmol), kali cacbonat (1,08 g, 7,8 mmol) và 2,4-đinitrophenylhydroxylamin (780 mg, 3,9 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được bổ sung 20 ml nước và chiết bằng điclometan (20 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô

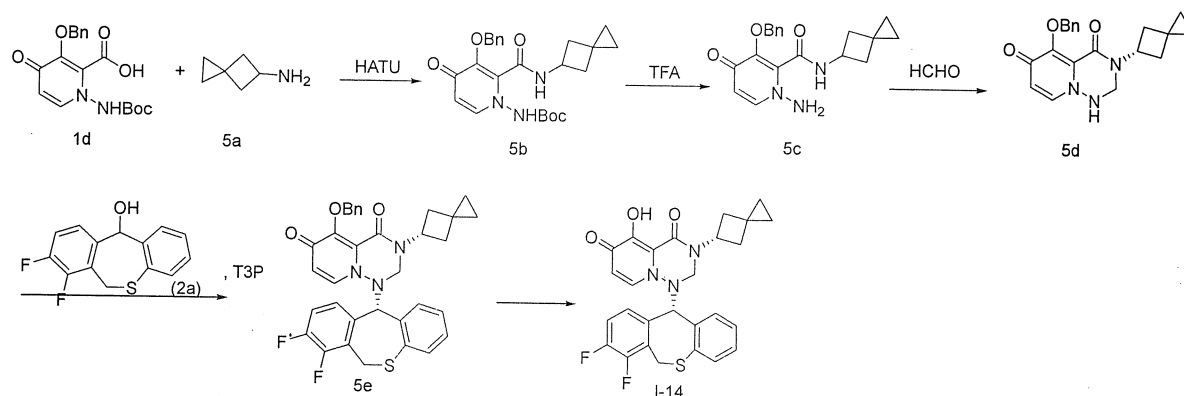
đặc để thu được sản phẩm thô, được tách bằng tấm silica gel để thu được 120 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất 4g: hợp chất 4f (120 mg, 0,33 mmol), axit axetic (36 mg, 0,06 mmol) và paraformaldehyt (100 mg, 1,1 mmol) được hồi lưu trong toluen trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, và phần cặn được bổ sung 10 ml nước và chiết bằng điclometan (20 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách bằng tấm silica gel để thu được 85 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất 4h: trong 2ml dung dịch T3P trong etyl axetat, hợp chất 4g (85 mg, 0,23 mmol) và hợp chất 2a (90 mg, 0,34 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ trong lò phản ứng áp lực. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng với natri bicacbonat bão hòa, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc, và được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 20 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất I-8: trong 1 ml DMA, hợp chất 4h (20 mg, 0,03 mmol) và lithi clorua (50 mg, 1,18 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được pha loãng với 10 ml nước, và được bổ sung axit clohydric 2N (HCl 2N) để điều chỉnh độ pH đến 3 - 4. Hỗn hợp được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 5 mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,02-7,12 (m, 5H), 6,85 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,81 (d, 1H, J=7,6 Hz), 5,43 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,10 (d, 1H, J=12,8 Hz), 4,25 (d, 1H, J=12,8 Hz), 4,06 (d, 2H, J=14 Hz), 3,31 (m, 1H), 2,73 (t, 2H, J=6,8 Hz), 1,95 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,56 (m, 2H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 528,1.

Phương án 5: Điều chế Hợp chất I-14.



Điều chế hợp chất 5b: trong DCM, hợp chất 1d (360 mg, 1 mmol), hợp chất 5a (116 mg, 1,2 mmol), TEA (303 mg, 3,0 mmol) và HATU (570 mg, 1,5 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó pha loãng với nước và chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc, và được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 320 mg chất rắn màu trắng.

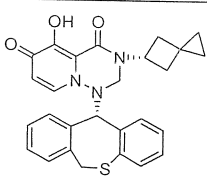
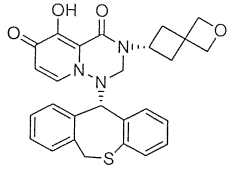
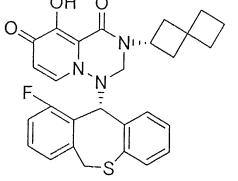
Điều chế hợp chất 5c: hợp chất 5b (320 mg, 0,73 mmol) được hòa tan trong 4 ml DCM, bổ sung 1 ml TFA, và được cho phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp được làm khô, bổ sung NaOH 1N để điều chỉnh thành kiềm tính, và chiết bằng DCM/iPrOH. Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc để thu được 195 mg sản phẩm ở dạng dầu, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất 5d: hợp chất 5c (195 mg, 0,57 mmol) được hòa tan trong 5 ml toluen, bổ sung 30 mg paraformaldehyt và 100 mg axit axetic, và phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và được tách theo phương pháp sắc ký lớp mỏng để thu được 130 mg sản phẩm.

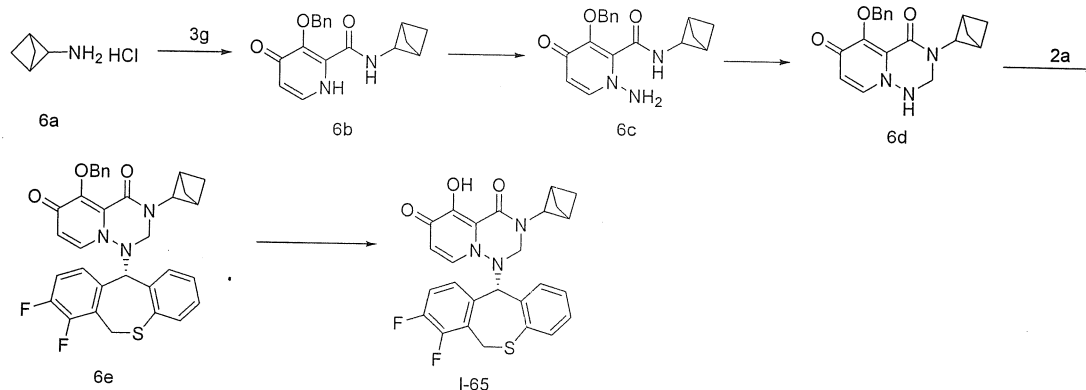
Điều chế hợp chất 5e: trong dung dịch T3P trong etyl axetat, hợp chất 5d (130 mg, 0,37 mmol) và hợp chất 2a (114 mg, 0,5 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ trong lò phản ứng áp lực. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng với natri bicacbonat bão hòa, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc, và được phân tách bằng tấm silica gel để thu được 130 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất I-14: trong 1 ml DMA, hợp chất 5e (130 mg, 0,23 mmol) và liti clorua (50 mg, 1,18 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được pha loãng với 10 ml nước, và được bổ sung axit clohydric 2N (HCl 2N) để điều chỉnh độ pH đến 3 - 4. Hỗn hợp được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 35 mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,03-7,11 (m, 4H), 6,94 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,78 (d, 1H, J=7,6 Hz), 5,43 (d, 1H, J=12,8 Hz), 5,19 (t, 1H, J=7,6 Hz), 5,12 (s, 1H), 4,93 (d, 1H, J=13,2 Hz), 4,56 (d, 1H, J=13,6 Hz), 4,08 (d, 1H, J=14 Hz), 2,24 (m, 1H), 2,13 (m, 3H), 0,54 (t, 2H, J=8,0 Hz), 0,34 (m, 2H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 508,2.

Theo cùng cách, các hợp chất dưới đây được tổng hợp:

Hợp chất	Cấu trúc	LCMS ($[M+H]^+$)	Độ tinh khiết
I-9		472,2	96%
I-10		488,2	93%
I-21		504,2	95%

Phương án 6: Điều chế Hợp chất I-65.



Điều chế hợp chất 6b: trong 5 ml điclorometan, hợp chất 6a (600 mg, 2,13 mmol), hợp chất 3g (280 mg, 2,34 mmol), HATU (1,21 g, 3,20 mmol) và TEA (850 mg, 8,5 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung 20 ml nước và chiết bằng điclorometan (30 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 455 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất 6c: trong 15 ml DMF, hợp chất 6b (455 mg, 1,46 mmol), kali cacbonat (543 mg, 4,38 mmol) và 2,4-đinitrophenylhydroxylamin (392 mg, 2,19 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. TLC cho thấy phản

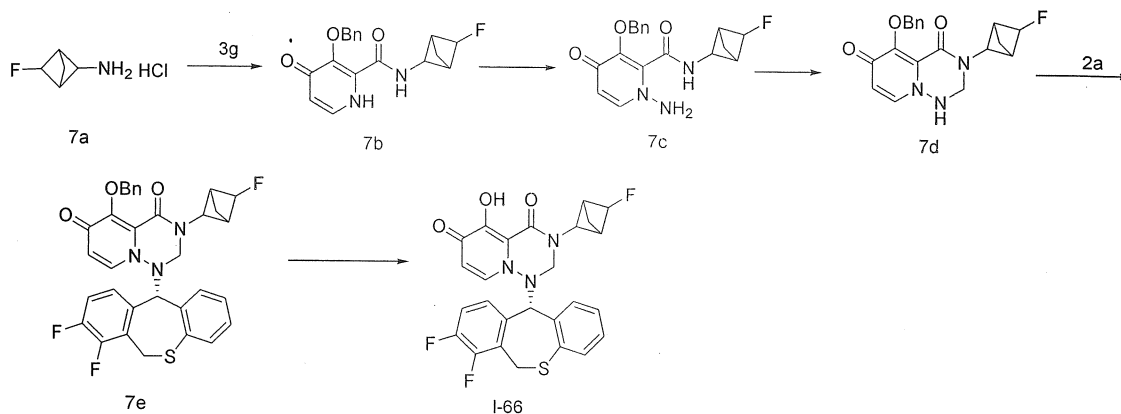
ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung 20 ml nước và chiết bằng điclorometan (20 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách bằng tấm silica gel để thu được 200 mg sản phẩm. ESI-MS m/z (M+H)⁺ 326,1.

Điều chế hợp chất 6d: hợp chất 6c (200 mg, 0,62 mmol), axit axetic (200 mg, 3,3 mmol) và paraformaldehyt (18 mg, 0,62 mmol) được hồi lưu trong 10 ml toluen trong thời gian 2 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp được cô đặc, và phần còn lại được bổ sung 10 ml nước và chiết bằng điclorometan (20 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 190 mg sản phẩm. ESI-MS m/z (M+H)⁺ 338,1.

Điều chế hợp chất 6e: trong 3 ml dung dịch T3P trong etyl axetat, hợp chất 6d (190 mg, 0,56 mmol) và hợp chất 2a (223 mg, 0,84 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ trong lò phản ứng áp lực. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng với nước, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc, và được phân tách bằng tấm silica gel để thu được 227 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất I-65: trong 5 ml DMA, hợp chất 6e (227 mg, 0,4 mmol) và liti clorua (86 mg, 2,0 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được pha loãng với 10 ml nước, và được bổ sung axit clohydric 2N (HCl 2N) để điều chỉnh độ pH đến 5 - 6. Hỗn hợp được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 100 mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,10 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 5,75 (d, 1H, J=7.6 Hz), 5,40 (d, 1H, J=15,2), 5,14 (s, 1H), 4,82 (d, 1H, J=12,8 Hz), 4,25 (d, 1H, J=12,8 Hz), 4,04 (d, 1H, J=14,0 Hz), 3,76 (m, 3H), 2,98 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,05-2,15 (m, 6H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 494,1.

Phương án 7: Điều chế Hợp chất I-66.



Điều chế hợp chất 7b: trong 10 ml điclometan, hợp chất 7a (250 mg, 1,82 mmol), hợp chất 3g (465 mg, 1,65 mmol), HATU (941 mg, 2,48 mmol) và TEA (660 mg, 6,6 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung 20 ml nước và chiết bằng điclometan (30 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 430 mg sản phẩm.

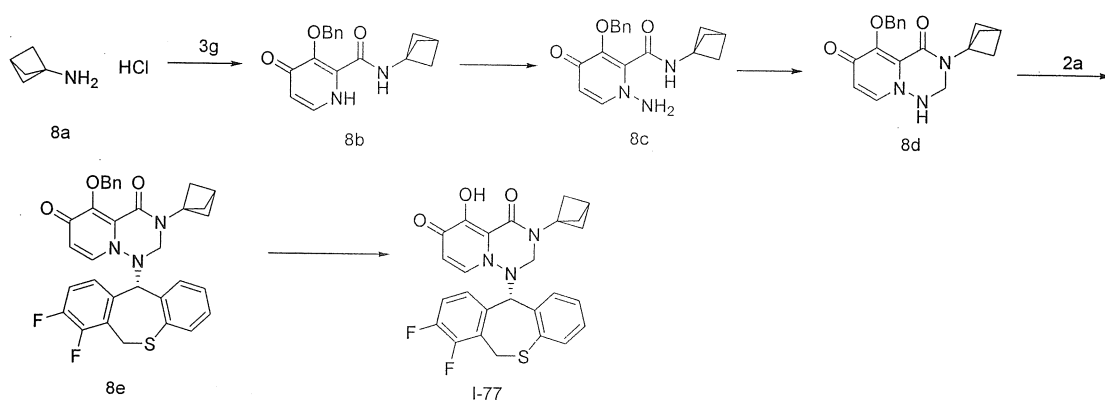
Điều chế hợp chất 7c: trong 15 ml DMF, hợp chất 7b (430 mg, 1,30 mmol), kali cacbonat (538 mg, 3,9 mmol) và 2,4-đinitrophenylhydroxylamin (391 mg, 1,96 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung 20 ml nước và chiết bằng điclometan (20 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách bằng tấm silica gel để thu được 220 mg sản phẩm. ESI-MS m/z ($M+H$)⁺ 344,1.

Điều chế hợp chất 7d: hợp chất 7c (220 mg, 0,64 mmol), axit axetic (200 mg, 3,3 mmol) và paraformaldehyt (20 mg, 0,64 mmol) được hồi lưu trong 10 ml toluen trong thời gian 2 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp được cô đặc, và phần cặn được bổ sung 10 ml nước và chiết bằng điclometan (20 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách bằng tấm silica gel để thu được 165 mg sản phẩm. ESI-MS m/z ($M+H$)⁺ 356,1.

Điều chế hợp chất 7e: trong 3 ml dung dịch T3P trong etyl axetat, hợp chất 7d (165 mg, 0,46 mmol) và hợp chất 2a (184 mg, 0,70 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ trong lò phản ứng áp lực. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng với nước, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc, và được phân tách bằng tấm silica gel để thu được 100 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất I-66: trong 3 ml DMA, hợp chất 7e (100 mg, 0,17 mmol) và liti clorua (35 mg, 0,83 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được pha loãng với 10 ml nước, và được bổ sung axit clohydric 2N (HCl 2N) để điều chỉnh độ pH đến 5 - 6. Hỗn hợp được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 45 mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,11 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,98 (d, 1H, J=9,2 Hz), 5,39 (m, 1H), 5,02-5,12 (m, 2H), 4,23 (d, 1H, J=12,8 Hz), 4,06 (d, 1H, J=14,0 Hz), 2,39-2,49 (m, 5H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 512,1.

Phương án 8: Điều chế Hợp chất I-77.



Điều chế hợp chất 8b: trong 10 ml điclorometan, hợp chất 8a (250 mg, 2,5 mmol), hợp chất 3g (705 mg, 2,5 mmol), HATU (1,19 g, 3,1 mmol) và TEA (1,01 g, 10,5 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung 20 ml nước và chiết bằng điclorometan (30 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 780 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất 8c: trong 10 ml DMF, hợp chất 8b (780 mg, 2,5 mmol), kali cacbonat (1,04 g, 7,5 mmol) và 2,4-dinitrophenylhydroxylamin (752 mg, 3,8 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung 20 ml nước và chiết bằng điclorometan (20 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách bằng tấm silica gel để thu được 390 mg sản phẩm. ESI-MS m/z (M+H)⁺ 326,1.

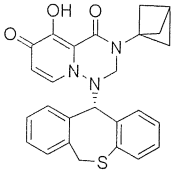
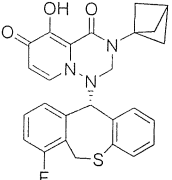
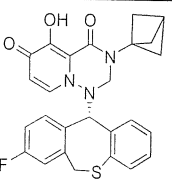
Điều chế hợp chất 8d: hợp chất 8c (390 mg, 1,2 mmol), axit axetic (500 mg, 8,3 mmol) và paraformaldehyt (36 mg, 1,2 mmol) được hồi lưu trong 10 ml toluen trong thời gian 2 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp được cô đặc, và

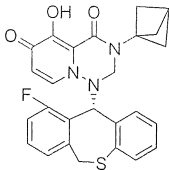
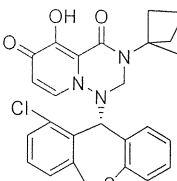
phần cặn được bổ sung 10 ml nước và chiết bằng điclorometan (20 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách bằng tấm silica gel để thu được 280 mg sản phẩm. ESI-MS m/z (M+H)⁺ 338,1.

Điều chế hợp chất 8e: trong 1,5 ml dung dịch T3P trong etyl axetat, hợp chất 8d (99 mg, 0,30 mmol) và hợp chất 2a (117 mg, 0,45 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ trong lò phản ứng áp lực. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng với nước, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc, và được tách bằng tấm silica gel để thu được 150 mg sản phẩm.

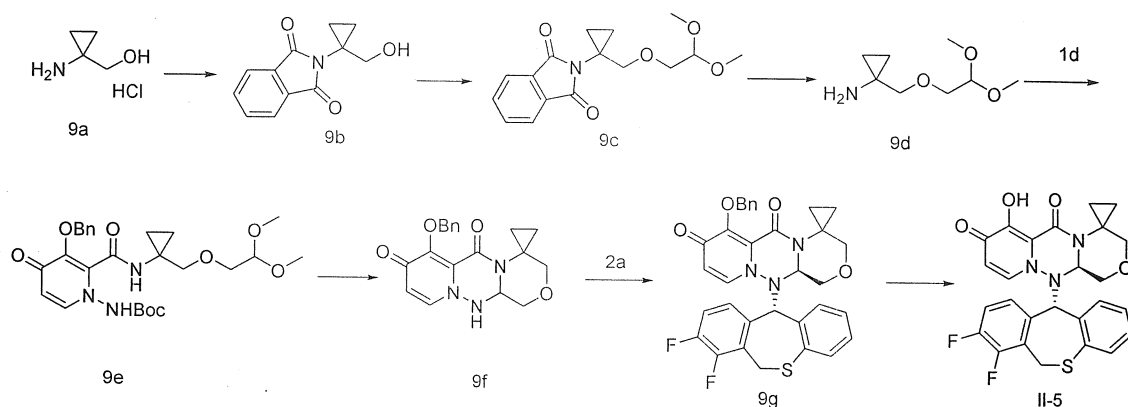
Điều chế hợp chất I-77: trong 3 ml DMA, hợp chất 8e (150 mg, 0,26 mmol) và liti clorua (70 mg, 1,66 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được pha loãng với 10 ml nước, và được bổ sung axit clohydric 2N (HCl 2N) để điều chỉnh độ pH đến 5 - 6. Hỗn hợp được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 75 mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,13-7,14 (m, 3H), 7,1-7,03 (d, 2H, *J*=8,0), 6,84-6,88 (m, 1H), 6,70-6,72 (d, 1H, *J*=8,0), 5,81-5,83 (d, 1H, *J*=8,0), 5,42-5,44 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,84-4,87 (m, 1H), 4,29-4,32 (m, 1H), 4,06 -4,09 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 7H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 494,1.

Theo cùng một cách, các hợp chất dưới đây được tổng hợp:

Hợp chất	Cấu trúc	LCMS ([M+H] ⁺)	Độ tinh khiết
I-69		458,2	95%
I-81		476,1	94%
I-83		476,2	97%

I-85		476,2	97%
I-89		492,1	96%

Phương án 9: Điều chế Hợp chất II-5.



Điều chế hợp chất 9b: trong dung môi hỗn hợp của DMF (7,5 ml) và toluen (7,5 ml), hợp chất 9a (250 mg, 2,02 mmol), anhydrit phthalic (300 mg, 2,02 mmol), triethylamin (408 mg, 4,04 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 5 giờ, và TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung nước và khuấy trong thời gian 1 giờ, và lọc để thu được 332 mg chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất 9c: hợp chất 9b (332 mg, 1,53 mmol) và bromoaxetaldehyt dimetyl axetal (517 mg, 3,06 mmol) được hòa tan trong 15 ml DMA, đun nóng đến nhiệt độ 40°C, sau đó bổ sung natri tert-butoxit (294 mg, 3,06 mmol) vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung 10 ml nước vào để dập tắt phản ứng, thêm axit axetic băng để điều chỉnh độ pH = 3 - 4, chiết bằng etyl axetat, được làm khô, được cô đặc, và được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 265 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất 9d: hợp chất 9c (265 mg, 0,87 mmol) được hòa tan trong 30 ml metanol, bổ sung 2 g hydrazin hydrat, và sau đó hỗn hợp được cho phản ứng ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 2 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp được làm mát và được lọc. Dịch lọc được cô đặc và nghiền nhỏ bằng ete etylic. Hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được làm khô để thu được 96 mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất 9e: trong DCM, hợp chất 1d (137 mg, 0,38 mmol), hợp chất 9d (96 mg, 0,55 mmol), TEA (115 mg, 1,14 mmol) và HATU (289 mg, 0,76 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó pha loãng với nước và chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, được làm khô và cô đặc, và được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 155 mg sản phẩm.

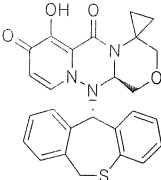
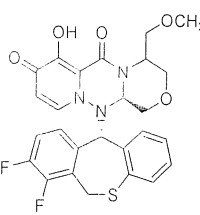
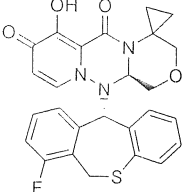
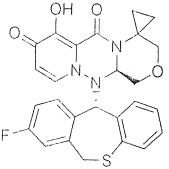
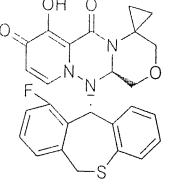
Điều chế hợp chất 9f: hợp chất 9e (155 mg, 0,3 mmol) được bổ sung vào với 18 ml axetonitril và 3 ml nước, và hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ 60°C, bổ sung nhỏ giọt axit metanulfonic (8 mg, 0,9 mmol) vào và phản ứng trong thời gian 6 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat có độ kiềm yếu, được cô đặc và chiết bằng diclometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô, được cô đặc và được tách bằng tấm silica gel để thu được 60 mg chất rắn màu trắng.

Điều chế hợp chất 9g: trong dung dịch T3P trong etyl axetat, hợp chất 9f (60 mg, 0,17 mmol) và hợp chất 2a (69 mg, 0,26 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ trong lò phản ứng áp lực. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng với NaHCO₃ bão hòa, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô và cô đặc, và được phân tách bằng cột bất đối xứng để thu được 15 mg sản phẩm.

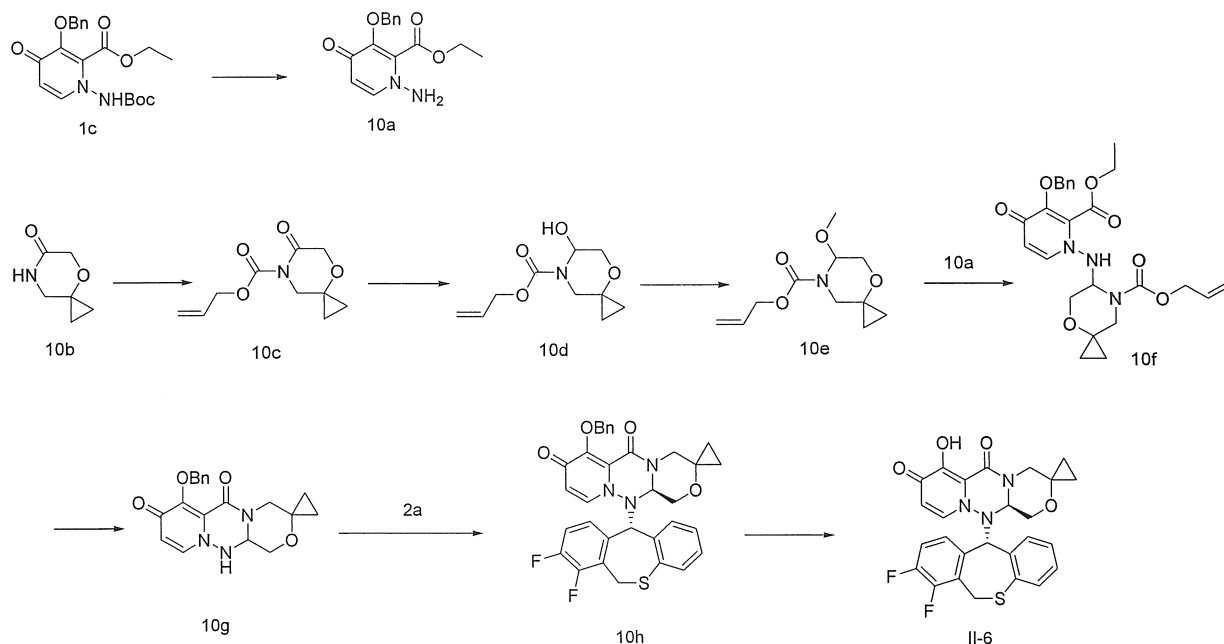
Điều chế Hợp chất II-5: trong 1 ml DMA, hợp chất 9g (15 mg, 0,025 mmol) và liti clorua (10 mg, 0,24 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được pha loãng với 10 ml nước, và được bổ sung axit clohydric 2N (HCl 2N) để điều chỉnh độ pH đến 3 - 4. Hỗn hợp được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 5mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,28-7,34 (m, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 6,83-7,01 (m, 2H), 6,66-6,68 (d, 1H, J=8,0); 6,56-6,59 (m, 1H), 5,77-5,90 (m, 1H), 5,28-5,37 (m, 1H), 5,02-

5,18 (m, 1H), 4,61-4,71 (m, 1H), 3,91-4,17 (m, 3H), 3,59-3,68 (m, 1H), 2,95-3,07 (m, 1H), 0,23-0,89 (m, 4H); ESI-MS m/z ($M+H$)⁺ 510,1.

Theo cùng một cách, các hợp chất dưới đây được tổng hợp:

Hợp chất	Cấu trúc	LCMS ($[M+H]^+$)	Độ tinh khiết
II-1		474,2	95%
II-8		528,1	94%
II-9		492,1	94%
II-13		492,1	95%
II-17		492,1	96%

Phương án 10: Điều chế Hợp chất II-6.



Điều chế hợp chất 10a: hợp chất 1c (388 mg, 1 mmol) được hòa tan trong 3 ml điclorometan và được bổ sung vào 1 ml axit trifloaxetic (trifluoroacetic acid), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung dung dịch natri hydroxit (sodium hydroxide solution) 3N để điều chỉnh độ pH = 9 - 10. Hỗn hợp này được chiết bằng điclorometan, và các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc để thu được 270 mg chất rắn, được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Điều chế hợp chất 10c: hợp chất 10b (1,0 g, 7,8 mmol) được hòa tan trong 10 ml tetrahydrofuran khan và được thay thế bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và dung dịch 2,5M n-butyllithium (n-butyllithium solution) (3,1 ml, 7,8mmol) được bổ sung vào từ từ trong điều kiện bảo vệ nitơ. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 2 giờ. Sau đó, allyl cloroformat (allyl chloroformate) (0,94 g, 7,8 mmol) được bổ sung vào từng giọt. Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 2 giờ, và TLC cho thấy các nguyên liệu ban đầu đã phản ứng hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat (15 ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc để thu được 1,65 g sản phẩm ở dạng dầu.

Điều chế hợp chất 10d: hợp chất 10c (1,65 g, 7,8 mmol) được hòa tan trong 15 ml tetrahydrofuran khan, và dung dịch diisobutyl nhôm hydrua (diisobutylaluminum

hydride solution) 1M (11,7 ml, 11,7 mmol) được bổ sung vào từ từ ở nhiệt độ -78°C trong điều kiện bảo vệ nitơ. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 2 giờ. TLC cho thấy nguyên liệu ban đầu đã phản ứng hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (20 ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc để thu được 1,57 g sản phẩm ở dạng dầu.

Điều chế hợp chất 10e: hợp chất 10d (1,57 g, 7,4 mmol) được hòa tan trong 15 ml metanol, và bổ sung axit p-toluenesulfonic monohydrat (p-toluenesulfonic acid monohydrate) (140 mg, 0,74 mmol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TLC cho thấy nguyên liệu ban đầu đã phản ứng hoàn toàn. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa cho đến trung tính, sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tách theo phương pháp sắc ký cột thu được 0,86 g sản phẩm ở dạng dầu màu vàng.

Điều chế hợp chất 10f: hợp chất 10a (270 mg, 0,94 mmol) và hợp chất 10e (255 mg, 1,13 mmol) được hòa tan trong 5 ml axetonitril. Trong điều kiện bảo vệ nitơ và ở nhiệt độ -20°C , bổ sung nhỏ giọt dung dịch thiếc tetraclorua (tin tetrachloride) 1M trong điclorometan (1,4 ml, 1,41 mmol). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa, khuấy trong 30 phút, và tách riêng, Pha nước được chiết bằng điclorometan. Các pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc để thu được 428 mg sản phẩm thô.

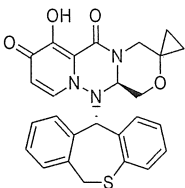
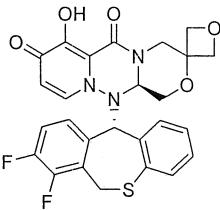
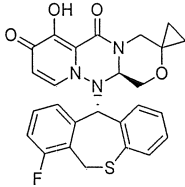
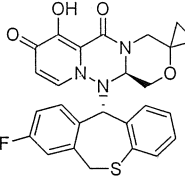
Điều chế hợp chất 10g: hợp chất 10f (428 mg, 0,89 mmol) được hòa tan trong 5 ml tetrahydrofuran, và tetrakis(triphenylphosphine)paladi (tetrakis(triphenylphosphine)palladium) (104 mg, 0,09 mmol) và morpholin (morpholine) (774 mg, 8,9 mmol) được bổ sung vào và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp được cô đặc, và phần còn lại được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 216 mg sản phẩm.

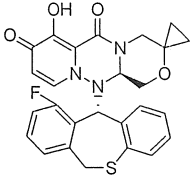
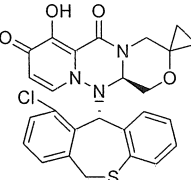
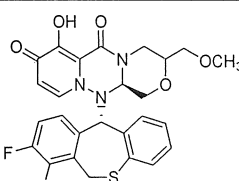
Điều chế hợp chất 10h: trong 3ml dung dịch T3P trong etyl axetat, hợp chất 10g (216 mg, 0,61 mmol) và hợp chất 2a (242 mg, 0,92 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ trong lò phản ứng áp lực. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng với NaHCO_3 bão hòa, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được

kết hợp, làm khô và cô đặc, và được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 200 mg sản phẩm thô, được tách bằng cột bất đối xứng để thu được 40 mg sản phẩm.

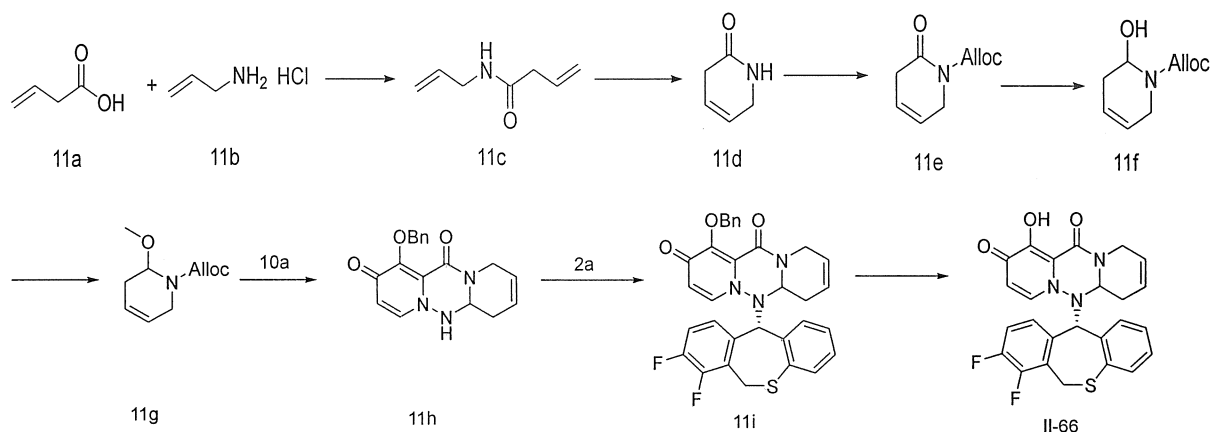
Điều chế Hợp chất II-6: trong 1 ml DMA, hợp chất 10h (40 mg, 0,067 mmol) và liti clorua (lithium chloride) (20 mg, 0,48 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được pha loãng với 10 ml nước, và được bổ sung axit clohydric 2N (HCl 2N) để điều chỉnh độ pH đến 3 - 4. Hỗn hợp được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 25 mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,05-7,15 (m, 5H), 6,85 (m, 1H), 6,70 (d, 1H, J=7,6 Hz), 5,78 (d, 1H, J=7,6 Hz), 5,3 (m, 2H), 4,69 (d, 1H, J=6,8 Hz), 4,17 (d, 1H, J=14 Hz), 4,09 (d, 1H, J=14 Hz), 3,90 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,44 (d, 1H, J=15,2 Hz), 0,95 (m, 1H), 0,74 (m, 3H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 510,1.

Theo cùng một cách, các hợp chất dưới đây được tổng hợp:

Hợp chất	Cấu trúc	LCMS ([M+H] ⁺)	Độ tinh khiết
II-2		474,2	95%
II-7		526,2	94%
II-10		492,1	95%
II-14		492,1	96%

II-18		492,1	95%
II-22		508,1	96%
II-29		528,1	96%

Phương án 11: Điều chế Hợp chất II-66.



Điều chế hợp chất 11c: trong 100 ml điclorometan, hợp chất 11a (5,00 g, 58 mmol), hợp chất 11b (5,98 g, 64 mmol), HATU (33,0 g, 87 mmol) và DIPEA (30 ml, 174 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung 100 ml nước và chiết bằng điclorometan (30 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 6,0 g sản phẩm.

Điều chế hợp chất 11d: hợp chất 11c (1,00 g, 8,0 mmol) được hòa tan trong 240 ml điclorometan, sau đó bổ sung chất xúc tác Grubbs II (260 mg, 0,32 mmol) và được hồi lưu trong 12 giờ trong điều kiện bảo vệ nitơ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn

toàn, và hỗn hợp được cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 150 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất 11e: hợp chất 11d (150 mg, 1,54 mmol) được hòa tan trong 4 ml tetrahydrofuran khan, và được thay thế bằng nitơ ba lần. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C và dung dịch n-butyllithium 2,5M (0,62 ml, 1,54 mmol) được bổ sung vào từ từ trong khí quyển N_2 . Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 2 giờ. Tiếp theo, alyl chloroformat (186 mg, 1,54 mmol) được bổ sung vào từng giọt. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ, và TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch amoni clorua bão hòa và sau đó được chiết bằng etyl axetat (15 ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô đặc để tạo ra 235 mg sản phẩm ở dạng dầu.

Điều chế hợp chất 11f: hợp chất 11e (235 mg, 1,3 mmol) được hòa tan trong 3 ml tetrahydrofuran khan, và dung dịch diisobutyl nhôm hydrua 1M (1,7 ml, 1,7 mmol) được bổ sung vào từ từ ở nhiệt độ -78°C trong điều kiện bảo vệ nitơ. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 2 giờ. TLC cho thấy phản ứng hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch kali natri tartrat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat (20 ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô đặc để tạo ra 200 mg sản phẩm ở dạng dầu.

Điều chế hợp chất 11g: hợp chất 11f (200 mg, 1,1 mmol) được hòa tan trong 3 ml metanol, và bổ sung axit p-toluenulfonic monohydrat (21 mg, 0,11 mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa cho đến trung tính, và được chiết bằng điclorometan (20 ml x 3). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 180 mg sản phẩm ở dạng dầu.

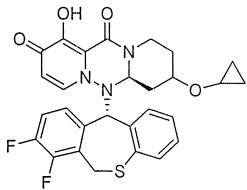
Điều chế hợp chất 11h: hợp chất 11g (180 mg, 0,65 mmol) và hợp chất 10a (150 mg, 0,75 mmol) được hòa tan trong 15 ml axetonitril. Trong điều kiện bảo vệ nitơ và ở nhiệt độ -20°C , nhỏ từng giọt dung dịch thiếc tetraclorua 1M vào điclorometan (0,95 ml, 0,95 mmol). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa, khuấy trong 30 phút và tách riêng. Pha nước được chiết bằng điclorometan. Các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa

bằng nước muối, được làm khô và cô đặc để thu được 300 mg chất rắn. Chất rắn này được hòa tan trong 5 ml tetrahydrofuran, và tetrakis(triphenylphosphine)paladi (55 mg, 0,065 mmol) và morpholin (5 g, 55 mmol) được bổ sung vào và được cho phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp được cô đặc, và phần còn lại được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 150 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất 11i: trong 3 ml dung dịch T3P trong etyl axetat, hợp chất 11h (70 mg, 0,22 mmol) và hợp chất 2a (86 mg, 0,32 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ trong lò phản ứng áp lực. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng với NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô và cô đặc, và được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 100 mg sản phẩm thô.

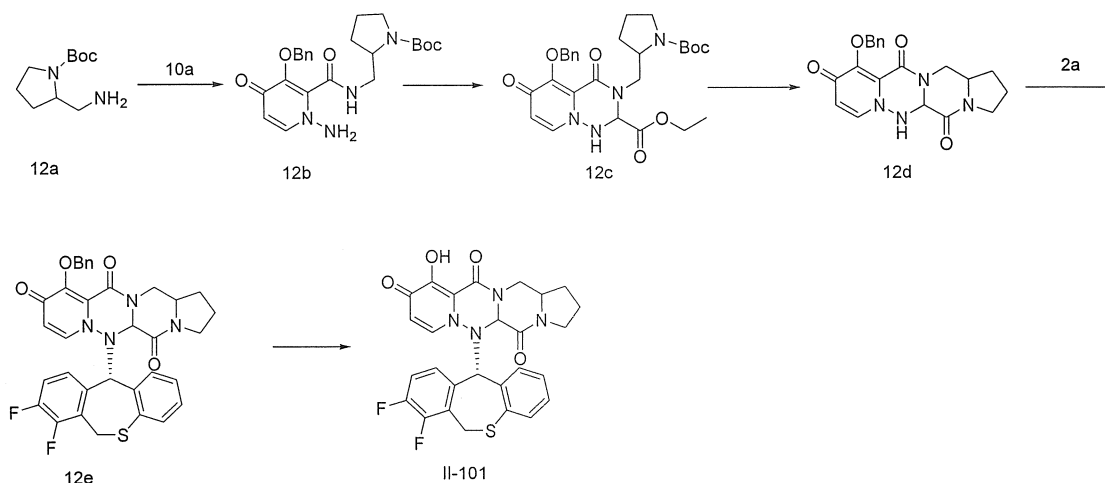
Điều chế Hợp chất II-66: trong 3 ml DMA, hợp chất 11i (100 mg, 0,18 mmol) và liti clorua (37 mg, 0,88 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được pha loãng với 10 ml nước, và bổ sung axit clohydric 2N (HCl 2N) để điều chỉnh độ pH đến 3 - 4. Hỗn hợp được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 30 mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,28 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,21 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 5H), 6,98-7,01 (m, 1H), 6,91 (q, 1H), J=8,4 Hz), 6,85 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,88 (d, 1H, J=7,6 Hz), 5,78 (d, 1H, J=7,6 Hz), 5,69 (m, 4H), 5,46 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,03 (m, 2H), 4,62 (dd, 1H, J=3,6, 11,2 Hz), 4,49 (dd, 1H, J=4,0, 10,8 Hz), 4,07 (t, 2H, J=14,4 Hz), 3,44 (d, 1H, J=18,8 Hz), 3,27 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,30 (m, 2H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 480,1.

Theo cùng một cách, các hợp chất dưới đây được tổng hợp:

Hợp chất	Cấu trúc	LCMS ([M+H] ⁺)	Độ tinh khiết
II-34		538,2	96%

II-65		494,1	94%
II-67		512,2	93%

Phương án 12: Điều chế Hợp chất II-101.



Điều chế hợp chất 12b: trong 10ml tetrahydrofuran, hợp chất 12a (520 mg, 2,6 mmol), hợp chất 10a (570mg, 2,0 mmol) và DBU (490 mg, 3,3 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 55°C qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc, được bổ sung 30 ml nước và chiết bằng ethyl axetat (30 ml x 3), và các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 720 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất 12c: hợp chất 12b (720 mg, 1,6 mmol), ethyl glyoxalat (dung dịch 50% toluen, 1,66 g, 8,3 mmol) và axit axetic (20 mg, 0,3 mmol) được hồi lưu trong 10 ml toluen trong thời gian 6 giờ. Sau khi phản ứng hoàn toàn, hỗn hợp được pha loãng với 30 ml ethyl axetat, và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat và nước muối.

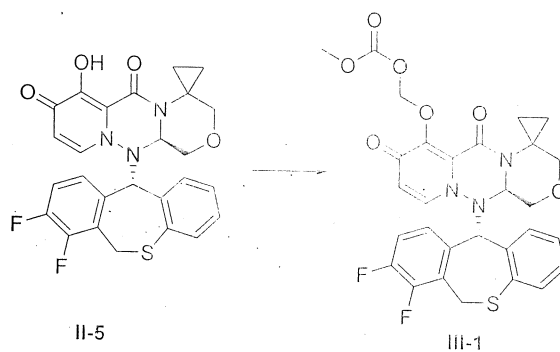
Các pha hữu cơ được làm khô và cô đặc để thu được sản phẩm thô, được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 450 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất 12d: hợp chất 12c (400 mg, 0,76 mmol) được hòa tan trong 15 ml điclorometan và được bổ sung 5 ml axit trifloaxetic, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được làm khô và được bổ sung 10 ml nước, được làm lạnh trong bể nước đá, được bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa đến pH = 9 - 10, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được chiết bằng điclorometan và các pha hữu cơ được làm khô và tách bằng tấm silica gel để thu được 150 mg sản phẩm.

Điều chế hợp chất 12e: trong 6 ml dung dịch T3P trong etyl axetat, hợp chất 12d (150 mg, 0,39 mmol) và hợp chất 2a (156 mg, 0,59 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ trong lò phản ứng áp lực. Hỗn hợp được làm mát, được pha loãng với nước, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô và cô đặc, và được phân tách bằng tấm silica gel để thu được 100 mg sản phẩm.

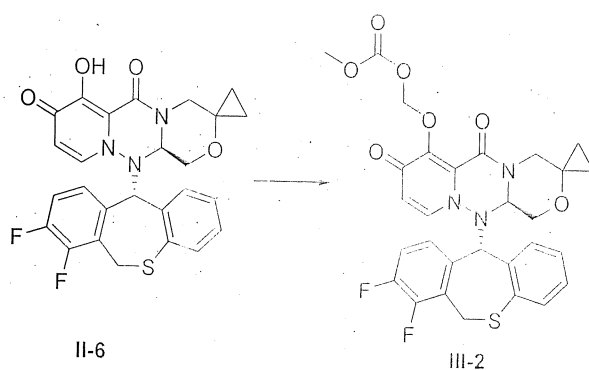
Điều chế hợp chất II-101: trong 1 ml DMA, hợp chất 12e (100 mg, 0,16 mmol) và liti clorua (35 mg, 0,83 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được pha loãng với 10 ml nước, và được bổ sung axit clohydric 2N (HCl 2N) để điều chỉnh độ pH đến 5 - 6. Hỗn hợp được lọc, và chất rắn được làm khô trong chân không để thu được 27 mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7,72 (d, 1H, J=6,0 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 6,85-7,02 (m, 2H), 6,66-6,78 (m, 1H), 6,38-6,51 (m, 1H), 6,19 (d, 1H, J=6,0 Hz), 5,09 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,84-4,00 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,52 (m, 2H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 537,2.

Phương án 13: Điều chế Hợp chất III-1.



Điều chế Hợp chất III-1: trong 1 ml N,N-dimetylaxetamid, hợp chất II-5 (50 mg, 0,1 mmol), clometyl metyl cacbonat (25 mg, 0,2 mmol), kali cacbonat (28 mg, 0,2 mmol) và kali iđua (3 mg, 0,02 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung nước vào để dập tắt phản ứng. Axit clohydric 1N (HCl 1N) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 3 - 4. Chất rắn được lọc, được làm khô và được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 48 mg sản phẩm. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7,37-7,44 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,85 (t, 1H, J=7,6 Hz), 5,75 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,66 (m, 2H), 5,43 (d, 1H, J=14,8 Hz), 4,43 (dd, 1H, J=2,4,9,6 Hz), 4,10 (dd, 1H, J=2,8, 10,8 Hz), 4,07 (d, 1H, J=14,4 Hz), 3,75 (d, 1H, J=12,0 Hz), 3,72 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,02 (d, 1H, J=11,2 Hz), 1,76 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 0,48 (m, 1H), 0,24 (m, 1H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 598,1.

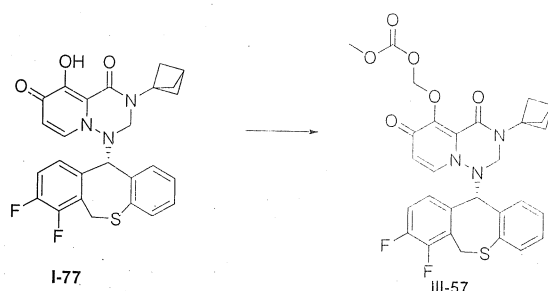
Phương án 14: Điều chế Hợp chất III-2.



Điều chế Hợp chất III-2: trong 1 ml N,N-dimetylaxetamid (N,N-dimethylacetamide), hợp chất II-6 (40 mg, 0,08 mmol), clometyl metyl cacbonat (chloromethyl methyl carbonate) (25 mg, 0,2 mmol), kali cacbonat (potassium carbonate) (28 mg, 0,2 mmol) và kali iđua (potassium iodide) (3 mg, 0,02 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy

ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung nước vào để dập tắt phản ứng. Axit clohydric 1N (HCl 1N) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 3 - 4. Chất rắn được lọc, được làm khô và được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 35 mg sản phẩm. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7,40-7,42 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,00 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 6,84 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 5,75 (m, 4H), 5,43 (d, 1H, $J=16,4$ Hz), 4,57 (dd, 1H, $J=3,2,9,6$ Hz), 3,96-4,03 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (t, 1H, $J=10,0$ Hz), 3,41 (s, 1H), 0,75 (t, 2H, $J=8,4$ Hz), 0,50 (m, 2H); ESI-MS m/z ($M+H$) $^+$ 598,1.

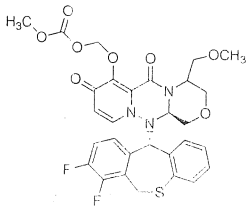
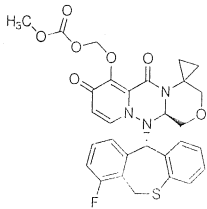
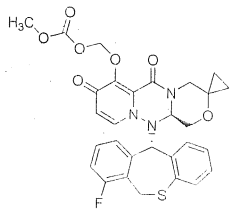
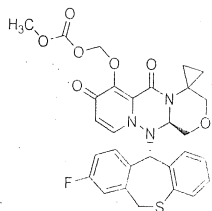
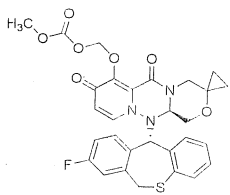
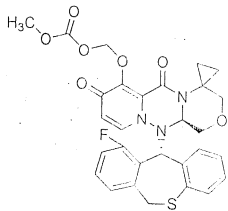
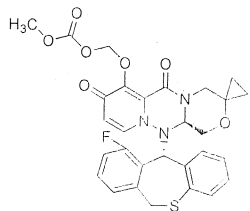
Phương án 15: Điều chế Hợp chất III-57.

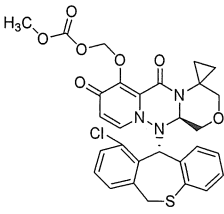
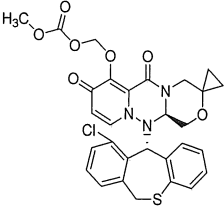
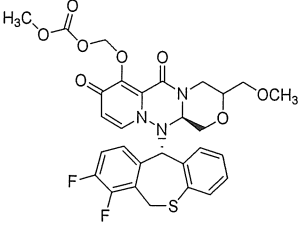
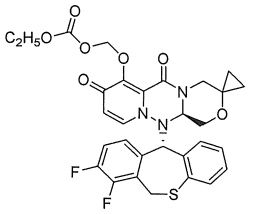
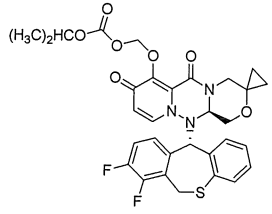
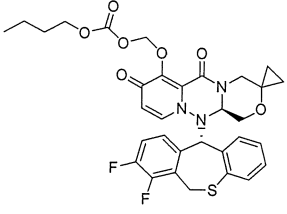
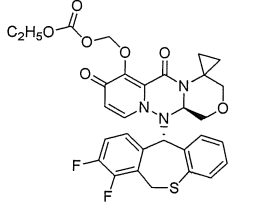


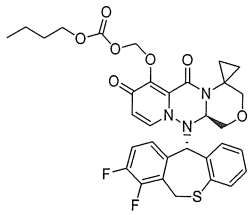
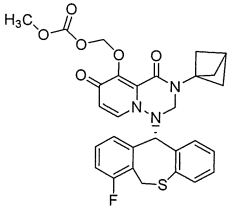
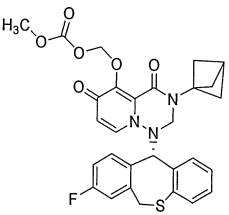
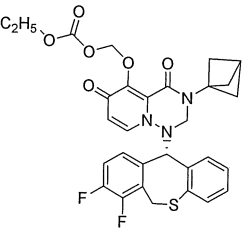
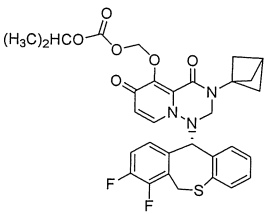
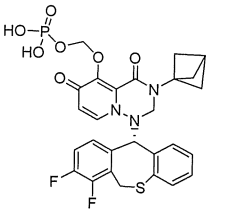
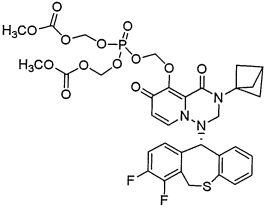
Điều chế Hợp chất III-57: trong 1 ml N,N-dimetylaxetamid, hợp chất I-77 (49 mg, 0,1 mmol), clometyl metyl cacbonat (25 mg, 0,2 mmol), kali cacbonat (28 mg, 0,2 mmol) và kali iodua (3 mg, 0,02 mmol) được cho phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. TLC cho thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, và hỗn hợp được bổ sung nước vào để dập tắt phản ứng. Axit clohydric 1N (HCl 1N) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 3 - 4. Chất rắn được lọc, được làm khô và được tách theo phương pháp sắc ký cột để thu được 43 mg sản phẩm. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7,40 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 5,83 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 5,74 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,94 (d, 1H, $J=13,6$ Hz), 4,21 (d, 1H, $J=14,4$ Hz), 3,74 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,05 (m, 4H), 1,93 (m, 2H); ESI-MS m/z ($M+H$) $^+$ 582,1.

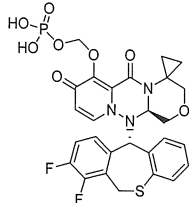
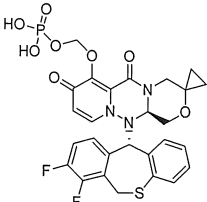
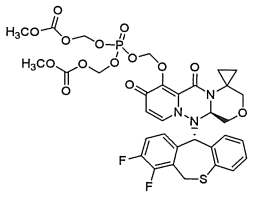
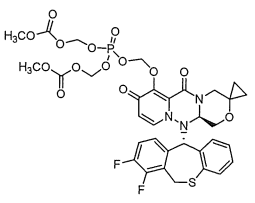
Theo cùng một cách, các hợp chất dưới đây được tổng hợp:

Hợp chất	Cấu trúc	LCMS ($[M+H]^+$)	Độ tinh khiết
III-3		614,2	93%

III-4		616,2	97%
III-5		580,2	95%
III-6		580,2	95%
III-9		580,2	94%
III-10		580,2	95%
III-17		580,2	95%
III-18		580,2	97%

III-21		596,2	96%
III-22		596,2	95%
III-33		616,2	94%
III-50		612,2	96%
III-51		626,2	97%
III-52		640,2	97%
III-54		612,2	96%

III-56		640,2	95%
III-59		564,2	95%
III-61		564,2	96%
III-66		596,2	95%
III-67		610,2	94%
IV-1		604,2	93%
IV-3		780,2	95%

IV-9		620,5	93%
IV-10		620,5	92%
IV-11		796,2	96%
IV-12		796,2	95%

Phương án 16: Nghiên cứu hoạt tính sinh học và độc tính tế bào trong ống nghiệm (*in vitro*).

Hợp chất thử nghiệm: các hợp chất theo sáng chế: hợp chất I-1, hợp chất I-5, hợp chất I-7, hợp chất I-8, hợp chất I-9, hợp chất I-10, hợp chất I-14, hợp chất I-21, hợp chất I-65, hợp chất I-66, hợp chất I-69, hợp chất I-77, hợp chất I-81, hợp chất I-83, hợp chất I-85, hợp chất I-89, hợp chất II-1, hợp chất II-2, hợp chất II-5, hợp chất II-6, hợp chất II-7, hợp chất II-8, hợp chất II-9, hợp chất II-10, hợp chất II-13, hợp chất II-14, hợp chất II-17, hợp chất II-18, hợp chất II-22, hợp chất II-29, hợp chất II-34, hợp chất II-65, hợp chất II-66, hợp chất II-67, hợp chất II-101; hợp chất đối chứng: VX-787, axit Baloxavir.

Phương pháp thử nghiệm cho nghiên cứu hoạt tính sinh học trong ống nghiệm (*in vitro*): tế bào MDCK được cấy vào đĩa nuôi cấy tế bào 384 giếng ở mật độ 2.000 tế bào/giếng, sau đó được ủ ở nhiệt độ 37°C qua đêm trong tủ sấy 5% CO₂. Vào ngày hôm sau, các hợp chất được pha loãng và bổ sung vào giếng (độ pha loãng gấp 3 lần,

8 nồng độ thử nghiệm), và chủng virus cúm A/PR/8/34 (H1N1) sau đó được cho vào giếng nuôi cấy tế bào ở $2 \times \text{TCID}_{50}$ trên mỗi giếng, và nồng độ cuối cùng của DMSO trong môi trường là 0,5%. Đĩa tế bào được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 5 ngày trong tủ sấy 5% CO_2 . Sau 5 ngày nuôi cấy, khả năng sống của tế bào được đo bằng bộ kit phát hiện khả năng sống của tế bào CCK8. Dữ liệu thô được phân tích phù hợp phi tuyến tính tỷ lệ ức chế và độc tính tế bào của các hợp chất bằng phần mềm GraphPad Prism để thu được giá trị EC_{50} (kết quả được thể hiện trong Bảng 1).

Phương pháp nghiên cứu độc tính tế bào: thử nghiệm độc tính tế bào và thử nghiệm hoạt tính kháng virus của các hợp chất được thực hiện song song, ngoại trừ trường hợp không có virus, các điều kiện thí nghiệm khác phù hợp với thử nghiệm hoạt tính kháng virus. Sau 5 ngày nuôi cấy, khả năng sống của tế bào được đo bằng bộ kit phát hiện khả năng sống của tế bào CCK8. Dữ liệu thô được sử dụng để tính toán độc tính tế bào của hợp chất (CC_{50}) (kết quả được thể hiện trong Bảng 1).

Bảng 1: Độc tính tế bào và hoạt tính ức chế của các hợp chất chống lại virus cúm A/PR/8/34 (H1N1).

Kết quả (nM)								
CPD ID	EC_{50}	CC_{50}	CPD ID	EC_{50}	CC_{50}	CPD ID	EC_{50}	CC_{50}
I-1	0,50	>1000	I-81	0,19	>1000	II-13	0,38	>1000
I-5	0,44	>1000	I-83	0,21	>1000	II-14	0,31	>1000
I-7	0,83	>1000	I-85	0,18	>1000	II-17	0,26	>1000
I-8	0,75	>1000	I-89	0,17	>1000	II-18	0,28	>1000
I-9	0,40	>1000	II-1	0,45	>1000	II-22	0,36	>1000
I-10	0,70	>1000	II-2	0,51	>1000	II-29	0,57	>1000
I-14	0,32	>1000	II-5	0,22	>1000	II-34	0,39	>1000
I-21	0,60	>1000	II-6	0,26	>1000	II-65	0,45	>1000
I-65	0,37	>1000	II-7	0,93	>1000	II-66	0,18	>1000
I-66	0,58	>1000	II-8	0,47	>1000	II-67	0,48	>1000
I-69	0,35	>1000	II-9	0,28	>1000	II-101	0,94	>1000
I-77	0,16	>1000	II-10	0,24	>1000	VX-787	1,4	>100

Axit Baloxavir	1,4	>1000						
-------------------	-----	-------	--	--	--	--	--	--

Kết quả chỉ ra rằng khi so sánh với các hợp chất đối chứng thì các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính vượt trội đối với virus H1N1 và có độc tính tế bào thấp.

Phương án 17: Nghiên cứu PK trên chuột.

Tiêm tĩnh mạch: khoảng 2 mg hợp chất II-5, hợp chất II-6 và hợp chất I-77 được cân chính xác và bổ sung vào một lượng DMA thích hợp, sau đó cho xoay vào dung dịch sạch. Thể tích phù hợp của dung dịch nước Solutol HS-15 30% và dung dịch muối được bổ sung vào và xoay, sao cho tỷ lệ DMA: 30% Solutol HS-15: nước muối là 20:20:60 (thể tích/thể tích/thể tích). Dung dịch được lọc để tạo ra chế phẩm được phẩm 0,05 mg·ml⁻¹. Chuột SD được tiêm một mũi 0,25 mg·kg⁻¹ hợp chất II-5, II-6 và I-77 vào tĩnh mạch. 0,20 ml máu được lấy từ tĩnh mạch cảnh trước khi dùng và 0,083 giờ, 0,25 giờ, 0,5 giờ, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ, 12 giờ và 24 giờ sau khi dùng, và được đặt trong ống thuốc chống đông EDTA-K2. 150 µL máu toàn phần được hút chính xác ngay lập tức, và được cho vào một ống nghiệm, trong đó 450 µL axetonitril được bổ sung vào để làm kết tủa protein, và ống được xoay và được đặt trên đá ướt. Được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ -90°C đến -60°C để phân tích mẫu sinh học. Nồng độ của hợp chất tương ứng trong huyết tương của chuột SD được xác định bằng phân tích LC-MS/MS. Các thông số dược động học tương ứng được tính toán bằng mô hình không ngăn trong Pharsight Phoenix 7.0. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2a.

Dùng trong dạ dày: cân chính xác một lượng khoảng 4mg hợp chất III-2 và bổ sung một lượng PEG400 thích hợp, sau đó cho xoay vào dung dịch sạch. Thể tích phù hợp của dung dịch nước Solutol HS-15 30% và dung dịch muối được bổ sung vào, và làm nguội bằng xoay để tạo ra chế phẩm được phẩm có nồng độ 0,3 mg·ml⁻¹, với tỷ lệ PEG400: 30% Solutol HS-15: nước muối = 2:2:6 (v/v/v). Chuột SD được cho uống một liều duy nhất 3,0 mg·kg⁻¹ hợp chất III-2, và nồng độ của hợp chất II-6 trong huyết tương của chuột SD được xác định trước khi dùng và 0,25 giờ, 0,5 giờ, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 8 giờ, 12 giờ và 24 giờ sau khi dùng. Kết quả được thể hiện trong Bảng 2b.

Bảng 2a: Thông số PK (tiêm tĩnh mạch) của các hợp chất thử nghiệm.

PK (i.v.)	Hợp chất		
	II-5	II-6	I-77
$T_{1/2}$ (giờ)	2,49	2,97	2,96
AUC_{0-t} (ng·h·ml ⁻¹)	187	276	307
CL (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	20,9	13,6	13,0
Vd_{ss} (L·kg ⁻¹)	3,69	3,12	2,77

Bảng 2b: Các thông số PK (dùng trong dạ dày) của các hợp chất thử nghiệm.

PK (i.g.)	Hợp chất
	III-2
$T_{1/2}$ (giờ)	3,32
T_{max} (giờ)	1,67
C_{max} (ng·ml ⁻¹)	253
AUC_{0-t} (ng·h·ml ⁻¹)	1.377
F (%)	47,2

Các kết quả trên chỉ ra rằng các hợp chất theo sáng chế có tốc độ thanh thải thấp và thời gian bán hủy dài. Các hợp chất theo sáng chế có hiệu quả đối với tiền chất và có khả năng hấp thụ cao *in vivo*.

Phương án 18: Hiệu quả ở chuột.

Các con chuột cái BALB/c được cấy virus cúm A (H1N1, A/WSN/33) bằng cách tiêm qua đường mũi để thiết lập mô hình lây nhiễm IAV trên chuột. Tá được lỏng, hợp chất III-2 (15 mpk) hoặc oseltamivir phosphat (15 mpk) được dùng qua đường uống hai lần một ngày. Trọng lượng và tình trạng sống sót của chuột được theo dõi hàng ngày trong quá trình thử nghiệm, và vào ngày thứ 5, một số con bị giết để lấy mô phổi để phát hiện chuẩn độ virus, và các con chuột còn lại được theo dõi tỷ lệ sống. Hiệu quả chống virus cúm *in vivo* của hợp chất thử nghiệm được xác định theo chuẩn độ virus trong mô phổi, sự thay đổi thể trọng chuột và tỷ lệ sống sót.

Chuẩn độ virus trong mô phổi: vào ngày thứ 5 sau khi nhiễm virus, chuẩn độ virus trung bình trong mô phổi của các con chuột ở nhóm đối chứng vật truyền đạt 7,20 Log 10 (số mảng ở mỗi gam mô phổi), chuẩn độ virus trung bình trong mô phổi của chuột ở nhóm oseltamivir phosphat là 3,74 Log 10 (số mảng ở mỗi gam mô phổi). So với nhóm dùng chất dẫn, oseltamivir phosphat ức chế đáng kể sự nhân lên của virus ở chuột, và chuẩn độ virus trung bình giảm 3,46 Log 10 (số mảng ở mỗi gam mô phổi) và sự khác biệt rất có ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,01$) giữa các kết quả, cho thấy hiệu quả mong đợi; chuẩn độ virus trung bình trong mô phổi của chuột vào ngày thứ 5 sau khi điều trị bằng hợp chất thử nghiệm III-2 là 3,28 Log 10 (số mảng ở mỗi gam mô phổi), và so với nhóm vật truyền, hợp chất thử nghiệm ức chế đáng kể sự nhân lên của virus ở chuột và chuẩn độ virus trung bình giảm 3,92 Log 10 (số mảng ở mỗi gam mô phổi), và sự khác biệt là rất có ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,001$) giữa các kết quả, cao hơn so với hợp chất đối chứng oseltamivir phosphat (Bảng 3).

Bảng 3: Chuẩn độ virus trong mô phổi.

Nhóm	Chuẩn độ virus cúm Log10 (số mảng/gam phổi)	Phân tích thống kê (So với nhóm dung môi)	
		Chênh lệch trung bình	Chênh lệch thống kê
Dung môi	7,20±0,1024	NA	NA
Oseltamivir phosphat	3,74±0,5205	3,46	**($p < 0,01$)
Hợp chất III-2	3,28±0,2813	3,92	***($p < 0,001$)

** $P < 0,01$ có nghĩa là khác biệt đáng kể, *** $P < 0,001$ là khác biệt rất đáng kể.

Thay đổi thể trọng và phân tích kết quả: các con chuột ở nhóm đối chứng vật truyền cho thấy bị giảm cân đáng kể vào ngày thứ 3 sau khi nhiễm bệnh, và sau đó tiếp tục giảm hoặc thậm chí là chết; trọng lượng của các con chuột trong nhóm oseltamivir phosphat và nhóm hợp chất III-2 vẫn ổn định trong suốt quá trình thí nghiệm, không có sự suy giảm đáng kể và các con chuột này có sức khỏe tốt.

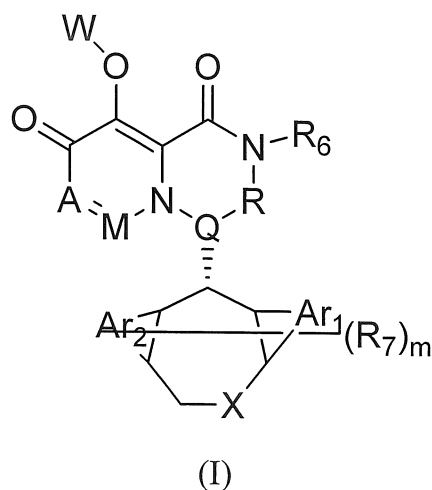
Phân tích kết quả và tỷ lệ sống sót: các con chuột ở nhóm đối chứng vật truyền được phát hiện chết vào ngày thứ 7 sau khi nhiễm bệnh và vào ngày thứ 10, tất cả các con chuột đều chết hoặc được cho chết vì giảm cân đến mức giới hạn của lòng nhân đạo và tỷ lệ sống sót là 0%; các con chuột ở nhóm oseltamivir phosphat và ở nhóm

hợp chất III-2 vẫn khỏe mạnh trong suốt quá trình thử nghiệm và tất cả các con chuột sống sót đến thời điểm kết thúc thí nghiệm đã định với tỷ lệ sống sót là 100%, cho thấy hiệu quả chống cúm *in vivo* vượt trội.

Phần mô tả trên đây về các phương án chỉ nhằm để giúp hiểu hơn về phương pháp và bản chất của sáng chế. Cần lưu ý rằng, người có hiểu biết trung bình trong cùng lĩnh vực này có thể thực hiện các cải tiến và sửa đổi khác nhau đối với sáng chế mà không tách rời bản chất kỹ thuật của sáng chế, các cải tiến và sửa đổi này cũng nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chất dẫn xuất của pyridon có Công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó,



khác biệt ở chỗ:

(1) A được chọn từ N hoặc CR₁, R₁ được chọn từ hydro, xyano, hydroxy, halogen, carboxyl, este, amit, sulfonyl amit; hoặc R₁ được chọn từ các nhóm không được thế hoặc được thế sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylsulfinyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl, C₄₋₈ heteroxycloalkoxy, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfydryl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino carbonyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloxy, C₅₋₁₀ aryloxy hydrocarbyl, C₅₋₁₀ arylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfydryl, C₅₋₁₀ aryl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfonyl, C₅₋₁₀ aryl sulfonylamino, aminooxalyl amino, aminooxalyl, C₅₋₁₀ arylamino carbonyl hoặc C₅₋₁₀ arylamino carbonylamino;

(2) M được chọn từ N hoặc CR₂, R₂ được chọn từ hydro, xyano, hydroxy, halogen, carboxyl, este, amit, sulfonyl amit; hoặc R₂ được chọn từ các nhóm không được thế hoặc được thế sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy

carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylsulfinyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl, C₄₋₈ heteroxycloalkoxy, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfydryl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl-amino carbonyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloxy, C₅₋₁₀ aryloxy hydrocarbyl, C₅₋₁₀ arylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfydryl, C₅₋₁₀ aryl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfonyl, C₅₋₁₀ aryl sulfonylamino, aminooxalyl amino, aminooxalyl, C₅₋₁₀ arylamino carbonyl hoặc C₅₋₁₀ arylamino carbonylamino;

(3) Q được chọn từ N hoặc CR₃, R₃ được chọn từ hydro, xyano, carboxyl, este, amit; hoặc R₃ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl, C₅₋₁₀ aryl, C₃₋₆ xycloalkyl sulfydryl, nhân vòng spiro, vòng bắc cầu, C₃₋₆ xycloalkyl sulfydryl C₁₋₆ hydrocarbyl, C₃₋₆ xycloalkyl C₁₋₆ hydrocarbyl sulfydryl C₁₋₆ hydrocarbyl, C₃₋₆ xycloalkyloxy xycloalkyl, xycloamit C₁₋₆ hydrocarbyl, xycloamit xycloalkyl, xyclosulfonyl C₁₋₆ hydrocarbyl, xyclosulfonyl xycloalkyl;

(4) R₆ và R được liên kết và tạo thành nhân thứ sáu cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai đều được liên kết vào và nhân thứ sáu là nhân spiro, và có thể tùy ý chứa 1, 2, 3 hoặc nhiều nhóm độc lập được chọn từ nguyên tử khác loại, C=O, S=O hoặc -SO₂, ngoài nguyên tử nitơ mà R và R₆ cùng liên kết; trong đó nguyên tử cacbon chung của nhân spiro và nguyên tử nitơ là chung của nhân spiro và nhân gốc liền kề hoặc cách bởi một nguyên tử; nhân ở nhân spiro mà chung nguyên tử nitơ với nhân gốc có nguyên tử oxy hoặc nguyên tử nitơ ở vị trí đối diện với nguyên tử nitơ;

(5) m là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5, và R₇ được chọn từ hydro, hydroxy, xyano, halogen, carboxyl, este, sulfonyl amit, amit; hoặc R₇ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylsulfinyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl, C₄₋₈ heteroxycloalkoxy, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfydryl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino carbonyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloxy, C₅₋₁₀ aryloxy hydrocarbyl, C₅₋₁₀ arylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfydryl, C₅₋₁₀ aryl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonylamino, C₅₋₁₀

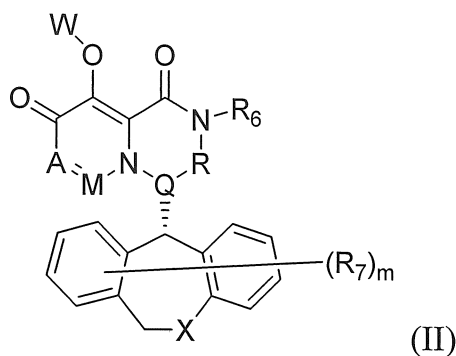
aryl sulfonyl, C₅₋₁₀ aryl sulfonylamino, aminooxalyl amino, aminooxalyl, C₅₋₁₀ aryl-amino carbonyl hoặc C₅₋₁₀ arylamino carbonylamino;

(6) X được chọn từ Y(CH₂)_n, -CH(OCH₃), -CH (SCH₃), NH, O hoặc S, Y là liên kết đơn, NH, O hoặc S, và n là 0, 1, 2 hoặc 3;

(7) W là hydro hoặc W được chọn từ các nhóm sau đây: (a) -C(=O)-R₈; (b) -C(=O)-(CH₂)_k-R₈, k được chọn từ 0 đến 3; (c) -C(=O)-O-(CH₂)_k-R₈, k được chọn từ 0 đến 3; (d) -CH₂-O-R₈; (e) -CH₂-O-C(=O)-R₈; (f) -CH₂-O-C(=O)-O-R₈; (g) -CH(-CH₃)-O-C(=O)-R₈; (h) -CH(-CH₃)-O-C(C=O)-O-(CH₂)_k-R₈, k được chọn từ 0 đến 3; (i) -CH₂-O-P(=O)(OH)₂; (j) -CH₂-O-P(=O)(OPh)(NHR₈); (k) -CH₂-O-P(=O)(OCH₂OC(=O)OR₈)₂; R₈ được chọn từ các nhóm được thể và không được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylsulfinyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl, C₄₋₈ heteroxycloalkoxy, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino, C₄₋₈ heteroxycloalkyl sulfydryl, C₄₋₈ heteroxycloalkyl carbonyl, C₄₋₈ heteroxycloalkylamino carbonyl, C₅₋₁₀ aryl, C₅₋₁₀ aryloxy, C₅₋₁₀ aryloxy hydrocarbyl, C₅₋₁₀ arylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfydryl, C₅₋₁₀ aryl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonylamino, C₅₋₁₀ aryl sulfonyl, C₅₋₁₀ aryl sulfonylamino, aminooxalyl amino, aminooxalyl, C₅₋₁₀ arylamino carbonyl hoặc C₅₋₁₀ arylamino carbonylamino;

(8) Ar1 và Ar2 được chọn độc lập từ vòng phenyl, hoặc nhân dị thơm chứa 1, 2, 3 hoặc nhiều nguyên tử khác loại.

2. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm 1, khác biệt ở chỗ là Ar1 và Ar2 đều là nhân phenyl và chất dẫn xuất của pyridon có Công thức (II):



hoặc ít nhất một trong số Ar1 và Ar2 là nhân dị thơm.

3. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm 1 hoặc điểm 2, khác biệt ở chỗ ở nhân dị vòng hoặc nhân dị thơm, nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O hoặc S;

và/hoặc, R₁ được chọn từ hydro, xyano, hydroxy, halogen, carboxyl, amit hoặc sulfonyl amit; hoặc R₁ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylsulfinyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonylamino, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl hoặc C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonylamino;

và/hoặc R₂ được chọn từ hydro, xyano, hydroxy, halogen, carboxyl, amit hoặc sulfonyl amit; hoặc R₂ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylsulfinyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonylamino, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl hoặc C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonylamino;

và/hoặc R₃ được chọn từ hydro, xyano, carboxyl, amit, C₁₋₆ hydrocarbyl được thể hoặc không được thể;

và/hoặc R₇ được chọn từ hydro, hydroxy, xyano, halogen, carboxyl, sulfonyl amit hoặc amit; hoặc R₇ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino

carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylsulfinyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonylamino, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl hoặc C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonylamino;

và/hoặc R₈ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbylamino, C₁₋₆ hydrocarbylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylcarbonyl amino, C₁₋₆ hydrocarbyloxy carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbylsulfinyl, C₁₋₆ hydrocarbylamino carbonylamino, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonyl hoặc C₁₋₆ hydrocarbyl sulfonylamino;

và/hoặc các nhóm được thể là các nhóm có nguyên tử hydro của nhóm được thể bằng 1, 2, 3 hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ xyano, halogen, hydroxy, carboxyl, este, sulfonyl, sulphonylamino, amit, carbonyl, C₁₋₆ hydrocarbyl sulfinylamino, amino, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ hydrocarbyl, C₁₋₆ hydrocarbyl halogen hóa, C₁₋₆ hydrocarbyl được thể hydroxyl, C₁₋₆ hydrocarbyl được thể amit, C₁₋₆ hydrocarbyloxy, C₁₋₆ hydrocarbyloxy halogen hóa, C₁₋₆ hydrocarbyloxy C₁₋₆ hydrocarbyl hoặc C₁₋₆ hydrocarbyloxy C₁₋₆ hydrocarbyloxy.

4. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm 3, khác biệt ở chỗ:

R₁ được chọn từ hydro, xyano, hydroxy, halogen, carboxyl, amit hoặc sulfonyl amit; hoặc R₁ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ alkylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkylamino carbonyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl amino, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylamino carbonylamino, C₁₋₆ alkyl sulfonyl hoặc C₁₋₆ alkyl sulfonylamino;

và/hoặc R₂ được chọn từ hydro, xyano, hydroxy, halogen, carboxyl, amit hoặc sulfonyl amit; hoặc R₂ được chọn từ các nhóm không được thể hoặc được thể sau: C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ alkylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C₁₋₆ alkyl carbonyl, C₁₋₆ alkylamino carbonyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl amino, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylamino carbonylamino, C₁₋₆ alkyl sulfonyl hoặc C₁₋₆ alkyl sulfonylamino;

và/hoặc R_3 được chọn từ hydro, xyano, carboxyl, amit, C_{1-6} alkyl được thế hoặc không được thế;

và/hoặc R_7 được chọn từ hydro, hydroxy, xyano, halogen, carboxyl, sulfonyl amit hoặc amit; hoặc R_7 được chọn từ các nhóm không được thế hoặc được thế sau: C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C_{1-6} alkyl carbonyl, C_{1-6} alkylamino carbonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl amino, C_{1-6} alkoxy carbonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylamino carbonylamino, C_{1-6} alkyl sulfonyl hoặc C_{1-6} alkyl sulfonylamino;

và/hoặc R_8 được chọn từ các nhóm không được thế hoặc được thế sau: C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkylsulfydryl, carbonyl hydrazit, C_{1-6} alkyl carbonyl, C_{1-6} alkylamino carbonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl amino, C_{1-6} alkoxy carbonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylamino carbonylamino, C_{1-6} alkyl sulfonyl hoặc C_{1-6} alkyl sulfonylamino;

và/hoặc các nhóm được thế là các nhóm có nguyên tử hydro của nhóm được thế bởi 1, 2, 3 hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ xyano, F, Cl, Br, hydroxy, carboxyl, este, sulfonyl, sulphonylamino, amit, carbonyl, metylsulfinylamino, etylsulfinylamino, isopropylsulfinylamino, tert-butylsulfinylamino, amino, carbonyl hydrazit, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, xyclopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, xyclobutyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, xyclohexyl, halometyl, haloetyl, halo-n-propyl, halo-isopropyl, haloxyclopropyl, halo-n-butyl, halo-isobutyl, halo-tert-butyl, haloxyclobutyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxy-n-propyl, hydroxyisopropyl, hydroxyxyclopropyl, hydroxy-n-butyl, hydroxyisobutyl, hydroxy-tert-butyl, hydroxyxyclobutyl, hydroxy-n-pentyl, hydroxyisopentyl, hydroxy neopentyl, hydroxyxyclohexyl, metoxy, etoxy hoặc propoxy.

5. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4, khác biệt ở chỗ

m là 0, 1, 2 hoặc 3;

và/hoặc A là CR_1 , R_1 là hydro;

và/hoặc M là CR_2 , R_2 là hydro;

và/hoặc Q là N;

và/hoặc X là S;

và/hoặc Ar1 và Ar2 đều là nhân phenyl.

6. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 5, khác biệt ở chỗ

m là 0, 1, 2 hoặc 3;

A là CR₁, R₁ là hydro;

M là CR₂, R₂ là hydro;

Q là N;

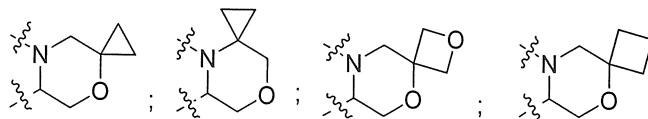
X là S;

Ar1 và Ar2 đều là nhân phenyl.

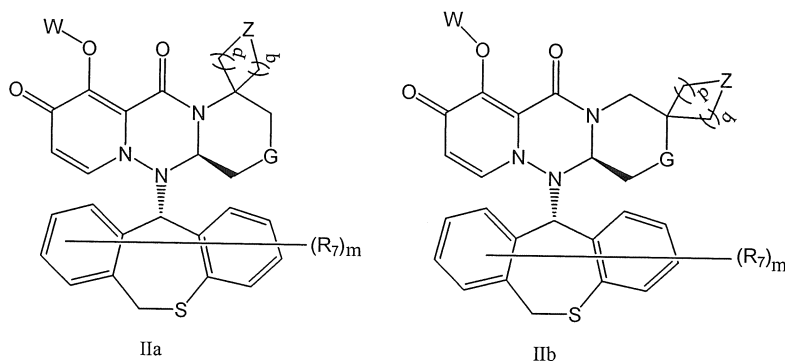
7. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, khác biệt ở chỗ nhân trong nhân spiro mà chung nguyên tử nitơ với nhân gốc là nhân 5 cạnh, nhân 6 cạnh, nhân 7 cạnh hoặc nhân 8 cạnh và nhân khác là dị vòng chứa oxy hoặc dị vòng chứa lưu huỳnh 3 cạnh nguyên tử cacbon, 4 cạnh nguyên tử cacbon, 5 cạnh nguyên tử cacbon hoặc 6 cạnh nguyên tử cacbon, không được thể hoặc được thể bởi nhóm thể được chọn từ halogen, C₁₋₃ hydrocarbyl, hydroxymetyl, metoxymetyl, metoxyetyl, hoặc C₁₋₃ halo hydrocarbyl.

8. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm 7, khác biệt ở chỗ khi nhân khác có nhóm thể, thì nhóm thể được chọn từ metyl, flo, clo, brom, monoflometyl, điflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, metoxymetyl, metoxyetyl, clorometyl.

9. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 6, khác biệt ở chỗ nhân thứ sáu được chọn từ các nhóm sau:



10. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4, khác biệt ở chỗ chất dẫn xuất của pyridon có Công thức IIa hoặc Công thức IIb:



trong Công thức IIa và Công thức IIb,

G là O;

Z được chọn từ CH₂, O hoặc S;

p và q lần lượt là 0, 1 hoặc 2 và cả hai không đồng thời là 0, và khi Z là O hoặc S, thì p + q lớn hơn hoặc bằng 2;

định nghĩa về W và R₇ lần lượt là định nghĩa theo các điểm 1 đến 4.

11. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm 10, khác biệt ở chỗ trong Công thức IIa và Công thức IIb, thì p + q = 1 hoặc 2 hoặc 3, và Z là CH₂; hoặc p = 1 hoặc 2, q = 1 hoặc 2, và Z là O hoặc S.

12. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm 10 hoặc điểm 11, khác biệt ở chỗ trong Công thức IIa và Công thức IIb,

Z là CH₂, và p = 0, q = 1; hoặc p = 0, q = 2; hoặc p = 1, q = 0; hoặc p = 1, q = 1; hoặc p = 1, q = 2; hoặc p = 2, q = 0; hoặc p = 2, q = 1; hoặc

Z là O, và $p = 1, q = 1$; hoặc $p = 1, q = 2$; hoặc $p = 2, q = 1$; hoặc $p = 2, q = 2$;
hoặc

Z là S, và $p = 1, q = 1$; hoặc $p = 1, q = 2$; hoặc $p = 2, q = 1$; hoặc $p = 2, q = 2$.

13. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 12, khác biệt ở chỗ là R_7 được liên kết với một vòng phenyl.

14. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3 và từ điểm 5 đến 13, khác biệt ở chỗ là R_7 được chọn từ hydro, hydroxy, xyano, halogen, C_{1-6} hydrocarbyl, C_{1-6} halohydrocarbyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} hydrocarbyl, hydroxy C_{1-6} hydrocarbyl, C_{1-6} hydrocarbyloxy.

15. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 14, khác biệt ở chỗ là R_7 được nối với nhân phenyl, R_7 được chọn từ F, Cl, Br, diflometyl, triflometyl hoặc metyl, và m là 0, 1, 2 hoặc 3.

16. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 15, khác biệt ở chỗ là R_7 được nối với nhân phenyl, R_7 được chọn từ F, Cl, Br, triflometyl hoặc metyl, và m là 0, 1, 2 hoặc 3.

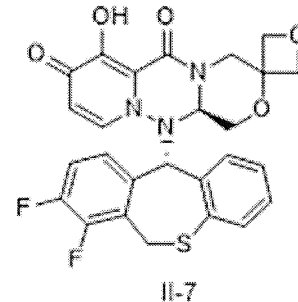
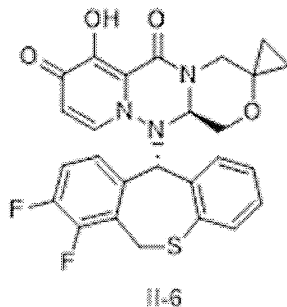
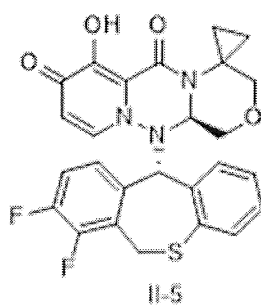
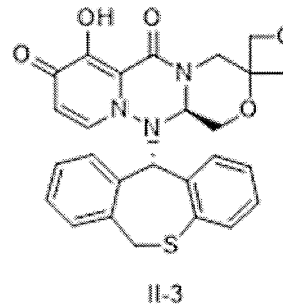
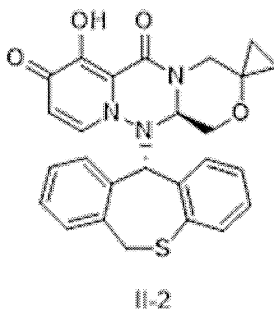
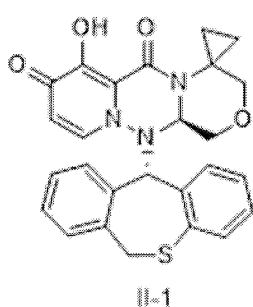
17. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 16, khác biệt ở chỗ W là hydro hoặc W được chọn từ các nhóm sau: (e) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$; (f) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$; (g) $-\text{CH}(\text{-CH}_3)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$; (h) $-\text{CH}(\text{-CH}_3)-\text{O}-\text{C}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_k-\text{R}_8$, k được chọn từ 0 đến 3; (i) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$; (j) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OPh})(\text{NHR}_8)$ hoặc (k) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_8)_2$.

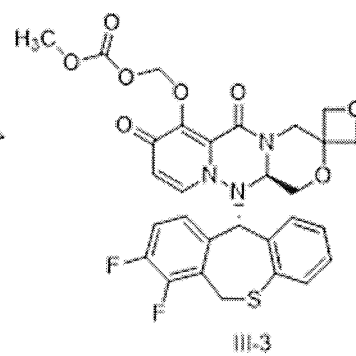
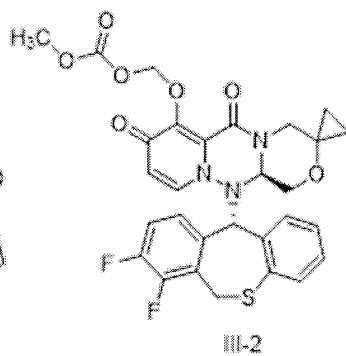
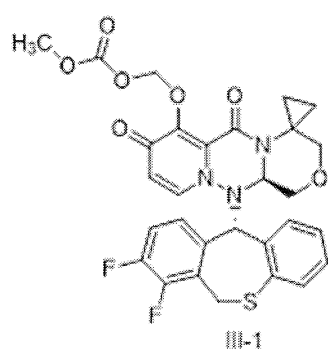
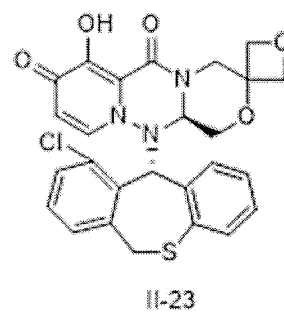
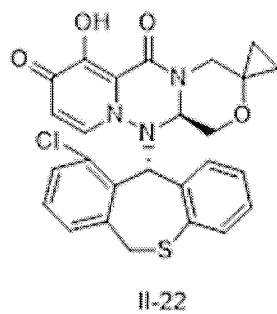
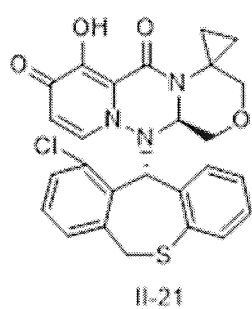
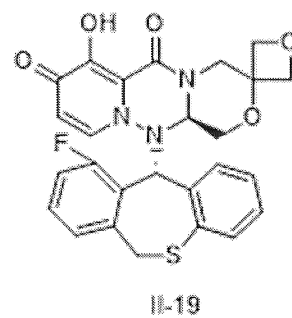
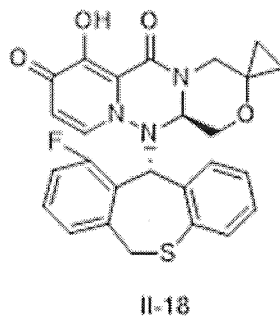
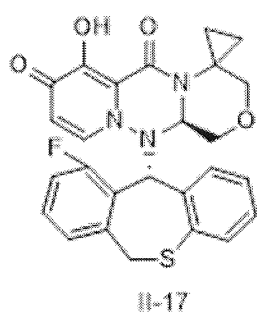
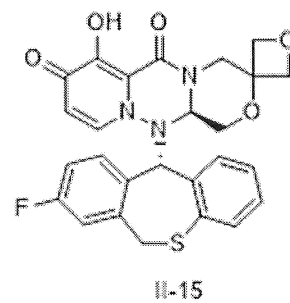
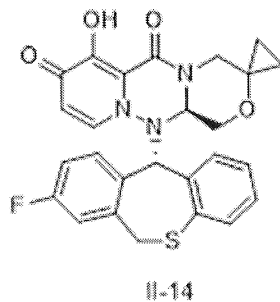
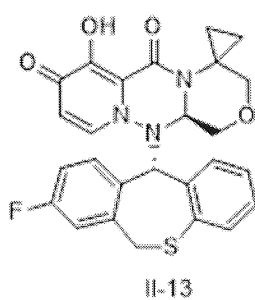
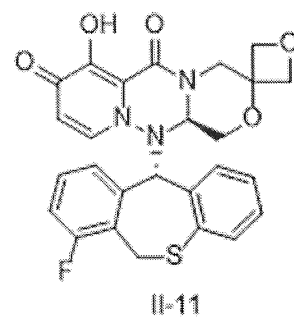
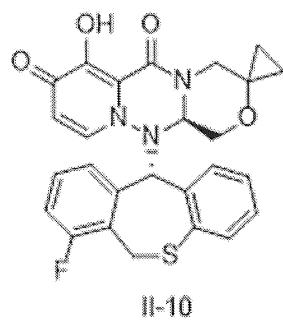
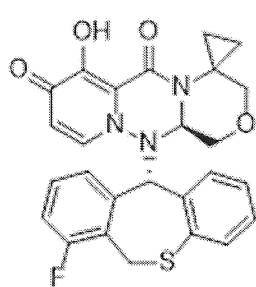
18. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 17, khác biệt ở chỗ W là hydro hoặc W được chọn từ các nhóm sau: (e) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$; (f) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$; (g) $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_8$; (i) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ hoặc (k) $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_8)_2$.

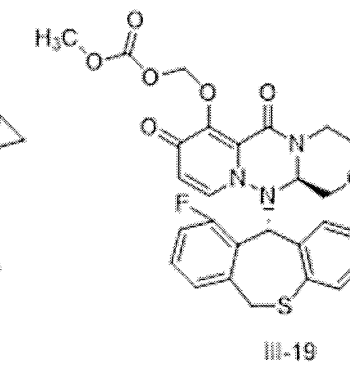
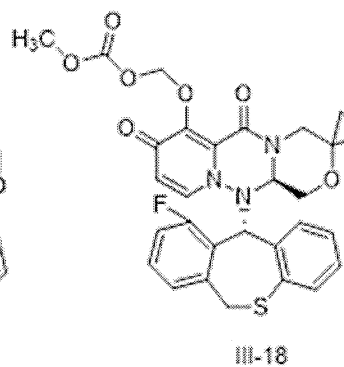
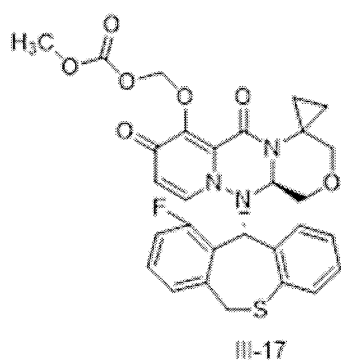
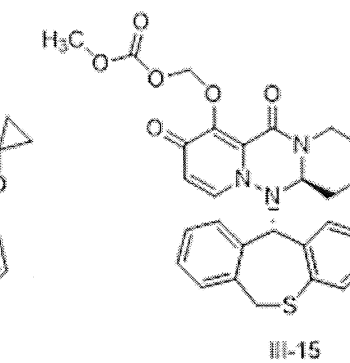
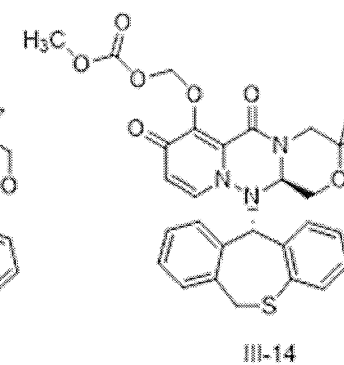
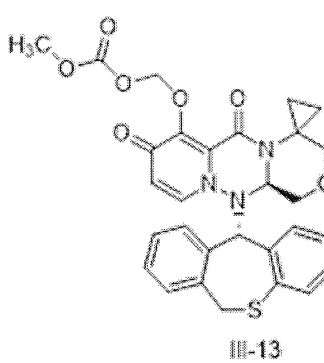
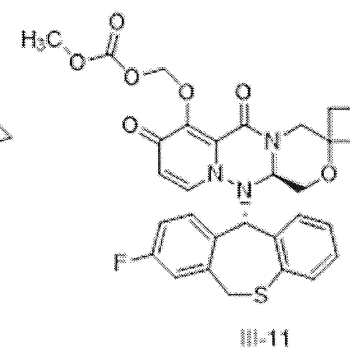
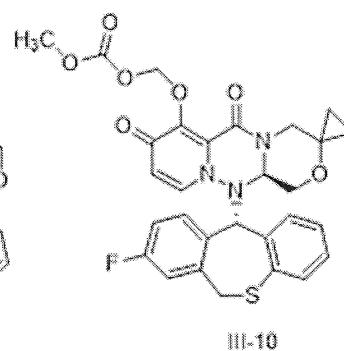
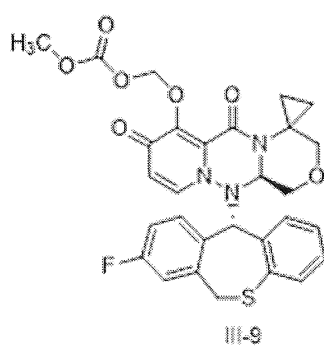
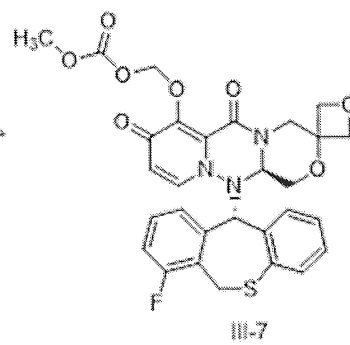
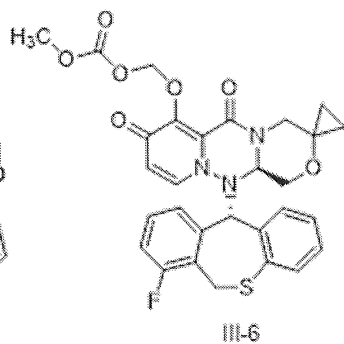
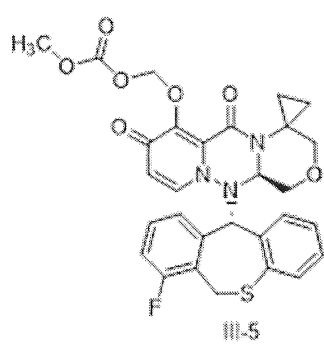
19. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3 và từ điểm 5 đến 18, khác biệt ở chỗ là R_8 được chọn từ C_{1-6} hydrocarbyl hoặc C_{1-6} hydrocarbyloxy.

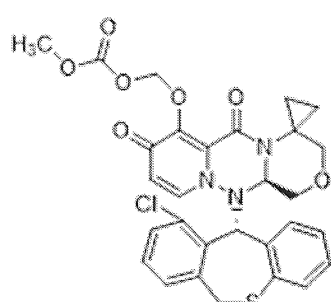
20. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 19, khác biệt ở chỗ là R_8 được chọn từ metyl, etyl, isopropyl hoặc butyl.

21. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc chất đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm 1, khác biệt ở chỗ chất dẫn xuất của pyridon được chọn từ các hợp chất sau:

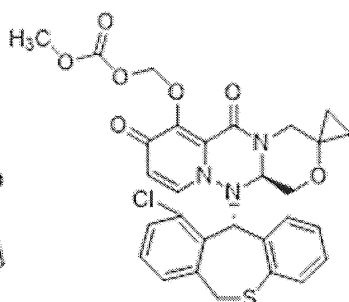




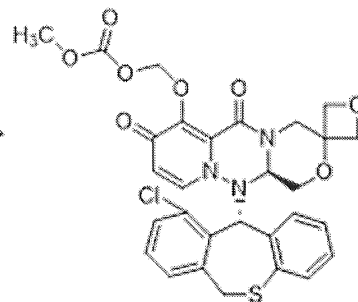




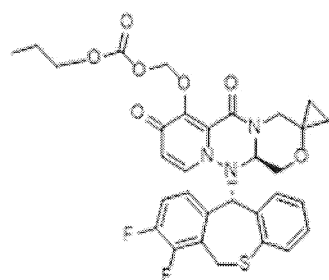
III-21



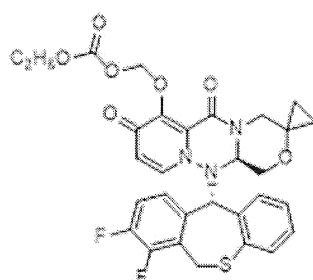
III-22



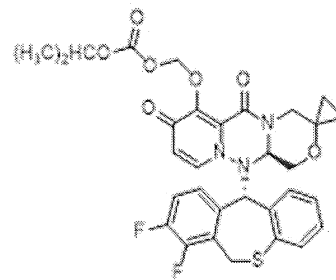
III-23



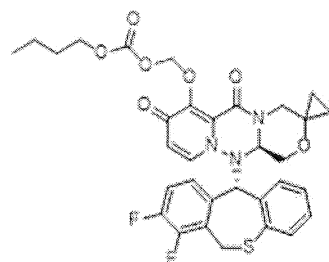
III-49



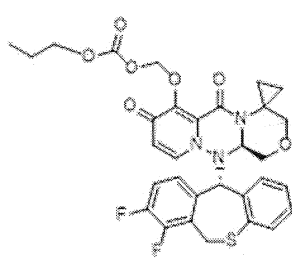
III-50



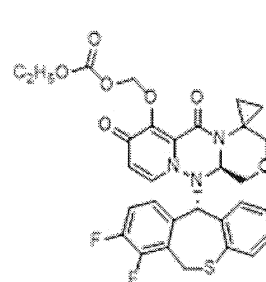
III-51



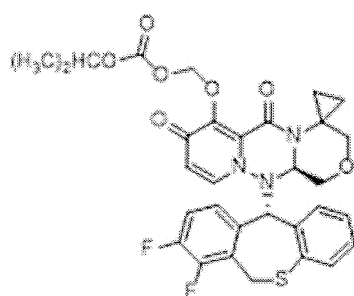
III-52



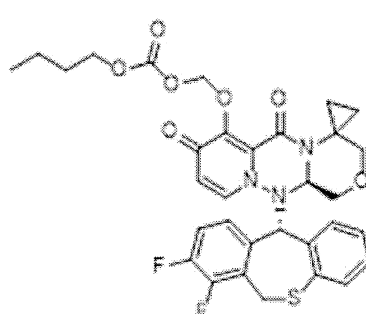
III-53



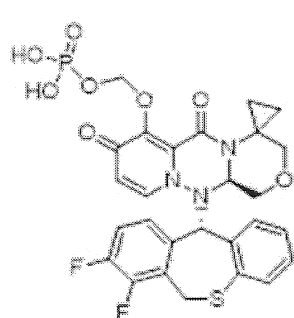
III-54



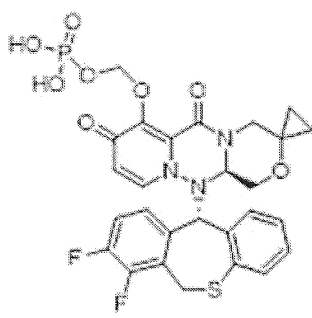
III-55



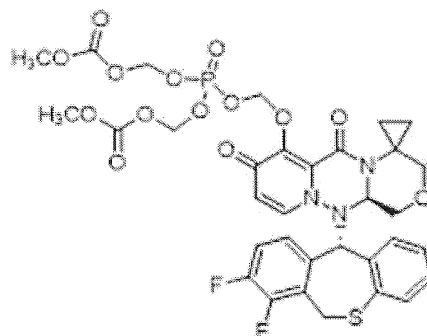
III-56



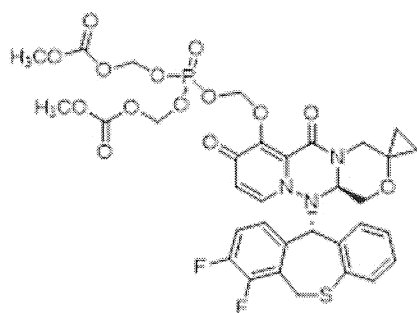
IV-9



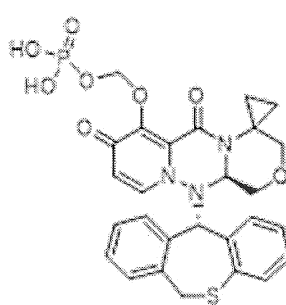
IV-10



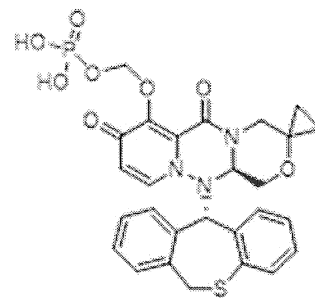
IV-11



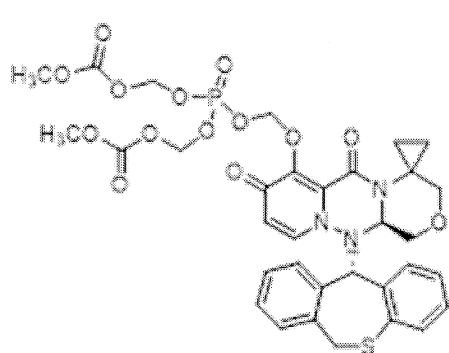
IV-12



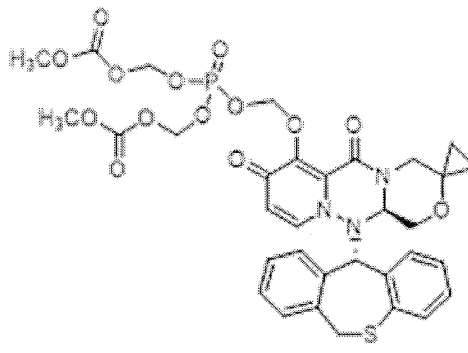
IV-13



IV-14



IV-15

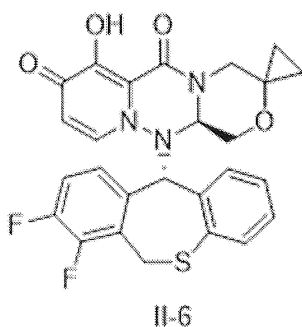


IV-16

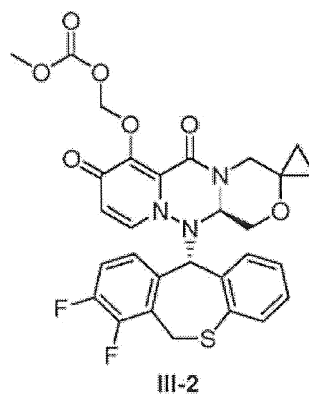
22. Dược phẩm chứa chất dẫn xuất của pyridon có Công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, muối dược dụng, solvat hoặc tinh thể của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 21, khác biệt ở chỗ dược phẩm này là dược phẩm kháng virus tùy ý chứa một hoặc nhiều tác nhân điều trị được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế neuraminidaza, thuốc nucleosit, chất ức chế PB2, chất ức chế PB1, chất ức chế M2 hoặc thuốc chống cúm khác, tốt hơn nếu dược phẩm này là chế phẩm được chọn từ dạng viên nén, dạng bột, dạng viên nang, dạng hạt nhỏ, dạng lỏng để uống, dạng tiêm truyền, dạng thuốc đặt, thuốc viên, dạng kem, dạng bột nhào, dạng gel, dạng bụi

mịn, dạng xông, dạng hỗn dịch, dạng hỗn dịch khô, dạng miếng dán, dạng sữa hoặc chế phẩm nano.

23. Chất dẫn xuất của pyridon hoặc muối được dụng của nó, trong đó chất dẫn xuất của pyridon là



hoặc



24. Dược phẩm chứa chất dẫn xuất của pyridon hoặc muối được dụng của nó theo điểm 23, khác biệt ở chỗ dược phẩm này là dược phẩm kháng virus tùy ý chứa một hoặc nhiều tác nhân điều trị được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế neuraminidaza, thuốc nucleosit, chất ức chế PB2, chất ức chế PB1, chất ức chế M2 hoặc thuốc chống cúm khác, tốt hơn nếu dược phẩm này là chế phẩm được chọn từ dạng viên nén, dạng bột, dạng viên nang, dạng hạt nhỏ, dạng lỏng để uống, dạng tiêm truyền, dạng thuốc đặt, thuốc viên, dạng kem, dạng bột nhào, dạng gel, dạng bụi mịn, dạng xông, dạng hỗn dịch, dạng hỗn dịch khô, dạng miếng dán, dạng sữa hoặc chế phẩm nano.