



(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)



1-0048494

(51)^{2020.01} A61K 31/635; A61P 31/16; A61K
31/7048

(13) B

-
- (21) 1-2022-00161 (22) 10/07/2020
(86) PCT/US2020/041578 10/07/2020 (87) WO2021/007506 14/01/2021
(30) 62/872,998 11/07/2019 US; 62/944,309 05/12/2019 US
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/05/2022 410A
(73) NANJING ZENSHINE PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)
No. 141 Longshan Road South, Building A, Jiangbei New Area, Nanjing, Jiangsu
210032, China
(72) YANG, Jinfu (CN); HAO, Xiaolin (CN).
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyển (INVENCO.,LTD)
-

(54) HỢP CHẤT ĐIỀU TRỊ BỆNH NHIỄM VIRUT CÚM VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA
HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-00161

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế sự tái bản của virus cúm, và do đó hữu dụng để điều trị bệnh nhiễm virus do virus cúm gây ra. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virus do virus cúm gây ra.

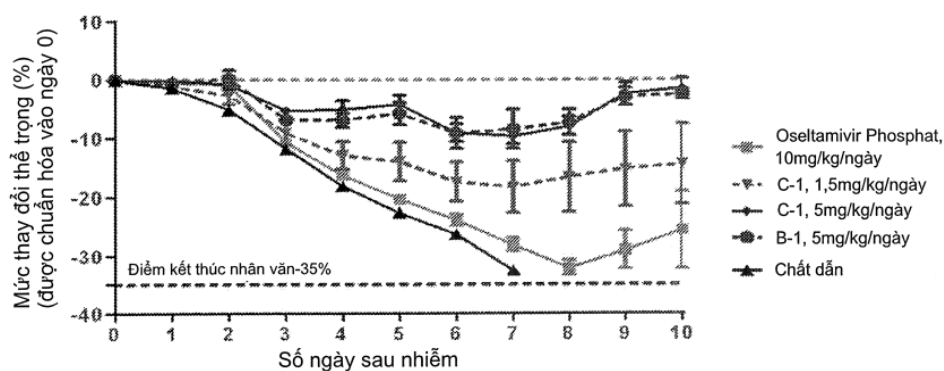


FIG.1A

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung sáng chế đề cập đến các hợp chất và các chế phẩm mà có thể hữu dụng để điều trị các bệnh nhiễm virus.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hằng năm vào mỗi mùa thu và mùa đông thường xảy ra các đợt bùng phát bệnh cúm trên toàn thế giới. Bệnh cúm thường gây ra bệnh hô hấp tự giới hạn kèm sốt kéo dài từ 3 đến 7 ngày. Mặc dù đã có các vaccin cúm, trên toàn cầu, song mỗi năm ước tính vẫn có khoảng 1 tỷ ca mắc cúm, 3–5 triệu ca là các ca nặng và 290000–650000 ca tử vong do bệnh hô hấp có liên quan đến cúm (WHO: Global Influenza Strategy 2019-2030 and Iuliano AD et al. Lancet. 2018, 391, 1285–300).

Các virus cúm thuộc họ *Orthomyxoviridae*, mà là các virus có vỏ chứa bộ gen ARN mạch đơn, âm-có nghĩa. Hai nhóm điều trị kháng virus cúm, chất ức chế kênh ion M2 và các chất ức chế neuraminidaza, thường được sử dụng trong nhiều thập kỷ trước. Tuy nhiên, khả năng kháng các chất ức chế kênh ion M2 đã được quan sát rộng rãi, và việc xuất hiện tính kháng chống virus đối với các chất ức chế neuraminidaza vẫn còn là mối đe dọa. Các chất ức chế protein nền 2 (M2), Rimantadin và Amantadin, ức chế sự tái bản của virus cúm A bằng cách bịt kênh proton M2, nhưng thiếu hoạt tính chống lại virus cúm B (Gu R, Liu LA, Wei D, Trends Pharmacol Sci 2013, 34, 571).

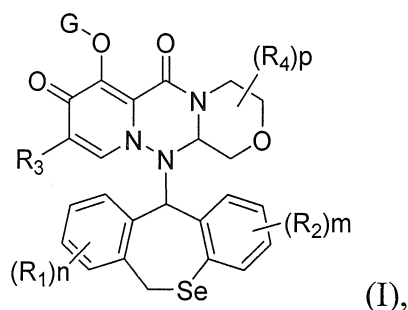
Các chất chống virus hiệu quả khác là cần thiết để điều trị và phòng ngừa các bệnh nhiễm virus cúm. ARN polymeraza phụ thuộc ARN virus cúm (RdRp) có hoạt tính endonucleaza phân cắt phần đầu 5' được tạo mẫu của mARN tế bào và sử dụng chúng để phiên mã chủ yếu mARN virus, quy trình này được biết đến là “giật mẫu”. Phức hợp ribonucleoprotein gồm các tiểu đơn vị PA, PB1 và PB2, chịu trách nhiệm và cần thiết cho quy trình “giật mẫu”. Phức hợp polymeraza virus cúm đã thu hút được sự chú ý đáng kể như là đích đối với các chất ức chế phân tử nhỏ để điều trị tình trạng nhiễm virus cúm (Stevaert, A. & Naesens, L, Medicinal Research Reviews 2016, 36, 1127–1173).

Năm 2018, baloxavir marboxil (Xofluza), chất ức chế endonucleaza phụ thuộc mũ (cap-dependent endonuclease-CEN), đã được thông qua ở Mỹ và Nhật Bản để điều trị cúm A và cúm B. Baloxavir marboxil là một tiền dược chất mà được chuyển hóa thông qua quá trình thủy phân thành dạng có hoạt tính của nó, baloxavir. Baloxavir ức chế endonucleaza phân tách protein polymeraza axit (polymerase acidic-PA) của virus cúm dẫn đến ức chế ARN virus. Tuy nhiên, chủng cúm trở nên kháng thuốc ở 2,2% người nhận ở thử nghiệm giai đoạn 2 và ở khoảng 10% người nhận trong thử nghiệm giai đoạn 3, điều này là do các đột biến I38T/M/F (Shinya O et al., Scientific Reports 2018, 8, 9633). Hơn nữa, baloxavir marboxil và thành phần có hoạt tính của nó baloxavir có độ sinh khả dụng qua đường miệng kém.

Do đó, rất cần phát triển các chất điều trị mới mà có các đặc tính sinh học và/hoặc dược học được cải thiện.

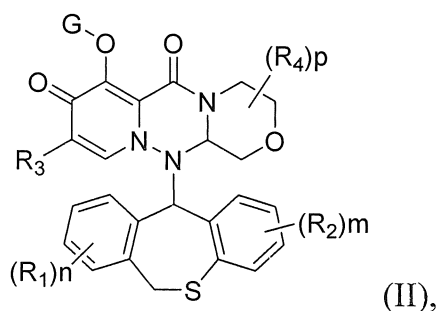
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dựng của chúng, trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m , n , p , và G là như được mô tả chi tiết ở đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II):



hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m , n , p , và G là như được mô tả chi tiết ở đây.

Theo một vài phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, là có công thức (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2), hoặc (II-3), như được mô tả chi tiết ở đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh nhiễm virus cúm.

Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh cúm, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa: (A) hợp chất được mô tả chi tiết ở đây, như hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng; và (B) chất mang hoặc tá dược được dụng. Kit chứa hợp chất được mô tả chi tiết ở đây hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng và tùy ý hướng dẫn sử dụng cũng được cung cấp.

Các hợp chất như được mô tả chi tiết ở đây hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng được đề xuất dùng làm thuốc. Các hợp chất như được mô tả chi tiết ở đây hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng cũng được đề xuất để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh nhiễm virus cúm.

Các hợp chất như được mô tả chi tiết ở đây hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng thể hiện các đặc tính dược động học và các hoạt tính sinh học tốt hơn. Ví dụ, không có tác động của thức ăn đến các thông số dược động học ở khỉ cynomolgus: sinh khả dụng qua đường miệng của khỉ được đề đối và khỉ được cho ăn đều lớn hơn 50%. Do đó các hợp chất như được mô tả chi tiết ở đây hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng cho thấy các lợi ích lớn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1A và Fig.1B minh họa hiệu quả chống virus ở mô hình chuột bị nhiễm virus cúm PR/8/34. Fig.1A thể hiện sự thay đổi khối lượng cơ thể và Fig.1B thể hiện tỷ lệ phần trăm sống sót, khi hợp chất B-1, hợp chất C-1, Oseltamivir Phosphat hoặc chất dẫn được sử dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Để sử dụng ở đây, trừ khi được chỉ ra rõ ràng theo cách khác, việc sử dụng các thuật ngữ số ít và thuật ngữ tương tự được dùng để chỉ là một hoặc nhiều.

Như được sử dụng ở đây, và trừ khi được quy định theo cách khác, các thuật ngữ “khoảng” và “xấp xỉ,” khi được sử dụng với các liều, các lượng hoặc tỷ lệ phần trăm theo khối lượng của các thành phần của chế phẩm hoặc dạng liều, có nghĩa là liều, lượng hoặc tỷ lệ phần trăm theo khối lượng mà được công nhận bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để thủ được tác dụng được lý tương đương với tác dụng thu được từ liều, lượng hoặc tỷ lệ phần trăm theo khối lượng được chỉ rõ. Cụ thể là, các thuật ngữ “khoảng” và “xấp xỉ,” nếu được sử dụng với trị số, bao gồm sự biến thiên $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, hoặc $\pm 0,5\%$ của giá trị được chỉ rõ. Thuật ngữ “khoảng” một giá trị hoặc thông số ở đây bao gồm (và mô tả) các phương án mà đề cập đến bản thân giá trị hoặc thông số đó. Ví dụ, phần mô tả đề cập đến “khoảng X” bao gồm cả mô tả “X”.

“Alkyl” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ và bao gồm, trừ khi được chỉ ra theo cách khác, chuỗi hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng no (tức là, không phân nhánh) hoặc phân nhánh hoặc dạng kết hợp của chúng, có số nguyên tử cacbon được chỉ rõ (tức là, C₁-C₁₀ có nghĩa là một đến 10 nguyên tử cacbon). Các nhóm alkyl cụ thể là các nhóm có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (“C₁-C₂₀ alkyl”), có 1 đến 10 nguyên tử cacbon (“C₁-C₁₀ alkyl”), có 6 đến 10 nguyên tử cacbon (“C₆-C₁₀ alkyl”), có 1 đến 6 nguyên tử cacbon (“C₁-C₆ alkyl”), có 2 đến 6 nguyên tử cacbon (“C₂-C₆ alkyl”), hoặc có 1 đến 4 nguyên tử cacbon (“C₁-C₄ alkyl”). Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, sec-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-dexyl, và nhóm tương tự.

“Xycloalkyl” như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ và bao gồm, trừ khi được chỉ ra theo cách khác, cấu trúc hydrocacbon hóa trị một dạng vòng no, có số nguyên tử cacbon được chỉ rõ (tức là, C₃-C₁₀ có nghĩa là 3 đến 10 nguyên tử cacbon). Xycloalkyl có thể bao gồm một vòng, như xyclohexyl, hoặc đa vòng, như adamantyl. Xycloalkyl bao gồm nhiều hơn một vòng có thể được ngưng tụ, spiro hoặc có cầu nối, hoặc hỗn hợp của chúng. Các nhóm xycloalkyl cụ thể là các nhóm có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon trong vòng. Xycloalkyl được ưu tiên là hydrocarbon vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng (“C₃-C₈ xycloalkyl”), có 3 đến 6 nguyên tử cacbon (“C₃-C₆ xycloalkyl”), hoặc có từ 3 đến 4 nguyên tử cacbon trong vòng (“C₃-C₄ xycloalkyl”). Ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, norbornyl, và nhóm tương tự.

“Dị vòng” hoặc “dạng dị vòng” hoặc “heteroxycloalkyl” hoặc “heteroxyclyl” được dùng để chỉ nhóm no hoặc no một phần, nhưng không thơm, có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon trong vòng, tốt hơn là từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, và tốt hơn nữa là từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại trong vòng, tốt hơn là từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, và tốt hơn nữa là từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh, hoặc oxy. Dị vòng bao gồm một vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ, bao gồm hệ vòng ngưng tụ có cầu nối và spiro. Trong hệ vòng ngưng tụ, một hoặc nhiều vòng có thể là xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl miễn là điểm gắn kết này là thông qua vòng không thơm. Theo một phương án, (các) nguyên tử nitơ và/hoặc lưu huỳnh của nhóm dị vòng là tùy ý được oxy hóa để cung cấp cho các gốc N-oxit, sulfinyl, sulfonyl.

“Halo” hoặc “halogen” được dùng để chỉ các yếu tố của dãy nhóm 17 có số nguyên tử nằm trong khoảng từ 9 đến 85. Các nhóm halo được ưu tiên bao gồm các gốc flo, clo, brom và iot. Trong đó, một gốc được thay thế bằng nhiều hơn một halogen, sự thay thế này có thể được dùng để chỉ là bằng cách sử dụng tiền tố tương ứng với số gốc halogen được đính kèm, ví dụ, dihaloaryl, dihaloalkyl, trihaloaryl được dùng để chỉ aryl và alkyl được thế bằng hai (“di”) hoặc ba (“tri”) nhóm halo, mà có thể là nhưng không nhất thiết phải là cùng một halogen; do đó 4-clo-3-clophenyl là thuộc phạm vi của

dihaloaryl. Nhóm alkyl trong đó mỗi hydro được thay thế bằng nhóm halo được dùng để chỉ “perhaloalkyl.” Nhóm perhaloalkyl được ưu tiên là trichlorometyl ($-\text{CF}_3$).

“Muối được dụng” là các muối mà giữ lại được ít nhất một vài hoạt tính sinh học của hợp chất tự do (không muối) và có thể được dùng làm thuốc hoặc dược phẩm cho đối tượng. Các muối như vậy, ví dụ, bao gồm: (1) muối cộng axit, được tạo thành với axit vô cơ như axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit tương tự; hoặc được tạo thành với axit hữu cơ như axit axetic, axit oxalic, axit propionic, axit succinic, axit maleic, axit tartaric và axit tương tự; (2) các muối được tạo thành khi proton axit có mặt trong hợp chất gốc được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kiềm thổ, hoặc ion nhôm; hoặc kết hợp với bazơ hữu cơ. Các bazơ hữu cơ chấp nhận được bao gồm etanolamin, dietanolamin, trietanolamin và bazơ tương tự. Các bazơ vô cơ chấp nhận được mà có thể được sử dụng cho các muối được điều chế bao gồm nhôm hydroxit, canxi hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, natri hydroxit, và bazơ tương tự. Các muối được dụng có thể được điều chế *in situ* trong quy trình sản xuất, hoặc bằng cách cho hợp chất đã tinh chế theo sáng chế ở dạng axit hoặc bazơ tự do của nó phản ứng riêng với bazơ hoặc axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp, tương ứng, và phân tách muối tạo thành trong lần tinh chế tiếp theo.

Thuật ngữ “chất mang được dụng” được dùng để chỉ một thành phần trong dược phẩm, không phải hoạt chất, mà không độc đối với đối tượng. Chất mang được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung dịch đệm, tá dược, chất làm ổn định, hoặc chất bảo quản.

Thuật ngữ “tá dược” như được sử dụng ở đây có nghĩa là chất trợ hoặc không có hoạt tính mà có thể được sử dụng để sản xuất thuốc hoặc dược phẩm, như viên nén chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần có hoạt tính. Các chất khác nhau có thể được bao hàm bởi thuật ngữ tá dược, bao hàm nhưng không giới hạn ở chất bất kỳ được sử dụng làm chất gắn kết, chất gây rã, chất bao, chất trợ nén/bao nang, kem hoặc thuốc xức, chất làm trơn, dung dịch để dùng ngoài đường tiêu hóa, các nguyên liệu dùng cho viên nén nhai được, chất làm ngọt hoặc chất tạo hương, chất tạo huyền phù/chất tạo gel, hoặc chất tạo hạt ẩm. Các chất gắn kết bao gồm, ví dụ, carbome, povidon, gôm xanthan, v.v.; các chất bao bao gồm, ví dụ, xenluloza axetat phthalat, etylxenluloza, gôm gellan,

maltodextrin, chất bao tan trong ruột, ví dụ; các chất trợ nén/bao nang bao gồm, ví dụ, canxi cacbonat, dextroza, fructoza dc (dc = “có thể nén trực tiếp”), mật ong dc, lactoza (anhydrat hoặc monohydrat; tùy ý kết hợp với aspartame, xenluloza, hoặc xenluloza vi tinh thể), tinh bột dc, sucroza, v.v.; các chất gây rã bao gồm, ví dụ, croscarmelloza natri, gôm gellan, natri tinh bột glycolat, v.v.; kem hoặc thuốc xức bao gồm, ví dụ, maltodextrin, carrageenan, v.v.; các chất làm trơn bao gồm, ví dụ, magie stearat, axit stearic, natri stearyl fumarat, ví dụ; các nguyên liệu cho viên nén nhai được bao gồm, ví dụ, dextroza, fructoza dc, lactoza (monohydrat, tùy ý kết hợp với aspartame hoặc xenluloza), v.v.; chất tạo huyền phù/tạo gel bao gồm, ví dụ, carrageenan, natri tinh bột glycolat, gôm xanthan, v.v.; chất làm ngọt bao gồm, ví dụ, aspartame, dextroza, fructoza dc, sorbitol, sucroza dc, v.v.; và chất tạo hạt ướt bao gồm, ví dụ, canxi cacbonat, maltodextrin, xenluloza vi tinh thể, v.v..

“Chất đồng phân lập thể” hoặc “các chất đồng phân lập thể” được dùng để chỉ các hợp chất mà khác nhau ở tính không đối xứng của các nguyên tử cấu tạo như, nhưng không chỉ giới hạn, ở tính không đối xứng của một hoặc nhiều tâm lập thể hoặc liên quan đến cấu hình cis hoặc trans của liên kết cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ. Chất đồng phân lập thể bao gồm chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” là phương pháp thu được các kết quả có lợi hoặc mong muốn kể cả các kết quả lâm sàng. Ví dụ, các kết quả có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều kết quả sau: làm giảm các triệu chứng do bệnh, làm tăng chất lượng cuộc sống của những người bị bệnh, làm giảm liều dùng của các thuốc khác cần để điều trị bệnh, làm chậm sự tiến triển bệnh, và/hoặc kéo dài khả năng sống của đối tượng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “liệu hữu hiệu” hoặc “lượng hữu hiệu” của hợp chất hoặc muối của chúng hoặc dược phẩm là lượng đủ để thu được các kết quả có lợi hoặc mong muốn. Để sử dụng trong dự phòng, các kết quả có lợi hoặc mong muốn bao gồm các kết quả như loại trừ hoặc làm giảm nguy cơ, làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh, hoặc làm chậm sự khởi phát của bệnh, bao gồm các triệu chứng sinh hóa, mô học và/hoặc hành vi của bệnh, các biến chứng của nó và các kiểu hình bệnh

học trung gian biểu hiện trong suốt quá trình tiến triển bệnh. Để sử dụng trong điều trị, các kết quả có lợi hoặc mong muốn bao gồm làm thuyên giảm, làm nhẹ bớt, làm kém, làm chậm hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, làm tăng chất lượng cuộc sống của các bệnh nhân bị bệnh, làm giảm liều của các thuốc cần để điều trị bệnh, làm tăng cường tác dụng của thuốc khác như thông qua việc hướng đích, làm chậm sự tiến triển của bệnh, và/hoặc kéo dài khả năng sống. Theo một vài phương án, lượng hữu hiệu là lượng để làm chậm sự phát triển bệnh. Theo một vài phương án, lượng hữu hiệu là lượng đủ để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tái phát bệnh. Liều hữu hiệu có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần. Đối với các mục đích của sáng chế, liều hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của chúng, hoặc dược phẩm là lượng đủ để thực hiện việc điều trị dự phòng hoặc chữa bệnh trực tiếp hoặc gián tiếp. Được dự định và được hiểu là liều hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của chúng, hoặc dược phẩm có thể hoặc không thể đạt được khi kết hợp với thuốc, hợp chất hoặc dược phẩm khác. Do đó, “liều hữu hiệu” có thể được xem xét trong trường hợp sử dụng một hoặc nhiều chất điều trị, và một chất đơn lẻ có thể được xem xét được sử dụng với lượng hữu hiệu nếu, kết hợp với một hoặc nhiều chất khác, có thể hoặc đạt được kết quả mong muốn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” là động vật có vú, kể cả người. Đối tượng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, người, bò, ngựa, mèo, chó, loài gặm nhấm, hoặc động vật linh trưởng. Theo một vài phương án, đối tượng này là người.

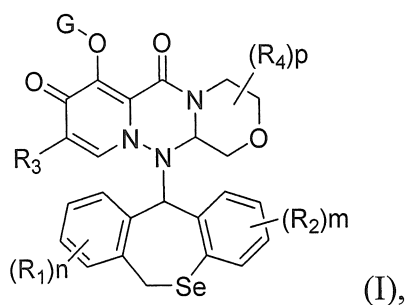
Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, “gần như tinh khiết” có nghĩa là một chế phẩm chứa không quá 10% tạp chất, như chế phẩm chứa ít hơn 9%, 7%, 5%, 3%, 1%, 0,5% tạp chất.

Cần hiểu rằng các khía cạnh và các thay đổi được mô tả ở đây cũng có nghĩa là “bao gồm” và/hoặc “về cơ bản bao gồm” các khía cạnh và các thay đổi.

Toàn bộ các tài liệu viện dẫn, như các công bố, patent, đơn yêu cầu cấp patent và các đơn yêu cầu cấp patent đã được công bố được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Các hợp chất

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó:

mỗi R_1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halo;

mỗi R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halo;

R_3 được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, Me, CN, và $P(O)Me_2$;

mỗi R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó hai gốc bất kỳ của R_4 tùy ý cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành C_3 - C_6 xycloalkyl;

mỗi n và m độc lập là 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

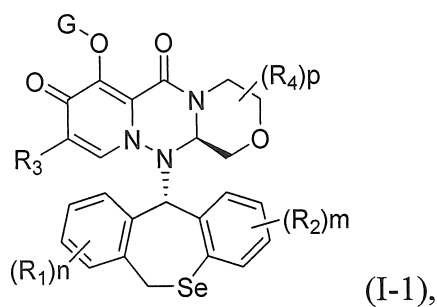
p là 0, 1, 2, hoặc 3; và

G là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-O-C(O)OR$, và $C(R')_2-O-C(O)NR'R$, trong đó

mỗi R được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S làm các phần tử vòng, trong đó C_1 - C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh của R tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, CN, OH, NH_2 , C_1 - C_3 alkyl, phenyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkyl, và C_1 - C_3 haloalkoxy; và

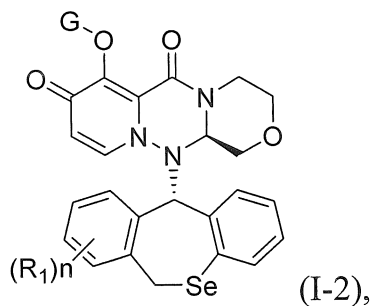
mỗi R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_3 alkyl.

Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-1):



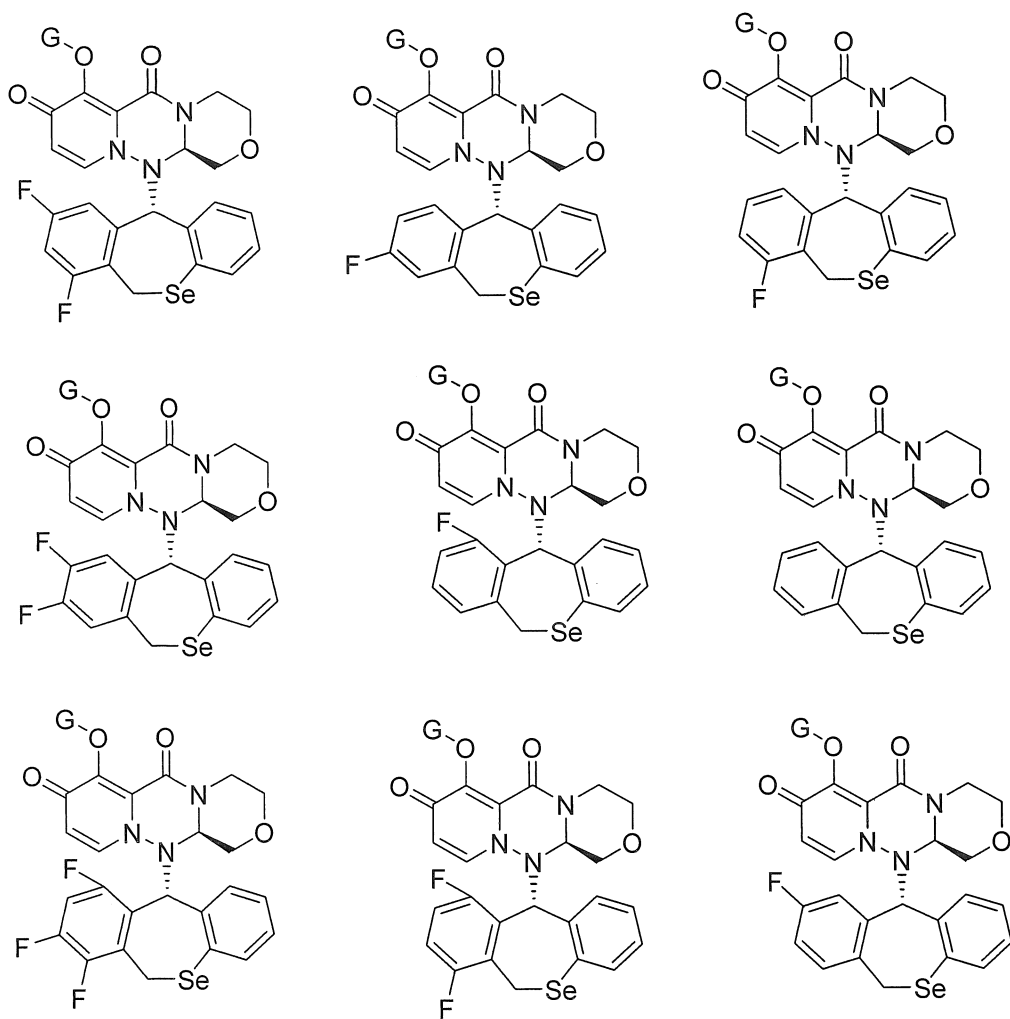
hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dựng của chúng, trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m , n , p , và G là như được mô tả chi tiết ở đây cho công thức (I).

Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-2):



hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dựng của chúng, trong đó R_1 , n , và G là như được mô tả chi tiết ở đây cho Công thức (I).

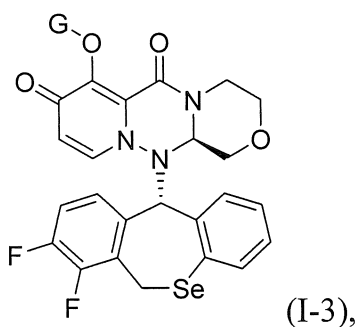
Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



, hoặc muối,

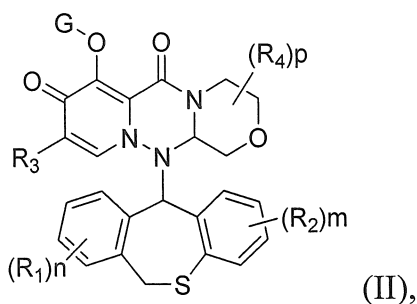
chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng.

Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I-3):



hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó G là như được mô tả chi tiết ở đây cho Công thức (I).

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II):



hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó:

mỗi R_1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halo;

mỗi R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halo;

R_3 là $P(O)Me_2$ hoặc $P(O)Et_2$;

mỗi R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó hai gốc bất kỳ của R_4 tùy ý cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành C_3 - C_6 xycloalkyl;

mỗi n và m độc lập là 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

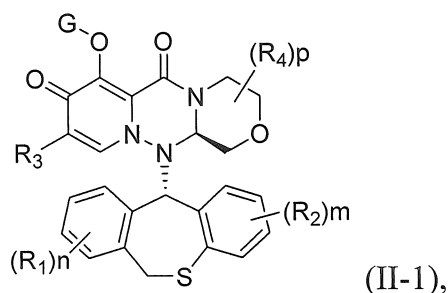
p là 0, 1, 2, hoặc 3; và

G là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-O-C(O)OR$, và $C(R')_2-O-C(O)NR'R$, trong đó

mỗi R được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S làm các phần tử vòng, trong đó C_1 - C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh của R tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, CN, OH, NH_2 , C_1 - C_3 alkyl, phenyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkyl, và C_1 - C_3 haloalkoxy; và

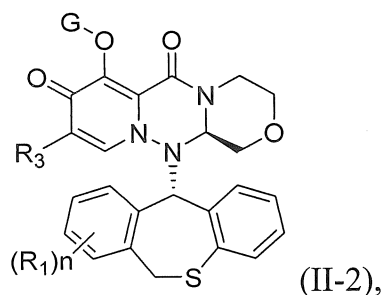
mỗi R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_3 alkyl.

Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II-1):



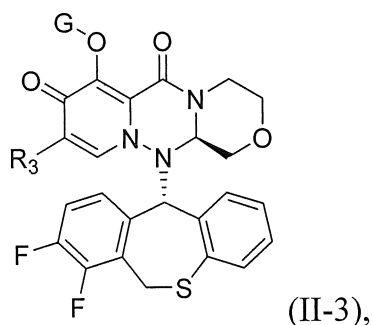
hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , m , n , p , và G là như được mô tả chi tiết ở đây cho Công thức (II).

Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II-2):



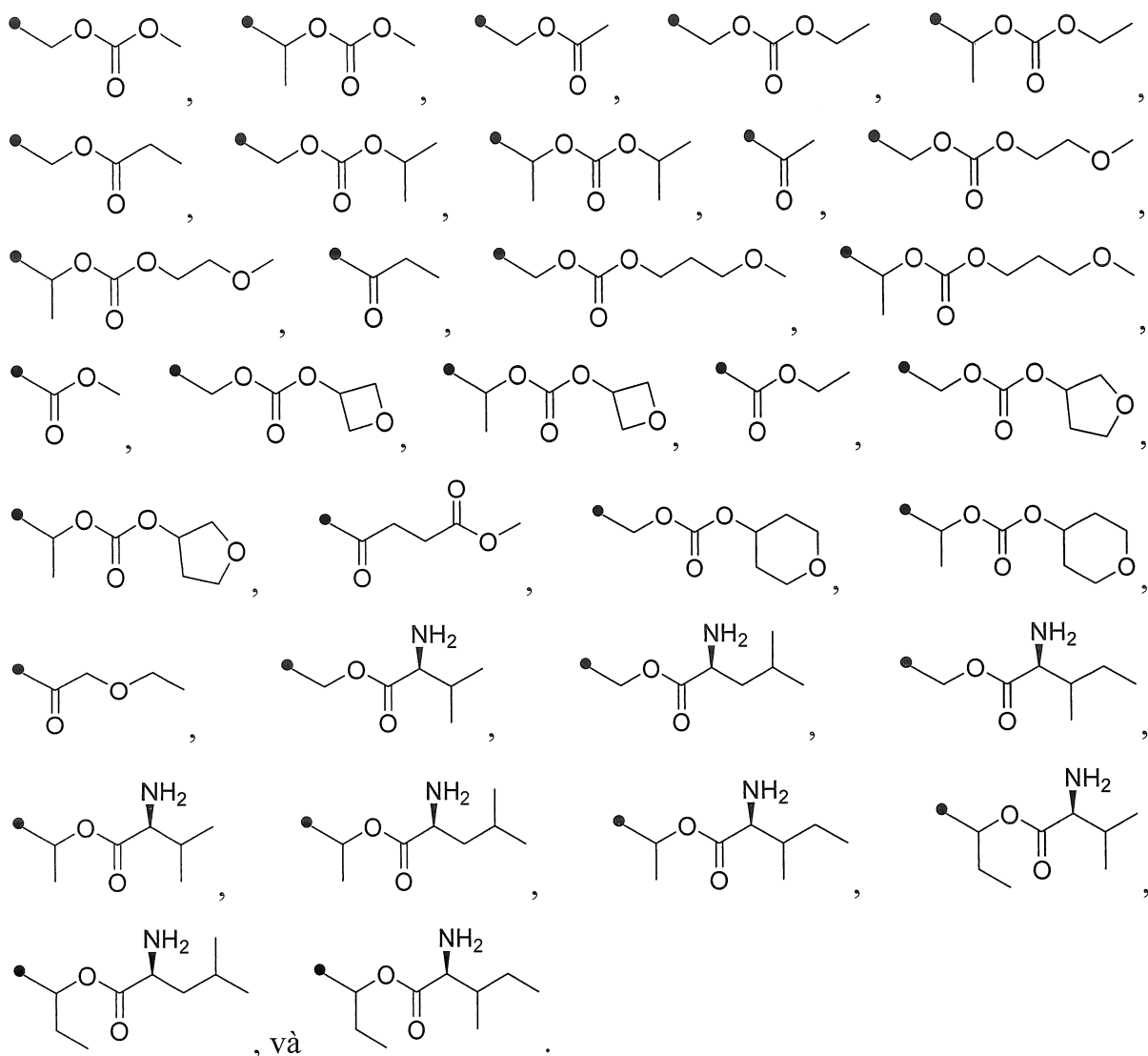
hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó R_1 , n , R_3 và G là như được mô tả chi tiết ở đây cho Công thức (II).

Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II-3):



hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó R_3 và G là như được mô tả chi tiết ở đây cho Công thức (II).

Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (I-1), (I-2), (I-3), (II), (II-1), (II-2), hoặc (II-3), hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó G là hydro hoặc được chọn từ nhóm bao gồm:



Chế phẩm và dược phẩm

Dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả chi tiết ở đây hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, được bao gồm trong sáng chế. Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất như được mô tả chi tiết ở đây hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, và chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một khía cạnh, muối được dụng là muối cộng axit, như muối được tạo thành với axit hữu cơ hoặc vô cơ. Dược phẩm có thể ở dạng thích hợp để sử dụng qua đường miệng, trong khoang miệng, ngoài đường tiêu hóa, trong mũi, khu trú hoặc qua đường trực tràng hoặc dạng thích hợp để dùng bằng cách xông hít.

Hợp chất như được mô tả chi tiết ở đây hoặc muối được dụng, chất đồng phân lập thể hoặc chất đồng phân hổ biến của chúng, có thể theo một khía cạnh là ở dạng tinh khiết và chế phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh khiết được mô tả chi tiết ở đây. Các chế phẩm chứa hợp chất như được mô tả chi tiết ở đây hoặc muối của chúng được đề cập, như các chế phẩm chứa các hợp chất gần như tinh khiết. Theo một vài phương án, chế phẩm chứa hợp chất như được mô tả chi tiết ở đây hoặc muối của chúng là ở dạng gần như tinh khiết.

Theo một phương án, hợp chất ở đây là các hợp chất tổng hợp được điều chế để sử dụng cho đối tượng. Theo một phương án khác, các chế phẩm được đề xuất chứa hợp chất ở dạng gần như tinh khiết. Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm được phẩm chứa hợp chất được mô tả chi tiết ở đây hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, và chất mang được dụng. Theo một phương án khác, các phương pháp sử dụng hợp chất được đề cập. Các dạng tinh khiết, được phẩm và phương pháp sử dụng hợp chất là thích hợp cho hợp chất bất kỳ hoặc dạng của chúng được mô tả chi tiết ở đây.

Hợp chất được mô tả chi tiết ở đây hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, có thể được bào chế để dùng qua đường phân phối có sẵn, bao gồm đường miệng, niêm mạc (ví dụ, mũi, dưới lưỡi, âm đạo, khoang miệng hoặc trực tràng), ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, trong cơ, dưới da hoặc trong tĩnh mạch), dạng phân phối khu trú hoặc qua da. Hợp chất hoặc muối của chúng có thể được bào chế với các chất mang thích hợp để tạo ra các dạng phân phối mà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nén, viên nén thôn dài, viên nang (như viên nang gelatin cứng hoặc viên nang gelatin mềm dẻo), viên nhện, viên ngậm dẹp, viên hình thoi, gôm, dung dịch phân tán, thuốc đạn, thuốc mỡ, thuốc đắp (cao đắp), bột nhão, bột, băng, kem, dung dịch, miếng dán, sol khí (ví dụ thuốc xịt mũi hoặc thuốc xông hít), gel, hỗn dịch (ví dụ hỗn dịch lỏng chứa nước hoặc không chứa nước, nhũ tương dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu), dung dịch và cón ngọt.

Một hoặc một vài hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, có thể được sử dụng để bào chế chế phẩm, như được phẩm, bằng cách kết hợp một hoặc nhiều hợp chất, hoặc muối của chúng, như hoạt

chất với chất mang dược dụng, như các dược phẩm được mô tả trên đây. Tùy thuộc vào dạng điều trị của hệ chế phẩm (ví dụ, miếng dán qua da so với viên nén dùng qua đường miệng), mà chất mang có thể ở các dạng khác nhau. Ngoài ra, các dược phẩm có thể chứa các chất bảo quản, chất hòa tan, chất làm ổn định, chất làm ẩm lại, chất nhũ tương hóa, chất làm ngọt, chất nhuộm, chất điều chỉnh, và các muối để điều chỉnh áp suất thẩm thấu, dung dịch đệm, chất bao hoặc chất chống oxy hóa. Chế phẩm chứa hợp chất cũng có thể chứa các chất mà có các đặc tính điều trị có giá trị. Dược phẩm có thể được bào chế bằng các phương pháp bào chế đã biết. Các chế phẩm thích hợp có thể được tìm hiểu, ví dụ trong tài liệu *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Hợp chất hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat dược dụng của chúng, như được mô tả ở đây có thể được sử dụng cho các đối tượng ở dạng chế phẩm nói chung dùng được qua đường miệng, như viên nén, viên nén được bao, và viên nang chứa gel có vỏ cứng hoặc vỏ mềm, nhũ tương hoặc hỗn dịch. Ví dụ về các chất mang, mà có thể được sử dụng để điều chế các chế phẩm này, là lactoza, tinh bột ngô hoặc dẫn xuất của nó, bột talc, stearat hoặc muối của nó, v.v.. Các chất mang dược dụng dùng cho viên nang chứa gel có vỏ mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, poly-ol lỏng và bán rắn, và v.v.. Ngoài ra, dược phẩm có thể chứa các chất bảo quản, các chất hòa tan, các chất làm ổn định, chất làm ẩm lại, chất nhũ hóa, chất làm ngọt, chất nhuộm, chất điều chỉnh, và muối để điều chỉnh áp suất thẩm thấu, dung dịch đệm, chất bao hoặc chất chống oxy hóa.

Hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat dược dụng của chúng, có thể được bào chế ở dạng viên nén ở dạng liều bất kỳ được mô tả, ví dụ, hợp chất như được mô tả ở đây hoặc muối dược dụng của chúng có thể được bào chế ở dạng viên nén 10 mg.

Phương pháp sử dụng và sử dụng

Ngoài các hợp chất như được mô tả ở đây, các muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hydrat, solvat, và dược phẩm và hỗn hợp chứa các hợp chất này, sáng chế còn đề cập đến các phương pháp sử dụng chúng như được mô tả thêm ở đây.

Các hợp chất có Công thức (I) và (II), kể cả toàn bộ các công thức (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2), và (II-3), là các chất ức chế chức năng endonucleaza của các virus cúm như được thể hiện bởi số liệu được đề cập ở đây, và các chất này ức chế sự tái bản của các virus cúm. Do đó, các hợp chất này là hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh nhiễm virus cúm ở người.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (II), như hợp chất có công thức (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2), và (II-3), được sử dụng với ít nhất một chất mang hoặc tá dược được dụng, tùy ý được sử dụng với hai hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dụng. Các hợp chất này có thể được sử dụng làm các muối được dụng và các hydrat.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị đối tượng bị nhiễm cúm A, B hoặc C, trong đó phương pháp này bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) hoặc (II), như hợp chất có công thức (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2), hoặc (II-3), hoặc nhóm phụ hoặc nhóm của chúng như được mô tả ở đây, hoặc được phẩm chứa hợp chất này. Đối tượng là người, mặc dù các hợp chất và các phương pháp theo sáng chế là thích hợp để điều trị các loài khác mà có liên quan đến cúm A, cúm B, hoặc cúm C, cũng như là các virus cúm khác.

Các hợp chất như được mô tả ở đây, các muối được dụng của chúng, các chất đồng phân lập thể, các solvat của chúng, ức chế khả năng và các đặc tính dược chất để ức chế hoặc phòng ngừa sự tái bản của virus cúm, như được chỉ ra bởi số liệu thử nghiệm được đề cập dưới đây, và do đó được chỉ định để điều trị để ức chế sự tái bản của virus cúm, cụ thể là cúm A, cúm B hoặc cúm C. Do đó, các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để điều trị bệnh truyền nhiễm do virus cúm gây ra, cụ thể là cúm A, cúm B hoặc cúm C, đặc biệt là ở các đối tượng người có hoặc có nguy cơ mắc bệnh truyền nhiễm do virus cúm. Ví dụ, các đối tượng có các tình trạng bệnh có trước đó có liên quan đến các bệnh tự miễn hoặc các bệnh hô hấp mà có thể tăng lên đáng kể do nhiễm cúm có thể được điều trị bằng các phương pháp hoặc các hợp chất theo sáng chế trước khi có biểu hiện các triệu chứng của bệnh nhiễm cúm. Theo các khía cạnh khác, đối tượng điều trị là đối tượng được chẩn đoán là có các triệu chứng phù hợp với việc nhiễm cúm. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng các hợp chất như được mô tả ở

đây làm các chất điều trị. Cụ thể là, các hợp chất là thích hợp để dùng điều trị đối tượng có hoặc cụ thể là có nguy cơ cao bị nhiễm virus cúm, đặc biệt là cúm A, cúm B, hoặc cúm C.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh do virus cúm gây ra, bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc (II) như được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2), hoặc (II-3), hoặc muối được dùng, chất đồng phân lập thể, solvat của chúng. Theo một số khía cạnh, hợp chất hoặc muối được dùng, chất đồng phân lập thể, solvat của chúng, được sử dụng qua đường miệng. Theo một khía cạnh khác, bệnh này được chọn từ cúm A, cúm B, và cúm C. Phương pháp này thường bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu của hợp chất như được mô tả ở đây, hoặc được phẩm chứa một lượng hữu hiệu của hợp chất này. Hợp chất này có thể được sử dụng bằng phương pháp thích hợp bất kỳ như các phương pháp được mô tả ở đây, và việc sử dụng có thể được lặp lại ở các khoảng cách sử dụng mà có thể được chọn bởi thầy thuốc. Theo một vài khía cạnh, hợp chất hoặc được phẩm được sử dụng qua đường miệng.

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc (II), như hợp chất có công thức (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2), hoặc (II-3), hoặc muối được dùng, chất đồng phân lập thể, solvat của chúng, để sản xuất thuốc. Theo một khía cạnh cụ thể, thuốc này được dùng để điều trị bệnh nhiễm virus cúm, đặc biệt là cúm A, cúm B, hoặc cúm C.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời với, hoặc trước hoặc sau, một hoặc nhiều chất điều trị. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng, bằng cùng một đường dùng hoặc đường dùng khác, hoặc cùng với được phẩm giống như (các) chất điều trị. (Các) chất điều trị thích hợp để dùng với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất chống virus tác động lên các virus cúm, như các chất ức chế neuraminidaza bao gồm oseltamivir, peramivir, zanamivir và laninamivir, laninamivir octanoat, và adamantan như amantadin và rimantadin. Ngoài ra, các hợp chất có thể được kết hợp với chất ức chế protein M2, chất ức chế polymeraza, chất ức chế PB2,

favipiravir, fludase, beraprost, Neugene®, ribavirin, Flu Mist Quadrivalent®, Fluarix® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent, Flucelvax® và FluBlok®.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến sản phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc (II), như hợp chất có công thức (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2), hoặc (II-3), hoặc muối được dụng, chất đồng phân lập thể, solvat của chúng, và ít nhất một chất điều trị khác ở dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tiếp trong điều trị.

Sáng chế cũng đề cập đến chất điều trị để dùng trong phương pháp điều trị bệnh nhiễm virus do virus cúm gây ra, cụ thể là cúm A, cúm B hoặc cúm C, trong đó chất điều trị này được sử dụng với hợp chất có công thức (I) hoặc (II), như hợp chất có công thức (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2), hoặc (II-3), hoặc muối được dụng, chất đồng phân lập thể, solvat của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc (II), như hợp chất có công thức (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2), hoặc (II-3), hoặc muối được dụng, chất đồng phân lập thể, solvat của chúng, để điều trị bệnh nhiễm virus do virus cúm gây ra, cụ thể là cúm, như cúm A, cúm B hoặc cúm C, trong đó bệnh nhân này đã được điều trị trước đó (ví dụ, trong vòng 24 giờ) bằng chất điều trị khác. Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng chất điều trị khác để điều trị bệnh nhiễm virus do virus cúm gây ra, cụ thể là cúm A, cúm B hoặc cúm C, trong đó bệnh nhân này đã được điều trị trước đó (ví dụ, trong vòng 24 giờ) bằng hợp chất có công thức (I) hoặc (II), hoặc muối được dụng, chất đồng phân lập thể, solvat của chúng.

Theo một khía cạnh, các chất điều trị hỗn hợp được chọn từ các chất chống virus được dự định là hữu dụng để điều trị các bệnh truyền nhiễm do virus cúm gây ra, như các chất ức chế neuraminidaza bao gồm oseltamivir, peramivir, zanamivir và laninamivir, và adamantan như amantadin và rimantadin.

Dược phẩm hoặc hỗn hợp theo sáng chế dùng cho người là phụ thuộc vào thể trọng, độ tuổi và tình trạng bệnh của đối tượng, rối loạn hoặc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của chúng được điều trị. Liều hữu hiệu được xác định bởi thầy thuốc hoặc thầy thuốc lâm sàng để ngăn ngừa, điều trị hoặc ức chế sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Các đặc tính liều nêu trên là có thể chứng minh được trong các thử nghiệm in vitro và in vivo thích hợp là sử dụng các động vật có vú, như chuột nhắt, chuột cống, chó, khỉ hoặc các cơ quan được tách ra, mô và các mẫu chuẩn bị của chúng. Sáng chế còn đề cập đến các quy trình tạo ra các hợp chất có công thức (I) và (II), như hợp chất có công thức (I-1), (I-2), (I-3), (II-1), (II-2), hoặc (II-3), được mô tả ở đây.

Để thực hiện sáng chế, lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc hỗn hợp của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc este của chúng, được sử dụng thông qua phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp thông thường và chấp nhận được đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, riêng rẽ hoặc kết hợp. Các hợp chất hoặc chế phẩm có thể được sử dụng qua đường miệng (ví dụ, trong khoang miệng), dưới lưỡi, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, trong cơ, trong tĩnh mạch, hoặc dưới da), trong trực tràng (ví dụ, nhờ thuốc đạn hoặc dung dịch rửa), qua da (ví dụ, xung điện da) hoặc bằng cách xông hít (ví dụ, bằng sol khí), và ở dạng liều rắn, lỏng hoặc khí, bao gồm viên nén hoặc hỗn dịch. Việc sử dụng này có thể được tiến hành ở dạng liều đơn vị đơn tùy ý với liệu pháp liên tục hoặc liệu pháp dùng liều đơn. Dược phẩm cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu hoặc dung dịch phân tán kết hợp với muối ưa chất béo như axit pamoic, hoặc ở dạng chế phẩm giải phóng kéo dài để thoái biến sinh học để sử dụng dưới da hoặc trong cơ.

Liều của hợp chất được sử dụng cho đối tượng (như người) có thể khác nhau tùy theo hợp chất cụ thể hoặc muối của chúng, phương pháp sử dụng, và bệnh cụ thể được điều trị. Lượng hữu hiệu của hợp chất có thể, theo một khía cạnh, là liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg thể trọng; theo một vài phương án, liều này nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10,0 mg/kg thể trọng, và theo một vài phương án, liều này nằm trong khoảng từ 0,10 đến 1,4 mg/kg thể trọng. Để sử dụng cho người có cân nặng 70 kg, theo một vài phương án, khoảng liều có thể nằm trong khoảng từ 0,7 đến 7000 mg mỗi ngày; theo một vài phương án, liều này nằm trong khoảng từ 3,5 đến 700,0 mg mỗi ngày, và theo một vài phương án, liều này nằm trong khoảng từ 7 đến 100,0 mg mỗi ngày. Lượng hoặc liều hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng các phương pháp thông thường, như lập mô hình, thang liều, hoặc các thử nghiệm lâm sàng, có xét đến các yếu tố, ví dụ, phương thức hoặc đường dùng hoặc

phân phối dược chất, mức độ nặng và quá trình diễn biến của bệnh cần điều trị, tình trạng sức khỏe của đối tượng, tình trạng bệnh và cân nặng. Liều ví dụ là nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg đến 10 g hằng ngày. Ví dụ, khoảng liều được lấy làm ví dụ để dùng qua đường miệng là nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg đến khoảng 500 mg mỗi ngày, và liều sử dụng qua đường tĩnh mạch được lấy làm ví dụ là nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg đến khoảng 500 mg mỗi ngày, mỗi liều tùy thuộc vào các thông số được động học.

Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho đối tượng theo phác đồ dùng liều hữu hiệu trong một khoảng thời gian mong muốn, như ít nhất khoảng 1 tháng, ít nhất khoảng 2 tháng, ít nhất khoảng 3 tháng, ít nhất khoảng 6 tháng, hoặc ít nhất khoảng 12 tháng hoặc lâu hơn, mà theo một vài phương án có thể trong suốt cuộc đời của đối tượng. Theo một phương án, hợp chất được sử dụng hằng ngày hoặc theo phác đồ gián đoạn. Hợp chất có thể được sử dụng cho đối tượng liên tiếp (ví dụ, ít nhất một lần một ngày) trong một khoảng thời gian. Tần suất dùng liều cũng có thể là ít nhất một lần một ngày, ví dụ, khoảng một lần một tuần. Tần suất dùng liều có thể là nhiều hơn một lần một ngày, ví dụ, hai hoặc ba lần một ngày. Tần suất dùng liều cũng có thể là gián đoạn, kể cả ‘kỳ nghỉ dùng thuốc’ (ví dụ, dùng liều một lần một ngày trong 7 ngày sau đó không dùng liều trong 7 ngày, lặp lại trong khoảng thời gian 14 ngày bất kỳ, như khoảng 2 tháng, khoảng 4 tháng, khoảng 6 tháng hoặc nhiều hơn 6 tháng). Tần suất dùng liều bất kỳ trong số các tần suất dùng liều có thể sử dụng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây cùng với liều dùng bất kỳ trong số các liều dùng được mô tả ở đây.

Sản phẩm sản xuất và kit

Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm sản xuất chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối của chúng, dược phẩm, và các liều đơn vị được mô tả ở đây trong bao gói thích hợp. Theo các phương án nhất định, sản phẩm sản xuất là để dùng trong phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây. Bao gói thích hợp là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, lọ, bình, ống tiêm, chai, ca, bao gói dẻo và dạng tương tự. Sản phẩm sản xuất có thể còn được vô trùng và/hoặc hàn kín.

Sáng chế còn đề cập đến kit để thực hiện các phương pháp theo sáng chế, mà chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây hoặc được phẩm chứa hợp chất được mô tả ở đây. Kit có thể sử dụng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây. Theo một phương án, kit sử dụng hợp chất được mô tả ở đây hoặc muối được dụng của chúng. Kit có thể được sử dụng cho một hoặc nhiều cách dùng được mô tả ở đây, và do đó, có thể bao gồm hướng dẫn điều trị bệnh được mô tả ở đây.

Kit thường bao gồm bao gói thích hợp. Kit có thể bao gồm một hoặc nhiều đồ chứa chứa hợp chất bất kỳ được mô tả ở đây. Mỗi thành phần (nếu có nhiều hơn một thành phần) có thể được bao gói trong các đồ chứa riêng hoặc một vài thành phần có thể được kết hợp trong một đồ chứa nơi mà đảm bảo thời hạn sử dụng và phản ứng chéo.

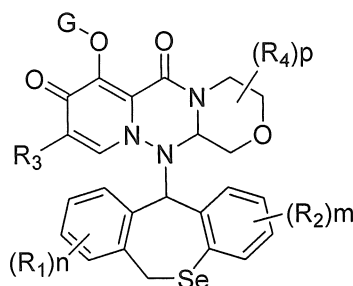
Kit có thể là dạng liều đơn vị, bao gói số lượng lớn (ví dụ, bao gói đa liều) hoặc liều đơn vị nhỏ. Ví dụ, kit có thể được đề cập mà chứa các liều thích hợp của hợp chất như được mô tả ở đây và/hoặc được chất thứ hai hữu dụng để điều trị bệnh được mô tả chi tiết ở đây (ví dụ, tăng huyết áp) để điều trị hiệu quả đối tượng trong một khoảng thời gian kéo dài, như khoảng thời gian bất kỳ trong số một tuần, 2 tuần, 3 tuần, 4 tuần, 6 tuần, 8 tuần, 3 tháng, 4 tháng, 5 tháng, 7 tháng, 8 tháng, 9 tháng, hoặc nhiều hơn. Kit cũng có thể bao gồm nhiều liều đơn vị của hợp chất và hướng dẫn sử dụng và được bao gói với lượng đủ để bảo quản và sử dụng trong các nhà thuốc (ví dụ, nhà thuốc bệnh viện và nhà thuốc hỗn hợp).

Kit có thể tùy ý bao gồm hướng dẫn sử dụng, thường là tờ hướng dẫn sử dụng, mặc dù phương tiện lưu trữ điện tử (ví dụ, đĩa từ hoặc đĩa quang) chứa hướng dẫn sử dụng cũng có thể chấp nhận được, có liên quan đến việc sử dụng (các) thành phần của các phương pháp theo sáng chế. Các hướng dẫn sử dụng được bao gồm trong kit thường bao gồm thông tin về các thành phần và sử dụng chúng cho đối tượng.

Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất chứa selen và/hoặc phosphin.

Trong số các phương án được đề cập là:

Phương án 1. Hợp chất có công thức (A):



Công thức A

hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó:

R_1 độc lập được chọn từ H và/hoặc flo, $n = 0-4$;

R_2 độc lập được chọn từ H và/hoặc flo, $n = 0-4$;

R_3 được chọn từ H, F, Cl, Br, Me, CN, và $P(O)Me_2$;

R_4 độc lập được chọn từ Me và/hoặc flo, $p = 0-3$;

G là H hoặc là nhóm được chọn từ $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-OC(O)OR$, và $C(R')_2-O-C(O)NR$, trong đó mỗi R là nhóm được chọn từ C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3-C_6 xycloalkyl, và vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các phần tử vòng; và mỗi R tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ H, halo, CN, OH, amino, C_1-C_3 alkyl, phenyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, và C_1-C_3 haloalkoxy; và mỗi R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1-C_3 alkyl.

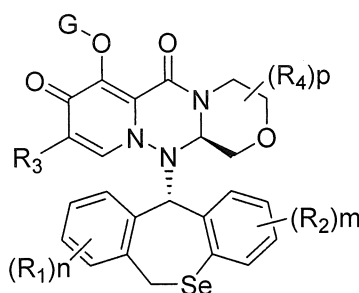
Phương án 2. Hợp chất theo phương án 1, trong đó $G = H$, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Phương án 3. Hợp chất theo phương án 1, trong đó $G = C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-O-C(O)OR$, và $C(R')_2-O-C(O)NR$, trong đó mỗi R là nhóm được chọn từ C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3-C_6 xycloalkyl, và vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các phần tử vòng; và mỗi R tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ H, halo, CN, OH, amino, C_1-C_3 alkyl, phenyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, và C_1-C_3 haloalkoxy; và mỗi R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1-C_3 alkyl, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Phương án 4. Hợp chất theo phương án 1, trong đó $G = C(O)R$, $C(O)OR$, $C(R')_2-O-C(O)R$, và $C(R')_2-O-C(O)OR$, trong đó mỗi R là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các phần tử vòng; và mỗi R tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ H, halo, CN, OH, amino, C_1 - C_3 alkyl, phenyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkyl, và C_1 - C_3 haloalkoxy; và mỗi R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_3 alkyl, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Phương án 5. Hợp chất theo phương án 1, trong đó $G = C(O)R$, $C(O)OR$, $CH_2-O-C(O)R$, và $CH_2-O-C(O)OR$, trong đó mỗi R là nhóm được chọn từ C_1 - C_5 alkyl và mỗi R tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ H, halo, CN, OH, amino, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Phương án 6. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này có công thức B:



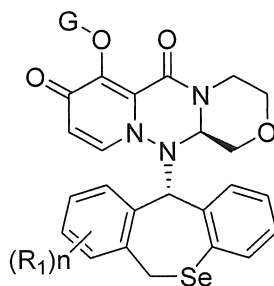
Công thức B

, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Phương án 7. Hợp chất theo phương án 6, trong đó R_1 độc lập được chọn từ H và/hoặc flo, $n = 0$ -4; R_2 độc lập được chọn từ H và/hoặc flo, $n = 0$ -4; R_3 được chọn từ H, F, Cl, Br, Me, CN, và $P(O)Me_2$; G là H hoặc nhóm được chọn từ $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-O-C(O)OR$, và $C(R')_2-O-C(O)NR$, trong đó mỗi R là nhóm được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các phần tử vòng; và mỗi R tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ H, halo, CN, OH, amino, C_1 - C_3 alkyl, phenyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkyl, và C_1 - C_3

haloalkoxy; và mỗi R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₃ alkyl, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

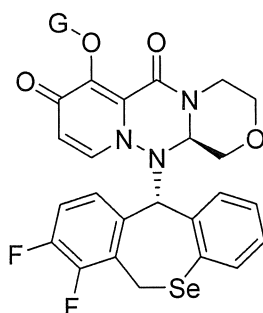
Phương án 8. Hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này có công thức C:



Công thức C

R₁ độc lập được chọn từ H và/hoặc flo, n = 0-4; G là H hoặc nhóm được chọn từ C(O)R, C(O)OR, C(O)NR'R, C(R')₂-O-C(O)R, C(R')₂-O-C(O)OR, và C(R')₂-O-C(O)NR, trong đó mỗi R là nhóm được chọn từ C₁-C₆ alkyl, phenyl, pyridyl, C₃-C₆ xycloalkyl, và vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các phần tử vòng; và mỗi R tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ H, halo, CN, OH, amino, C₁-C₃ alkyl, phenyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₃ haloalkyl, và C₁-C₃ haloalkoxy; và mỗi R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₃ alkyl, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Phương án 9. Hợp chất theo phương án 8, trong đó hợp chất này có công thức D:



Công thức D

G là H hoặc nhóm được chọn từ C(O)R, C(O)OR, C(O)NR'R, C(R')₂-O-C(O)R, C(R')₂-O-C(O)OR, và C(R')₂-O-C(O)NR, trong đó mỗi R là nhóm được chọn

từ C₁-C₆ alkyl, phenyl, pyridyl, C₃-C₆ xycloalkyl, và vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một đến hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S làm các phần tử vòng; và mỗi R tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ H, halo, CN, OH, amino, C₁-C₃ alkyl, phenyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₃ haloalkyl, và C₁-C₃ haloalkoxy; và mỗi R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁-C₃ alkyl, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Phương án 10. Hợp chất theo phương án 9, trong đó G = C(O)R, C(O)OR, CH₂-O-C(O)R, và CH₂-O-C(O)OR, trong đó mỗi R là nhóm được chọn từ C₁-C₅ alkyl và mỗi R tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ H, halo, CN, OH, amino, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng.

Phương án 11. Dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 1, hoặc muối và solvat được dụng của chúng, và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

Phương án 12. Phương pháp điều trị bệnh cúm, trong đó phương pháp này bao gồm cho đối tượng cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu của hợp chất theo phương án 1, hoặc muối và solvat được dụng của chúng.

Sáng chế còn được hiểu bằng cách viện dẫn đến các ví dụ dưới đây, mà được đề cập bằng cách minh họa và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

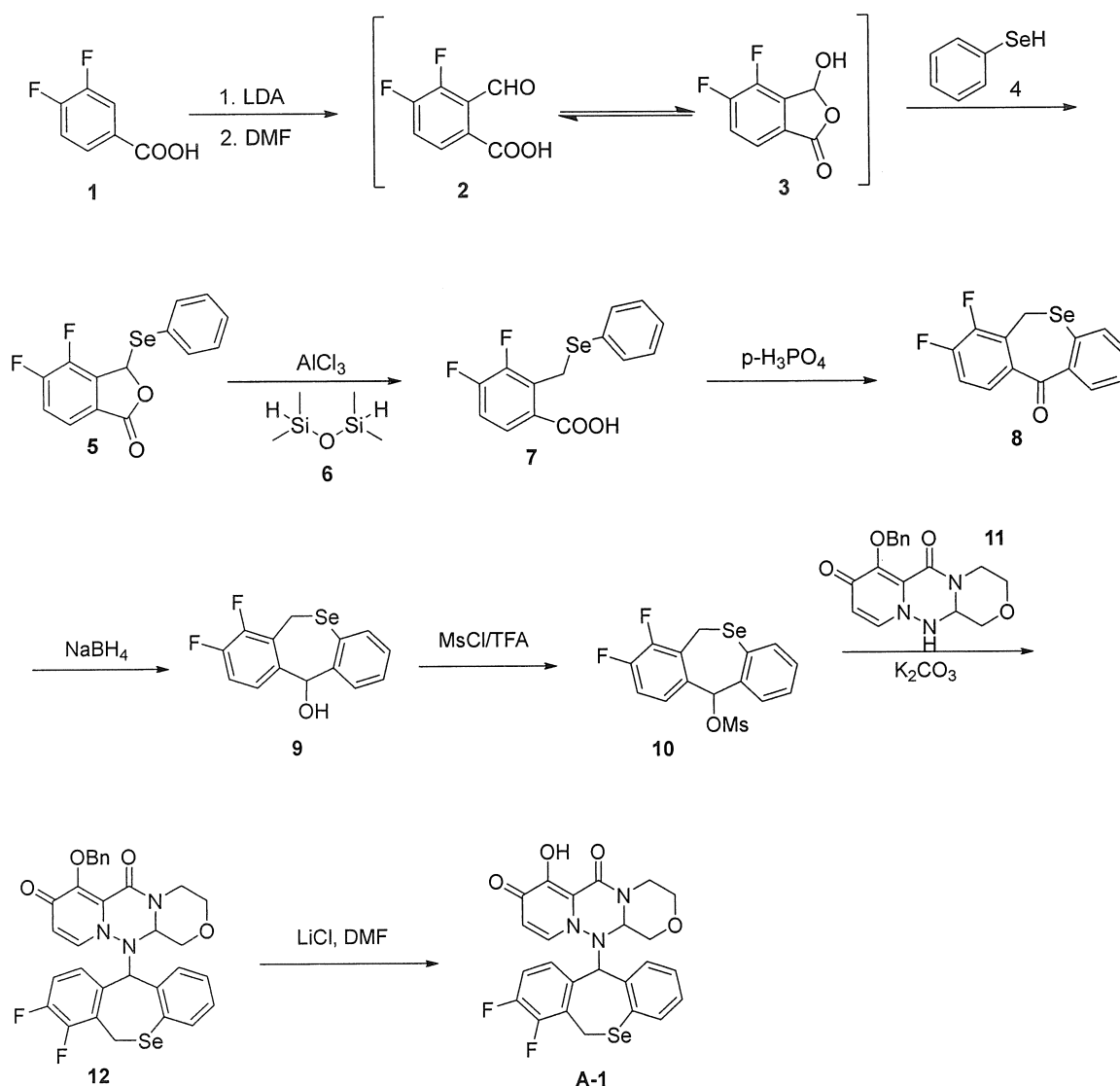
Các ví dụ tổng hợp

Các chất phản ứng và các solvat sử dụng dưới đây có thể thu được từ các nguồn trên thị trường. Phổ ¹H NMR được ghi nhận trên thiết bị Varian III plus 300 MHz và TMS được sử dụng làm chất chuẩn nội. Các đỉnh quan trọng được lập bảng theo thứ tự: số bội (s, vạch đơn; d, vạch kép; t, ba vạch; q, bốn vạch; m, đa vạch; br s, vạch đơn rộng), (các) hằng số liên kết tính theo Hertz (Hz) và số proton. Các kết quả đo phổ khối được thể hiện dưới dạng tỷ lệ của khối lượng so với điện tích, sau đó là độ nhiều tương đối của mỗi ion trong dấu ngoặc đơn, phân tích đo phổ khối ion hóa phun điện (ESI) được tiến hành trên thiết bị đo phổ khối bốn cực trên Agilent LC/MSD 1200 Series (Cột: Welchrom XB-C18 (50 × 4,6 mm, 5 μm); T = 30°C; tốc độ dòng = 1,5 ml/phút. Bước sóng phát hiện: 214 nm.

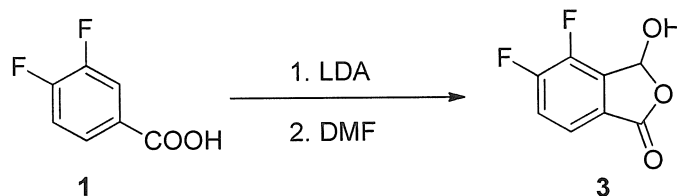
Các thuật ngữ “dung môi”, “dung môi hữu cơ trơ”, hoặc “dung môi trơ” được dùng để chỉ dung môi trơ trong các điều kiện của phản ứng được mô tả đi kèm bao gồm, ví dụ, benzen, toluen, axetonitril, tetrahydrofuran (“THF”), dimetylformamit (“DMF”), ethyl axetat (EA hoặc EtOAc), diclometan (DCM), diethyl ete, metanol, pyridin, axit formic (FA) và chất tương tự. Trừ khi được quy định rõ theo cách khác, các solvat được sử dụng trong các phản ứng theo sáng chế là các solvat hữu cơ trơ, và các phản ứng được tiến hành trong điều kiện khí trơ, tốt hơn là nitơ và argon.

Ví dụ 1

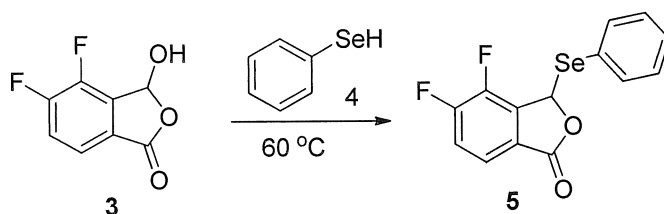
Tổng hợp 12-(7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (A-1)



Sơ đồ 1. Tổng hợp A-1

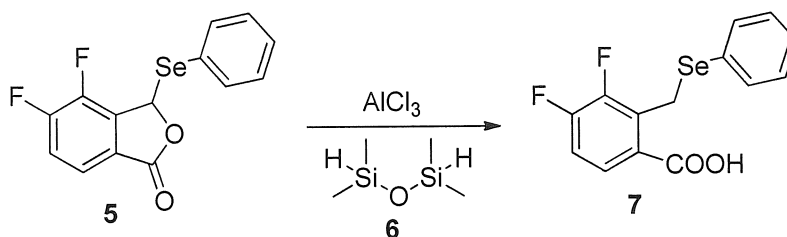
Tổng hợp 4,5-diclo-3-hydroxyisobenzofuran-1(3H)-on (**3**)

Bổ sung từ từ dung dịch chứa axit 3,4-diclobenzoic (3 g, 0,019 mol) trong THF (5 mL) vào dung dịch chứa LDA (4,8 g, 0,045 mol) trong THF (15 mL) ở nhiệt độ -40°C. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ -40°C trong 1 giờ, và DMF (3,45 g, 0,047 mol) được bổ sung từ từ, 6 mol/L axit clohydric trong nước (20 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó tách lớp hữu cơ và lớp chứa nước. Chiết lớp chứa nước thu được bằng etyl axetat (30 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và cô để thu được hợp chất thô **3** (3,55 g), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo lý thuyết: 186; MS theo thực tế: 185 ($[M - H]^-$).

Tổng hợp 4,5-diclo-3-(phenylselanyl)isobenzofuran-1(3H)-on (**5**)

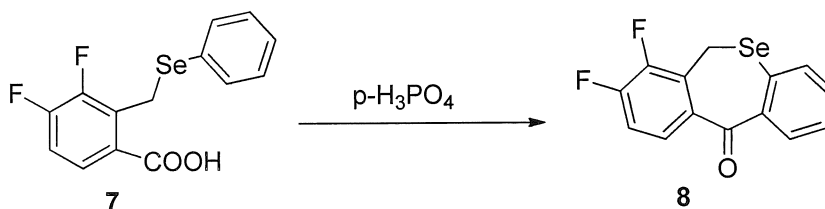
Bổ sung hợp chất **4** (2 g, 12,5 mmol) và axit D-camphorsulfonic (0,7 g, 3 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3** (3,5 g, 19 mmol) trong toluen (20 mL). Khuấy hỗn hợp ở 60°C qua đêm và sau đó làm lạnh đến 5°C. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (7 mL, 2 M) vào dung dịch phản ứng. Nhiệt độ được tăng đến 25°C. Dung dịch phản ứng được chiết bằng toluen (30 mL). Cô các lớp hữu cơ thu được trong điều kiện áp suất giảm, tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE: EA =5:1) để thu được hợp chất **5** (3 g, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,48-7,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,30-7,16 (m, 4H), 6,97 (s, 1H). MS theo lý thuyết: 326; MS theo thực tế: 325 ($[M - H]^-$).

Tổng hợp axit 3,4-diclo-2-((phenylselanyl)metyl)benzoic (**7**)



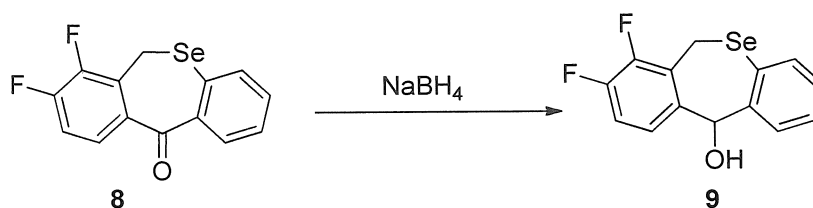
Khuấy dung dịch chứa nhôm clorua (0,8 g, 414 mmol) trong toluen (20 mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó bổ sung nhỏ giọt hợp chất **6** (0,8 g, 6 mmol) trong toluen (3 mL) vào dung dịch phản ứng, và nhiệt độ được tăng đến 25°C. Dung dịch chứa hợp chất **5** (1,5 g, 4,6 mmol) trong toluen (5 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng, và khuấy hỗn hợp ở 25°C trong 2,5 giờ. Sau khi bổ sung dung dịch nước axit sulfuric 15% (5 mL), khuấy hỗn hợp phản ứng thu được và tách lớp hữu cơ và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất **7** (2 g) dưới dạng chất rắn màu vàng, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo lý thuyết: 328; MS theo thực tế: 327 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Tổng hợp 7,8-diclodibenzo[b,e]selenepin-11(6H)-on (**8**)



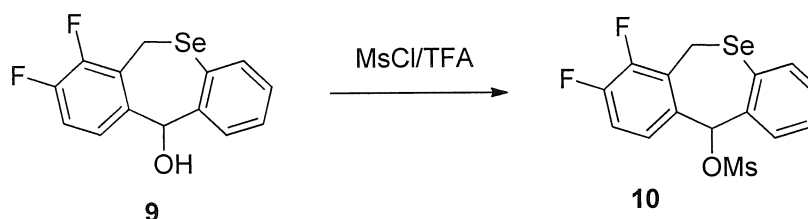
Axit polyphosphoric (20 g) được khuấy ở 80°C và hợp chất **7** (2 g, 4,6 mmol) được bổ sung vào đó. Nhiệt độ được tăng đến 120°C và phản ứng được giữ trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống 80°C, và nước (10 mL) được bổ sung từ từ. Sau đó làm nguội tiếp dung dịch phản ứng đến 30°C, và nước (20 mL) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (30 mL). Lớp hữu cơ được chưng cất ra trong điều kiện áp suất giảm và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE: EA = 50:1) để thu được hợp chất **8** (560 mg, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu nâu. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 – 8,07 (m, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 3H), 7,00 – 6,97 (m, 2H), 4,04 (s, 2H); MS theo lý thuyết: 310; MS theo thực tế: 311 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Tổng hợp 7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-ol (**9**)



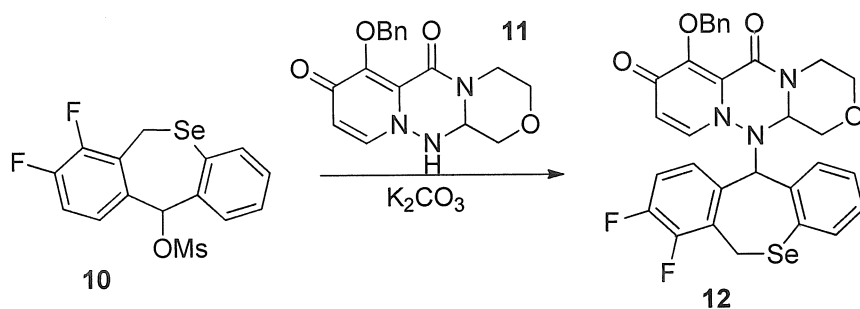
Bổ sung NaOH (2 mg) và NaBH₄ (24 mg, 0,65 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **8** (560 mg, 1,8 mmol) trong 2-propanol (5 mL) và H₂O (1,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 2 giờ và làm nguội xuống 25°C. Nước (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và nước và HCl được bổ sung để điều chỉnh hỗn hợp phản ứng đến pH = 6~7. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EA (30 mL) và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE:EA = 10:0~10:1) để thu được hợp chất **9** (460 mg, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,68 - 7,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 3H), 7,15 - 7,05 (m, 2H), 6,21 - 6,21 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,49 - 2,48 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); MS theo lý thuyết: 312; MS theo thực tế: 311 ([M - H]⁻).

Tổng hợp 7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl metansulfonat (**10**)



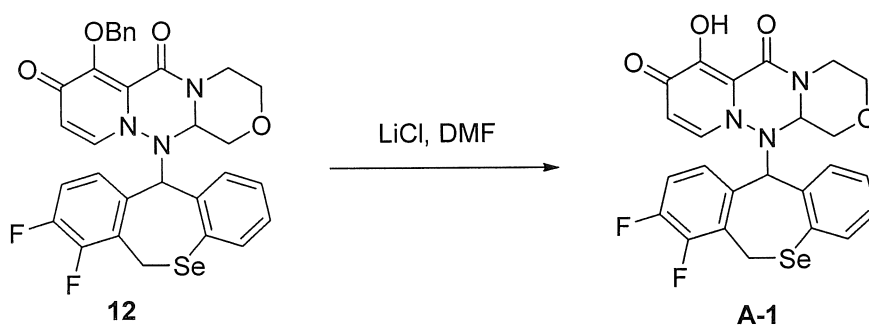
Bổ sung TEA (194 mg, 1,9 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **9** (200 mg, 0,64 mmol) trong DCM (15 mL) ở 0°C, sau đó MsCl (111 mg, 0,96 mmol) được bổ sung trong môi trường khí N₂. Khuấy phản ứng ở 0°C trong 2 giờ. Pha loãng phản ứng bằng DCM (20 mL), rửa bằng HCl (1N, 10 ml*3), dung dịch nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô **10** (175 mg), dưới dạng dầu màu vàng, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp 7-(benzyloxy)-12-(7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**12**)



Bổ sung K_2CO_3 (82 mg, 0,596 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất **10** (130 mg, 0,397 mmol) trong MeCN (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, hợp chất thô **11** (232 mg, 0,596 mmol, được tạo ra theo cách tương tự như được mô tả trong JP5971830B1) được bổ sung, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng phản ứng bằng EA (30 mL), rửa bằng nước và dung dịch nước muối, và cô trước khi được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất **12** (85 mg, hiệu suất 34,4%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo lý thuyết: 621; MS theo thực tế: 622 ($[M + H]^+$).

Tổng hợp 12-(7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**A-1**)



Bổ sung LiCl (34 mg, 0,8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **12** (50 mg, 0,08 mmol) trong NMP (1,5 mL) ở 80°C qua đêm. Dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hai phân đoạn chứa **A-1** (**P1**, 7 mg và **P2**, 7 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Mỗi A-1-P1 và A-1-P2 đều là hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang.

A-1-P1: 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31-7,22 (m, 2H), 7,14-6,98 (m, 3H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,72-6,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,08-6,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,34 (s,

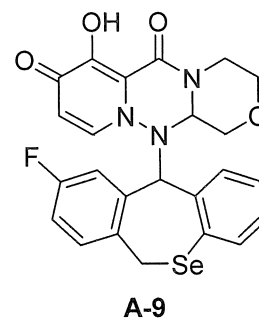
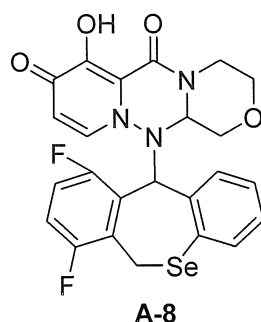
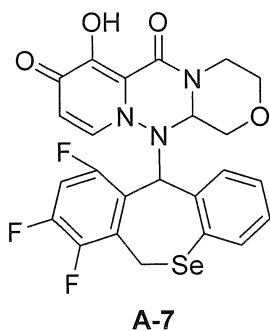
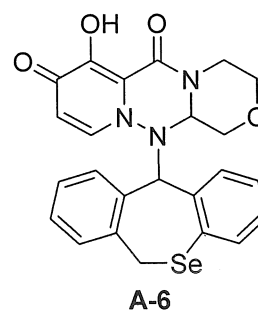
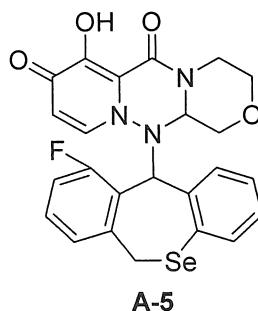
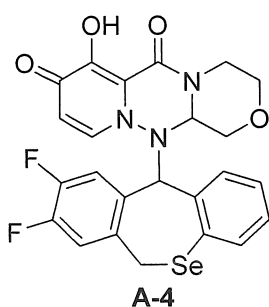
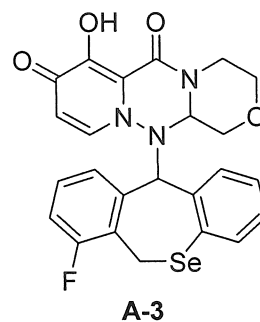
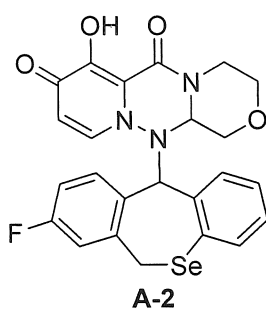
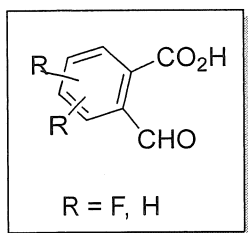
1H), 5,18-5,14 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H). LCMS [pha động: từ 95% nước (0,1% TFA) và 5% axetonitril đến 5% nước (0,1% TFA) và 95% axetonitril trong 6 phút, cuối cùng trong các điều kiện này trong 0,5 phút] độ tinh khiết là >95%, Rt = 3,604 phút; MS theo lý thuyết: 531; MS theo thực tế: 532 ($[M+1]^+$).

A-1-P2: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,18 (m, 4H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,64-6,61 (m, 1H), 6,20-6,17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,57-4,51 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), LCMS [pha động: từ 70% nước (0,1% TFA) và 30% axetonitril đến 30% nước (0,1% TFA) và 70% axetonitril trong 6 phút, cuối cùng trong các điều kiện này trong 0,5 phút] độ tinh khiết là >96%, Rt = 3,276 phút; MS theo lý thuyết: 531; MS theo thực tế: 532 ($[M+1]^+$).

Hỗn hợp chất đồng phân lập thể (bao gồm, ví dụ, một cặp chất đồng phân đối ảnh hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang) có thể được tách bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, HPLC không đối xứng. Nếu hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể được tách ra bằng HPLC, cần hiểu rằng từng chất đồng phân lập thể riêng rẽ thu được hoặc hỗn hợp sẽ được dán các nhãn liên tiếp (ví dụ, P1, P2, v.v.), thứ tự của các nhãn chỉ thứ tự trong đó các chất đồng phân được giải hấp khỏi cột HPLC. Trong ví dụ này, khi hỗn hợp của A-1 được tách ra bởi HPLC, thì nó được hiểu là hỗn hợp giải hấp đầu tiên của các chất đồng phân không đối quang được đánh dấu “P1,” và hỗn hợp giải hấp thứ hai của các chất đồng phân không đối quang được đánh dấu là “P2.” Hóa học lập thể tuyệt đối của “P1” và “P2” có thể thu được bằng các phương pháp đã biết.

Tổng hợp hợp chất A-2 đến A-9

Các hợp chất A-2 đến A-9 được tổng hợp theo cách tương tự như A-1 từ các nguyên liệu ban đầu tương ứng là các axit 2-formylbenzoic được thể.



Theo một vài phương án, được đề cập ở đây là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

8-chloro-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**A-2**),

7-chloro-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**A-3**),

8,9-dichloro-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**A-4**),

10-chloro-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**A-5**),

6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**A-6**),

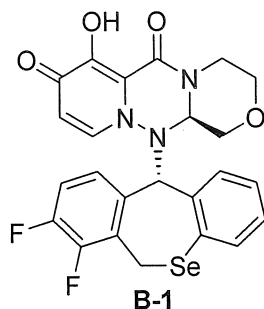
7,8,10-triclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**A-7**),

7,10-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**A-8**), và

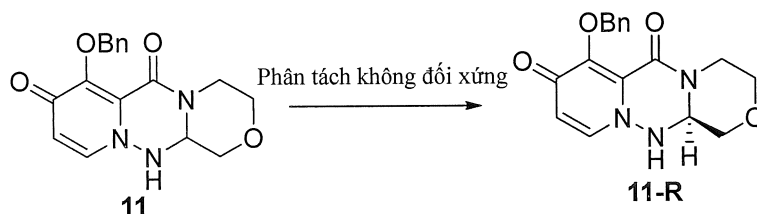
9-clo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**A-9**).

Ví dụ 2

Tổng hợp (R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-1**)

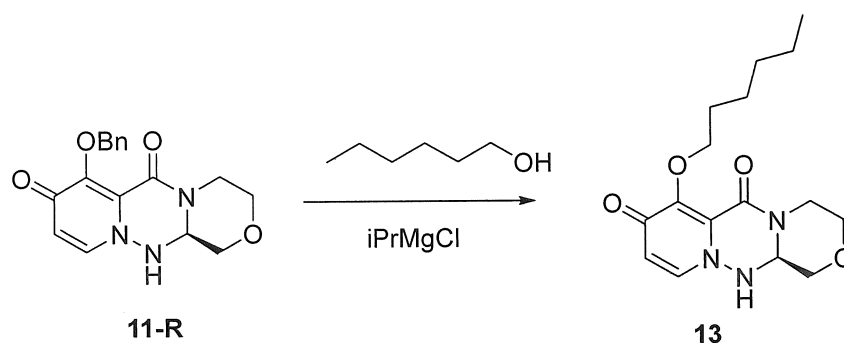


Tổng hợp (R)-7-(benzyloxy)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**11-R**)



Hợp chất **11** (7,0 g, 21,4 mmol) được tách bằng HPLC không đối xứng: 60-40% CO₂, dung môi (MeOH), cột (IA). Thu gom đỉnh 1 để thu được **11-R** (3,2 g, hiệu suất 45,7%).

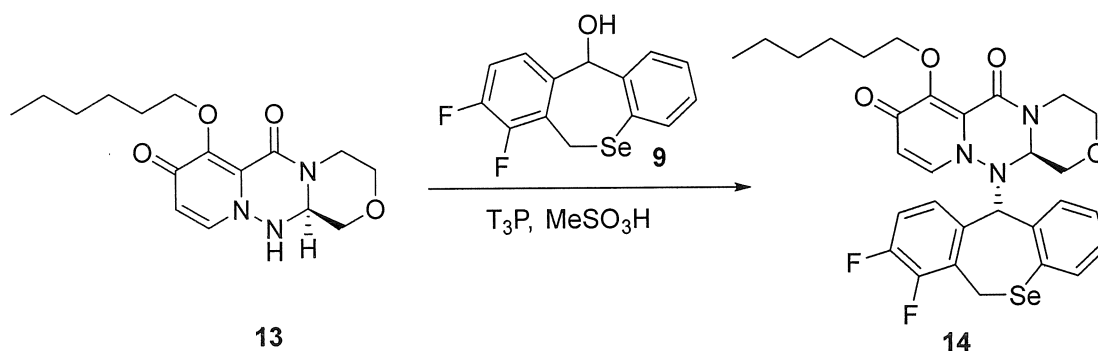
Tổng hợp (R)-7-(hexyloxy)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**13**)



Bổ sung $i\text{-PrMgCl}$ (3,7 mL, 3,7 mmol) vào dung dịch chứa hexan-1-ol (5,5 g, 55 mmol) trong THF (12 mL), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch này được bổ sung vào huyền phù chứa hợp chất **11-R** (3,0 g, 9,17 mmol) trong hexan-1-ol (5,5 g, 55 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng HCl (1N) đến pH7, được chiết bằng EtOAc (20 mL*3) và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM:MeOH=10:1) để thu được hợp chất **13** (2,3 g, hiệu suất 78,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo lý thuyết: 321; MS theo thực tế: 322 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

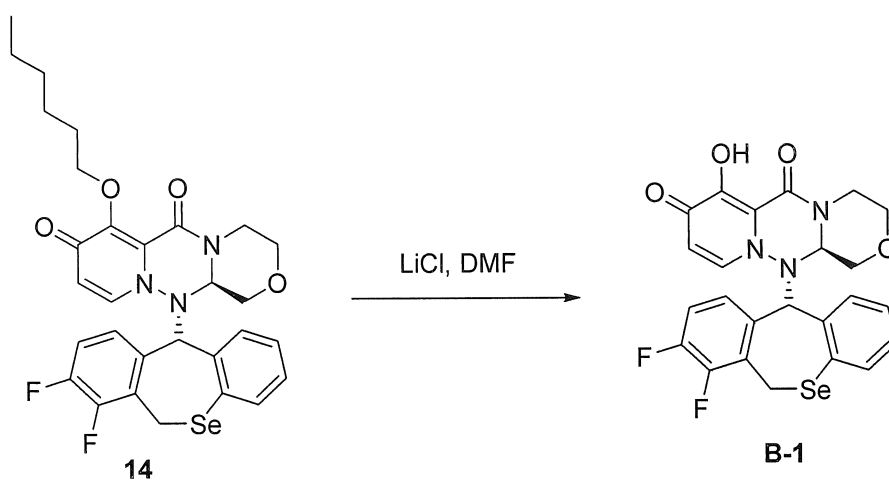
Phần mô tả trên đây về quy trình tổng hợp hợp chất **13** từ **11-R** có thể được xúc tác bằng các chất phản ứng khác như các muối Li hoặc các muối K chứ không phải là $i\text{PrMgCl}$. Ví dụ, LDA (lithi diisopropylamit), các muối alkyoxy Li hoặc muối K, LHMDs (lithi bis(trimetylsilyl)amit), hoặc KHMDS (kali bis(trimetylsilyl)amit) được sử dụng để chuyển hóa hợp chất **11-R** thành hợp chất **13**.

Tổng hợp (R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-(hexyloxy)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**14**)



Bổ sung hexan (3,5 mL), hợp chất **9** (1,65 g, 5,3 mmol), T₃P (6,75 g, 10,6 mmol), MeSO₃H (1,7 g, 17,7 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất **13** (1,7 g, 5,29 mmol) trong EA (12 mL). Khuấy phản ứng ở 60°C qua đêm, và LCMS chỉ ra rằng hầu hết hợp chất **13** được chuyển hóa thành hợp chất **14**. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EA (30 mL), bổ sung 20% NaOH đến pH > 8, chiết bằng EA, làm khô trên Na₂SO₄, cô và tinh chế bằng HPLC điều chế (0,1% TFA) để thu được hợp chất **14** (1,06 g, hiệu suất 32,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. MS theo lý thuyết: 615; MS theo thực tế: 616 ([M+H]⁺).

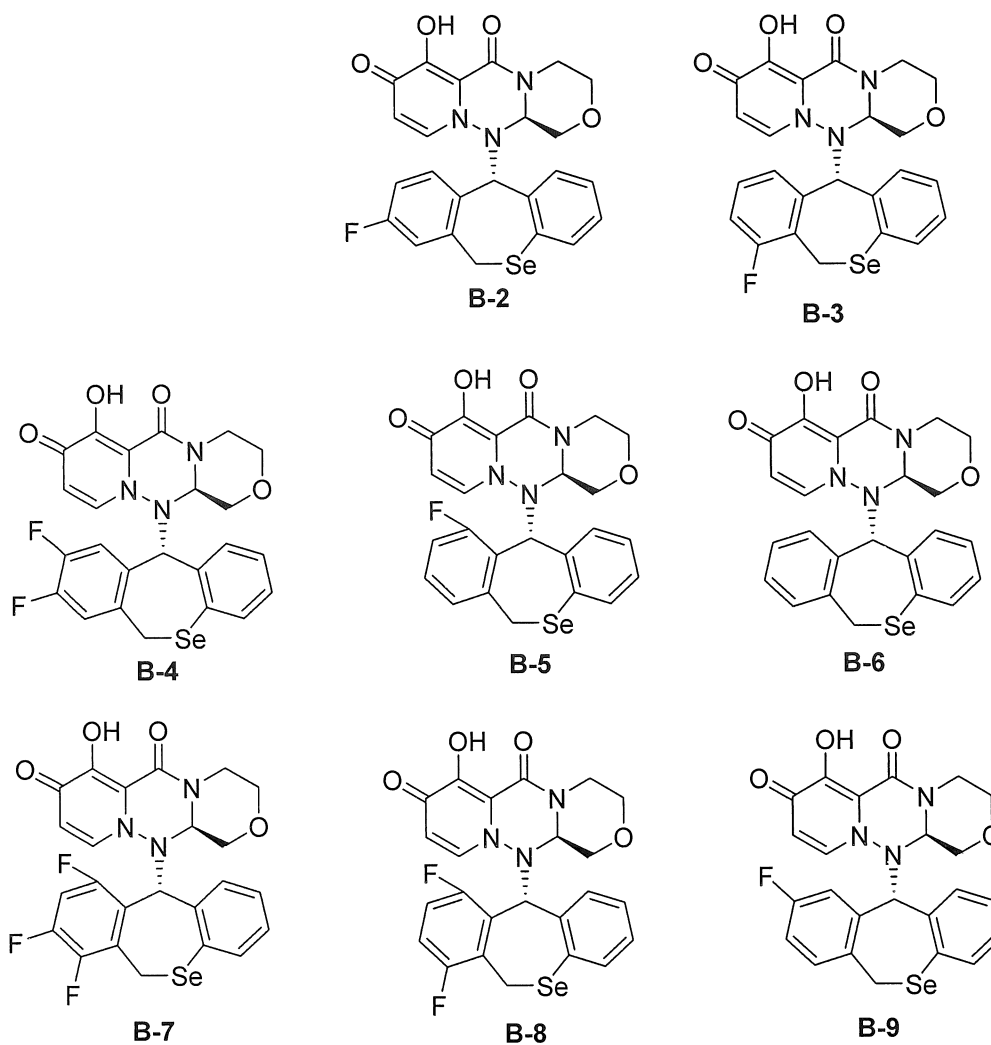
Tổng hợp (R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-1**)



Bổ sung LiCl (724 mg, 17,2 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất **14** (1,06 g, 1,72 mmol) trong NMP (5 mL), sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 24 giờ. Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế (0,1% TFA) để thu được hợp chất **B-1** (367 mg, 86,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,41-7,30 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,92-6,88 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,61-5,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,31-5,27 (dd, *J* = 2 Hz và 12,4 Hz, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,13-4,10 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H). LCMS [pha động: từ 80% nước (0,1% TFA) và 20% axetonitril đến 30% nước (0,1% TFA) và 70% axetonitril trong 6 phút, cuối cùng trong các điều kiện này trong 0,5 phút] độ tinh khiết là >98%, Rt = 3,793 phút; MS theo lý thuyết: 531; MS theo thực tế: 532 ([M+1]⁺).

Tổng hợp các hợp chất B-2 đến B-9

Các hợp chất B-2 đến B-9 được tạo ra theo cách giống như hợp chất B-1.



Theo một vài phương án, được đề cập ở đây là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

(R)-12-((S)-8-clo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-2**),

(R)-12-((S)-7-clo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-3**),

(R)-12-((S)-8,9-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (B-4),

(R)-12-((S)-10-clo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (B-5),

(R)-12-((S)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (B-6),

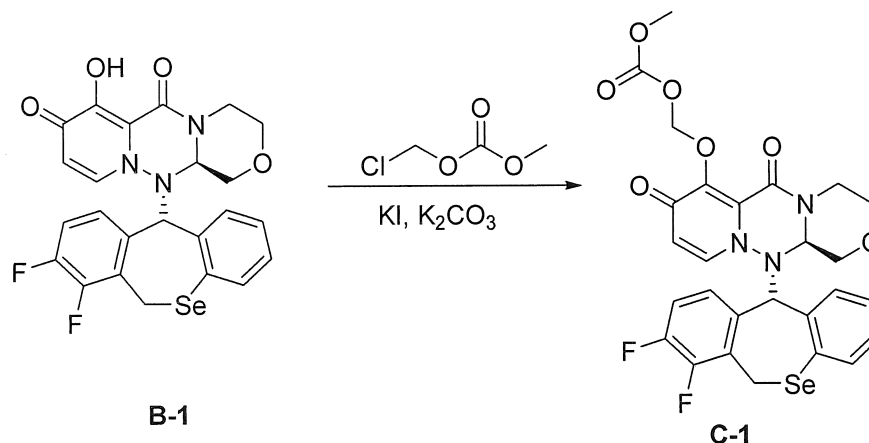
(R)-12-((S)-7,8,10-triclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (B-7),

(R)-12-((S)-7,10-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (B-8), và

(R)-12-((S)-9-clo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (B-9).

Ví dụ 3

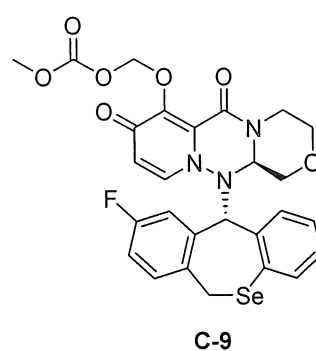
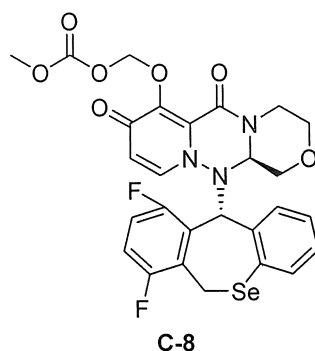
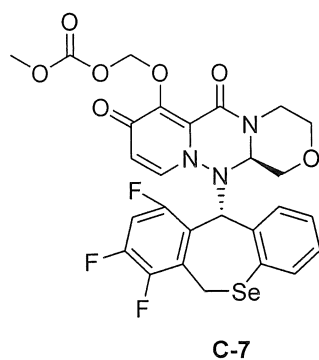
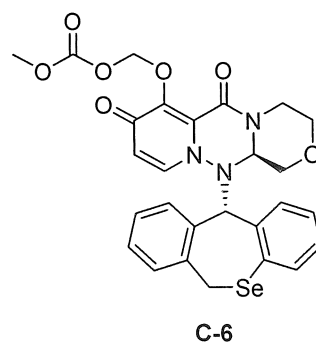
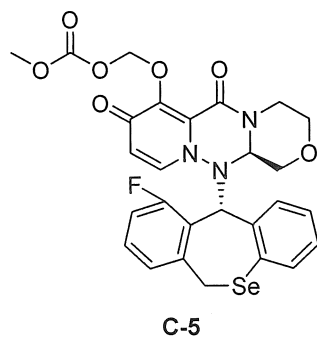
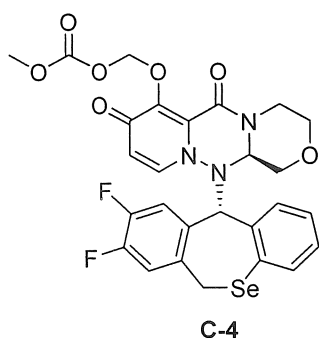
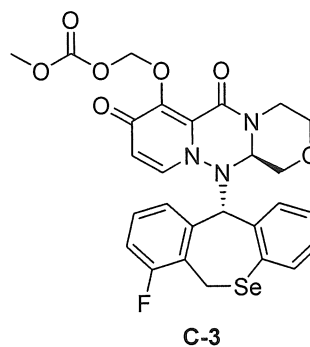
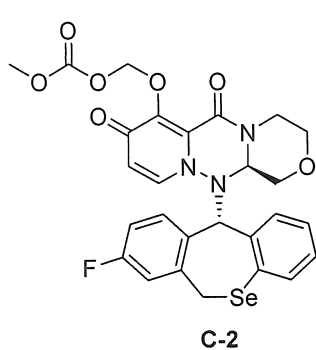
Tổng hợp methyl 2-(((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metoxy)axetat (C-1)



Bổ sung clometyl methyl cacbonat (187 mg, 1,5 mmol), K_2CO_3 (210 mg, 1,5 mmol), KI (125 mg, 0,75 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất **B-1** (400 mg, 0,75 mmol) trong DMA (10 mL), sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm. Pha loãng phản ứng bằng EA (20 mL), rửa bằng nước, sau đó rửa bằng dung dịch nước muối, tinh chế bằng HPLC điều chế (0,1%TFA) để thu được hợp chất **C-1** (237 mg, 50,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,36-7,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22-7,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,13-6,84 (m, 5H), 6,18-6,16 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,18-5,15 (dd, $J = 2,8$ Hz và 12,8Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 1H). LCMS [pha động: từ 70% nước (0,1% TFA) và 30% axetonitril đến 30% nước (0,1% TFA) và 70% axetonitril trong 6 phút, cuối cùng trong các điều kiện này trong 0,5 phút] độ tinh khiết là >97%, $R_t = 3,424$ phút; MS theo lý thuyết: 619; MS theo thực tế: 620 ($[M+1]^+$).

Tổng hợp các hợp chất C-2 đến C-9

Các hợp chất C-2 đến C-9 được tạo ra theo cách giống như hợp chất C-1.



Theo một vài phương án, được đề cập ở đây là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

((((R)-12-((S)-8-clo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)methyl methyl cacbonat (**C-2**),

((((R)-12-((S)-7-clo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)methyl methyl cacbonat (**C-3**),

((R)-12-((S)-8,9-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (C-4),

((R)-12-((S)-10-clo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (C-5),

((R)-12-((S)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (C-6),

((R)-6,8-dioxo-12-((S)-7,8,10-triclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (C-7),

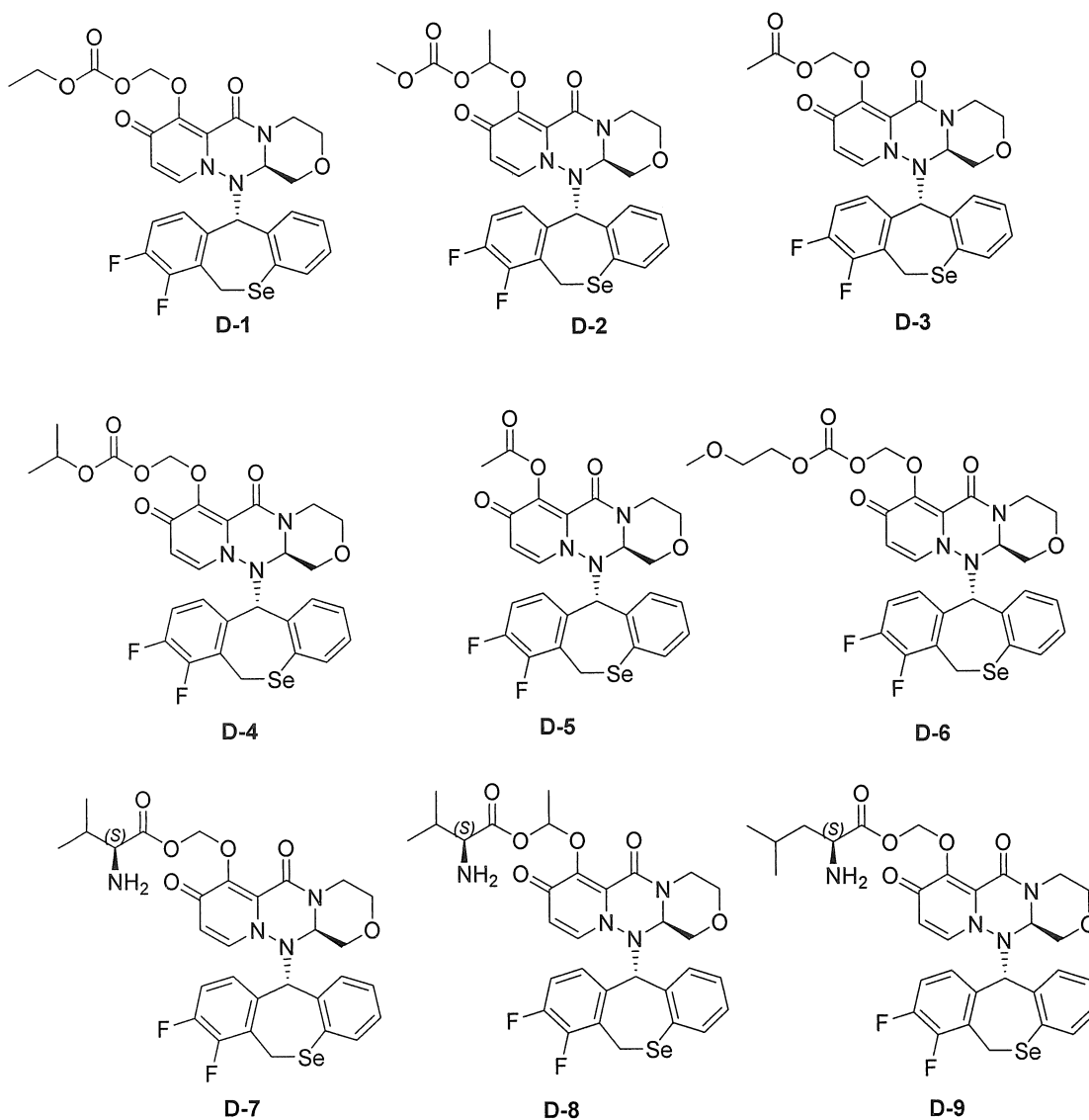
((R)-12-((S)-7,10-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (C-8), và

((R)-12-((S)-9-clo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (C-9).

Ví dụ 4

Tổng hợp các hợp chất D-1 đến D-9

Các hợp chất D-1 đến D-9 được tạo ra theo điều kiện sau: Bỏ sung tetrabutylamoni hydro sulfat (34 mg, 0,10 mmol) và diclometan (0,5 mL) vào huyền phù chứa nước (1,0 mL) chứa hợp chất B-1 (0,10 mmol) và kali cacbonat (138 mg, 0,22 mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Bỏ sung dung dịch diclometan (0,5 mL) chứa iodua tương ứng (0,22 mmol) vào dung dịch phản ứng, và khuấy thêm hỗn hợp trong 2 giờ. Sau đó, bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, tách lớp diclometan, và chiết lớp chứa nước bằng diclometan một lần. Các dịch chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối và sau đó làm khô trên natri sulfat. Cô dung môi và tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel.



Theo một vài phương án, được đề cập ở đây là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

((((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl etyl cacbonat (**D-1**),

1-(((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)etyl metyl cacbonat (**D-2**),

((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl axetat (**D-3**),

((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl isopropyl cacbonat (**D-4**),

(R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl axetat (**D-5**),

((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl (2-metoxetyl) cacbonat (**D-6**),

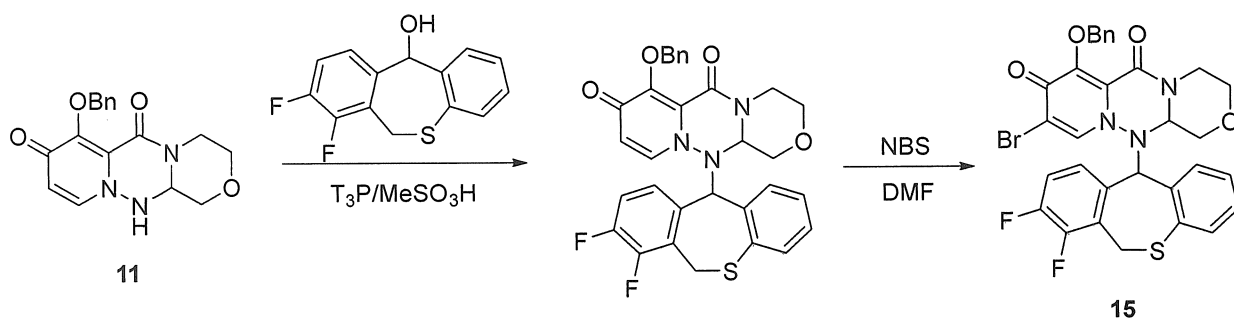
((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl L-valinat (**D-7**),

1-(((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)etyl L-valinat (**D-8**), và

((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl L-leuxinat (**D-9**).

Ví dụ 5

7-(benzyloxy)-9-bromo-12-(7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (15)



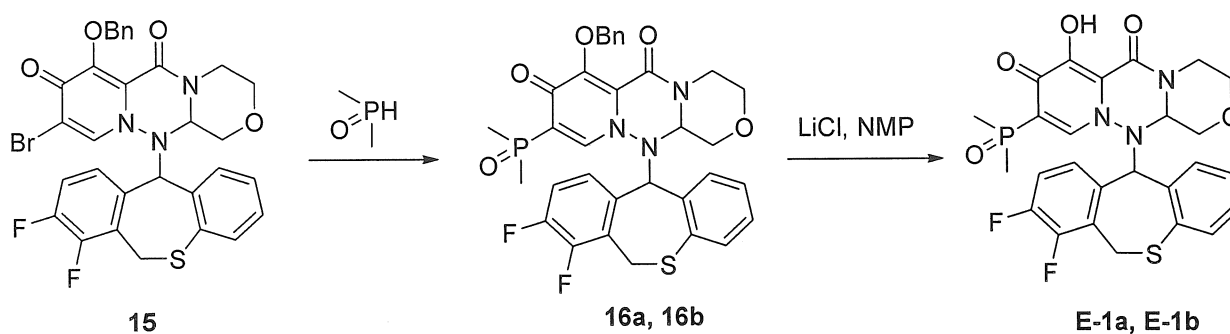
Bước 1. Bổ sung hexan (1,25 mL) vào huyền phù chứa hợp chất **11** (150 mg, 0,458 mmol) trong EA (3,2 mL), khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, bổ sung T₃P (1,5 g, 2,36 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, bổ sung 7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-ol (175 mg, 0,51 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 35°C qua đêm, bổ sung MeSO₃H (80 mg, 0,83 mmol), 7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-ol (178 mg, 0,67 mmol) trong EA (0,5 mL). Khuấy hỗn hợp ở 55°C qua đêm và LCMS chỉ ra rằng hầu như hợp chất **11** không xuất hiện. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EA (30 mL), rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, lọc và làm bay hơi dịch lọc. Tạo huyền phù đặc cặn trong MTBE (10 mL) và PE (20 mL), lọc và làm khô trong chân không để thu được hợp chất 7-(benzyloxy)-12-(7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (205 mg, hiệu suất 78,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo lý thuyết: 573; MS theo thực tế: 574 (M + H⁺).

Bước 2. Bổ sung NBS (31 mg) vào hỗn hợp chứa 7-(benzyloxy)-12-(7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (50 mg, 0,087 mmol) trong CCl₄ (10 mL) và DMF (0,2 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, rửa bằng nước và làm khô trên Na₂SO₄. Loại dung môi ở pha hữu cơ và tinh chế cặn bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất **15** (20 mg, hiệu suất 35,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Kết hợp với mẻ khác, thu được tổng cộng 65mg hợp chất **15**. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62-7,60 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 9H), 7,32-7,04 (m, 5H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 6,39-6,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,13-6,09 (m, 1H), 5,69-5,60 (m, 2H), 4,46-5,40 (m, 2H), 5,23-5,18 (m, 3H), 5,02 (s, 1H),

4,70-4,62 (m, 2H), 4,50-4,35 (m, 2H), 4,09-3,71 (m, 6H), 3,43-3,23 (m, 4H), 2,95-2,72 (m, 2H). LCMS [pha động: từ 60% nước (0,1% TFA) và 40% axetonitril đến 50% nước (0,1% TFA) và 50% axetonitril trong 6 phút, cuối cùng trong các điều kiện này trong 0,5 phút] độ tinh khiết là >96%, $R_t = 3,385$ phút; MS theo lý thuyết: 651, 653; MS theo thực tế: 652, 654 ($M+1^+$).

Ví dụ 6

12-(7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimetylphosphoryl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (E-1a và E-1b)



Bước 1: 7-(benzyloxy)-12-(7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimetylphosphoryl)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**16a** và **16b**)

Bổ sung dung dịch chứa hợp chất **15** (46 mg, 0,071 mmol) trong 1, 4-dioxan (8 mL), Cs_2CO_3 (205 mg, 0,63 mmol), dimetyl phosphin oxit (112 mg, 1,42 mmol), KI (60 mg, 0,36 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24 mg, 0,107 mmol) và Xantphos (88 mg, 0,152 mmol) vào ống, và thổi N_2 vào hỗn hợp trong 3 phút. Đậy kín ống và hỗn hợp được để cho phản ứng trong điều kiện vi sóng ở 95°C trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và bổ sung nước (10 mL), chiết bằng EA (10 mL*3), tinh chế bằng Prep-TLC (PE: EA=1:2) để thu được hợp chất **16a** (5 mg, hiệu suất 10,9%) và hợp chất **16b** (10 mg, hiệu suất 21,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo lý thuyết: 649; MS theo thực tế: 650 ($[M+H]^+$). Trong ví dụ này, nếu hỗn hợp các chất đồng phân lập thể được tách bằng HPLC, hỗn hợp giải hấp đầu tiên được đánh dấu là “16a,” và hỗn hợp giải hấp thứ hai được đánh dấu là “16b.” Mỗi **16a** và **16b** là hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang.

Bước 2: Tổng hợp 12-(7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimethylphosphoryl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**E-1a** và **E-1b**)

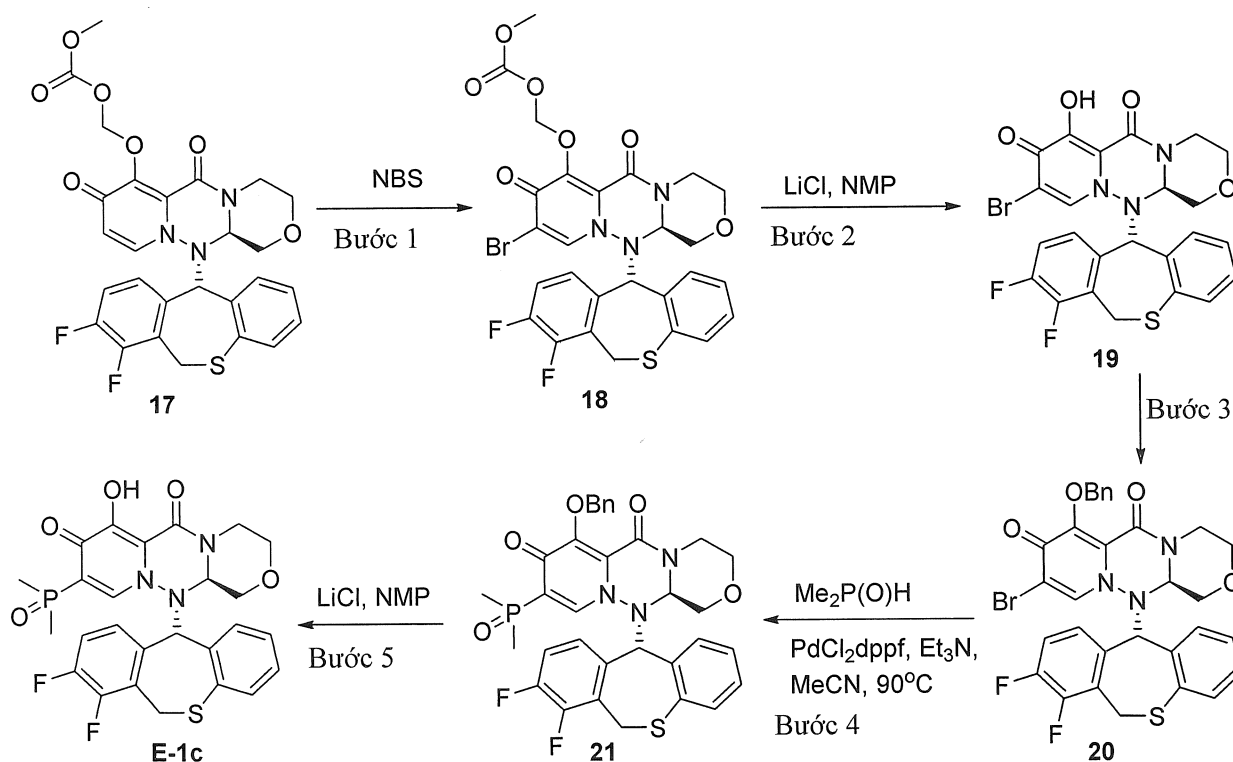
Bổ sung LiCl (7,2 mg, 0,17 mmol) vào dung dịch chứa **16a** (5 mg, 0,0077 mmol) trong NMP (1,5 mL) và khuấy phản ứng ở 80°C qua đêm và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (0,1% TFA) để thu được hợp chất **E-1a** (2,7 mg, hiệu suất 52,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7,41 - 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 4H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,44-5,26 (dd, *J* = 2 Hz, 1H), 4,49-4,34 (m, 3H), 4,07-4,03 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,96-3,92 (dd, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,68- 3,54 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 1H, 1,56-1,52 (d, *J* = 14,4 Hz, 3H), 1,40-1,36 (d, *J* = 14 Hz, 3H). LCMS [pha động: từ 95% nước (0,1% TFA) và 5% axetonitril đến 5% nước (0,1% TFA) và 95% axetonitril trong 6 phút, cuối cùng trong các điều kiện này trong 0,5 phút] độ tinh khiết là >97%, *R*_t = 3,567 phút; MS theo lý thuyết: 559; MS theo thực tế: 560 ([M+1]⁺).

Bổ sung LiCl (7,2 mg, 0,17 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **16b** (10 mg, 0,015 mmol) trong NMP (1,5 mL) và khuấy phản ứng ở 80°C qua đêm và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (0,1% TFA) để thu được hợp chất **E-1b** (4,4 mg, hiệu suất 43,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7,73 - 7,70 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 4H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,67 (s, 1H), 5,51-5,47 (dd, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,72-4,63 (m, 3H), 4,16-4,13 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,81- 3,70 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H, 1,66-1,63 (d, *J* = 14,4 Hz, 3H), 1,46-1,42 (d, *J* = 14 Hz, 3H). MS theo lý thuyết: 559; MS theo thực tế: 560 ([M + H]⁺). LCMS [pha động: từ 80% nước (0,1% TFA) và 20% axetonitril đến 30% nước (0,1% TFA) và 70% axetonitril trong 6 phút, cuối cùng trong các điều kiện này trong 0,5 phút] độ tinh khiết là >98%, *R*_t = 3,271 phút; MS theo lý thuyết: 559; MS theo thực tế: 560 ([M+1]⁺).

Tương tự với **16a** và **16b**, mỗi **E-1a** và **E-1b** là hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 7

Tổng hợp (R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimethylphosphoryl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (E-1c)



Bước 1. Tổng hợp (((R)-9-bromo-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (18)

Bổ sung NBS (2,8 g, 15,7 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 17 (6 g, 10,5 mmol, sẵn có trên thị trường) trong DMF (30 mL), sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Bổ sung nước (120 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc thu được được rửa bằng nước, làm khô trong chân không để thu được hợp chất 18 (7,1 g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo lý thuyết: 649; MS theo thực tế: 650 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Bước 2. Tổng hợp (R)-9-bromo-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**19**)

Bổ sung LiCl (3,8 g, 92 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất **18** (6,0 g, 9,2 mmol) trong NMP (36 mL), sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EA (50 mL), rửa bằng nước, dung dịch nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, và lọc. Làm bay hơi dịch lọc để thu được hợp chất thô **19** (5,2 g) dưới dạng chất rắn xanh xám, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo lý thuyết: 560; MS theo thực tế: 561 ([M+H]⁺).

Bước 3. Tổng hợp (R)-7-(benzyloxy)-9-bromo-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**20**)

Bổ sung K₂CO₃ (2,54 g, 18,4 mmol), KI (1,53 g, 9,2 mmol), BnBr (3,15 g, 18,4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **19** (5,2 g, 9,2 mmol) trong DMA (50 mL), sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EA (50 mL), rửa bằng nước, dung dịch nước muối, tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất **20** (4,9 g, 81,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS theo lý thuyết: 651; MS theo thực tế: 652 ([M+H]⁺).

Bước 4. Tổng hợp (R)-7-(benzyloxy)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimethylphosphoryl)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**21**)

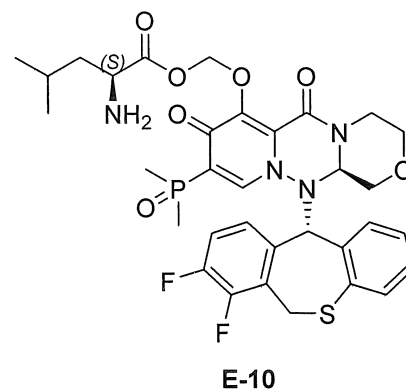
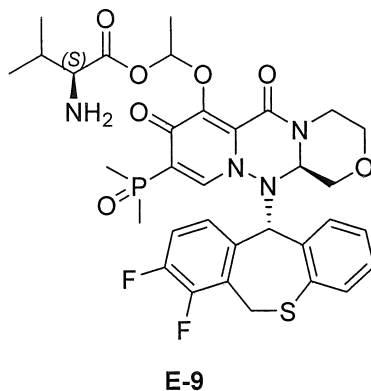
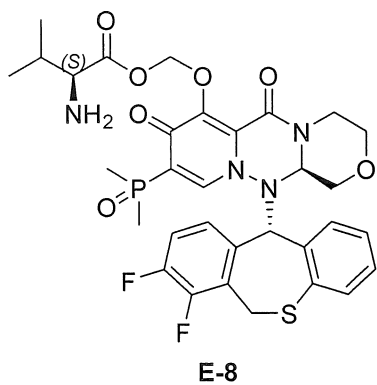
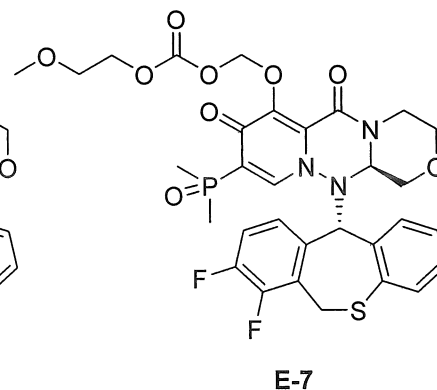
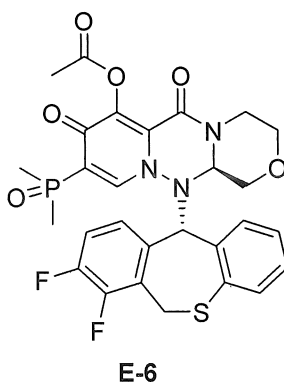
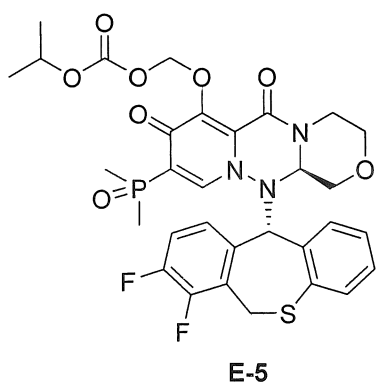
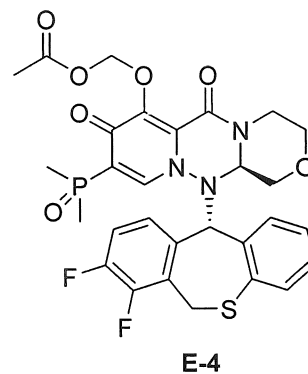
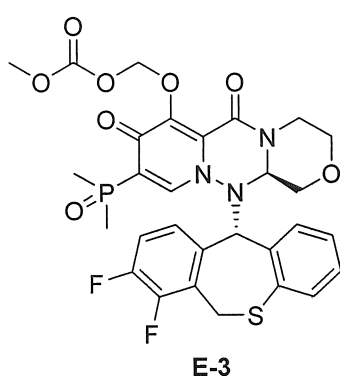
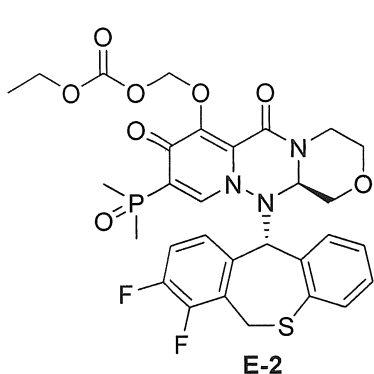
Bổ sung dimethylphosphin oxit (2,78 g, 35,6 mmol), TEA (2,2 g, 21,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (500 mg) vào dung dịch chứa hợp chất **20** (2,0 g, 3,07 mmol) trong MeCN (90 mL), và nạp N₂ vào hỗn hợp phản ứng 3 lần. Trong môi trường khí N₂, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 20 giờ. Làm nguội xuống nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và pha loãng bằng nước, chiết bằng EA (50 mL *3), làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi. Tinh chế hỗn hợp phản ứng thu được bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM:MeOH=10:1) để thu được hợp chất **21** (1,8 g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo lý thuyết: 649; MS theo thực tế: 650 ([M+H]⁺).

Bước 5. Tổng hợp (R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimetylphosphoryl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**E-1c**)

Bổ sung LiCl (1,3 g, 30 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất **21** (2 g, 3 mmol) trong NMP (7 mL), sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm. Tinh chế phản ứng bằng HPLC điều chế (0,1% TFA) để thu được hợp chất **E-1c** (1,1 g, 63,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,47-7,39 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,87-6,83 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,43-5,39 (dd, *J* = 2,4 Hz và 14 Hz, 1H), 4,59-4,55 (dd, *J* = 2,8 Hz và 10 Hz, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,77- 3,67 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 1,46-1,43 (d, *J* = 14,4 Hz, 3H), 1,23-1,19 (d, *J* = 14,4 Hz, 3H). LCMS [pha động: từ 80% nước (0,1% TFA) và 20% axetonitril đến 30% nước (0,1% TFA) và 70% axetonitril trong 6 phút, cuối cùng trong các điều kiện này trong 0,5 phút] độ tinh khiết là >98%, *R*_t = 3,184 phút; MS theo lý thuyết: 559; MS theo thực tế: 560 ([M+1]⁺).

Tổng hợp hợp chất các hợp chất E-2 đến E-10

Các hợp chất E-2 đến E-10 được tạo ra theo điều kiện sau: bổ sung tetrabutylamoni hydro sulfat (34 mg, 0,10 mmol) và diclometan (0,5 mL) vào huyền phù chứa nước (1,0 mL) chứa hợp chất E-1c (0,10 mmol) và kali cacbonat (138 mg, 0,22 mmol), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Bổ sung dung dịch diclometan (0,5 mL) chứa iodia tương ứng (0,22 mmol) vào dung dịch phản ứng, và khuấy thêm hỗn hợp trong 2 giờ. Sau đó, bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, lớp diclometan được tách ra, và lớp nước được chiết bằng diclometan một lần. Các dịch chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối và sau đó làm khô trên natri sulfat. Cô dung môi và tinh chế cặn bằng sắc ký cột silicagel.



Theo một vài phương án, được đề cập ở đây là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

((((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimetylphosphoryl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl etyl cacbonat (**E-2**),

((((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimetylphosphoryl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (**E-3**),

((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimetylphosphoryl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl axetat (**E-4**),

((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimetylphosphoryl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl isopropyl cacbonat (**E-5**),

(R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimetylphosphoryl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl axetat (**E-6**),

((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimetylphosphoryl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl (2-metoxetyl) cacbonat (**E-7**),

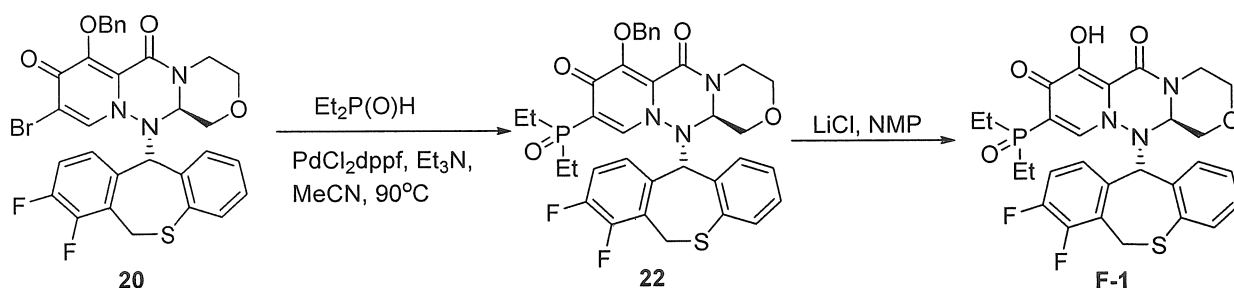
((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimetylphosphoryl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl L-valinat (**E-8**),

1-(((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimetylphosphoryl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)etyl L-valinat (**E-9**), và

((R)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-9-(dimetylphosphoryl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl L-leuxinat (**E-10**).

Ví dụ 8

Tổng hợp (R)-9-(dietylphosphoryl)-12-((S)-7,8-diclo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (F-1)



Bước 1: Bổ sung diethylphosphin oxit (390 mg, 3,68 mmol), TEA (220 mg, 2,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (60 mg) vào dung dịch chứa hợp chất **20** (200 mg, 0,307 mmol) trong MeCN (9 mL), nạp N₂ 3 lần. Trong điều kiện N₂, khuấy phản ứng ở 90°C trong 20 giờ. Làm nguội xuống nhiệt độ phòng, làm bay hơi đến khô hỗn hợp phản ứng và pha loãng bằng nước, được chiết bằng EA (5 mL *3), làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (DCM: MeOH=10:1) để thu được hợp chất **22** (150 mg, hiệu suất 72,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo lý thuyết: 677; MS theo thực tế: 678 ([M+H]⁺).

Bước 2: Bổ sung LiCl (93 mg, 2,2 mmol) vào huyền phù chứa hợp chất **22** (150 mg, 0,22 mmol) trong NMP (1 mL), sau đó khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế (0,1%TFA) để thu được hợp chất **F-1** (77 mg, 59,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50-7,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,39-5,35 (m, 1H), 4,59-4,55 (dd, *J* = 2,8 Hz và 9,6 Hz, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,65-1,42 (m, 2H), 0,87-0,79 (m, 3H), 0,70-0,62 (m, 3H). LCMS [pha động: từ 70% nước (0,1% TFA) và 30% axetonitril đến 40% nước (0,1% TFA) và 60% axetonitril trong 6 phút, cuối cùng trong các điều kiện này trong 0,5 phút] độ tinh khiết là > 99%, Rt = 2,864 phút; MS theo lý thuyết: 587; MS theo thực tế: 588 ([M+1]⁺).

Các ví dụ sinh học

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bằng các phương pháp *in vitro* và *in vivo* sau đây.

Ví dụ 9

Bằng cách sử dụng các thử nghiệm kiểm tra được mô tả ở đây, các hợp chất tiêu biểu theo sáng chế được kiểm tra bằng các thử nghiệm *in vitro*.

Thử nghiệm ức chế endonucleaza phụ thuộc mũ của virus cúm (Cap-Dependent Endonuclease-CEN)

Dung dịch đệm thử nghiệm được điều chế 2 (20 mM Tris, 150 mM NaCl, 2 mM MnCl₂, 10 mM β-Mercaptoethanol, 0,2% Triton-X100, pH 7,9), dung dịch làm việc của hợp chất 6 x, và 100 nM dung dịch làm việc chứa enzym CEN PAN của virus cúm (2X). Bổ sung 9 μL dung dịch làm việc chứa enzym vào mỗi lỗ của đĩa có 384 lỗ (Corning, 3676), sau đó bổ sung 3 μL dung dịch làm việc chứa hợp chất 6 x vào lỗ được chỉ định của đĩa có 384 lỗ, ly tâm ở tốc độ 200 g, nhiệt độ phòng trong 60 giây, sau đó ủ đĩa ở nhiệt độ 25°C trong 20 phút. Các kết quả được thể hiện dưới đây trong bảng 1.

Các quy trình sau được bảo vệ khỏi ánh sáng:

Điều chế 600 nM dung dịch làm việc chứa cơ chất PA ssADN cúm₂ (3X).

Bổ sung 6 μL dung dịch làm việc chứa cơ chất 3X vào mỗi lỗ của đĩa có 384 lỗ để bắt đầu phản ứng ở nhiệt độ 37°C và ủ trong 4 giờ.

Thu thập số liệu bằng thiết bị đọc vi đĩa Victor Nivo ở tỷ lệ Ex/Em = 485 nm/535 nm.

Phân tích số liệu được tiến hành như sau:

Hệ số $Z' = 1 - 3 * (SD_{Max} + SD_{Min}) / (Giá\ trị\ trung\ bình_{Max} - Giá\ trị\ trung\ bình_{Min})$

$CV_{Max} = (SD_{Max} / Giá\ trị\ trung\ bình_{Max}) * 100\%$

$CV_{Min} = (SD_{Min} / Giá\ trị\ trung\ bình_{Min}) * 100\%$

S/B = tín hiệu/tính hiệu nền

Đối chứng chất dẫn (Max): 0,1% DMSO

Đối chứng dương (Min): 1.000nM axit Baloxavir

Phương trình tính toán giá trị IC₅₀:

$Y = Đáy + (Đỉnh - Đáy) / (1 + 10^{((LogIC_{50} - X) * độ\ dốc)})$

X: log giá trị của hợp chất; Y: % Ức chế

Như được nêu trong bảng 1, các hợp chất tiêu biểu (ngoại trừ tiền dược chất C-1) đều thể hiện tác dụng ức chế có hiệu quả lên hoạt tính của endonucleaza phụ thuộc mũ.

Bảng 1. Hiệu quả ức chế đến hoạt tính enzym của endonucleaza phụ thuộc mũ

Chỉ số	Hợp chất	CEN IC ₅₀ (nM)
1	Axit baloxavir	14
2	A-1-P1	42
3	A-1-P2	25
4	E-1a	31
5	E-1b	32
6	B-1	15
7	C-1	1548

Hoạt tính chống virus *in vitro*

Các tế bào MDCK được cấy vào đĩa có 96 lỗ ở mật độ 15.000 tế bào/lỗ và được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂ qua đêm. Ngày tiếp theo, các hợp chất đã pha loãng liên tiếp và virus được bổ sung vào các tế bào. Các tế bào nuôi cấy thu được được giữ ở nhiệt độ 35°C hoặc 37°C và 5% CO₂ thêm 5 ngày cho đến khi gây nhiễm virus ở mẫu đối chứng virus (các tế bào được gây nhiễm virus, nhưng không được điều trị bằng hợp chất) thể hiện hiệu quả gây bệnh đáng kể cho tế bào (cytopathic effect-CPE). Hoạt tính chống virus của các hợp chất được tính toán dựa trên khả năng bảo vệ CPE được cảm ứng bởi virus ở mỗi nồng độ được chuẩn hóa bằng mẫu đối chứng virus.

Tính độc tế bào của các hợp chất được đánh giá song song trong các điều kiện như nhau, nhưng không gây nhiễm virus. Khả năng sống sót của tế bào được đánh giá bằng CCK8 theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Hoạt tính kháng virus và tính độc tế bào của các hợp chất được biểu hiện dưới dạng % ức chế và % sống sót, tương ứng, và được tính toán theo các công thức sau:

$$\text{Ức chế (\%)} = (\text{Số liệu thô}_{\text{CPD}} - \text{giá trị trung bình}_{\text{VC}}) / (\text{Giá trị trung bình}_{\text{CC}} - \text{giá trị trung bình}_{\text{VC}}) * 100$$

$$\text{Mức sống sót (\%)} = (\text{Số liệu thô}_{\text{CPD}} - \text{giá trị trung bình}_{\text{MC}}) / (\text{Giá trị trung bình}_{\text{CC}} - \text{Giá trị trung bình}_{\text{MC}}) * 100$$

Số liệu thô_{CPD} có nghĩa là các giá trị của các lỗ được xử lý mẫu; giá trị trung bình_{VC}, Giá trị trung bình_{CC} và giá trị trung bình_{MC} có nghĩa là các giá trị trung bình của mẫu đối chứng virus, mẫu đối chứng tế bào (các tế bào không được gây nhiễm virus hoặc xử lý hợp chất) và lỗ đối chứng môi trường (chỉ có môi trường), tương ứng.

Các giá trị EC₅₀ và CC₅₀ được tính toán bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism với phương trình “log(chất ức chế) so với đáp ứng – độ dốc biến thiên”. Số liệu được thể hiện trong bảng 2. Các hợp chất tiêu biểu, cụ thể là, B-1 thể hiện hoạt tính chống virus hiệu quả và ít gây độc tế bào.

Bảng 2. Hoạt tính chống virus và tính độc tế bào *in vitro*

		B-1	E-1c	F-1	Axit baloxavir	Axit oseltamivir
EC ₅₀ (nM)	IFV A/PR/8/34 (H1N1)	1,1	68	>100	0,73	>100,000
	IFV A/WSN/33 (H1N1)	0,32	58	57	0,44	>100,000
	A/Weiss/43 (H1N1)	1,2	133	22	0,74	476
	A/Weiss/43 kháng Oseltamivir (H1N1)	1,1	254	881	1,0	>100,000
	A/California/07/2009 (H1N1)pdm09	0,37	129	125	0,66	231
	A/Hongkong/8/68 (H3N2)	0,68	207	310	1,7	20
	B/Florida/78/2015	25	>1000	>1000	16	8481
	B/Lee/40	12	>1000	>1000	6,3	749
CC ₅₀ (μM)		13	>100	>100	12	>100

Ví dụ 10

Hoạt tính chống virus *in vivo*

Chuột Balb/c 6~8 tuần tuổi được sử dụng trong nghiên cứu này. Dung dịch pha loãng virus cúm PR/8/34 được hút bằng pipet và cấy truyền qua đường trong mũi với lượng 1.000 PFU trong 50 μL/con sau khi các con chuột này được gây mê sâu vào ngày cấy truyền (ngày 0). Dung dịch dùng liều B-1 được điều chế trong 5%DMSO/40%PEG400/55% nước ở nồng độ 0,5 mg/mL. Các dung dịch dùng liều C-

1 được điều chế trong 5%DMSO/40%PEG400/55% nước ở nồng độ 0,15 mg/mL và 0,5 mg/mL. Dung dịch dùng liều oseltamivir phosphat được điều chế trong PBS X1 ở nồng độ 1 mg/ml. Chất dẫn là dung dịch 5%DMSO/40%PEG400/55% nước. B-1, C-1, oseltamivir phosphat hoặc chất dẫn được sử dụng thông qua đường PO theo phác đồ BID (8/16 giờ) từ ngày 1 đến 7 ở 10 mL/kg/ngày, với liều đầu tiên được đưa vào tại thời điểm 24 giờ sau khi cấy truyền virus. Khối lượng cơ thể của chuột và khả năng sống sót được kiểm tra liên tục từ ngày 0 đến ngày 14. Các con chuột mà bị giảm hơn 35% thể trọng sẽ được gây chết nhẹ nhàng và được bao gồm vào số con chết. Khối lượng cơ thể và tỷ lệ sống sót của các con chuột được phân tích thống kê để đánh giá hiệu quả in vivo của B-1, C-1, Oseltamivir Phosphat và chất dẫn ở mẫu chuột được gây nhiễm cúm. Các kết quả được thể hiện tóm tắt trong Fig.1A và Fig.1B.

Đối với nhóm chất dẫn, nhận thấy giảm khối lượng cơ thể đáng kể do gây nhiễm virus cúm PR/8/34 và các con chuột đều bị chết vào ngày 8. Điều trị bằng C-1 dẫn đến cải thiện đáng kể sự giảm thể trọng phụ thuộc liều. Mức giảm thể trọng khi điều trị bằng C-1 với liều 5 mg/kg là tối thiểu. Tương tự, việc điều trị bằng B-1 với liều 5 mg/kg cũng cho thấy hiệu quả chống virus hiệu quả và mức giảm thể trọng tối thiểu. Toàn bộ các con chuột trong nhóm điều trị bằng B-1 và C-1 đều sống sót trong suốt nghiên cứu. Điều trị bằng oseltamivir không cải thiện đáng kể sự giảm thể trọng và 60% chuột bị chết.

Ví dụ 11

Nghiên cứu sự chuyển hóa thuốc và dược động học của các hợp chất tiêu biểu được tiến hành.

Độ ổn định của vi lập thể gan

Thử nghiệm vi lập thể gan được sử dụng để đánh giá độ ổn định chuyển hóa của A-1-P2. A-1-P2 ở nồng độ 1 μ M được ủ với 0,5 mg/mL vi lập thể gan khi có mặt NADPH và UDPGA dưới dạng các đồng yếu tố trong 0, 15, 30, 45 và 60 phút. Tiến hành ủ ở nhiệt độ 37°C với 5% CO₂ và độ ẩm bão hòa. Kiểm tra bằng LC/MS/MS không thấy hợp chất và $t_{1/2}$ và độ thanh thải nội tại được tính toán từ việc không thấy hợp chất. Theo các phương án nhất định, $t_{1/2}$ và độ thanh thải nội tại của A-1-P2 ở các loài khác nhau được mô tả trong bảng 3.

Bảng 3. Độ ổn định vi lap thể gan của A-1-P2

Loài	Thời gian bán thải $t_{1/2}$ (phút)	Độ thanh thải nội tại Cl'_{int} , (μ L/phút/mg protein)
Người	3655	2,2
Khi cynomolgus	85	16
Chó	375	4,5
Chuột cống	173	8,3
Chuột nhắt	286	5,2

Các thông số dược động học ở chuột cống

B-1 được sử dụng cho chuột cống đực SD không bị đẻ đối (6-8 tuần tuổi, 200-300 gam, 3 con mỗi nhóm) bằng cách truyền nhanh qua đường tĩnh mạch (IV) ở liều 0,25 mg/kg và bằng cách đưa bằng ống qua đường miệng đến dạ dày (PO) ở liều 3 mg/kg. C-1 được sử dụng cho 3 con chuột cống đực SD không bị đẻ đối bằng cách đưa bằng ống qua đường miệng đến dạ dày ở liều 3 mg/kg. Các mẫu máu (~0,2 mL mỗi thời điểm lấy) được lấy qua tĩnh mạch cánh vào các ống chứa axit kali etylenđiamintetraaxetic (K_2EDTA) làm các chất chống đông ở thời điểm 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau liều dùng qua đường IV và 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau liều dùng qua đường PO. Sau đó, các mẫu máu được ly tâm trong 5 phút trong máy ly tâm được làm lạnh ở nhiệt độ 4°C. Các mẫu huyết tương thu được được phân tích bằng cách sử dụng LC/MS/MS để xác định các nồng độ của B-1. Mô hình không ngăn với phần mềm WinNonlin (PhoenixTM, phiên bản 8.0) được sử dụng để tính toán các thông số dược động học (pharmacokinetic-PK). Các kết quả PK được nêu trong Bảng 4. Sinh khả dụng qua đường miệng của B-1 sau khi sử dụng bằng ống qua đường miệng đến dạ dày B-1 ở chuột cống là 14%; và sinh khả dụng qua đường miệng của B-1 sau khi sử dụng bằng ống qua đường miệng đến dạ dày của tiền dược chất C-1 là 30%. Ngược lại, sinh khả dụng qua đường miệng của baloxavir ở chuột cống là 0,69% sau khi sử dụng baloxavir qua đường miệng, và sinh khả dụng qua đường miệng của baloxavir ở chuột cống là 9,8-14,7% sau khi sử dụng tiền dược chất baloxavir marboxil (tài liệu baloxavir marboxil NDA).

Bảng 4. Các thông số PK ở chuột cống SD

	Đơn vị	B-1 IV 0,25mg/kg n=3	B-1 PO 3mg/kg n=3	C-1 PO 3mg/kg n=3
$t_{1/2}$	Giờ	4,0	3,1	3,5
T_{max}	Giờ		2,6	1,7
C_{max}	ng/mL		21	37
AUC_{last}	h*ng/mg	84	123	280
AUC_{Inf}	h*ng/mL	92	149	289
F	%		14	30

Các thông số dược động học ở chuột nhắt

B-1 được sử dụng cho chuột đực CD-1 (4-6 tuần tuổi, 20-30 gam, 3 con mỗi nhóm) bằng cách truyền nhanh qua đường tĩnh mạch (IV) ở liều 1 mg/kg và bằng cách đưa bằng ống qua đường miệng đến dạ dày (PO) ở liều 10 mg/kg. C-1 được sử dụng cho 3 chuột đực CD-1 bằng cách đưa bằng ống qua đường miệng đến dạ dày ở liều 10 mg/kg. Tất cả các con chuột được cho tiếp cận tự do với thức ăn và nước trước khi dùng liều. Các mẫu máu (~0,03 mL mỗi thời điểm lấy) được lấy qua tĩnh mạch cảnh vào các ống chứa natri heparin làm các chất chống đông ở các thời điểm 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau dùng liều qua đường IV và 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau dùng liều qua đường PO. Sau đó, các mẫu máu được ly tâm trong 5 phút trong máy ly tâm được làm lạnh ở nhiệt độ 4°C. Các mẫu huyết tương thu được được phân tích bằng cách sử dụng LC/MS/MS để xác định các nồng độ của B-1. Mô hình không ngăn với phần mềm WinNonlin (Phoenix™, phiên bản 8.0) được sử dụng để tính toán các thông số dược động học (PK). Các kết quả PK thu được được liệt kê trong bảng 5. Sinh khả dụng qua đường miệng của B-1 sau khi sử dụng bằng ống qua đường miệng đến dạ dày B-1 ở chuột là 35%; và sinh khả dụng qua đường miệng của B-1 sau khi sử dụng bằng ống qua đường miệng đến dạ dày tiền dược chất C-1 là 55%.

Bảng 5. Các thông số PK ở chuột đực CD-1

	Đơn vị	B-1 IV 1mg/kg n=3	B-1 PO 10mg/kg n=3	C-1 PO 10mg/kg n=3
$T_{1/2}$	Giờ	4,1	3,4	3,2
T_{max}	Giờ		5,3	1,7
C_{max}	ng/mL		165	330

AUC _{last}	h*ng/mg	601	2129	2834
AUC _{Inf}	h*ng/mL	608	2147	2851
F	%		35	55

Các thông số dược động học ở khỉ

B-1 được sử dụng cho khỉ cynomolgus đực (2-5 tuổi, 2-5 kg, 3 con mỗi nhóm) bằng cách truyền nhanh qua đường tĩnh mạch (IV) ở liều 0,25 mg/kg và bằng cách đưa bằng ống qua đường miệng đến dạ dày (PO) ở liều 1 mg/kg; các con trong nhóm IV được tiếp cận tự do với thức ăn và nước (không để đói) và các con trong nhóm PO được để đói qua đêm trước khi dùng liều (để đói). C-1 được sử dụng cho khỉ cynomolgus đực (để đói hoặc không để đói, 3 con mỗi nhóm) bằng cách đưa bằng ống qua đường miệng đến dạ dày ở liều 1 mg/kg. Các mẫu máu (~0,5 mL mỗi thời điểm lấy) được lấy qua tĩnh mạch cảnh vào các ống chứa axit kali etylendiamintetraaxetic (K₂EDTA) làm các chất chống đông ở thời điểm 0,033, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau liều dùng qua đường IV và các thời điểm 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau liều dùng PO. Sau đó, các mẫu máu được ly tâm trong 10 phút trong máy ly tâm được làm lạnh ở nhiệt độ 2-8°C. Các mẫu huyết tương thu được được phân tích bằng cách sử dụng LC/MS/MS để xác định các nồng độ của B-1. Mô hình không ngăn với phần mềm WinNonlin (PhoenixTM, version 6.1) được sử dụng để tính toán các thông số dược động học (PK). Các kết quả PK thu được được liệt kê trong bảng 6. Sinh khả dụng qua đường miệng của B-1 sau khi sử dụng bằng ống qua đường miệng đến dạ dày B-1 ở các con khỉ là 27%. Sinh khả dụng qua đường miệng của B-1 sau khi sử dụng bằng ống qua đường miệng đến dạ dày tiền được chất C-1 là 57% và 53% ở tình trạng để đói và không để đói, tương ứng; và tình trạng cho ăn không ảnh hưởng đến việc hấp thu qua đường miệng của C-1. Mặt khác, sinh khả dụng qua đường miệng của baloxavir sau khi sử dụng tiền được chất của nó baloxavir marboxil bị ảnh hưởng lớn bởi các tình trạng cho ăn. Sinh khả dụng qua đường miệng của baloxavir là 10,5-11,5% và 50,6%, tương ứng, sau khi sử dụng qua đường miệng baloxavir marboxil cho các con khỉ bị để đói và không bị để đói (tài liệu Baloxavir marboxil NDA).

Bảng 6. Các thông số PK ở các con khỉ cynomolgus

	Đơn vị	B-1 IV 0,25mg/kg n=3	B-1 PO 1mg/kg n=3	C-1 PO 1mg/kg n=3	
				Bị đẻ đôi	Không bị đẻ đôi
t _{1/2}	Giờ	11	9,4	9,6	8,9
T _{max}	Giờ		3,3	2,0	2,0
C _{max}	ng/mL		267	52	54
AUC _{last}	h*ng/mg	204	231	414	400
AUC _{Inf}	h*ng/mL	257	274	503	469
F	%		27	57	53

Việc kết hợp nguyên tử selen tạo ra các đặc tính sinh học và dược động học thích hợp. Sinh khả dụng qua đường miệng của B-1 là 14% và 30% tương ứng, sau khi sử dụng qua đường miệng B-1 và C-1 cho chuột cống. Sinh khả dụng qua đường miệng của B-1 và C-1 là 35% và 55% ở chuột nhắt CD-1, tương ứng. Sinh khả dụng qua đường miệng của B-1 ở khỉ là 27% sau khi sử dụng qua đường miệng B-1. Sinh khả dụng qua đường miệng B-1 sau khi sử dụng bằng ống qua đường miệng đến dạ dày tiền được chất C-1 cho các con khỉ bị đẻ đôi và các con khỉ không bị đẻ đôi là 57% và 53% tương ứng; và tình trạng cho ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu qua đường miệng của C-1. Hơn nữa, cả B-1 và C-1 đều cho thấy hoạt tính chống virus hiệu quả ở mẫu chuột bị nhiễm virus cúm PR/8/34 như được minh họa trên Fig.1A và Fig.1B.

Ví dụ 12

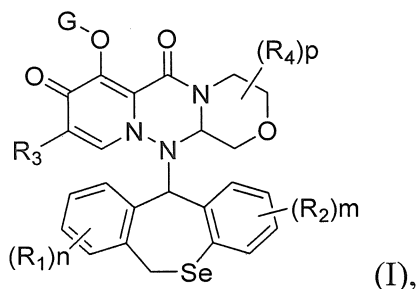
Nghiên cứu tính độc tế bào của C-1 được tiến hành trên chuột cống Sprague Dawley (SD). C-1 ở liều 20, 100 và 500 mg/kg hoặc chất dẫn (0,5% khối lượng/thể tích CMC-Na và 0,1% thể tích/thể tích Tween-80 trong nước DI) được sử dụng bằng cách đưa bằng ống qua đường miệng đến dạ dày cho chuột cống Sprague Dawley (7-9 tuần, khoảng 250-300 gam đối với con đực và 200-250 gam đối với con cái) một lần một ngày trong 7 ngày. 8 con cái và 8 con đực ở mỗi nhóm liều được sử dụng. Không phát hiện thấy độc tính có liên quan đến C-1 (kể cả quan sát bất thường trên lâm sàng, các thay đổi về thể trọng, thay đổi mức tiêu thụ thức ăn và thay đổi bệnh lý toàn bộ) được quan sát ở toàn bộ các mức liều. C-1 được dung nạp tốt và mức liều được dung nạp tối

đa (maximum tolerated dose-MTD) là lớn hơn 500 mg/kg/ngày ở chuột cống Sprague Dawley.

Cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án cụ thể và các khía cạnh của sáng chế được mô tả trên đây, vì có thể tiến hành các thay đổi cho các phương án và các khía cạnh cụ thể và vẫn thuộc phạm vi của yêu cầu bảo hộ đi kèm. Toàn bộ các tài liệu được viện dẫn hoặc đề cập ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó:

mỗi R_1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halo;

mỗi R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và halo;

R_3 được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, Me, CN, và $P(O)Me_2$;

mỗi R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_3 - C_6 xycloalkyl, trong đó hai gốc bất kỳ của R_4 tùy ý cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành C_3 - C_6 xycloalkyl;

mỗi n và m độc lập là 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

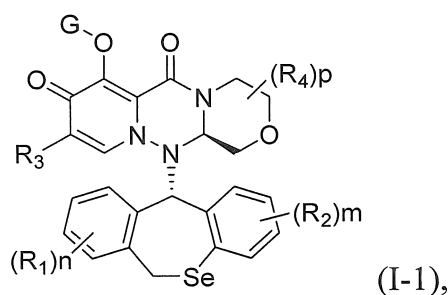
p là 0, 1, 2, hoặc 3; và

G là H hoặc được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-O-C(O)OR$, và $C(R')_2-O-C(O)NR'R$, trong đó

mỗi R được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S làm các phần tử vòng, trong đó C_1 - C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, và vòng dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh của R tùy ý được thể độc lập bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, CN, OH, NH_2 , C_1 - C_3 alkyl, phenyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_3 haloalkyl, và C_1 - C_3 haloalkoxy; và

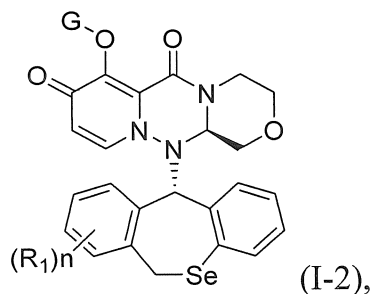
mỗi R' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1 - C_3 alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó hợp chất này có công thức (I-1):



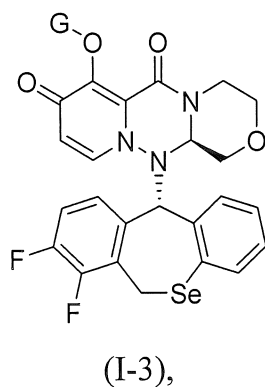
hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó hợp chất này có công thức (I-2):



hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó hợp chất này có công thức (I-3):



hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng.

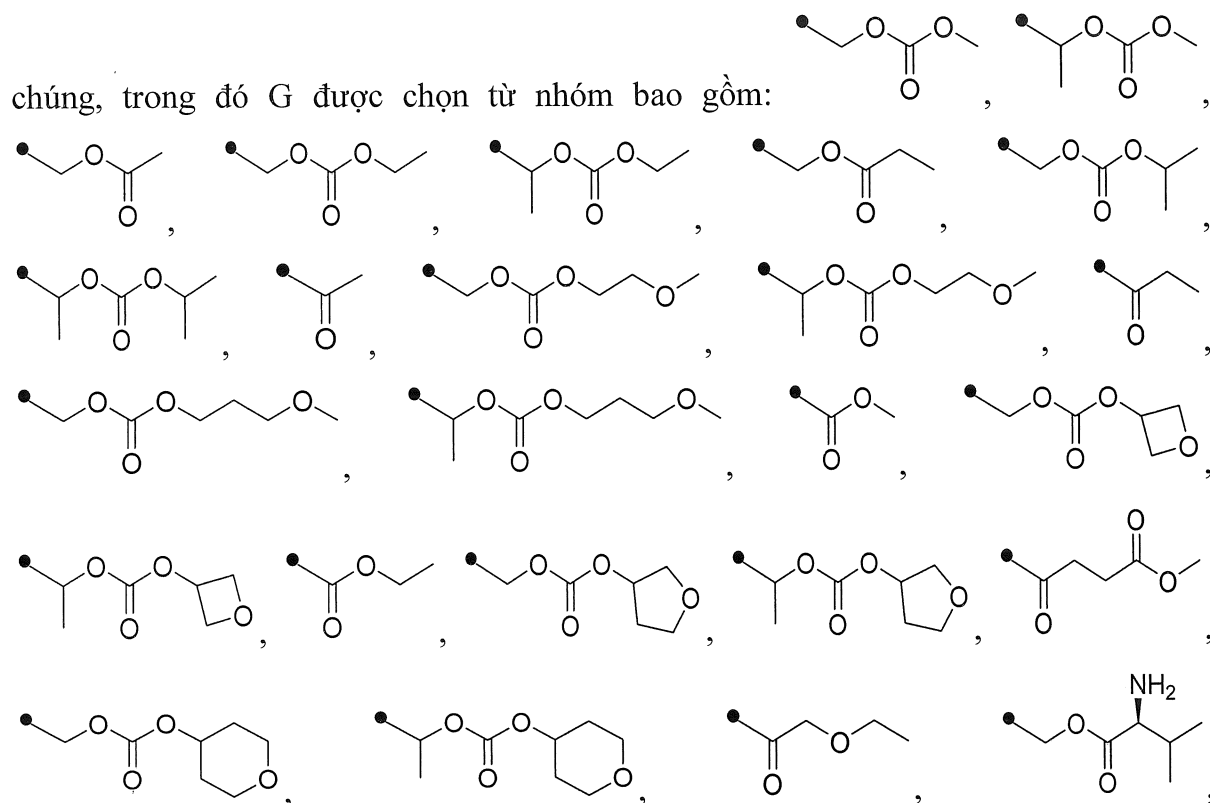
5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó G là H.

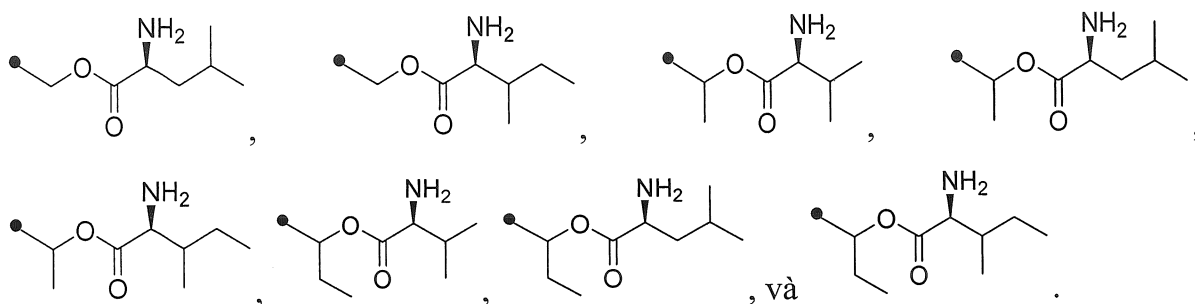
6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó G được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(O)NR'R$, $C(R')_2-O-C(O)R$, $C(R')_2-O-C(O)OR$, và $C(R')_2-O-C(O)NR$.

7. Hợp chất theo điểm 6, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó G được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)R$, $C(O)OR$, $C(R')_2-O-C(O)R$, và $C(R')_2-O-C(O)OR$.

8. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó G được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)R$, $C(O)OR$, $CH_2-O-C(O)R$, và $CH_2-O-C(O)OR$, trong đó mỗi R độc lập là C_1-C_6 alkyl, và C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ H, halo, CN, OH, và NH_2 .

9. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của





10. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dựng của chúng, trong đó R_3 được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, Br, Me, CN, và $P(O)Me_2$.

11. Hợp chất theo điểm 10, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dựng của chúng, trong đó R_3 là $P(O)Me_2$.

12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dựng của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

12-(7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (A-1),

8-flo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (A-2),

7-flo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (A-3),

8,9-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (A-4),

10-flo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (A-5),

6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (A-6),

7,8,10-triflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (A-7),

7,10-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (A-8),

9-flo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**A-9**),

(R)-12-((S)-7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-1**),

(R)-12-((S)-8-flo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-2**),

(R)-12-((S)-7-flo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-3**),

(R)-12-((S)-8,9-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-4**),

(R)-12-((S)-10-flo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-5**),

(R)-12-((S)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-6**),

(R)-12-((S)-7,8,10-triflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-7**),

(R)-12-((S)-7,10-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-8**)

(R)-12-((S)-9-flo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-7-hydroxy-3,4,12,12a-tetrahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-6,8-dion (**B-9**),

((R)-12-((S)-7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)methyl methyl carbonat (**C-1**),

(((R)-12-((S)-8-flo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (**C-2**),

(((R)-12-((S)-7-flo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (**C-3**),

(((R)-12-((S)-8,9-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (**C-4**),

(((R)-12-((S)-10-flo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (**C-5**),

(((R)-12-((S)-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (**C-6**),

(((R)-6,8-dioxo-12-((S)-7,8,10-triflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (**C-7**),

(((R)-12-((S)-7,10-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (**C-8**),

(((R)-12-((S)-9-flo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl metyl cacbonat (**C-9**),

(((R)-12-((S)-7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl etyl cacbonat (**D-1**),

1-(((R)-12-((S)-7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)etyl metyl cacbonat (**D-2**),

(((R)-12-((S)-7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl axetat (**D-3**),

(((R)-12-((S)-7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl isopropyl cacbonat (**D-4**),

(R)-12-((S)-7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl axetat (**D-5**),

(((R)-12-((S)-7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl (2-metoxetyl) cacbonat (**D-6**),

(((R)-12-((S)-7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl L-valinat (**D-7**),

1-(((R)-12-((S)-7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)etyl L-valinat (**D-8**), và

(((R)-12-((S)-7,8-diflo-6,11-dihydrodibenzo[b,e]selenepin-11-yl)-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1H-[1,4]oxazino[3,4-c]pyrido[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)oxy)metyl L-leuxinat (**D-9**), hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

14. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó R₃ là H.

15. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dụng của chúng, trong đó mỗi R₄ độc lập là C₁-C₆ alkyl hoặc C₃-C₆ xycloalkyl.

16. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dùng của chúng, trong đó p là 0.

17. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối, chất đồng phân lập thể hoặc solvat được dùng của chúng, trong đó R là C₁-C₆ alkyl tùy ý được thế bằng NH₂ hoặc C₁-C₄ alkoxy.

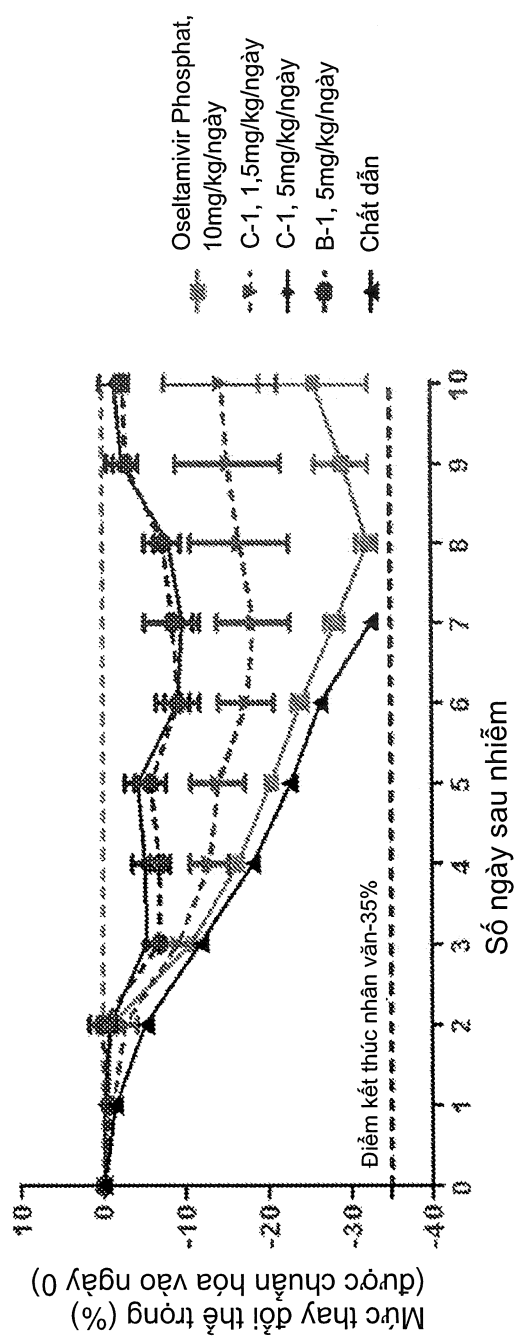


FIG.1A

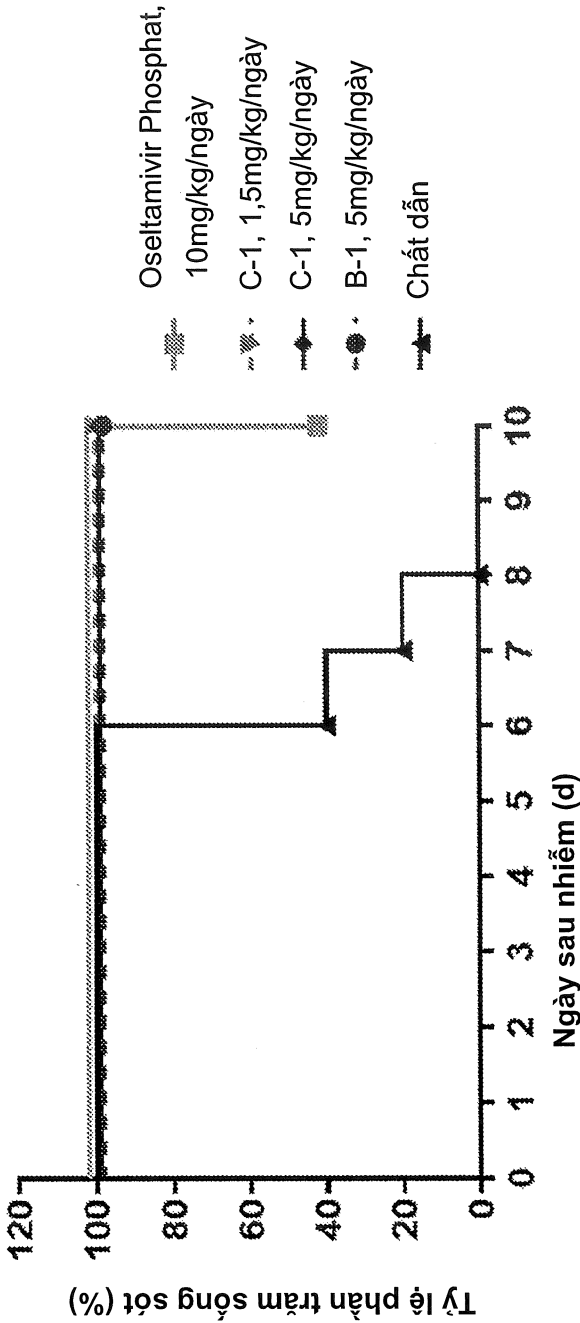


FIG.1B