



(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)



1-0027348

(51)⁷ C07D 498/04; A61K 31/4353; A61P
19/00

(13) B

(21) 1-2017-01536

(22) 07/07/2016

(86) PCT/US2016/041345 07/07/2016

(87) WO 2017/007943 A1 12/01/2017

(30) 62/190,145 08/07/2015 US

(45) 25/02/2021 395

(43) 25/06/2018 363A

(73) 1. DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)

3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

2. SANFORD BURNHAM PREBYS MEDICAL DISCOVERY INSTITUTE (US)

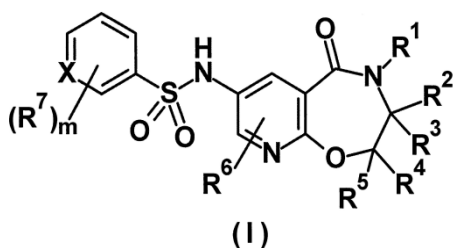
10901 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 United States of America

(72) MIYAZAKI, Shojiro (JP); YAMAMOTO, Yuko (JP); SUZUKI, Keisuke (JP); INUI, Masaharu (JP); IZUMI, Masanori (JP); SOMA, Kaori (JP); PINKERTON, Anthony (US); SHINOZAKI, Taeko (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PYRIDIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối dược dụng của nó có hoạt tính ức chế phosphatase kiềm không đặc hiệu mô tủy vôi. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó R¹ là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl tùy ý được thế, hoặc các nhóm tương tự, R² và R³ giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl tùy ý được thế, hoặc các nhóm tương tự, R⁴ và R⁵ giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl tùy ý được thế, hoặc các nhóm tương tự, R⁶ là nguyên tử hydro hoặc các nhóm tương tự, mỗi R⁷ có thể giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm có thể là nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thế hoặc các nhóm tương tự, X là -CH=, -C(-R⁷)=, hoặc -N=, và m là 1 đến 4, hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và chế phẩm ức chế phosphatase kiềm không đặc hiệu mô chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridin mới hoặc muối được dụng của nó mà có hoạt tính ức chế phosphatase kiềm không đặc hiệu mô tủy vôi (dưới đây, được đề cập dưới dạng TNAP).

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm điều trị bệnh và/hoặc chế phẩm phòng ngừa (tốt hơn là chế phẩm điều trị bệnh) bệnh u màng giả sợi chun (PXE), chứng vôi hóa động mạch toàn thân bẩm sinh (GACI), chứng loạn sản hành xương sọ (CMD), bệnh cốt hóa dây chằng vàng (OYL), bệnh cốt hóa dây chằng vòng, chứng vôi hóa động mạch do sự thiếu hụt CD73 (ACDC), chứng vôi hóa ở khớp và động mạch (CALJA), bệnh viêm khớp biến dạng, chứng viêm xương-khớp, chứng cứng khớp, chứng vôi hóa động mạch tự phát bẩm sinh (IIAC), bệnh viêm đốt sống cứng (AS), chứng ngấm vôi khối u (TC), dị sản xương tiến triển (POH), hội chứng Keutel, chứng vôi hóa mạch liên quan đến suy thận mạn tính (bao gồm chứng viêm thận-tiểu cầu, bệnh thận IgA, bệnh thận tăng huyết áp, và bệnh thận đái tháo đường) và tăng sản thứ phát tuyến cận giáp, chứng vôi hóa di căn, chứng canxi phòng vệ, viêm gân vôi hóa ở cơ dài ở cổ, cốt hóa loạn sản sợi tiến triển (FOP), chứng hẹp động mạch chủ do vôi hóa, chứng vôi hóa màng ngoài, chứng vôi hóa mạch do xơ vữa, bệnh động mạch ure-huyết vôi hóa (CUA), bệnh Kawasaki, chứng vôi hóa do béo phì và già hóa, chứng vôi hóa động mạch chày, di căn xương, chứng vôi hóa giả, bệnh Paget, vôi hóa hạch mềm tự phát (IBGC), chứng cốt hóa lạc vị (HO), bệnh vôi hóa van động mạch chủ (chứng hẹp van động mạch chủ), viêm gân vôi hóa, bệnh cốt hóa dây chằng dài sau (OPLL) bệnh cốt hóa dây chằng dài trước (OALL), chứng phì đại khung xương tự phát phân tán (DISH), vôi hóa sụn chêm, hoặc chứng vôi hóa màng bụng, chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh được đề cập trên đây, chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vôi hóa *in vivo* được điều hòa nghiêm ngặt do sự cân bằng hoạt hóa giữa nguyên bào tạo xương và tế bào hủy xương, nồng độ của phospho và canxi trong huyết tương, và hormone tuyến cận giáp hoặc vitamin D được tiết để duy trì sự ổn định nội mô của các nồng độ này (Tài liệu phi sáng chế 1). Vôi hóa lạc vị được phát hiện ở

nhiều bệnh, ví dụ, u màng giả sợi chun (PXE), chứng vôi hóa động mạch toàn thân bẩm sinh (GACI), chứng loạn sản hành xương sọ (CMD), bệnh cốt hóa dây chằng vàng (OYL), bệnh cốt hóa dây chằng vòng, chứng vôi hóa động mạch do sự thiếu hụt CD73 (ACDC), chứng vôi hóa ở khớp và động mạch (CALJA), bệnh viêm khớp biến dạng, chứng viêm xương-khớp, chứng cứng khớp, chứng vôi hóa động mạch tự phát bẩm sinh (IIAC), bệnh viêm đốt sống cứng (AS), chứng ngấm vôi khối u (TC), dị sản xương tiến triển (POH), hội chứng Keutel, chứng vôi hóa mạch liên quan đến suy thận mạn tính (bao gồm chứng viêm thận-tiểu cầu, bệnh thận IgA, bệnh thận tăng huyết áp, và bệnh thận đái tháo đường) và tăng sản thứ phát tuyến cận giáp, chứng vôi hóa di căn, chứng canxi phòng vệ, viêm gân vôi hóa ở cơ dài ở cổ, cốt hóa loạn sinh sợi tiền triển (FOP), chứng hẹp động mạch chủ do vôi hóa, chứng vôi hóa màng ngoài, chứng vôi hóa mạch do xơ vữa, bệnh động mạch ure-huyết vôi hóa (CUA), bệnh Kawasaki, chứng vôi hóa do béo phì và già hóa, chứng vôi hóa động mạch chày, di căn xương, chứng vôi hóa giả, bệnh Paget, vôi hóa hạch mềm tự phát (IBGC), chứng cốt hóa lạc vị (HO), bệnh vôi hóa van động mạch chủ (chứng hẹp van động mạch chủ), viêm gân vôi hóa, bệnh cốt hóa dây chằng dài sau (OPLL) bệnh cốt hóa dây chằng dài trước (OALL), chứng phì đại khung xương tự phát phân tán (DISH), vôi hóa sụn chêm, và chứng vôi hóa màng bụng. Trong các tình trạng bệnh lý này, chứng vôi hóa ở các mô (mạch máu, mô mềm, v.v.) mà thường không hay bị vôi hóa gây ra do sự suy giảm cơ chế điều hòa được đề cập trên đây, và đã biết là gây ra sự giảm đáng kể chất lượng cuộc sống (QOL) do sự giới hạn về hoạt tính và rủi ro bệnh tim mạch tăng cao (các Tài liệu phi sáng chế 2 và 3). Hiện tại chưa có chế phẩm điều trị có tác dụng đối với chứng vôi hóa lạc vị. Do đó, có nhu cầu cao trong y tế mà chưa được đáp ứng đối với bệnh này (Tài liệu phi sáng chế 4). TNAP, một trong các phosphatase kiềm, bao gồm các dạng tiết và liên kết màng. TNAP được biểu hiện trong xương, gan, và thận và đặc biệt biểu hiện mạnh trong chất cơ bản của tế bào sụn và nguyên bào xương. Enzym này đã biết là đóng vai trò quan trọng trong quá trình vôi hóa *in vivo* thông qua quá trình thoái biến của pyrophosphat, mà là yếu tố chống vôi hóa nội sinh (Tài liệu phi sáng chế 5). Nhiều báo cáo chỉ ra mức biểu hiện tăng hoặc hoạt tính tăng cao của TNAP ở vị trí thương tổn do vôi hóa lạc vị, và vôi hóa lạc vị cũng xảy ra ở chuột nhắt mà biểu hiện quá mức TNAP người, cho thấy vai trò quan trọng của TNAP đối với chứng vôi hóa lạc vị (các Tài liệu phi sáng chế 6 và 7). Do đó, quá trình ức chế TNAP

được xem là làm tăng nồng độ pyrophosphat trong máu và trong mô và kìm hãm với hóa lạc vị (Tài liệu phi sáng chế 8).

Một số hợp chất đã biết có hoạt tính ức chế TNAP (xem, ví dụ, các Tài liệu sáng chế 1 và 2 và, các Tài liệu phi sáng chế 9 đến 12). Trong số chúng, các hợp chất một phần có cấu trúc khung chung là đã được bộc lộ. Tuy nhiên, hợp chất có vòng 7 cạnh được ngưng tụ với vòng pyridin là chưa được biết đến.

[Tài liệu sáng chế]

[Tài liệu sáng chế 1] Công bố quốc tế số WO 2009/017863
(PCT/US2008/063106)

[Tài liệu sáng chế 2] Công bố quốc tế số WO 2013/126608 (Công bố patent Mỹ số 2015-0011551)

[Tài liệu phi sáng chế]

[Tài liệu phi sáng chế 1] J. Bon Miner Res, 2006, vol. 24, p. 176-181

[Tài liệu phi sáng chế 2] Clin. Kidery. J., 2014, vol. 7, p. 167-173

[Tài liệu phi sáng chế 3] Eur. Heart. J., 2014, vol. 35, p. 1515-1525.

[Tài liệu phi sáng chế 4] Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis., 2014, vol. 7, p. 161-168

[Tài liệu phi sáng chế 5] J. Histochem. Cytochem., 2002, vol. 50, p. 333-340

[Tài liệu phi sáng chế 6] J. Am. Soc. Nephrol., 2004, vol. 15, p. 1392-1401

[Tài liệu phi sáng chế 7] J. Bon Miner Res, 2013, vol. 7, p. 1587-1598

[Tài liệu phi sáng chế 8] J. Bon Miner Res, 2007, vol. 22, p. 1700-1710

[Tài liệu phi sáng chế 9] Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, vol. 19, p. 222-225

[Tài liệu phi sáng chế 10] J. Med. Chem., 2009, vol. 52, p. 6919-6925

[Tài liệu phi sáng chế 11] Bioorg. Med. Chem., 2013, vol. 21, p. 7981-7897

[Tài liệu phi sáng chế 12] J. Bon Miner Res, 2015, vol. 30, p. 824-836

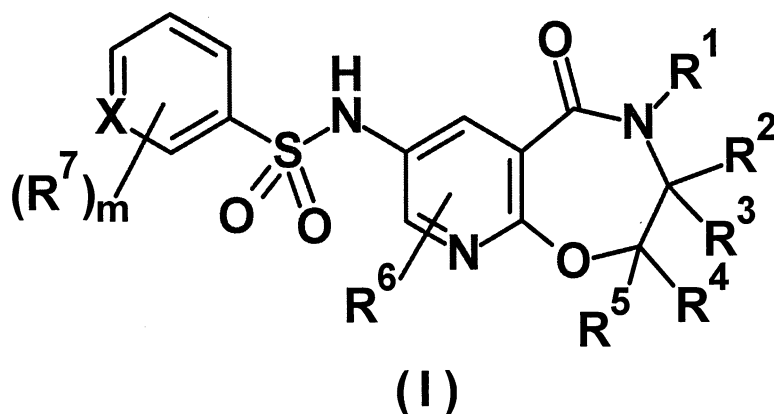
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng và cuối cùng đã phát hiện ra rằng hợp chất có công thức (I) được đề cập dưới đây có hoạt tính ức chế TNAP tuyệt vời dựa trên cấu trúc hóa học đặc trưng, cũng có các đặc tính tuyệt vời về đặc tính hóa lý (ví dụ, độ ổn định) của dược phẩm, và dùng làm dược phẩm an toàn và là hữu ích làm dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị tình trạng bệnh lý hoặc bệnh liên quan đến vôi hóa lạc vị. Dựa trên các phát hiện này, sáng chế đã được hoàn thành.

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có đặc tính tuyệt vời về hoạt tính ức chế TNAP, độ hòa tan, độ thấm thấu qua màng tế bào, độ hấp thụ qua đường miệng, nồng độ trong máu, độ ổn định trao đổi chất, độ thấm mô, độ sinh khả dụng (dưới đây, cũng được đề cập là BA), hoạt tính *in vitro*, hoạt tính *in vivo*, hoạt tính *ex vivo*, tác dụng nhanh, hiệu lực thuốc kéo dài, độ ổn định vật lý, tương tác thuốc, độ an toàn (ví dụ, tính độc hại đối với tim hoặc tính độc hại đối với gan), v.v., và hữu ích dùng làm dược phẩm [cụ thể, dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa (tốt hơn là điều trị) u màng giả sợi chun (PXE), chứng vôi hóa động mạch toàn thân bẩm sinh (GACI), chứng loạn sản hành xương sọ (CMD), bệnh cốt hóa dây chằng vàng (OYL), bệnh cốt hóa dây chằng vòng, chứng vôi hóa động mạch do sự thiếu hụt CD73 (ACDC), chứng vôi hóa ở khớp và động mạch (CALJA), bệnh viêm khớp biến dạng, chứng viêm xương-khớp, chứng cứng khớp, chứng vôi hóa động mạch tự phát bẩm sinh (IIAC), bệnh viêm đốt sống cứng (AS), chứng ngấm vôi khối u (TC), dị sản xương tiến triển (POH), hội chứng Keutel, chứng vôi hóa mạch liên quan đến suy thận mạn tính (bao gồm chứng viêm thận-tiểu cầu, bệnh thận IgA, bệnh thận tăng huyết áp, và bệnh thận đái tháo đường) và tăng sản thứ phát tuyến cận giáp, chứng vôi hóa di căn, chứng canxi phòng vệ, viêm gân vôi hóa ở cơ dài ở cổ, cốt hóa loạn sinh sợi tiến triển (FOP), chứng hẹp động mạch chủ do vôi hóa, pericarditis calcuosa, chứng vôi hóa mạch do xơ vữa, bệnh động mạch ure-huyết vôi hóa (CUA), bệnh Kawasaki, chứng vôi hóa do béo phì và già hóa, chứng vôi hóa động mạch chày, di căn xương, chứng vôi hóa giả, bệnh Paget, vôi hóa hạch mềm tự phát (IBGC), chứng cốt hóa lạc vị (HO), bệnh vôi hóa van động mạch chủ (chứng hẹp van động mạch chủ), viêm gân vôi hóa, bệnh cốt hóa dây chằng dài sau (OPLL) bệnh cốt hóa dây chằng dài trước (OALL), chứng phì đại khung xương tự phát phân tán (DISH), vôi hóa sụn chêm, hoặc chứng vôi hóa màng bụng].

Sáng chế đề xuất:

- (1) hợp chất có công thức chung (I) sau:



trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro,

nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phần tử thế sau: nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C6-10 aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm thế A^B , nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm thế A^B , nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkylcarbonyl, nhóm C1-6 alkoxy carbonyl, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcarbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocarbonyloxy tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcarbonyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh), nhóm C3-8 xycloalkyl (trong đó nhóm xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phần tử thế sau:

nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C3-8 xycloalkyl tùy ý được thế

bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C6-10 aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau,

nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkylcarbonyl, nhóm C1-6 alkoxy carbonyl, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcarbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocarbonyloxy tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcarbonyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xyano),

nhóm C6-10 aryl (trong đó nhóm aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phần tử thế sau:

nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C3-8 cycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C6-10 aryl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^B, nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^B,

nhóm carboxyl, nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C1-6 alkoxy carbonyl, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcarbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocarbonyloxy tùy ý được thế bằng một hoặc hai

nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcacbonxyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xyano), hoặc nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heterocyclyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phần tử thế sau:

nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C3-8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C6-10 aryl, nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm carboxyl, nhóm amino, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcarbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocacbonxyloxy tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcacbonxyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xyano),

R^2 và R^3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phần tử thế sau:

nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^C , nhóm C3-8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^B , nhóm C6-10 aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm thế A^B , nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm thế A^B , nhóm carboxyl,

nhóm C1-6 alkylcarbonyl, nhóm C1-6 alkoxy carbonyl, nhóm amino tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcarbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocarbonyloxy tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcarbonyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xyano), nhóm C6-10 aryl (trong đó nhóm aryl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phần tử thể sau:

nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C1-6 alkyl tùy ý được thể bằng một nhóm được chọn từ nhóm thể A^D, nhóm C3-8 xycloalkyl tùy ý được thể bằng một nhóm được chọn từ nhóm thể A^D, nhóm C6-10 aryl tùy ý được thể bằng một nhóm được chọn từ nhóm thể A^D, nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một nhóm được chọn từ nhóm thể A^D, nhóm amino tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkylcarbonyl, nhóm C1-6 alkoxy carbonyl, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcarbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocarbonyloxy tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcarbonyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xyano), nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heterocyclyl tùy ý được thể bằng một hoặc

hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phần tử thế sau:

nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C1-6 alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^D , nhóm C3-8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^D , nhóm C6-10 aryl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^D , nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^D , nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkylcacbonyl, nhóm C1-6 alkoxycacbonyl, nhóm aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heteroxyclylcacbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocacbonyloxy tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heteroxyclylcacbonyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xyano), nhóm C1-6 alkylcacbonyl (trong đó nhóm alkylcacbonyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^E),

nhóm C6-10 arylcacbonyl (trong đó nhóm arylcacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^E và nhóm C1-6 halogenoalkyl), nhóm heteroxyclylcacbonyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heteroxyclylcacbonyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^E và nhóm C1-6 halogenoalkyl), nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkoxycacbonyl (trong đó nhóm alkoxycacbonyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^F),

nhóm aminocacbonyl (trong đó nhóm aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một

hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^F),

nhóm C6-10 arylaminocarbonyl (trong đó nhóm arylaminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^E và nhóm C1-6 halogenoalkyl),

nhóm heterocyclylcarbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heterocyclylcarbonyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^F), hoặc nhóm heterocyclyl aminocarbonyl chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heterocyclyl aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^E và nhóm C1-6 halogenoalkyl),

hoặc

các nhóm C1-6 alkyl của R^2 và R^3 tùy ý được liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon no có 3 đến 6 cạnh hoặc để tạo ra vòng dị vòng no có 4 đến 6 cạnh thông qua một nguyên tử nitơ hoặc oxy (trong đó một nguyên tử nitơ trong vòng dị vòng no có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thay thế bằng nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C1-6 alkylcarbonyl, nhóm C1-6 alkoxy carbonyl),

R^4 và R^5 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^G),

nhóm C6-10 aryl (trong đó nhóm aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^G), hoặc nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heterocyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^G),

R^6 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm C1-6 alkyl (R^6 là phần tử

thể cacbon của vòng pyridinyl, không phải là phần tử thể nitơ),

mỗi phần tử thể R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm có thể là nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thể A^H), nhóm C1-6 alkoxy (trong đó nhóm alkoxy tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thể A^H), nhóm halogeno, nhóm C6-10 aryl (trong đó nhóm aryl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thể A^G), nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heteroxyclyl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thể A^G), nhóm hydroxy, nhóm amino (trong đó nhóm amino tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thể A^J), nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkoxyacetyl (trong đó nhóm alkoxyacetyl tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ:

nhóm thể A^J), nhóm aminocacetyl (trong đó nhóm aminocacetyl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thể A^J), hoặc nhóm xiano,

X là $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{C}(-\text{R}^7)=$, hoặc $-\text{N}=\text{}$, m là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, và các nhóm phần tử thể là:

A^B : nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm halogeno), nhóm C1-6 alkoxy (trong đó nhóm alkoxy tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm halogeno), nhóm halogeno, nhóm amino, và nhóm xiano;

A^C : nhóm C6-10 aryl, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy,

và lưu huỳnh, và nhóm halogeno;

A^D: nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm amino, nhóm halogeno, và nhóm xyano;

A^E: nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C3-8 xycloalkyl, nhóm C6-10 aryl, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm amino (trong đó nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau), nhóm halogeno, và nhóm xyano;

A^F: nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C3-8 xycloalkyl, nhóm C6-10 aryl, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xyano;

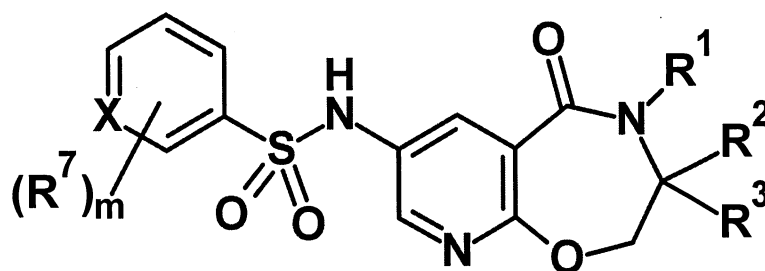
A^G: nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm amino (trong đó nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau), nhóm halogeno, và nhóm xyano;

A^H: nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C3-8 xycloalkyl, nhóm C6-10 aryl, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkoxyacarbonyl, nhóm aminocarbonyl (trong đó nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau), nhóm amino (trong đó nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau), nhóm halogeno, và nhóm xyano; và

A^J: nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C3-8 xycloalkyl, nhóm C6-10 aryl, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkoxyacarbonyl, nhóm aminocarbonyl (trong đó nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau), nhóm halogeno, và nhóm xyano,

hoặc muối được dụng của nó;

(2) hợp chất có công thức chung (Ia) dưới đây:



(Ia)

trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm một nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), nhóm C6-10 aryl, hoặc nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

R^2 và R^3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm một nhóm hydroxy), hoặc

các nhóm C1-6 alkyl của R^2 và R^3 tùy ý được liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon no có 3 đến 6 cạnh,

mỗi phần tử thế R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau và là nhóm C1-6 alkoxy (trong đó nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm halogeno) hoặc nhóm halogeno,

X là $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{C}(-\text{R}^7)=$, hoặc $-\text{N}=\text{}$, và

m là số nguyên bằng 1 hoặc 2,

hoặc muối được dụng của nó;

(3) hợp chất theo mục (2) trên đây, trong đó R^1 là nguyên tử hydro;

(4) hợp chất theo mục (2) trên đây, trong đó R^2 và R^3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc các nhóm C1-6 alkyl của R^2 và R^3 tùy ý được liên kết với nhau để tạo ra vòng cacboxylic no có 3 đến 6 cạnh;

(5) hợp chất theo mục (2) trên đây, trong đó mỗi phần tử thế R^7 có thể

giống nhau hoặc khác nhau và là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm triflometoxy, flo hoặc clo;

(6) hợp chất theo mục (1) trên đây được chọn từ nhóm bao gồm:

5-clo-2-metoxi-N-(4-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit;

5-flo-2-metoxi-N-(4-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit;

5-clo-N-[4-(2-hydroxyetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit;

5-flo-2-metoxi-N-[(3S)-3-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit;

5-clo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit;

5-flo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit;

5-bromo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit;

5-clo-N-[(3S)-3-(2-hydroxyetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit; và

các muối được dựng của chúng;

(7) hợp chất theo mục (1) trên đây được chọn từ nhóm bao gồm:

5-clo-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit;

5-clo-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit;

5-clo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-(triflometoxy)benzensulfonamit;

5-flo-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit;

5-clo-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit;

5-flo-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-

f][1,4]oxazepin]-7'-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit;

2,5-dimetoxy-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit; và các muối được dụng của chúng;

(8) hợp chất theo mục (1) trên đây, trong đó hợp chất này là 5-flo-2-metoxy-*N*-(5'-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng của nó;

(9) hợp chất theo mục (1) trên đây, trong đó hợp chất này là 5-clo-2-metoxy-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng của nó;

(10) hợp chất theo mục (1) trên đây, trong đó hợp chất này là:

2-etoxy-5-flo-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng của nó;

(11) hợp chất theo mục (1) đến (10) trên đây, trong đó muối được dụng là muối natri;

(12) hợp chất theo mục (1) đến (10) trên đây, trong đó muối được dụng là muối kali;

(13) dược phẩm chứa hợp chất theo mục (1) đến (10) trên đây hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất;

(14) dược phẩm theo mục (13) trên đây, trong đó dược phẩm này được dự định để điều trị hoặc phòng ngừa vôi hóa lạc vị, u màng giả sợi chun (PXE), chứng vôi hóa động mạch toàn thân bẩm sinh (GACI), chứng vôi hóa ở khớp và động mạch (CALJA), vôi hóa mạch trong CKD/ESRD, chứng canxi phòng vệ, bệnh cốt hóa dây chằng dài sau (OPLL), bệnh cốt hóa dây chằng vàng (OYLL), hoặc chứng hẹp động mạch chủ;

(15) chế phẩm ức chế TNAP chứa hợp chất theo mục (1) đến (10) trên đây hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất;

(16) hợp chất theo mục (1) đến (10) trên đây hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm vôi hóa lạc vị, u màng giả sợi chun (PXE), chứng vôi hóa động mạch toàn thân bẩm sinh (GACI), chứng vôi hóa ở khớp và động mạch (CALJA), vôi hóa mạch trong CKD/ESRD, chứng canxi phòng vệ, bệnh cốt hóa dây chằng dài sau (OPLL), bệnh cốt hóa dây chằng vàng (OYLL), và chứng hẹp động mạch chủ; và

(17) hợp chất theo mục (1) đến (10) trên đây hoặc muối được dụng của nó để sử

dụng trong điều trị u màng giả đàn hồi (PXE).

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, "nhóm C1-6 alkyl" đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nó có thể bao gồm nhóm metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, s-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, 2-metylbutyl, neopentyl, 1-etylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 4-metylpentyl, 3-metylpentyl, 2-metylpentyl, 1-metylpentyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, và 2-etylbutyl. Đối với R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , hoặc A^B , nhóm C1-6 alkyl tốt hơn là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, tốt nhất là nhóm etyl hoặc metyl.

Theo sáng chế, "nhóm C1-6 alkylcarbonyl" đề cập đến "nhóm C1-6 alkyl" được liên kết với nhóm carbonyl. Các ví dụ về nó có thể bao gồm nhóm methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, n-butylcarbonyl, isobutylcarbonyl, s-butylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl, isopentylcarbonyl, 2-metylbutylcarbonyl, neopentylcarbonyl, 1-etylpropylcarbonyl, n-hexylcarbonyl, isohexylcarbonyl, 4-metylpentylcarbonyl, 3-metylpentylcarbonyl, 2-metylpentylcarbonyl, 1-metylpentylcarbonyl, 3,3-dimetylbutylcarbonyl, 2,2-dimetylbutylcarbonyl, 1,1-dimetylbutylcarbonyl, 1,2-dimetylbutylcarbonyl, 1,3-dimetylbutylcarbonyl, 2,3-dimetylbutylcarbonyl, và 2-etylbutylcarbonyl. Đối với R^1 , R^2 , hoặc R^3 , nhóm C1-6 alkylcarbonyl tốt hơn là nhóm alkylcarbonyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, tốt nhất là nhóm methylcarbonyl.

Theo sáng chế, "nhóm C3-8 xycloalkyl" đề cập đến nhóm vòng hydrocacbon no có 3 đến 8 cạnh. Các ví dụ về nó có thể bao gồm nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Đối với R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , A^E , A^F , A^H , hoặc A^J , nhóm C3-8 xycloalkyl tốt hơn là nhóm vòng hydrocacbon no có 3 đến 6 cạnh, tốt hơn nữa là nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Theo sáng chế, "nhóm C6-10 aryl" đề cập đến nhóm hydrocacbon thơm có 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nó có thể bao gồm nhóm phenyl, indenyl, và naphthyl. Đối với R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , A^C , A^E , A^F , A^H , hoặc A^J , nhóm C6-10 aryl

tốt hơn là nhóm phenyl.

Theo sáng chế, "nhóm C1-6 alkoxy" đề cập đến "nhóm C1-6 alkyl" đề cập trên đây được liên kết với nguyên tử oxy. Các ví dụ về nó có thể bao gồm nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc nhánh, mỗi nhóm này có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, như nhóm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, s-butoxy, tert-butoxy, n-pentoxyl, isopentoxyl, 2-metylbutoxy, neopentoxyl, n-hexyloxy, 4-metylpentoxyl, 3-metylpentoxyl, 2-metylpentoxyl, 3,3-dimetylbutoxy, 2,2-dimetylbutoxy, 1,1-dimetylbutoxy, 1,2-dimetylbutoxy, 1,3-dimetylbutoxy, và 2,3-dimetylbutoxy. Đối với R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , A^B , A^D , A^E , A^F , A^G , A^H , hoặc A^J , nhóm C1-6 alkoxy tốt hơn là nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy.

Theo sáng chế, "nhóm C1-6 alkoxyacetyl" đề cập đến "nhóm C1-6 alkoxy" được đề cập trên đây được liên kết với nhóm acetyl. Các ví dụ về nó có thể bao gồm nhóm alkoxyacetyl mạch thẳng hoặc nhánh, mỗi nhóm này có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, như metoxyacetyl, etoxyacetyl, n-propoxyacetyl, isopropoxyacetyl, n-butoxyacetyl, isobutoxyacetyl, s-butoxyacetyl, tert-butoxyacetyl, n-pentoxylacetyl, isopentoxylacetyl, 2-metylbutoxyacetyl, neopentoxylacetyl, n-hexyloxyacetyl, 4-metylpentoxylacetyl, 3-metylpentoxylacetyl, 2-metylpentoxylacetyl, 3,3-dimetylbutoxyacetyl, 2,2-dimetylbutoxyacetyl, 1,1-dimetylbutoxyacetyl, 1,2-dimetylbutoxyacetyl, 1,3-dimetylbutoxyacetyl, và 2,3-dimetylbutoxyacetyl. Đối với R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , A^H , hoặc A^J , nhóm C1-6 alkoxyacetyl tốt hơn là nhóm metoxyacetyl hoặc etoxyacetyl.

Theo sáng chế, "nhóm heterocyclyl" có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được đề cập trên đây đề cập đến nhóm dị vòng có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử trong số nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Các ví dụ về nó có thể bao gồm nhóm oxetanyl, morpholanyl, thiomorpholanyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, và 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazolyl.

Theo sáng chế, "nhóm heterocyclylacetyl" có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ,

oxy, và lưu huỳnh” đề cập đến "nhóm heteroxyclyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” được đề cập trên đây được liên kết với nhóm cacbonyl. Các ví dụ về nó có thể bao gồm nhóm morpholinylcacbonyl, thiomorpholinylcacbonyl, pyrrolidinylcacbonyl, pyrolinylcacbonyl, piperidinylcacbonyl, piperazinylcacbonyl, tetrahydrofuranyl cacbonyl, tetrahydropyranyl cacbonyl, và 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazolylcacbonyl.

Theo sáng chế, "nhóm heteroxyclylcacbonyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” được đề cập trên đây đề cập đến "nhóm heteroxyclylcacbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” được đề cập trên đây được liên kết với nguyên tử oxy. Các ví dụ về nó có thể bao gồm nhóm morpholinylcacbonyloxy, thiomorpholinylcacbonyloxy, pyrrolidinylcacbonyloxy, pyrolinylcacbonyloxy, piperidinylcacbonyloxy, piperazinylcacbonyloxy, tetrahydrofuranyl cacbonyloxy, tetrahydropyranyl cacbonyloxy, và 5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazolylcacbonyloxy.

Theo sáng chế, "nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh” được đề cập trên đây đề cập đến nhóm dị vòng có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử trong số nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Các ví dụ về nó có thể bao gồm các nhóm được liệt kê ở dạng các ví dụ về "nhóm dị vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh”, và các nhóm dị vòng thơm như furyl, thienyl, pyreryl, azepinyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyranlyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, và pyrazinyl. "Nhóm dị vòng có 3 đến 10 cạnh" có thể được ngưng tụ với nhóm vòng bổ sung. Các ví dụ về chúng có thể bao gồm nhóm benzofuranyl, chromenyl, indolizinyl, isoindolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, isoindolinyl, 2,3-dihydro-1- benzofuranyl, 3,4-dihydro-1H-isochromenyl, 1,2,3,4- tetrahydroquinolinyl, và 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl.

Theo sáng chế, "nhóm heteroxycylcacbonyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" đề cập đến "nhóm dị vòng có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được đề cập trên đây được liên kết với nhóm cacbonyl. Các ví dụ về nó có thể bao gồm các nhóm được liệt kê ở dạng các ví dụ về "nhóm heteroxycylcacbonyl" có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh", được đề cập trên đây và các nhóm cacbonyl của nhóm dị vòng thơm như nhóm furylcacbonyl, thienylcacbonyl, pyrolylcacbonyl, azepinylcacbonyl, pyrazolylcacbonyl, imidazolylcacbonyl, oxazolylcacbonyl, oxadiazolylcacbonyl, isoxazolylcacbonyl, thiazolylcacbonyl, isothiazolylcacbonyl, 1,2,3-oxadiazolylcacbonyl, triazolylcacbonyl, tetrazolylcacbonyl, thiadiazolylcacbonyl, pyranylcacbonyl, pyridylcacbonyl, pyridazinylcacbonyl, pyrimidinylcacbonyl, và pyrazinylcacbonyl.

Theo sáng chế, "nhóm heteroxycyl aminocacbonyl có 3 đến 10 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" đề cập đến "nhóm heteroxycyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được đề cập trên đây được liên kết với nhóm cacbonyl thông qua nhóm amino. Các ví dụ về nó có thể bao gồm nhóm aminocacbonyl của các nhóm dị vòng thơm như furylaminocacbonyl, thienylaminocacbonyl, pyrolylaminocacbonyl, azepinylaminocacbonyl, pyrazolylaminocacbonyl, imidazolylaminocacbonyl, oxazolylaminocacbonyl, oxadiazolylaminocacbonyl, isoxazolylaminocacbonyl, thiazolylaminocacbonyl, isothiazolylaminocacbonyl, 1,2,3-oxadiazolylaminocacbonyl, triazolylaminocacbonyl, tetrazolylaminocacbonyl, thiadiazolylaminocacbonyl, pyranylaminocacbonyl, pyridylaminocacbonyl, pyridazinylaminocacbonyl, pyrimidinylaminocacbonyl, và pyrazinyl aminocacbonyl.

Theo sáng chế, "nhóm halogeno" đề cập đến nhóm flo, clo, bromo, hoặc iodo. Đối với R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , A^B , A^C , A^D , A^E , A^F , A^G , A^H , hoặc A^J , nhóm halogeno tốt hơn là nhóm flo, clo, hoặc bromo.

Tốt hơn nếu, R^1 theo sáng chế là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (trong đó

nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm một nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), nhóm C6-10 aryl, hoặc nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Tốt hơn nếu, R^2 và R^3 theo sáng chế là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm một nhóm hydroxy), hoặc các nhóm C1-6 alkyl của R^2 và R^3 được liên kết với các nhóm khác để tạo ra vòng cacbon no có 3 đến 6 cạnh.

Tốt hơn nếu, mỗi R^4 và R^5 theo sáng chế là nguyên tử hydro.

Tốt hơn nếu, R^6 theo sáng chế là nguyên tử hydro.

Tốt hơn nếu, mỗi R^7 theo sáng chế, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, là nhóm C1-6 alkoxy (trong đó nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm halogeno) hoặc nhóm halogeno.

Hợp chất có công thức chung (I) sau theo sáng chế có thể tạo ra muối với bazơ.

Muối với bazơ như vậy được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Các ví dụ về muối với bazơ có thể bao gồm: các muối kim loại kiềm như muối lithi, muối natri, muối kali, và muối xesi; các muối kim loại kiềm thổ như muối magie, muối canxi, và muối bari; muối vô cơ của hợp chất nitơ như muối amoni và muối hydrazin; muối amin bậc một như muối metylamin, muối etylamin, muối n-propylamin, muối isopropylamin, muối n-butylamin, muối 2-butylamin, muối isobutylamin, và muối tert-butylamin; các muối amin bậc hai như muối dimethylamin, muối diethylamin, muối diisopropylamin, muối pyrrolidin, muối piperidin, và muối morpholin; các muối amin bậc ba như muối triethylamin và muối N-metylmorpholin; và các muối amin thơm như muối pyridin, muối 4-(N,N-dimethylamino)pyridin, muối imidazol, và muối 1-metylimidazol. Muối tốt hơn là muối kim loại kiềm, tốt nhất là muối natri hoặc muối kali. Hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế có thể tạo ra tỷ lệ bất kỳ của muối với bazơ. Các muối tương ứng với các bazơ hoặc hỗn hợp của chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế có thể tạo ra muối cộng axit, phụ thuộc vào phần tử thế của nó. Muối cộng axit như vậy được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế có thể tạo ra tỷ lệ bất

kỳ của muối cộng axit, phụ thuộc vào phần tử thế của nó. Các muối cộng axit tương ứng (ví dụ, muối đơn axit và muối nửa axit) hoặc hỗn hợp của chúng được bao gồm trong các muối theo sáng chế.

Hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể tạo ra anhydrat, hydrat, hoặc solvat. Các dạng tương ứng hoặc hỗn hợp của chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

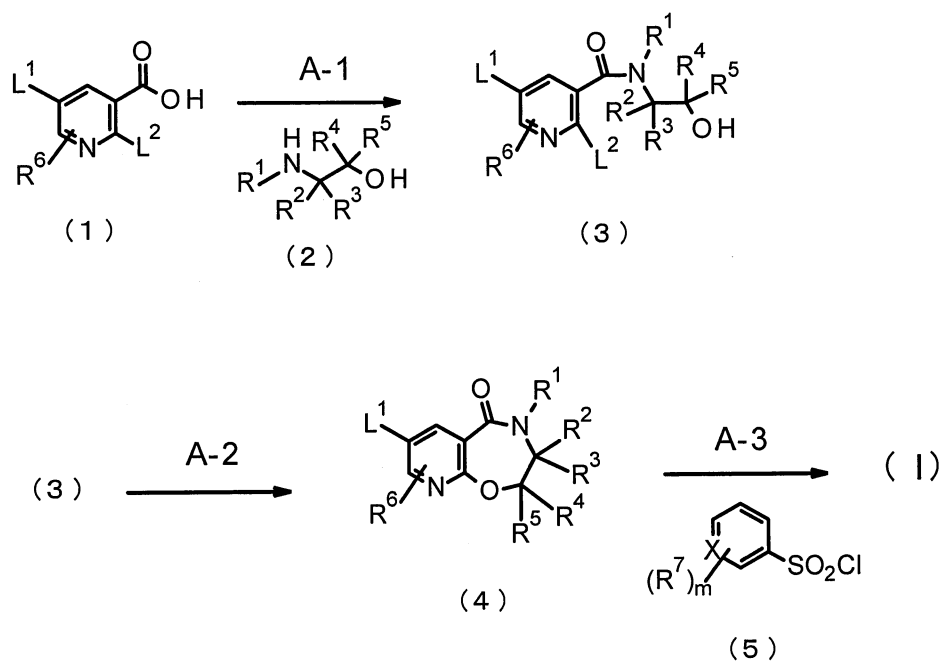
Khi hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có ít nhất một tâm bất đối xứng, liên kết đôi cacbon-cacbon, tính không đối xứng gương dọc trục, hiện tượng tautome hóa, hoặc các dạng tương tự, các chất đồng phân quang học (bao gồm chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang), chất đồng phân hình học, chất đồng phân quay, và dạng tautome hóa có thể tồn tại. Các chất đồng phân này và hỗn hợp của chúng có công thức duy nhất như công thức (I). Sáng chế bao gồm các chất đồng phân và các hỗn hợp này (bao gồm các raxemat) của chúng ở tỷ lệ bất kỳ.

Hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể tạo ra hợp chất đồng vị chứa đồng vị bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành hợp chất hoặc muối bằng các đồng vị ở tỷ lệ không có trong tự nhiên.

Các chất đồng vị có thể là phóng xạ hoặc không phóng xạ. Các ví dụ về chúng bao gồm đơteri (^2H ; D), triti (^3H ; T), cacbon-14 (^{14}C), và iot-125 (^{125}I). Hợp chất đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ có thể được sử dụng làm dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, chất phản ứng để nghiên cứu (ví dụ, thuốc thử để thử nghiệm), chất để chẩn đoán bệnh (ví dụ, chất để chẩn đoán hình ảnh), hoặc các ứng dụng tương tự. Sáng chế bao gồm các hợp chất đồng vị phóng xạ hoặc không phóng xạ này.

Hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế có thể được sản xuất bằng, ví dụ, phương pháp sau:

Phương pháp A:



Trong công thức cấu trúc của các hợp chất trong phương pháp A và phần mô tả dưới đây, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m, và X là như được xác định trong công thức (I);

L^1 là nhóm nitro, nhóm halogeno, hoặc nhóm amino và tốt hơn là nhóm nitro hoặc nhóm bromo; và

L^2 là nhóm halogeno và tốt hơn là nhóm clo.

Khi hợp chất dùng làm chất nền phản ứng trong phản ứng của mỗi bước trong phương pháp A có nhóm ức chế phản ứng quan tâm, như nhóm amino, nhóm hydroxy, hoặc nhóm carboxyl, nhóm bảo vệ thích hợp có thể được đưa vào nhóm chức và nhóm bảo vệ được gắn này có thể được loại bỏ, nếu cần. Nhóm bảo vệ như vậy là không bị giới hạn cụ thể miễn sao nhóm bảo vệ này là thường được sử dụng. Nhóm bảo vệ có thể là nhóm bảo vệ được mô tả trong, ví dụ, T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc. Các phản ứng để gắn và loại bỏ các nhóm bảo vệ này có thể được tiến hành theo phương pháp thông thường như các phương pháp được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Dung môi để sử dụng trong phản ứng của mỗi bước trong phương pháp A là không bị giới hạn cụ thể miễn sao dung môi này hòa tan một phần nguyên liệu đầu mà không kìm hãm phản ứng. Dung môi này được chọn từ, ví dụ, nhóm dung môi sau: hydrocacbon béo như hexan, pentan, heptan, ete dầu hỏa, và xyclohexan; hydrocacbon thơm như toluen, benzen, và xylene; hydrocacbon được halogen hóa như metylen clorua, clorofom, cacbon tetraclorea, dicloetan, clobenzen, và diclobenzen; ete như dietyl ete, diisopropyl ete, xyclopentylmetyl ete, t-butyl metyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetoxietan, và dietylen glycol dimetyl ete; keton như axeton, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, và xyclohexanon; este như metyl axetat, etyl axetat, propyl axetat, butyl axetat, và dietyl cacbonat; nitril như axetonitril, propionitril, butyronitril, và isobutyronitril; axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit trifloaxetic, và axit pentafloropropionic; rượu như metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metyl-1-propanol, và 2-metyl-2-propanol; amit như formamit, N,N-dimetylformamit, N,N-

dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, N,N'-dimethylpropylenure, và hexamethylphosphortriamid; sulfoxit như dimethyl sulfoxit và sulfolan; nước; và hỗn hợp của chúng.

Axit để sử dụng trong phản ứng của mỗi bước trong phương pháp A được đề cập dưới đây là không bị giới hạn cụ thể miễn sao axit này không ức chế phản ứng. Axit này được chọn từ nhóm axit sau: axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit phosphoric, axit sulfuric, và axit nitric; axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit trifloaxetic, và axit pentafloropropionic; và axit sulfonic hữu cơ như axit metansulfonic, axit triflometansulfonic, axit p-toluensulfonic, và axit camphorsulfonic.

Bazơ để sử dụng trong phản ứng của mỗi bước trong phương pháp A được đề cập dưới đây là không bị giới hạn cụ thể miễn sao bazơ này không ức chế phản ứng. Bazơ này được chọn từ nhóm bazơ sau: cacbonat kim loại kiềm như lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, và xesi cacbonat; bicacbonat kim loại kiềm như lithi bicacbonat, natri bicacbonat, và kali bicacbonat; hydroxit kim loại kiềm như lithi hydroxit, natri hydroxit, và kali hydroxit; hydroxit kim loại kiềm thổ như canxi hydroxit và bari hydroxit; phosphat kim loại kiềm như natri phosphat và kali phosphat; hydrua kim loại kiềm như lithi hydrit, natri hydrit, và kali hydrit; amit kim loại kiềm như lithi amit, natri amit, và kali amit; alkoxit kim loại như lithi metoxit, natri metoxit, natri etoxit, natri tert-butoxit, và kali tert-butoxit; lithi amit như lithi diisopropylamid (LDA), lithi xyclohexylisopropylamid, và lithi tetramethylpiperazit; silylamit kim loại kiềm như lithi bistrimetylsilylamit, natri bistrimetylsilylamit, và kali bistrimetylsilylamit; alkylolithi như metyllithi, n-butyllithi, sec-butyllithi, và tert-butyllithi; alkyl magie halogenua như metyl magie clorua, metyl magie bromua, metyl magie iodua, etyl magie clorua, etyl magie bromua, isopropyl magie clorua, isopropyl magie bromua, và isobutyl magie clorua; và amin hữu cơ như trietylamin, tributylamin, diisopropyletylamin, dietylamin, diisopropylamin, N-methylpiperidin, N-methylmorpholin, N-etylmorpholin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, N,N-dimetylanilin, N,N-dietylanilin, 1,5-diazabixyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-diazabixyclo[2,2,2]octan (DABCO), và 1,8-diazabixyclo[5,4,0]-7-undecen (DBU).

Trong phản ứng của mỗi bước trong phương pháp A được đề cập dưới đây, nhiệt độ phản ứng khác nhau phụ thuộc vào dung môi, nguyên liệu đầu, chất phản ứng, v.v., và thời gian phản ứng khác nhau phụ thuộc vào dung môi, nguyên liệu đầu, chất phản ứng, v.v..

Sau khi hoàn thành phản ứng của mỗi bước trong phương pháp A được đề cập dưới đây, hợp chất quan tâm của mỗi bước được phân lập từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp thông thường. Hợp chất quan tâm thu được, ví dụ, bằng: (i) nếu cần, lọc bỏ chất không tan như chất xúc tác; (ii) bổ sung nước và dung môi không tan trong nước (ví dụ, metylen clorua, clorofom, dietyl ete, etyl axetat, hoặc toluen) vào hỗn hợp phản ứng để tách hợp chất quan tâm; (iii) rửa lớp hữu cơ bằng nước, sau đó làm khô sử dụng chất hút ẩm như natri sulfat khan hoặc magie sulfat khan; và (iv) chưng cất loại dung môi. Hợp chất quan tâm thu được có thể được tinh chế thêm, nếu cần, bằng phương pháp thông thường, ví dụ, tái kết tinh, tái kết tủa, hoặc sắc ký cột silicagel. Theo cách khác, hợp chất quan tâm của mỗi bước có thể được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Trong phản ứng của mỗi bước trong phương pháp A được đề cập dưới đây, các chất đồng phân quang học có thể được tách bằng cách phân giải sử dụng cột không đối xứng.

Dưới đây, phản ứng của mỗi bước trong phương pháp A sẽ được mô tả.
(Bước A-1)

Bước A-1 là bước ngưng tụ hợp chất (1) với hợp chất (2) để tạo ra hợp chất (3). Hợp chất (2) là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc dễ dàng thu được từ hợp chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Phương pháp ngưng tụ axit carboxylic với amin khác nhau phụ thuộc vào loại axit carboxylic và thường được tiến hành bằng phương pháp đã biết rõ trong các kỹ thuật hóa học tổng hợp hữu cơ, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: Comprehensive Organic Transformations (Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., pp. 1929-1930, 1941-1949, và 1953-1954). Phương pháp được ưu tiên bao gồm chuyển hóa axit carboxylic thành halogenua axit tương ứng, mà sau đó được ngưng tụ với amin tương ứng. Do đó, Bước A-1 bao gồm:

(Bước A-1a): bước phản ứng hợp chất (1) với chất phản ứng halogen hóa; và

(Bước A-1b): bước phản ứng hợp chất thu được trong Bước A-1a với hợp chất (2) với sự có mặt của bazơ.

(Bước A-1a)

Các ví dụ về chất halogen hóa được sử dụng có thể bao gồm: thionyl clorua, phospho triclорua, phospho oxycloclorua, phospho pentaclorua, phospho tribromua, phospho pentabromua, oxalyl clorua, cacbon tetracloclorua-triphenylphosphin, hexacloetan-triphenylphosphin, N-closucxinimit-triphenylphosphin, cacbon tetrabromua- triphenylphosphin, và N-bromosucxinimit- triphenylphosphin; và dạng kết hợp của các chất halogen hóa với các chất bổ sung như N,N-dimetylformamit. Chất halogen hóa tốt hơn là dạng kết hợp của thionyl clorua với chất bổ sung hoặc dạng kết hợp của oxalyl clorua với chất bổ sung, tốt hơn nữa là dạng kết hợp của oxalyl clorua với N,N-dimetylformamit.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon được halogen hóa, ete, và este. Dung môi tốt hơn là hydrocarbon được halogen hóa hoặc ete, tốt hơn nữa là metylen clorua hoặc tetrahydrofuran.

Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là 0°C đến 100°C , tốt hơn nữa là nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng tốt hơn là 15 phút đến 6 giờ.

(Bước A-1b)

Các ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm cacbonat kim loại kiềm, bicarbonat kim loại kiềm, hydrua kim loại kiềm, lithi amit, silylamit kim loại kiềm, alkylolithi, và amin hữu cơ. Bazơ này tốt hơn là amin hữu cơ, tốt hơn nữa là trietylamin hoặc diisopropyletylamin.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon được halogen hóa, ete, este, và amit. Dung môi tốt hơn là ete hoặc amit, tốt hơn nữa là tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit.

Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là -78°C đến 100°C , tốt hơn nữa là -20°C đến nhiệt độ trong phòng.

Thời gian phản ứng tốt hơn là 15 phút đến 24 giờ.

(Bước A-2)

Bước A-2 là bước vòng hóa nội phân tử hợp chất (3) thu được trong Bước A-1b với sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất (4). Hợp chất (4) quan tâm của bước này cũng có thể được chuyển hóa, nếu cần, thành hợp chất khác (4) quan tâm thông qua bước khử bảo vệ. Theo cách khác, hợp chất (4) quan tâm của bước này cũng có thể được chuyển hóa, nếu cần, thành hợp chất khác (4) quan tâm thông qua phản ứng biến đổi trên nguyên tử nitơ của nhóm amit.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm cacbonat kim loại kiềm, bicarbonat kim loại kiềm, hydrua kim loại kiềm, hydroxit kim loại kiềm, hydroxit kim loại kiềm thổ, alkoxit kim loại kiềm, lithi amit, silylamit kim loại kiềm, và amin hữu cơ. Bazơ tốt hơn là hydrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, silylamit kim loại kiềm, hoặc amin hữu cơ, tốt hơn nữa là natri bistrimetylsilylamit, natri hydrit, kali cacbonat, hoặc xesi cacbonat.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon được halogen hóa, rượu, ete, este, nitril, keton, và amit. Dung môi tốt hơn là ete, nitril, hoặc amit, tốt hơn nữa là tetrahydrofuran, axetonitril, hoặc N,N-dimetylformamit.

Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là -78°C đến 100°C .

Thời gian phản ứng tốt hơn là 15 phút đến 24 giờ.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất (4) quan tâm thu được trong bước này thành hợp chất khác (4) quan tâm bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ khác nhau phụ thuộc vào loại nhóm bảo vệ và thường có thể được tiến hành theo phương pháp thông thường như phương pháp đã biết rõ trong các kỹ thuật hóa học tổng hợp hữu cơ, ví dụ, phương pháp được mô tả trong: T. W. Green, P. G. M. Wuts, *the protective groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất (4) quan tâm thu được trong bước này thành hợp chất khác (4) quan tâm thông qua bước biến đổi trên nguyên tử nitơ của nhóm amit là không bị giới hạn cụ thể miễn sao phản ứng không ảnh hưởng đến các phần khác nhau của hợp chất. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu: *Comprehensive Organic Transformations* (Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., pp. 1978-1982).

(Bước A-3)

Bước A-3 là bước phản ứng hợp chất (4) thu được trong Bước A-2 với hợp chất (5) với sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất (I). Hợp chất (5) là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc dễ dàng thu được từ hợp chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất (I) quan tâm của bước này cũng có thể được chuyển hóa, nếu cần, thành hợp chất khác (I) quan tâm thông qua bước khử bảo vệ. Phản ứng chuyển hóa hợp chất thu được (I) quan tâm thành hợp chất khác (I) quan tâm bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ là không bị giới hạn cụ thể miễn sao phản ứng không ảnh hưởng đến các phần khác nhau của hợp chất. Phản ứng này có thể được tiến hành theo phương pháp thông thường, ví dụ, phương pháp được mô tả trong: T. W. Green, P. G. M. Wuts, *the protective groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

Dưới đây, bước này được đề cập dưới dạng Bước A-3-1 khi L^1 là nhóm nitro, làm Bước A-3-2 khi L^1 là nhóm amino, và làm Bước A-3-3 khi L^1 là nhóm halogeno.

(Bước A-3-1)

Khi L^1 là nhóm nitro, Bước A-3-1 bao gồm:

(Bước A-3-1a): bước khử hóa chọn lọc nhóm nitro của hợp chất thu được trong Bước A-2 thành nhóm amino; và

(Bước A-3-1b): bước phản ứng hợp chất thu được trong Bước A-3-1a với hợp chất (5) với sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất (I).

(Bước A-3-1a)

Phương pháp khử hóa chọn lọc nhóm nitro là không bị giới hạn cụ thể miễn sao phương pháp này không ảnh hưởng đến các phần khác nhau của hợp chất.

Phương pháp này thường được tiến hành bằng phương pháp đã biết trong các kỹ thuật tổng hợp hóa hữu cơ, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu:

Comprehensive Organic Transformations (Second Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc., pp. 821-828). Phương pháp này tốt hơn là phương pháp khử bằng xúc tác hoặc phương pháp sử dụng dạng kết hợp của chất khử hóa và chất bổ sung.

Các ví dụ về chất xúc tác kim loại để sử dụng trong phương pháp khử bằng xúc tác có thể bao gồm: chất xúc tác paladi như paladi trên cacbon, muối paladi,

paladi hydroxit trên cacbon, và paladi trên bari sulfat; chất xúc tác platin như platin oxit và platin black, platin trên cacbon; chất xúc tác rodi như rodi trên nhôm oxit và clotris(triphenylphosphin)rodi (I); và chất xúc tác niken như Raney niken. Chất xúc tác kim loại tốt hơn là chất xúc tác paladi, tốt hơn nữa là 10% paladi trên cacbon.

Áp suất hydro trong phương pháp khử bằng xúc tác tốt hơn là 1 đến 10 atm, tốt hơn nữa là 1 atm.

Dung môi để sử dụng trong phương pháp khử bằng xúc tác là không bị giới hạn cụ thể miễn sao dung môi là trơ với phản ứng này. Các ví dụ về nó có thể bao gồm hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon được halogen hóa, rượu, ete, este, nitril, keton, amit, và hỗn hợp của chúng. Dung môi tốt hơn là rượu, ete, amit, hoặc hỗn hợp của chúng, tốt hơn nữa là metanol hoặc hỗn hợp của tetrahydrofuran và etanol.

Nhiệt độ phản ứng trong phương pháp khử bằng xúc tác tốt hơn là nhiệt độ trong phòng đến 60°C.

Thời gian phản ứng trong phương pháp khử bằng xúc tác tốt hơn là 1 giờ đến 24 giờ.

Dạng kết hợp của các chất phản ứng để sử dụng trong phản ứng sử dụng dạng kết hợp của chất khử hóa và chất bổ sung tốt hơn là dạng kết hợp của natri borohydrua và niken(II) clorua hexahydrat, dạng kết hợp của bột kẽm và axit axetic, dạng kết hợp của bột sắt và axit axetic, hoặc dạng kết hợp của thiếc (II) clorua và axit clohydric, tốt hơn nữa là dạng kết hợp của natri borohydrua và niken(II) clorua hexahydrat.

Dung môi để sử dụng trong phản ứng sử dụng dạng kết hợp của chất khử hóa và chất bổ sung tốt hơn là hỗn hợp bao gồm rượu và ete, tốt hơn nữa là hỗn hợp bao gồm tetrahydrofuran và metanol.

Nhiệt độ phản ứng trong phản ứng sử dụng dạng kết hợp của chất khử hóa và chất bổ sung tốt hơn là 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Thời gian phản ứng trong phản ứng sử dụng dạng kết hợp của chất khử hóa và chất bổ sung tốt hơn là 5 phút đến 2 giờ.

(Bước A-3-1b)

Các ví dụ về bazơ được sử dụng có thể bao gồm cacbonat kim loại kiềm, bicacbonat kim loại kiềm, hydrua kim loại kiềm, hydroxit kim loại kiềm, alkoxit kim loại kiềm, lithi amit, silylamit kim loại kiềm, và amin hữu cơ. Bazơ tốt hơn là amin hữu cơ, tốt hơn nữa là pyridin.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon được halogen hóa, ete, este, nitril, keton, và amit. Theo cách khác, dung môi có thể không được sử dụng. Tốt hơn nếu, dung môi không được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là 0°C đến 100°C , tốt hơn nữa là nhiệt độ trong phòng đến 80°C .

Thời gian phản ứng tốt hơn là 15 phút đến 24 giờ, tốt hơn nữa là 30 phút đến 3 giờ.

Phản ứng để chuyển hóa hợp chất thu được (I) quan tâm thu được trong bước này thành hợp chất khác (I) quan tâm bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ là không bị giới hạn cụ thể miễn sao phản ứng không ảnh hưởng đến các phần khác nhau của hợp chất. Phản ứng này có thể được tiến hành theo phương pháp thông thường, ví dụ, phương pháp được mô tả trong: T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

(Bước A-3-2)

Khi L^1 là nhóm amino, hợp chất (I) có thể được tạo ra theo Bước A-3-1b.

(Bước A-3-3)

Khi L^1 là nhóm halogeno, Bước A-3-3 bao gồm:

(Bước A-3-3a): các bước chuyển hóa nhóm bromo của hợp chất được tạo ra trong Bước A-2 thành nhóm N-Boc amit sử dụng chất xúc tác kim loại với sự có mặt của bazơ;

(Bước A-3-3b): các bước khử bảo vệ nhóm N-Boc của hợp chất thu được trong Bước A-3-3a để tạo ra nhóm amino; và

(Bước A-3-3c): bước phản ứng hợp chất thu được trong Bước A-3-3b với hợp chất (5) với sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất (I).

(Bước A-3-3a)

Phương pháp để chuyển hóa nhóm bromo trên vòng thơm thành nhóm N-Boc amit là không bị giới hạn cụ thể miễn sao phương pháp này không ảnh hưởng đến các phần khác nhau của hợp chất. Phương pháp này có thể được tiến hành theo phương pháp đã biết trong các kỹ thuật tổng hợp hóa hữu cơ, ví dụ, phương pháp được mô tả trong: A. P. Dishington, P. D. Johnson, J. G. Kettle, *Tetrahedron Letters*, 45, 3733 (2004) hoặc S. Bhagwanth, A. G. Waterson, G. M. Adjabeng, K. R. Hornberger, *Journal of Organic Chemistry*, 74, 4634 (2009).

Chất xúc tác kim loại được sử dụng tốt hơn là dạng kết hợp của phức chất tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) clorofom và 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanten (Xantphos(TM)) hoặc dạng kết hợp của phức chất tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) clorofom và di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin (tBuXPhos(TM)).

Bazơ được sử dụng tốt hơn là cacbonat kim loại kiềm, phosphat kim loại kiềm, hoặc alkoxit kim loại kiềm, tốt hơn nữa là kali cacbonat, xesi cacbonat, kali phosphat, hoặc natri tert-butoxit.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon được halogen hóa, rượu, ete, este, nitril, keton, amit, và hỗn hợp của chúng. Dung môi tốt hơn là hydrocacbon thơm, ete, nitril, hoặc amit, tốt hơn nữa là toluen, 1,4-dioxan, axetonitril, hoặc N,N-dimetylformamit.

Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là nhiệt độ trong phòng đến 100°C.

Thời gian phản ứng tốt hơn là 1 giờ đến 48 giờ.

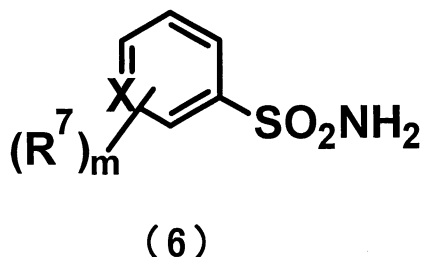
(Bước A-3-3b)

Phương pháp để khử bảo vệ nhóm N-Boc là không bị giới hạn cụ thể miễn sao phương pháp này không ảnh hưởng đến các phần khác nhau của hợp chất. Phương pháp này có thể được tiến hành theo phương pháp thông thường, ví dụ, phương pháp được mô tả trong: T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc., pp. 725-735.

(Bước A-3-3c)

Hợp chất (I) có thể được tạo ra theo Bước A-3-1b.

Khi L^1 là nhóm bromo, hợp chất (I) cũng có thể được tạo ra thông qua phản ứng của hợp chất (4) với hợp chất (6) sau:



sử dụng chất xúc tác kim loại với sự có mặt của bazơ.

Phương pháp để chuyển hóa nhóm bromo trên vòng thơm thành nhóm benzensulfonamid là không bị giới hạn cụ thể miễn sao phương pháp này không ảnh hưởng đến các phần khác nhau của hợp chất. Phương pháp này có thể được tiến hành theo phương pháp đã biết rõ trong các kỹ thuật hóa học tổng hợp hữu cơ, ví dụ, phương pháp được mô tả trong: X. Wang, A. Guram, M. Ronk, J. E. Milne, J. S. Tedrow, M. M. Faul, Tetrahedron Letters, 53, 7 (2012), W. Deng, L. Liu, C. Zhang, M. Liu, ; Q.-X. Guo, Tetrahedron Letters, 46, 7295 (2005), hoặc D. K. Luci, J. B. Jameson, A. Yasgar, G. Diaz, N. Joshi, A. Kantz, K. Markham, S. Perry, N. Kuhn, J. Yeung, E. H. Kerns, L. Schultz, M. Holinstat, J. Nadler, D. A. Taylor-Fishwick, A. Jadhav, A. Simeonov, T. R. Holman, D. J. Maloney, Journal of Medicinal Chemistry, 57, 495 (2014).

Chất xúc tác kim loại được sử dụng tốt hơn là dạng kết hợp của đồng (I) iodua và N-metyl-2-(metylamin) etylamin. Bazơ được sử dụng tốt hơn là cacbonat kim loại kiềm, phosphat kim loại kiềm, hoặc alkoxit kim loại kiềm, tốt hơn nữa là kali cacbonat hoặc xesi cacbonat.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng có thể bao gồm hydrocacbon béo, hydrocacbon thơm, hydrocacbon được halogen hóa, rượu, ete, este, nitril, keton, amit, và hỗn hợp của chúng. Dung môi tốt hơn là hydrocacbon thơm, ete, nitril, hoặc amit, tốt hơn nữa là xylene, 1,4-dioxan, axetonitril, hoặc N,N-dimetylformamid.

Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là nhiệt độ trong phòng đến 100°C .

Thời gian phản ứng tốt hơn là 1 giờ đến 48 giờ.

Khi hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế hoặc muối được dùng của

nó được sử dụng làm dược phẩm, hợp chất hoặc muối có thể được sử dụng riêng rẽ (tức là, ở dạng nguyên chất) hoặc có thể được sử dụng qua đường miệng ở dạng chế phẩm được dụng thích hợp như viên nén, viên nang, hạt, bột, hoặc xirô hoặc chế phẩm được dụng thích hợp ngoài đường tiêu hóa như chế phẩm để tiêm, thuốc đặt, hoặc miếng dán (tốt hơn là qua đường miệng).

Các chế phẩm này được bào chế bằng các phương pháp đã biết sử dụng các chất bổ sung như tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất làm ổn định, chất làm dịu, chất pha loãng, dung môi cho các chế phẩm tiêm, các chất nền dầu, và các chất nền tan trong nước.

Các ví dụ về tá dược có thể bao gồm tá dược hữu cơ và tá dược vô cơ. Các ví dụ về tá dược hữu cơ có thể bao gồm: các dẫn xuất đường như lactoza, sacaroza, glucoza, manitol, và sorbitol; các dẫn xuất tinh bột như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, α -tinh bột, dextrin, và tinh bột carboxymetyl; dẫn xuất xenluloza như xenluloza tinh thể, hydroxypropylxenluloza thế thấp, hydroxypropylmethylxenluloza, carboxymethylxenluloza, carboxymethylxenluloza canxi, và carboxymethylxenluloza natri liên kết ngang nội phân tử; gồm Ả-rập; dextran; và pululan. Các ví dụ về tá dược vô cơ có thể bao gồm: các dẫn xuất axit silicic và silicat khan nhẹ như nhôm silicatt và canxi silicat tổng hợp; phosphat như canxi phosphat; và sulfat như canxi sulfat.

Các ví dụ về chất kết dính có thể bao gồm: tá dược được liệt kê dưới đây; gelatin; polyvinylpyrrolidon; và polyetylen glycol.

Các ví dụ về chất gây rã có thể bao gồm: tá dược được liệt kê dưới đây; tinh bột được biến đổi hóa học hoặc dẫn xuất xenluloza như croscarmeloza natri và tinh bột carboxymetyl natri; và polyvinylpyrrolidon liên kết ngang.

Các ví dụ về chất làm trơn có thể bao gồm: talc; axit stearic; các muối kim loại của axit stearic như canxi stearat và magie stearat; silic oxit keo; sáp như sáp ong và spermaxeti; axit boric; glycol;

D.L-leuxin; axit carboxylic như axit fumaric và axit adipic; muối natri của axit carboxylic như natri benzoat; các sulfat như natri sulfat; lauryl sulfat như natri lauryl sulfat và magie lauryl sulfat; axit silixic như anhydrit silixic và axit silixic hydrat; và các dẫn xuất tinh bột được liệt kê làm tá dược.

Các ví dụ về chất nhũ hóa có thể bao gồm: đất sét keo như bentonit và veegum; chất hoạt động bề mặt anion như natri lauryl sulfat và canxi stearat; chất hoạt động bề mặt cation như benzalkoni clorua; và chất hoạt động bề mặt không ion như polyoxyetylen alkyl ete, polyoxyetylen sorbitan este của axit béo, và sucoza este của axit béo.

Các ví dụ về chất làm ổn định có thể bao gồm: este của axit p-hydroxybenzoic như metylparaben và propylparaben; rượu như clobutanol, rượu benzylic, và rượu phenyletylic; benzalkoni clorua; phenol như phenol và cresol; thimerosal; dehydroaxit axetic; và axit sorbic.

Các ví dụ về chất làm dịu có thể bao gồm chất làm ngọt, chất tạo vị chua axit, và chất tạo hương là thường được sử dụng.

Các ví dụ về chất pha loãng có thể bao gồm nước, etanol, propylen glycol, rượu isostearylic được etoxyl hóa, và polyoxyetylen sorbitan este của axit béo.

Các ví dụ về dung môi để tiêm có thể bao gồm nước, etanol, và glycerin.

Các ví dụ về các chất nền dầu có thể bao gồm bơ ca cao, bơ laurin, dầu dừa, dầu hạt cọ, dầu hoa trà, parafin lỏng, mỡ trắng, lanolin tinh khiết, glycerin monostearat, polyoxyetylen dầu hải ly được hydro hóa, sorbitan este của axit béo, sucoza este của axit béo, rượu stearylic, và xetanol.

Các ví dụ về các chất nền tan trong nước có thể bao gồm glycerin, polyetylen glycol, etanol, và nước tinh khiết.

Liều dùng của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó dùng làm hoạt chất khác nhau phụ thuộc vào triệu chứng và độ tuổi của bệnh nhân, v.v.. Liều dùng đơn của nó là 0,001mg/kg (tốt hơn là 0,01mg/kg) làm giới hạn dưới và 10mg/kg (tốt hơn là 1mg/kg) làm giới hạn trên để sử dụng qua đường miệng và 0,001mg/kg (tốt hơn là 0,01mg/kg) làm giới hạn dưới và 10mg/kg (tốt hơn là 1mg/kg) làm giới hạn trên để dùng ngoài đường tiêu hóa và có thể được sử dụng một lần đến sáu lần trong ngày tùy thuộc vào các triệu chứng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất điều trị hoặc phòng ngừa bất kỳ khác nhau cho bệnh được đề cập trên đây mà hợp chất theo sáng chế có thể có hiệu quả. Trong việc sử dụng kết hợp này, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị có thể được sử dụng đồng thời, riêng rẽ nhưng liên tục, hoặc trong

khoảng thời gian mong muốn. Các chế phẩm được sử dụng đồng thời có thể được bào chế ở dạng được chất kết hợp hoặc được bào chế ở dạng các chế phẩm riêng rẽ.

Hợp chất pyridin hoặc muối được dụng của nó, mà là hợp chất theo sáng chế, có hiệu quả ức chế TNAP tuyệt vời và hữu ích dùng làm chất phòng ngừa hoặc điều trị bệnh u màng giả sợi chun (PXE), chứng vôi hóa động mạch toàn thân bẩm sinh (GACI), chứng loạn sản hành xương sọ (CMD), bệnh cốt hóa dây chằng vàng (OYL), chứng vôi hóa động mạch do sự thiếu hụt CD73 (ACDC), bệnh viêm khớp biến dạng, chứng viêm xương-khớp, chứng cứng khớp, chứng vôi hóa động mạch tự phát bẩm sinh (IIAC), bệnh viêm đốt sống cứng (AS), chứng ngấm vôi khối u (TC), dị sản xương tiến triển (POH), hội chứng Keutel, chứng vôi hóa mạch liên quan đến suy thận mạn tính (bao gồm chứng viêm thận-tiểu cầu, bệnh thận IgA, bệnh thận tăng huyết áp, và bệnh thận đái tháo đường) và tăng sản thứ phát tuyến cận giáp, chứng vôi hóa di căn, chứng canxi phòng vệ, viêm gân vôi hóa ở cơ dài ở cổ, cốt hóa loạn sản sợi tiến triển (FOP), chứng hẹp động mạch chủ do vôi hóa, chứng vôi hóa màng ngoài, chứng vôi hóa mạch do xơ vữa, bệnh động mạch ure-huyết vôi hóa (CUA), bệnh Kawasaki, chứng vôi hóa do béo phì và già hóa, chứng vôi hóa động mạch chày, di căn xương, chứng vôi hóa giả, bệnh Paget, hoặc chứng vôi hóa màng bụng. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có độc tính thấp và độ an toàn tuyệt vời và như vậy, là hữu ích dùng làm dược phẩm.

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết với việc viện dẫn đến các Ví dụ, v.v.. Tuy nhiên, phạm vi của sáng chế không được dự định chỉ giới hạn ở các ví dụ này. Các công thức cấu trúc hóa học được mô tả trong các Ví dụ thể hiện cấu trúc hóa học của các hợp chất tương ứng ở dạng tự do.

Quá trình rửa giải trong cột sắc ký trong các Ví dụ được tiến hành trong điều kiện đánh giá bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Khi đánh giá bằng TLC, silicagel 60F254 được sản xuất bởi Merck KGaA được sử dụng làm tấm TLC; dung môi được sử dụng làm dung môi rửa giải trong sắc ký cột được sử dụng làm dung môi tách; và bộ phát hiện UV hoặc phương pháp so màu sử dụng chất nhuộm màu (ví dụ, dung dịch tạo màu ninhydrin, dung dịch tạo màu chứa anisaldehyt, dung dịch tạo màu amoni phosphomolybdat, dung dịch tạo màu xeri amoni nitrat (CAM),

hoặc dung dịch permanganat kiềm) được sử dụng làm phương pháp phát hiện. Silicagel SK-85 (cỡ hạt 230-400) cũng được sản xuất bởi Merck KGaA, silicagel 60 N (40-50 μm) được sản xuất bởi Kanto Chemical Co., Inc., hoặc Chromatorex NH (cỡ hạt 200-350) được sản xuất bởi Fuji Silysia Chemical Ltd. được sử dụng làm silicagel cho các cột sắc ký. Ngoài sắc ký cột nói chung, thiết bị sắc ký cột tự động (Purif- α 2 hoặc Purif-espoir2) được sản xuất bởi Shoko Scientific Co., Ltd., thiết bị sắc ký cột tự động (W-Prep 2XY) được sản xuất bởi Yamazen Corp., thiết bị sắc ký cột tự động (Isolera One) được sản xuất bởi Biotage Japan Ltd., hoặc thiết bị sắc ký cột tự động (CombiFlash Rf) được sản xuất bởi Teledyne Isco, Inc. được sử dụng một cách thích hợp. Dung môi rửa giải được xác định dựa trên việc đánh giá bằng TLC.

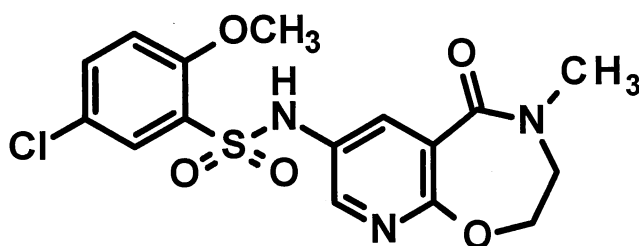
Trong các Ví dụ, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR) được chỉ rõ bằng cách giá trị độ chuyển dịch hóa học δ (ppm) được xác định với tetrametylsilan làm chất chuẩn.

Các kiểu phân tách được chỉ rõ bởi s để chỉ vạch đơn, d chỉ vạch đôi, t chỉ vạch ba, q chỉ vạch bốn, m chỉ vạch bội, và br chỉ dải rộng. Phổ khối (dưới đây, được đề cập dưới dạng MS) được tiến hành bằng phương pháp ion hóa điện tử (EI), ion hóa phun điện tử (ESI), ion hóa hóa học áp suất không khí (APCI), ion hóa hóa học phun điện tử áp suất không khí (ES/APCI), hoặc phương pháp bắn phá nguyên tử nhanh (FAB).

Trong mỗi bước của các Ví dụ, việc điều chỉnh dung dịch phản ứng và phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng trừ phi nhiệt độ này được mô tả cụ thể theo cách khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

(Ví dụ 1) 5-Clo-2-metoxi-N-(4-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit



(1a) 2-Clo-N-(2-hydroxyetyl)-N-metyl-5- nitropyridin-3-carboxamit

Đối với huyền phù chứa axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (500mg, 2,47mmol) trong metylen clorua (10mL), oxalyl clorua (0,28mL, 3,3mmol) và N,N-dimetylformamit (0,05mL, 0,64mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic clorua. Đối với dung dịch chứa 2-(metylamin)etanol (0,197mL, 2,47mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,84mL, 4,9mmol) trong tetrahydrofuran (5mL), dung dịch chứa sản phẩm thô axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic clorua trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung trong 10 phút trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua, và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 0/100), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (494,3mg, hiệu suất: 77%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,30-9,22 (1H, m), 8,58-8,46 (1H, m), 4,00-3,68 (4H, m), 3,24-2,99 (3H, m). (1b) 4-Metyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Đối với huyền phù chứa 2-clo-N-(2-hydroxyetyl)-N- metyl-5-nitropyridin-3-carboxamit (259,2mg, 1,00mmol) thu được trong Ví dụ (1a) trong tetrahydrofuran (50mL), natri hydrua (nồng độ 63%, 68,8mg, 1,81mmol) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát trong bể nước đá. Dung dịch nước 1N natri hydroxit (10mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung etyl axetat, và lớp hữu cơ được tách và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (173,3mg, hiệu suất: 78%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,35 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,23 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,76-4,70 (2H, m), 3,83-3,73 (2H, m), 3,27 (3H, s).

(1c) 7-Amino-4-metyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Đối với hỗn hợp bao gồm 4-metyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (173,3mg, 0,78mmol) thu được trong Ví dụ (1b) trong tetrahydrofuran (5L) và metanol (5mL), niken(II) clorua hexahydrat (386mg, 1,62mmol) được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp được làm mát trong bể nước đá. Natri borohydrua (122mg, 3,22mmol) được bổ sung vào đó trong 10 phút, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung axeton và dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat, tiếp theo Celite 545(R) (xấp xỉ 0,6g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (Chromatorex ODS cỡ hạt 100-200, 50mL, nước/metanol = 100/0 - 70/30), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (96,4mg, hiệu suất: 64%).

Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,77 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,44 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,61 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,19 (3H, s).

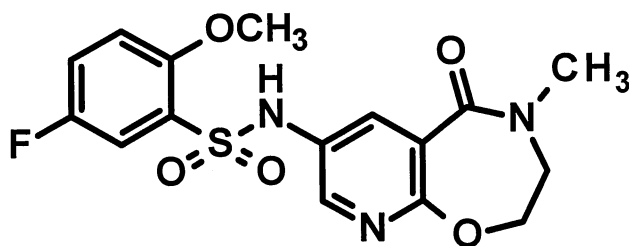
(1d) 5-Clo-2-metoxi-N-(4-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm 7-amino-4-metyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (40,0mg, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ (1c) và pyridin (1,0mL, 12,4mmol), 5-clo-2-metoxibenzenesulfonyl clorua (56,5mg, 0,23mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 80/20). Chất rắn thu được được tạo huyền phù bằng cách bổ sung diisopropyl ete (1mL), và sau đó,

chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (31,9mg, hiệu suất: 39%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,28 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,02-6,98 (2H, m), 4,53 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 4,08 (3H, s), 3,64 (2H, t, $J = 4,3$ Hz), 3,19 (3H, s). Phổ MS (ES/APCI $^+$): 398(M+H), 400(M+2+H).

(Ví dụ 2) 5-Flo-2-metoxi-N-(4-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit

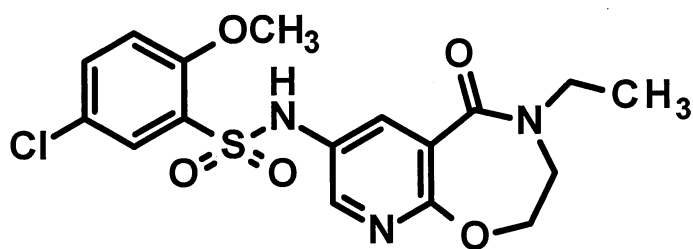


Đối với hỗn hợp bao gồm 7-amino-4-metyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (96,4mg, 0,50mmol) thu được trong Ví dụ (1c) và pyridin (2,0mL, 24,9mmol), 5-flo-2-metoxibenzensulfonyl clorua (124,4mg, 0,56mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80 $^{\circ}$ C trong 70 phút trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 85/15). Chất rắn thu được được tạo huyền phù bằng cách bổ sung diisopropyl ete (1mL), và sau đó, chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (145,4mg, hiệu suất: 76%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,27 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 7,3, 3,0$ Hz), 7,25-7,20 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,02 (1H, dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz), 4,52 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 4,06 (3H, s), 3,63 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,19 (3H, s).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 382 (M+H).

(Ví dụ 3) 5-Clo-N-(4-etyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-2-metoxibenzensulfonamit



(3a) 4-Ethyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (288mg, hiệu suất cho hai bước: 49%) thu được bằng phương pháp nêu trong các Ví dụ (1a) và (1b) sử dụng axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (502mg, 2,47mmol) và 2-(ethylamino)etanol (223mg, 2,50mmol) làm nguyên liệu đầu.

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,34 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,22 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,71-4,69 (2H, m), 3,76-3,74 (2H, m), 3,69 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,26 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

(3b) 7-Amino-4-ethyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hỗn hợp bao gồm 4-ethyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (288mg, 1,22mmol) thu được trong Ví dụ (3a) và 10% paladi cacbon (hàm lượng nước: 54,6%, 31mg) trong metanol (15mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ ở áp suất thường trong điều kiện môi trường khí hydro. Hydro trong bình phản ứng được thay thế bằng nitơ, và sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng lọc Celite 545(R). Dung môi trong dịch lọc được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (247mg, hiệu suất: 98%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,88 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,47 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,68-3,63 (4H, m), 3,55 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 1,25 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

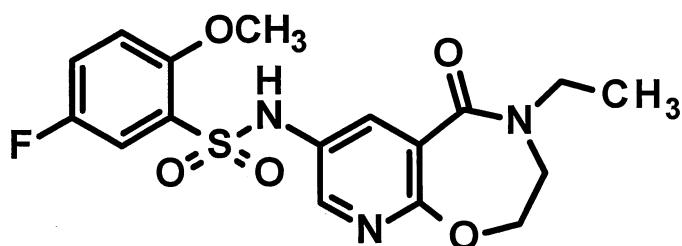
(3c) 5-Clo-N-(4-ethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-2-metoxybenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (222mg, hiệu suất: 90%) thu được bằng phương pháp điều chế nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng 7-amino-4-ethyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (124mg, 0,60mmol) thu được trong Ví dụ (3b) và 5-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (159mg, 0,66mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,26 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J=8,8, 2,7$ Hz), 7,05-6,98 (2H, m), 4,52 (2H, t, $J=4,3$ Hz), 4,08 (3H, s), 3,65-3,59 (4H, m), 1,22 (3H, t, $J=7,0$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

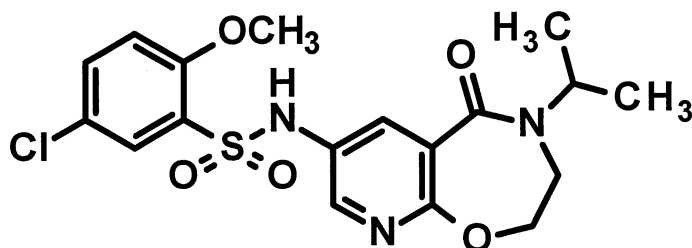
(Ví dụ 4) N-(4-Etyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-5-flo-2- metoxybenzensulfonamit



Hợp chất nêu ở đề mục này (206mg, hiệu suất: 88%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (1d) sử dụng 7-amino-4-etyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (123mg, 0,59mmol) thu được trong Ví dụ (3b) và 5-flo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (150mg, 0,67mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,26 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 8,08 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J=7,6, 3,3$ Hz), 7,25-7,21 (1H, m), 7,10-7,07 (1H, m), 7,02 (1H, dd, $J=9,1, 3,6$ Hz), 4,51 (2H, t, $J=4,6$ Hz), 4,06 (3H, s), 3,65-3,58 (4H, m), 1,22 (3H, t, $J=7,3$ Hz). Phổ MS (ES/APCI $^+$): 396 (M+H).

(Ví dụ 5) 5-Clo-2-metoxy-N-[5-oxo-4-(propan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit



(5a) 5-Clo-2-metoxybenzensulfonamit

Đối với dung dịch chứa 5-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (3g, 12,4mmol) trong tetrahydrofuran (20mL), dung dịch nước 28% amoniac (20mL, 295mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung 1N axit clohydric, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,74g, hiệu suất: định lượng).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,91 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 7,56-7,46 (1H, m), 7,00 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 5,06 (2H, br s), 4,02 (3H, s).

(5b) 5-Bromo-2-clo-N-(2-hydroxyetyl)-N-(propan-2-yl)pyridin-3-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,20g, hiệu suất: 88%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (1a) sử dụng axit 5-bromo-2-clopyridin-3-carboxylic (1,00g, 4,22mmol) và 2-(propan-2-ylamino)etanol (481mg, 4,66mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,51-8,46 (1H, m), 7,82-7,73 (1H, m), 3,96-3,85 (2H, m), 3,72-3,54 (3H, m), 3,31-3,25 (1H, m), 1,38-1,09 (6H, m).

(5c) 7-Bromo-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Đối với dung dịch chứa 5-bromo-2-clo-N-(2-hydroxyetyl)-N-(propan-2-yl)pyridin-3-carboxamit (600mg, 1,87mmol) thu được trong Ví dụ (5b) trong N,N-dimetylformamit (20mL), natri hydrua (nồng độ 63%, 141mg, 3,70mmol) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ và 20 phút trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và được pha loãng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa natri clorua, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước 5% natri clorua ba lần và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký tự động (hexan/etyl axetat = 100/0 - 0/100), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (142mg, hiệu suất: 27%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,48-8,47 (1H, m), 8,43-8,42 (1H, m),

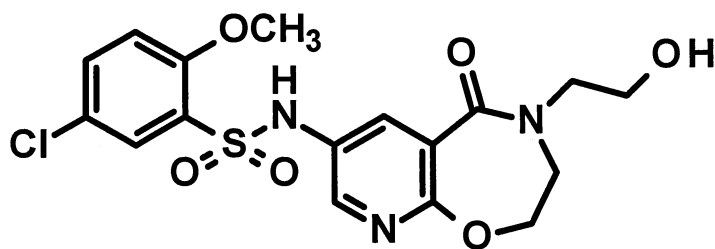
5,06-4,99 (1H, m), 4,52 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,52 (2H, t, J = 4,6 Hz), 1,21 (6H, d, J = 6,7 Hz).

(5d) 5-Clo-2-metoxi-N-[5-oxo-4-(propan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit

Hỗn hợp bao gồm 7-bromo-4-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (142mg, 0,50mmol) thu được trong Ví dụ (5c), 5-clo-2-metoxibenzenesulfonamit (114mg, 0,51mmol) thu được trong Ví dụ (5a), kali cacbonat (145mg, 1,05mmol), N,N'-dimetyletylen-1,2-diamin (0,27mL, 2,5mmol), và đồng(I) iodua (48,8mg, 0,26mmol) trong axetonitril (5mL) được gia nhiệt để hồi lưu trong 6 giờ và 30 phút trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được pha loãng bằng cách bổ sung 1N axit clohydric, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng lọc Celite 545(R), và dịch lọc được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 85/15). Chất rắn thu được được tạo huyền phù bằng cách bổ sung diisopropyl ete, và sau đó, chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (44,4mg, hiệu suất: 21%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,02-6,98 (2H, m), 5,02-4,95 (1H, m), 4,47 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,08 (3H, s), 3,48 (2H, t, J = 4,6 Hz), 1,19 (6H, d, J = 6,7 Hz). Phổ MS (ES/APCI $^+$): 426 (M+H), 428 (M+2+H).

(Ví dụ 6) 5-Clo-N-[4-(2-hydroxyetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxibenzenesulfonamit



(6a) 4-(2-Hydroxyethyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (318mg, hiệu suất cho hai bước: 51%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1a) và (1b) sử dụng axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (501mg, 2,47mmol) và 2,2-iminodietanol (257mg, 2,44mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,24 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,56 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,23-4,14 (1H, m), 4,06-3,96 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,73-3,59 (2H, m), 3,44-3,32 (1H, m), 3,06-3,00 (1H, m), 2,53-2,47 (1H, m).

(6b) 7-Amino-4-(2-hydroxyethyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (125mg, hiệu suất: 90%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (3c) sử dụng 4-(2-hydroxyethyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (158mg, 0,62mmol) thu được trong Ví dụ (6a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,90 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,52 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,92-3,88 (2H, m), 3,81-3,78 (2H, m), 3,68-3,65 (3H, m).

(6c) 5-Clo-N-[4-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit

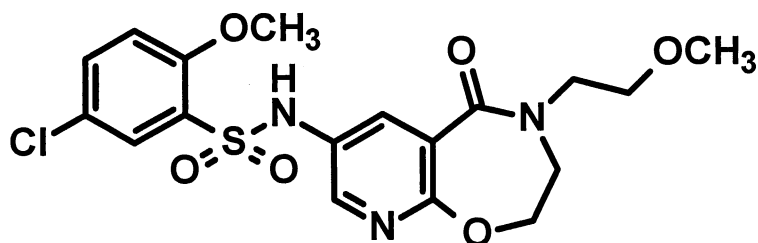
Hợp chất nêu ở đề mục này (199mg, hiệu suất: 83%) thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng 7-amino-4- (2-hydroxyethyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (125mg, 0,56mmol) thu được trong Ví dụ (6b) và 5-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (150mg, 0,62mmol).

Phổ ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 10,34 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 3,0$

Hz), 7,94 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,70-7,62 (2H, m), 7,26 (1H, dd, $J = 10,9, 2,4$ Hz), 4,82-4,79 (1H, m), 4,44 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,87 (3H, s), 3,63 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,59-3,51 (4H, m).

Phổ MS (ES/APCI⁺): 428 (M+H), 430 (M+2+H).

(Ví dụ 7) 5-Clo-2-metoxi-N-[4-(2-metoxietyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit



(7a) 4-(2-Metoxietyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Đối với dung dịch chứa 4-(2-hydroxyetyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (158mg, 0,62mmol) thu được trong Ví dụ (6a) trong tetrahydrofuran (4mL), metyl iodua (0,062mL, 1,0mmol) và natri hydrua (63%, 32mg, 0,84mmol) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Đối với hỗn hợp này, metyl iodua (0,1mL, 1,6mmol) và natri hydrua (63%, 80mg, 2,1mmol) được tiếp tục bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Metyl iodua (0,1mL, 1,6mmol) và natri hydrua (63%, 60mg, 1,6mmol) được tiếp tục bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ và 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa natri clorua, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 85/15), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (76,7mg, hiệu suất: 46%).

Phổ ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 9,30 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,23 (1H, d, $J =$

3,0 Hz), 4,72 (2H, t, J = 3,9 Hz), 3,87-3,84 (2H, m), 3,81 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,65 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,37 (3H, s).

(7b) 7-Amino-4-(2-metoxetyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (65,3mg, hiệu suất: 96%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (3c) sử dụng 4-(2-metoxetyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (76,7mg, 0,29mmol) thu được trong Ví dụ (7a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,88 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,49 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,78 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,67-3,61 (6H, m), 3,37 (3H, s).

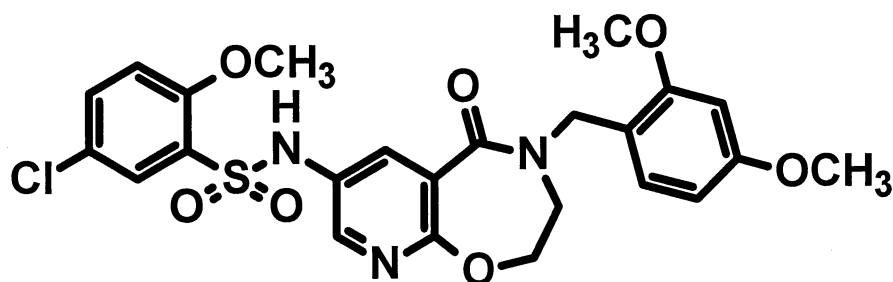
(7c) 5-Clo-2-metoxi-N-[4-(2-metoxetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (86,9mg, hiệu suất: 72%) thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng 7-amino-4-(2-metoxetyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (65,3mg, 0,28mmol) thu được trong Ví dụ (7b) và 5-clo-2-metoxibenzensulfonyl clorua (81,5mg, 0,34mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,15-7,11 (1H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,56-4,52 (2H, m), 4,06 (3H, s), 3,76-3,70 (4H, m), 3,61 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,35 (3H, s).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 442 (M+H), 444 (M+2+H).

(Ví dụ 8) 5-Clo-N-[4-(2,4-dimetoxibenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxibenzensulfonamit



(8a) 2-[(2,4-Dimethoxybenzyl)amino]etanol

Đối với hỗn hợp bao gồm 2,4-dimethoxybenzaldehyt (16,20g, 97,5mmol) và 2-aminoetanol (5,98g, 97,9mmol) trong metanol (120mL), natri sulfat khan (6,23g, 43,9mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Sau đó, bổ sung vào hỗn hợp này natri borohydrua (1,84g, 48,6mmol) trong 15 phút, và hỗn hợp được khuấy ở 22°C trong 30 phút. Đối với hỗn hợp phản ứng, axit axetic (2,8mL, 49mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và được cô đặc còn 1/2 lượng dung dịch dưới áp suất giảm. Hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung nước và dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat, sau đó chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn thu được, n-hexan (100mL) và etyl axetat (4mL) được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng n-hexan, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,44g, hiệu suất: 90%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,12 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 6,47-6,42 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,74 (2H, S), 3,65-3,63 (2H, m), 2,76-2,74 (2H, m).

(8b) 2-Clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-N-(2-hydroxyetyl)-5-nitropyridin-3-carboxamit

Đối với huyền phù chứa axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (4,91g, 24,2mmol) và oxalyl clorua (2,6mL, 30mmol) trong metylen clorua (120mL), N,N-dimetylformamit (0,10mL, 1,3mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic clorua. Đối với dung dịch chứa 2-[(2,4-dimethoxybenzyl)amino]etanol (5,11g, 24,2mmol) thu được trong Ví dụ (8a) và N,N-diisopropyletylamin (8,25mL, 48,5mmol) trong tetrahydrofuran (50mL), dung dịch chứa sản phẩm thô axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic clorua trong tetrahydrofuran (70mL) được bổ sung trong 20 phút trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên đây trong 90 phút. Đối với hỗn hợp phản ứng này, nước

(0,05mL) được bổ sung, và sau đó, hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa natri clorua, và magie sulfat khan và charcoal được bổ sung vào đó. Sau khi lọc qua miếng lọc Celite 545 (R), dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, diisopropyl ete (50mL) và etyl axetat (10mL) được bổ sung để làm kết tủa chất rắn. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng dung môi hỗn hợp diisopropyl ete/etyl axetat = 5/1, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,30g, hiệu suất: 87%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,24 (0,8H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,21 (0,2H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,57 (0,2H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,44 (0,8H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,38 (0,2H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,99 (0,8H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,54-6,48 (0,4H, m), 6,45-6,40 (1,6H, m), 5,13 (0,2H, d, $J = 14,9$ Hz), 4,53 (0,2H, d, $J = 14,9$ Hz), 4,38-3,54 (10,8H, m), 3,24-3,19 (0,4H, t, $J = 5,1$ Hz), 2,42 (0,4H, t, $J = 5,1$ Hz).

(8c) 4-(2,4-Dimetoxybenzyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Dung dịch chứa natri bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (khoảng 1,9 mol/L, 14,4mL, 27,4mmol) được pha loãng bằng tetrahydrofuran (450mL). Dung dịch chứa 2-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-(2-hydroxyetyl)-5- nitropyridin-3-carboxamit (7,22g, 18,2mmol) thu được trong Ví dụ (8b) trong tetrahydrofuran (450mL) được bổ sung vào đó trong 70 phút trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 10 phút và được tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Đối với hỗn hợp phản ứng này, dung dịch nước bão hòa amoni clorua (100mL) được bổ sung, và sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô còn xấp xỉ 1/5 lượng dung dịch dưới áp suất giảm.

Hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung nước, sau đó chiết bằng etyl axetat hai lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên magie sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột

silicagel (etyl axetat/n-hexan/metylen clorua = 1/1/1 - 3/2/2). Đối với chất rắn thu được, diisopropyl ete (20mL) và etyl axetat (10mL) được bổ sung, và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng dung môi hỗn hợp diisopropyl ete/etyl axetat = 2/1, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,18g, hiệu suất: 64%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,34 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,20 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,34-7,32 (1H, m), 6,50-6,48 (2H, m), 4,76 (2H, s), 4,53-4,51 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,78-3,76 (2H, m).

(8d) 7-Amino-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hỗn hợp bao gồm 4-(2,4-dimetoxybenzyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (4,18g, 11,6mmol) thu được trong Ví dụ (8c) và 10% paladi cacbon (hàm lượng nước: 54,6%, 1,36 g) trong tetrahydrofuran (110mL) và etanol (55mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ ở áp suất thường trong điều kiện môi trường khí hydro. Hydro trong bình phản ứng được thay thế bằng nitơ, và sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng lọc Celite 545(R). Dung môi trong dịch lọc được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,93g, hiệu suất: định lượng).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,86 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,31-7,28 (1H, m), 6,49-6,47 (2H, m), 4,75 (2H, s), 4,25 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,64 (2H, br s), 3,55 (2H, t, $J = 4,9$ Hz).

(8e) 5-Clo-N-[4-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxybenzensulfonamit

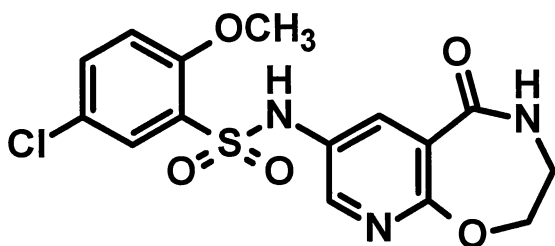
Đối với hỗn hợp bao gồm 7-amino-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (229mg, 0,70mmol) thu được trong Ví dụ (8d) và pyridin (3,0mL, 37,3mmol), 5-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (190mg, 0,79mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2,5 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 85/15), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (349mg,

hiệu suất: 94%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,24 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,30-7,22 (2H, m), 7,01 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,49-6,46 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,32 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 4,09 (3H, s), 3,81-3,80 (6H, m), 3,60 (2H, t, $J = 4,6$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 534 (M+H), 536 (M+2+H).

(Ví dụ 9) 5-Clo-2-metoxy-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit

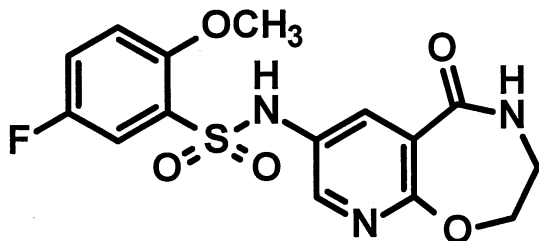


Đối với huyền phù chứa 5-clo-N-[4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-methoxybenzensulfonamit (335mg, 0,63mmol) thu được trong Ví dụ (8e) trong clorofom (5mL), anisol (0,136mL, 1,25mmol), axit trifloaxetic (2mL, 26mmol) và axit triflometansulfonic (0,165mL, 1,88mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, và hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung clorofom và dung dịch nước bão hòa natri bicarbonat và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng dung môi hỗn hợp etyl axetat/tetrahydrofuran = 2/1 ba lần. Toàn bộ lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, etyl axetat được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (154mg, hiệu suất: 64%).

Phổ ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 10,29 (1H, s), 8,53 (1H, br t, $J = 5,2$ Hz), 8,11-8,08 (2H, m), 7,69-7,64 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,37-4,35 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,38-3,34 (2H, m).

Phổ MS (ES/APCI⁺): 384 (M+H), 386 (M+2+H).

(Ví dụ 10) 5-Flo-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit



(10a) N-[4-(2,4-Dimetoxibenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-flo-2- metoxybenzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm 7-amino-4-(2,4-dimetoxibenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (200mg, 0,61mmol) thu được trong Ví dụ (8d) và pyridin (6mL, 74,6mmol), 5-flo-2-metoxibenzensulfonyl clorua (158mg, 0,70mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80⁰C trong 2 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 90/10), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (305mg, hiệu suất: 97%).

Phổ ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 8,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52-7,49 (1H, m), 7,26-7,20 (2H, m), 7,04-7,00 (1H, m), 6,95 (1H, br s), 6,48-6,46 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,31 (2H, br t, J = 4,3 Hz), 4,08 (3H, s), 3,81-3,80 (6H, m), 3,59 (2H, br t, J = 4,3 Hz).

(10b) 5-Flo-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit

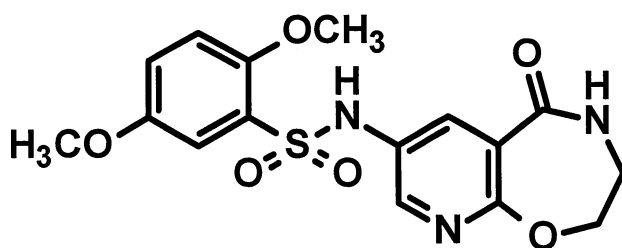
Đối với huyền phù chứa N-[4-(2,4-dimetoxibenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-flo-2-metoxibenzensulfonamit (305mg, 0,59mmol) thu được trong Ví dụ (10a) trong clorofom (5mL), anisol (0,128mL, 1,17mmol), axit trifloaxetic (2mL, 26mmol) và axit triflometansulfonic (0,155mL, 1,77mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều

kiện áp suất giảm, và hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung ethyl axetat và dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (192mg, hiệu suất: 89%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,28 (1H, s), 8,52 (1H, br t, $J = 4,9$ Hz), 8,11-8,08 (2H, m), 7,51-7,46 (2H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 4,36 (2H, t, $J = 4,3$ Hz), 3,86 (3H, s), 3,40-3,35 (2H, m).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 368 (M+H).

(Ví dụ 11) 2,5-Dimetoxy-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit



(11a) N-[4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2,5-dimethoxybenzenesulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm 7-amino-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (200mg, 0,61mmol) thu được trong Ví dụ (8d) và pyridin (5mL, 62mmol), 2,5-dimethoxybenzenesulfonyl clorua (158mg, 0,67mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80 $^{\circ}$ C trong 3 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (ethyl axetat/metanol = 100/0 - 85/15), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (290mg, hiệu suất: 90%).

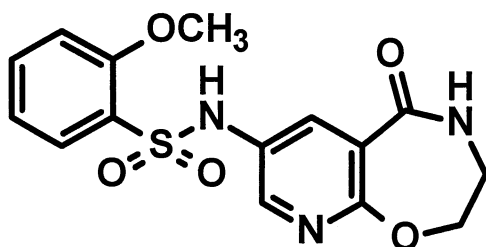
Phổ ^1H NMR (CDCl $_3$, 400MHz) δ : 8,24 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,09-8,08 (1H, m), 7,30-7,25 (2H, m), 7,07-6,98 (3H, m), 6,48-6,45 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,30 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 4,04 (3H, s), 3,81-3,79 (6H, m), 3,75 (3H, s), 3,58 (2H, t, $J = 4,6$ Hz).

(11b) 2,5-Dimetoxy-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit

Đối với dung dịch chứa N-[4-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2,5-dimetoxybenzensulfonamit (290mg, 0,55mmol) thu được trong Ví dụ (11a) trong clorofom (4mL), anisol (0,12mL, 1,1mmol), axit trifloaxetic (2mL, 26mmol) và axit triflometansulfonic (0,15mL, 1,7mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat, sau đó chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, diisopropyl ete được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng diisopropyl ete, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (144mg, hiệu suất: 77%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,16 (1H, s), 8,51 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 8,09 (2H, dd, $J = 10,3, 3,0$ Hz), 7,21-7,12 (3H, m), 4,35 (2H, t, $J = 4,3$ Hz), 3,81 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,39-3,34 (2H, m). Phổ MS (ES/APCI $^+$): 380 (M+H).

(Ví dụ 12) 2-Metoxy-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit



(12a) N-[4-(2,4-Dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxybenzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm 7-amino-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (150mg, 0,46mmol) thu được trong Ví dụ (8d) và pyridin (4mL, 50mmol), 2-metoxybenzensulfonyl clorua (104mg, 0,50mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80 $^{\circ}$ C trong 2,5 giờ trong bể

dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (ethyl axetat/metanol = 100/0 - 85/15), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (212mg, hiệu suất: 93%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,23 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,07-8,06 (1H, m), 7,79-7,77 (1H, m), 7,55-7,51 (1H, m), 7,30-7,24 (1H, m), 7,08-6,98 (2H, m), 6,92 (1H, s), 6,48-6,43 (2H, m), 4,69 (2H, s), 4,29 (2H, t, $J = 4,3$ Hz), 4,09 (3H, s), 3,81-3,78 (6H, m), 3,56 (2H, t, $J = 4,6$ Hz).

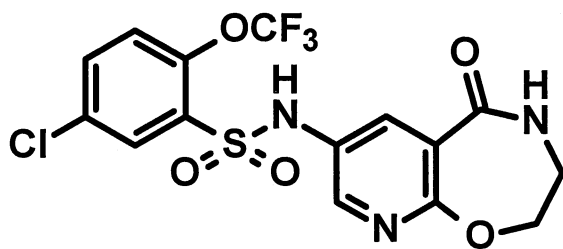
(12b) 2-Metoxy-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit

Đối với huyền phù chứa N-[4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-methoxybenzensulfonamit (212mg, 0,43mmol) thu được trong Ví dụ (12a) trong clorofom (4mL), anisol (0,1mL, 0,9mmol), axit trifloaxetic (2mL, 26mmol) và axit triflometansulfonic (0,11mL, 1,3mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat, sau đó chiết hai lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, diisopropyl ete được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng diisopropyl ete, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (55,2mg, hiệu suất: 37%).

Phổ ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 10,12 (1H, s), 8,52- 8,48 (1H, m), 8,10-8,06 (2H, m), 7,70 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,61-7,56 (1H, m), 7,20 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,03 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 4,34 (2H, t, $J = 4,3$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,37-3,31 (2H, m).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 350 (M+H).

(Ví dụ 13) 5-Clo-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit



(13a) 5-Clo-2-(triflometoxy)benzensulfonyl clorua

Đối với axit closulfonic (30,0mL, 451mmol), 4-clophenyl triflometyl ete (2,60mL, 18,1mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 46 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót cẩn thận vào đá (xấp xỉ 300mL), sau đó chiết bằng metylen clorua hai lần. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên magie sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/metylen clorua = 1/1), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (xấp xỉ lượng 83%, 4,67g, hiệu suất: 73%) ở dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân vị trí.

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,09 (0,83H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,02 (0,17H, br d, $J = 2,7$ Hz), 7,75 (0,83H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,71 (0,17H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,55-7,52 (0,17H, m), 7,50-7,47 (0,83H, m).

(13b) 5-Clo-N-[4-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-(triflometoxy)benzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm 7-amino-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (260mg, 0,79mmol) thu được trong Ví dụ (8d) và pyridin (8mL, 99mmol), 5-clo-2-(triflometoxy)benzensulfonyl clorua (xấp xỉ lượng 83%, 325mg, 0,92mmol) thu được trong Ví dụ (13a) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2,5 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 0/100), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (305mg, hiệu suất: 66%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,29 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,58-7,54 (1H, m), 7,38-7,27 (3H, m), 6,49-6,44

(2H, m), 4,73 (2H, s), 4,33 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,81 (6H, s), 3,63-3,60 (2H, m).

(13c) 5-Clo-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit

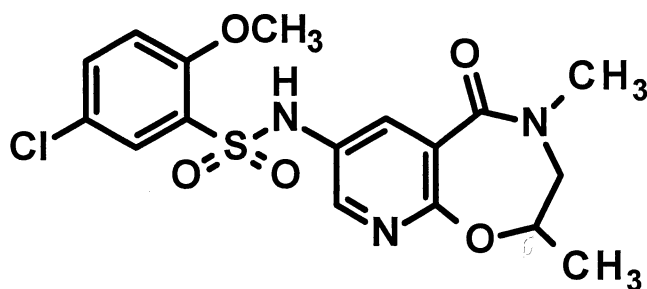
Đối với dung dịch chứa 5-clo-N-[4-(2,4- dimetoxymethyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-(triflometoxy)benzensulfonamit (305mg, 0,52mmol) thu được trong Ví dụ (13b) và anisol (0,113mL, 1,04mmol) trong clorofom (8mL), axit trifloaxetic (3mL, 39mmol) và axit triflometansulfonic (0,137mL, 1,56mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Đối với hỗn hợp phản ứng, nước được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat và được làm khan trên natri sulfat khan.

Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, diisopropyl ete được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng diisopropyl ete, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (171mg, hiệu suất: 75%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,78 (1H, s), 8,58-8,53 (1H, m), 8,13-8,06 (2H, m), 7,91-7,85 (2H, m), 7,65-7,60 (1H, m), 4,39 (2H, t, $J = 4,3$ Hz), 3,41-3,36 (2H, m).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 438 (M+H), 440 (M+2+H).

(Ví dụ 14) 5-Clo-N-(2,4-dimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-2- metoxybenzensulfonamit



(14a) 2,4-Dimetyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (280mg, hiệu suất cho hai bước: 44%) thu được bằng phương pháp nêu trong các Ví dụ (1a) và (1b) sử dụng axit 2-clo-5-

nitropyridin-3-carboxylic (550mg, 2,71mmol) và 1-(methylamino)propan-2-ol (240mg, 2,69mmol) làm nguyên liệu đầu.

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,23 (2H, s), 4,92-4,85 (1H, m), 3,69-3,56 (2H, m), 3,27 (3H, s), 1,24 (3H, d, $J = 12,8$ Hz).

(14b) 7-Amino-2,4-dimethyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (200mg, hiệu suất: 82%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (1c) sử dụng 2,4-dimethyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (280mg, 1,18mmol) thu được trong Ví dụ (14a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,87 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,77-4,70 (1H, m), 4,00-3,91 (1H, m), 3,65 (2H, br s), 3,49-3,44 (1H, m), 3,35-3,27 (1H, m), 3,23 (3H, s), 1,43 (5H, d, $J = 6,7$ Hz).

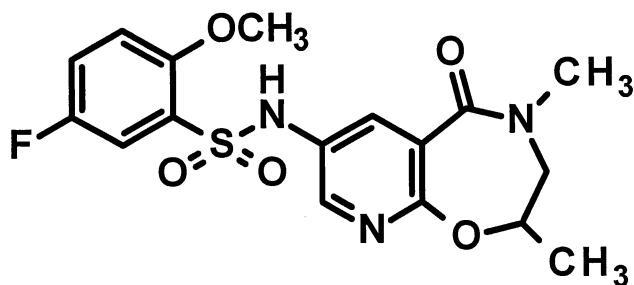
(14c) 5-Clo-N-(2,4-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-2- metoxybenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (90mg, hiệu suất: 46%) thu được bằng phương pháp điều chế nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng 7-amino-2,4-dimethyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)- on (99mg, 0,48mmol) thu được trong Ví dụ (14b) và 5-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (132,5mg, 0,55mmol).

Phổ ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 10,39 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,69-7,66 (2H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 4,73-4,67 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,55-3,49 (1H, m), 3,40-3,29 (2H, m), 3,07 (3H, s), 1,26 (4H, d, $J = 6,1$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI^+): 412 ($\text{M}+\text{H}$), 414 ($\text{M}+2+\text{H}$).

(Ví dụ 15) N-(2,4-Dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-5-flo-2- metoxybenzensulfonamit

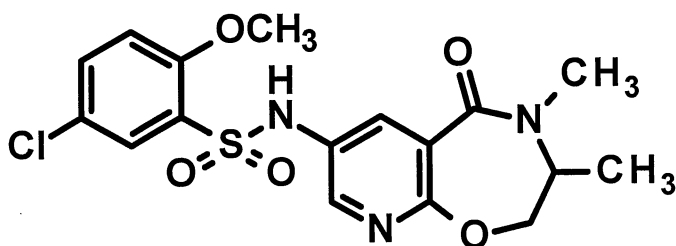


Hợp chất nêu ở đề mục này (104mg, hiệu suất: 55%) thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng 7-amino-2,4-dimetyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (99mg, 0,48mmol) thu được trong Ví dụ (14b) và 5-fluoro-2-metoxibenzensulfonyl clorua (114mg, 0,51mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,38 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,82-7,81 (1H, m), 7,53-7,47 (2H, m), 7,24 (1H, dd, $J = 8,5, 4,3$ Hz), 4,72-4,67 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,54-3,48 (1H, m), 3,39-3,30 (1H, m), 3,07 (3H, s), 1,25 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 396 (M+H).

(Ví dụ 16) 5-Clo-N-(3,4-dimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-2-metoxibenzensulfonamit



(16a) 3,4-Dimetyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (234mg, hiệu suất cho hai bước: 37%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1a) và (1b) sử dụng axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (550mg, 2,71mmol) và 2-(metylaminopropan-1-ol (240mg, 2,69mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl $_3$, 400MHz) δ : 9,59 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,23-9,20 (1H, m), 4,70 (1H, dd, $J = 13,1, 5,2$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,84-3,76 (1H, m), 3,25 (3H, s), 1,36 (4H, d, $J = 7,3$ Hz).

(16b) 7-Amino-3,4-dimethyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (168mg, hiệu suất: 82%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (1c) sử dụng 3,4-dimethyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (234mg, 0,99mmol) thu được trong Ví dụ (16a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,00 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 4,44 (1H, dd, $J = 12,5, 6,4$ Hz), 4,28-4,23 (1H, m), 3,81-3,71 (1H, m), 3,60 (2H, br s), 3,18 (3H, s), 1,32 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

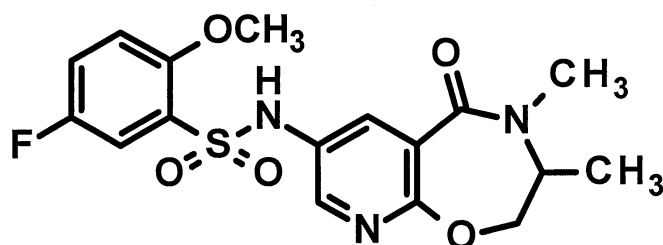
(16c) 5-Clo-N-(3,4-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-2- metoxybenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (73mg, hiệu suất: 44%) thu được bằng phương pháp điều chế nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng 7-amino-3,4-dimethyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)- on (84mg, 0,41mmol) thu được trong Ví dụ (16b) và 5-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (111mg, 0,46mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,36-8,32 (2H, m), 7,74 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz), 7,06 (1H, br s), 7,00 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,51 (1H, dd, $J = 12,8, 5,5$ Hz), 4,26 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,08 (3H, s), 3,73-3,67 (1H, m), 3,17 (3H, s), 1,30 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

(Ví dụ 17) N-(3,4-Dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-5-flo-2- metoxybenzensulfonamit

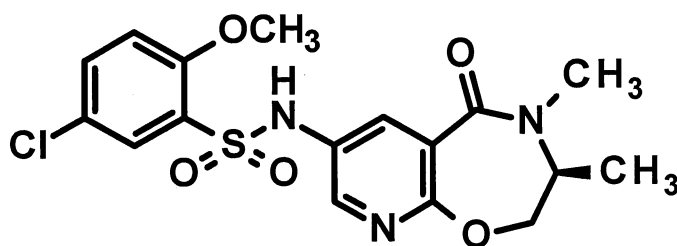


Hợp chất nêu ở đề mục này (78mg, hiệu suất: 50%) thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng 7-amino-3,4-dimethyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (83mg, 0,40mmol) thu được trong Ví dụ (16b) và 5-flo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (104mg, 0,46mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,36-8,31 (2H, m), 7,49 (1H, dd, $J = 7,6$, 3,4 Hz), 7,24-7,20 (1H, m), 7,08 (1H, br s), 7,02 (1H, dd, $J = 9,2$, 4,3 Hz), 4,51 (1H, dd, $J = 12,5$, 5,2 Hz), 4,25 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,08 (3H, s), 3,73-3,66 (1H, m), 3,16 (3H, s), 1,29 (3H, d, $J = 7,3$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 396 (M+H).

(Ví dụ 18) 5-Clo-N-[(3S)-3,4-dimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxybenzensulfonamit



(18a) (2S)-2-[(2,4-Dimethoxybenzyl)amino]propan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,98g, hiệu suất: 99%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (8a) sử dụng 2,4-dimethoxybenzaldehyt (2,22g, 13,4mmol) và (2S)-2-aminopropan-1-ol (1g, 13,3mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,13 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,50-6,42 (2H, m), 3,85-3,79 (7H, m), 3,77-3,60 (3H, m), 3,26 (1H, dd, $J = 10,6$, 6,4 Hz), 2,84-2,76 (1H, m), 1,06 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

(18b) (3S)-4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3-metyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (781,8mg, hiệu suất cho hai bước: 60%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1a) và (1b) sử dụng axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (700mg, 3,46mmol) và (2S)-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)amino]propan-1-ol (785mg, 3,49mmol) thu được trong Ví dụ (18a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,62-9,61 (1H, m), 9,20 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,50-6,47 (2H, m), 4,95 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,65-4,55 (2H, m), 4,31 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,04-3,97 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,81 (3H,

s), 1,23 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

(18c) (3S)-3-Metyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Đối với dung dịch chứa (3S)-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3-metyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (450mg, 1,21mmol) thu được trong Ví dụ (18b) và anisol (0,2mL, 1,8mmol) trong clorofom (5mL), axit trifloaxetic (3mL, 39mmol) và axit triflometansulfonic (0,2mL, 2,3mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, và hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung clorofom, được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat và dung dịch nước bão hòa natri clorua, và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, diisopropyl ete được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng diisopropyl ete, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (228mg, hiệu suất: 85%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,49-9,47 (1H, m), 9,26-9,24 (1H, m), 6,49 (1H, br s), 4,60 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,47-4,40 (1H, m), 4,02-3,94 (1H, m), 1,42-1,39 (3H, m).

(18d) (3S)-3,4-Dimetyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Đối với dung dịch chứa (3S)-3-metyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (228mg, 1,02mmol) thu được trong Ví dụ (18c) trong N,N-dimetylformamit (5mL), natri hydrua (nồng độ 63%, 53mg, 1,39mmol) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp được làm mát trong bể nước đá. Metyl iodua (0,127mL, 2,04mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước 5% natri clorua ba lần, và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 0/100), thu được hợp chất như nêu ở đề mục này

(160mg, hiệu suất: 66%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,59 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 9,22-9,21 (1H, m), 4,70 (1H, dd, $J = 12,8, 5,5$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,84-3,77 (1H, m), 3,25 (3H, s), 1,36 (3H, d, $J = 7,3$ Hz).

(18e) (3S)-7-Amino-3,4-dimethyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (175mg, hiệu suất: định lượng) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (3c) sử dụng (3S)-3,4-dimethyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (160mg, 0,67mmol) thu được trong Ví dụ (18d).

Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,87-7,85 (1H, m), 7,79-7,78 (1H, m), 5,47-5,44 (1H, m), 4,45-4,39 (1H, m), 4,22 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,92-3,84 (2H, m), 3,15 (3H, s), 1,32-1,23 (3H, m).

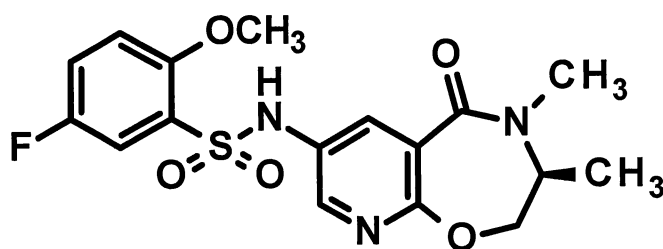
(18f) 5-Clo-N-[(3S)-3,4-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (87mg, hiệu suất: 63%) thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng (3S)-7- amino-3,4-dimethyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (69mg, 0,34mmol) thu được trong Ví dụ (18e) và 5-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (91mg, 0,38mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,34 (2H, dd, $J = 12,1, 2,4$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,10 (1H, s), 7,00 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,51 (1H, dd, $J = 12,8, 5,5$ Hz), 4,26 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,07 (3H, s), 3,74-3,66 (1H, m), 3,17 (3H, s), 1,30 (3H, d, $J = 7,3$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

(Ví dụ 19) N-[(3S)-3,4-Dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-flo-2- metoxybenzensulfonamit

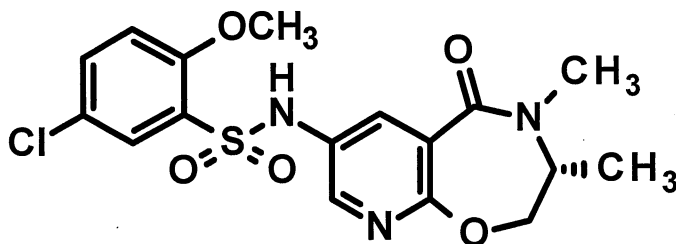


Hợp chất nêu ở đề mục này (81mg, hiệu suất: 61%) thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng (3S)-7- amino-3,4-dimethyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin- 5(2H)-on (69mg, 0,34mmol) thu được trong Ví dụ (18e) và 5-flu-2-metoxybenzensulfonyl clorua (88mg, 0,39mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,34 (2H, dd, $J = 14,9, 2,7$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 7,9, 3,0$ Hz), 7,24-7,19 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,02 (1H, dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz), 4,51 (1H, dd, $J = 12,8, 5,5$ Hz), 4,25 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,07 (3H, s), 3,73-3,66 (1H, m), 3,16 (3H, s), 1,29 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 396 (M+H).

(Ví dụ 20) 5-Cl-N-[(3R)-3,4-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit



(20a) (2R)-2-[(2,4-Dimethoxybenzyl)amino]propan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này (3,10g, hiệu suất: định lượng) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (8a) sử dụng 2,4-dimethoxybenzaldehyt (2,25g, 13,5mmol) và (2R)-2-aminopropan-1-ol (1,02g, 13,6mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,13 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,50-6,42 (2H, m), 3,86-3,79 (7H, m), 3,77-3,61 (3H, m), 3,26 (1H, dd, $J = 10,6, 6,4$ Hz), 2,84-2,76 (1H, m), 1,06 (3H, d, $J = 6,1$ Hz).

(20b) (3R)-4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (783mg, hiệu suất cho hai bước: 61%) thu được sử dụng axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (700mg, 3,46mmol) và (2R)-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)amino]propan-1-ol (778mg, 3,45mmol) thu được trong Ví dụ (20a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,62 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 9,20 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 6,50-6,47 (2H, m), 4,95 (1H, d, $J=14,0$ Hz), 4,65-4,54 (2H, m), 4,31 (1H, d, $J=13,4$ Hz), 4,04-3,97 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,81 (3H, s), 1,23 (3H, d, $J=7,3$ Hz).

(20c) (3R)-3,4-Dimethyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (120mg, hiệu suất cho hai bước: 48%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (18c) và (18d) sử dụng (3R)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (390mg, 1,04mmol) thu được trong Ví dụ (20b).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,59 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 9,21 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 4,70 (1H, dd, $J=13,1, 5,2$ Hz), 4,47 (1H, d, $J=13,1$ Hz), 3,84-3,77 (1H, m), 3,25 (3H, s), 1,36 (3H, d, $J=6,7$ Hz).

(20d) (3R)-7-Amino-3,4-dimethyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (87,9mg, hiệu suất: 84%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (1c) sử dụng (3R)-3,4-dimethyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (120mg, 0,51mmol) thu được trong Ví dụ (20c).

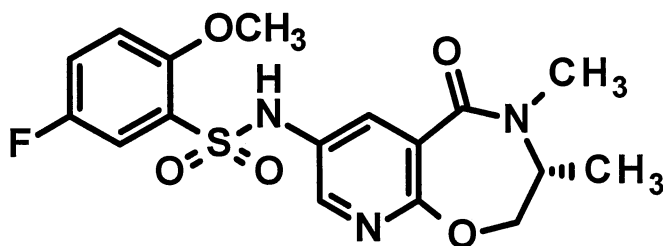
Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 7,86 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 7,79 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 4,42 (1H, dd, $J=12,5, 7,0$ Hz), 4,22 (1H, dd, $J=12,5, 1,5$ Hz), 3,93-3,86 (1H, m), 3,15 (3H, s), 1,27 (3H, d, $J=6,7$ Hz).

(20e) 5-Clo-N-[(3R)-3,4-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-methoxybenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (82mg, hiệu suất: 96%) thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng (3R)-7- amino-3,4-dimetyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (43mg, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ (20d) và 5-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (58mg, 0,24mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,33 (2H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,02-6,97 (2H, m), 4,51 (1H, dd, $J = 12,8, 5,5$ Hz), 4,26 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,09 (3H, s), 3,73-3,67 (1H, m), 3,16 (3H, s), 1,30 (3H, d, $J = 6,7$ Hz). Phổ MS (ES/APCI $^+$): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

(Ví dụ 21) N-[(3R)-3,4-Dimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-flo-2-metoxybenzensulfonamit

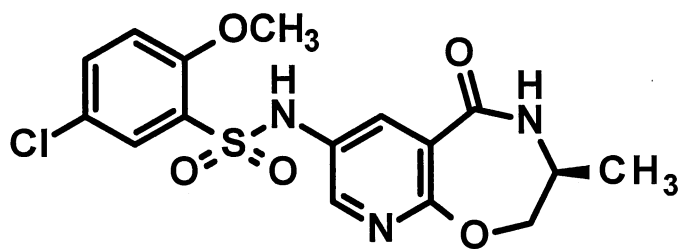


Hợp chất nêu ở đề mục này (74mg, hiệu suất: 90%) thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng (3R)-7- amino-3,4-dimetyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (43mg, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ (20d) và 5-flo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (56mg, 0,25mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,33 (2H, dd, $J = 12,5, 2,7$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 7,3, 3,0$ Hz), 7,24-7,19 (1H, m), 7,04-7,00 (2H, m), 4,51 (1H, dd, $J = 12,8, 5,5$ Hz), 4,25 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,08 (3H, s), 3,72-3,66 (1H, m), 3,16 (3H, s), 1,29 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 396 (M+H).

(Ví dụ 22) 5-Clo-2-metoxy-N-[(3S)-3-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit



(22a) (3S)-7-Amino-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-methyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Đối với hỗn hợp bao gồm (3S)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (330mg, 0,88mmol) thu được trong Ví dụ (18b) trong tetrahydrofuran (4mL) và metanol (4mL), niken(II) clorua hexahydrat (432mg, 1,82mmol) được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp được làm mát trong bể nước đá. Natri borohydrua (134mg, 3,54mmol) được bổ sung vào đó trong 10 phút, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung axeton, sau đó Celite 545(R) (xấp xỉ 0,6 g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dung môi trong dịch lọc được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (303mg, hiệu suất: định lượng).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,10 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,31-7,26 (1H, m), 6,49-6,44 (2H, m), 4,93 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,57 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,38 (1H, dd, $J = 12,8, 5,8$ Hz), 4,12 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,00-3,74 (7H, m), 3,57 (2H, br s), 1,21 (3H, d, $J = 7,3$ Hz).

(22b) 5-Cl-N-[(3S)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-methoxybenzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm (3S)-7-amino-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-methyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (150mg, 0,44mmol) thu được trong Ví dụ (22a) và pyridin (3mL, 37mmol), 5-clo-2-methoxybenzensulfonyl clorua (121mg, 0,50mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl

axetat/metanol = 100/0 - 85/15), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (200mg, hiệu suất: 83%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,38 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,92 (1H, s), 6,47-6,43 (2H, m), 4,91 (1H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,51-4,41 (2H, m), 4,15-4,11 (1H, m), 4,09 (3H, s), 3,85-3,80 (1H, m), 3,80-3,79 (6H, m), 1,17 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

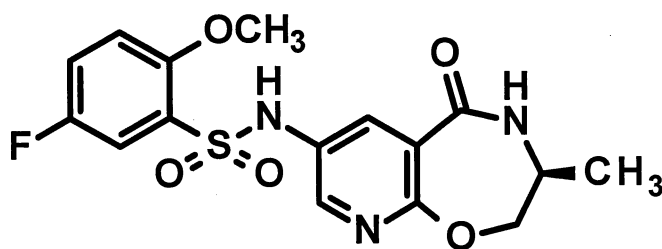
(22c) 5-Clo-2-metoxi-N-[(3S)-3-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit

Đối với dung dịch chứa 5-clo-N-[(3S)-4-(2,4- dimetoxibenzyl)-3-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit (200mg, 0,36mmol) thu được trong Ví dụ (22b) và anisol (0,1mL, 0,9mmol) trong clorofom (3mL), axit trifloaxetic (1mL, 13mmol) và axit triflometansulfonic (0,1mL, 1,1mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó, phần cặn được pha loãng bằng clorofom, được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat và dung dịch nước bão hòa natri clorua, và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, diisopropyl ete được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng diisopropyl ete, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (105mg, hiệu suất: 72%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,31 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz), 7,02-6,95 (2H, m), 6,10 (1H, br s), 4,41 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,23 (1H, dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz), 4,08 (3H, s), 1,31 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 398 (M+H), 400 (M+2+H).

(Ví dụ 23) 5-Flo-2-metoxi-N-[(3S)-3-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit



(23a) N-[(3S)-4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5- flo-2-metoxymensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm (3S)-7-amino-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-metyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (150mg, 0,44mmol) thu được trong Ví dụ (22a) và pyridin (3mL, 37mmol), 5-flo-2- metoxybenzensulfonyl clorua (120mg, 0,53mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80⁰C trong 2 giờ và 20 phút trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 85/15), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (189mg, hiệu suất: 81%).

Phổ ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 8,39 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,30-8,29 (1H, m), 7,50 (1H, dd, J = 7,9, 3,0 Hz), 7,31-7,20 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 9,1, 3,6 Hz), 6,95 (1H, br s), 6,46-6,44 (2H, m), 4,91 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,49 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 12,8, 5,5 Hz), 4,16-4,11 (1H, m), 4,09 (3H, s), 3,84-3,79 (7H, m), 1,16 (3H, d, J = 6,7 Hz).

(23b) 5-Flo-2-metoxi-N-[(3S)-3-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit

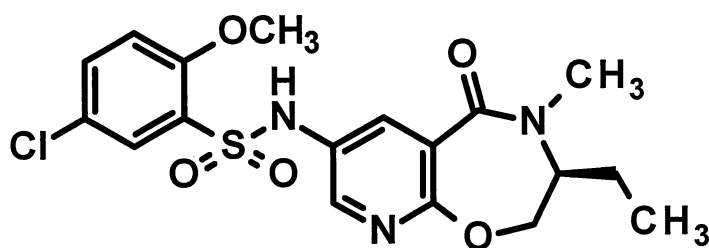
Đối với dung dịch chứa N-[(3S)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-flo-2-metoxymensulfonamit (189mg, 0,35mmol) thu được trong Ví dụ (23a) và anisol (0,1mL, 0,9mmol) trong clorofom (3mL), axit trifloaxetic (1mL, 13mmol) và axit triflometansulfonic (0,1mL, 1,1mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, và sau đó, phần cặn được pha loãng bằng clorofom, được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat và dung dịch nước bão hòa natri clorua, và được làm khan trên

natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, diisopropyl ete được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng diisopropyl ete, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (73,1mg, hiệu suất: 54%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,31 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 7,6, 3,3$ Hz), 7,25-7,20 (1H, m), 7,07-7,00 (2H, m), 6,14 (1H, br s), 4,41 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 4,22 (1H, dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz), 4,07 (3H, s), 3,88-3,82 (1H, m), 1,30 (3H, d, $J = 7,3$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 382 (M+H).

(Ví dụ 24) 5-Clo-N-[(3S)-3-etyl-4-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit



(24a) (2S)-2-[(2,4-Dimethoxybenzyl)amino]butan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,54g, hiệu suất: 97%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (8a) sử dụng 2,4-dimethoxybenzaldehyt (1,81g, 10,9mmol) và (2S)-2-aminobutan-1-ol (0,98g, 11,0mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,12 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,48-6,41 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,71 (2H, s), 3,66 (1H, dd, $J = 10,3, 4,3$ Hz), 3,31 (1H, dd, $J = 10,3, 6,1$ Hz), 2,60-2,52 (1H, m), 1,54-1,38 (2H, m), 0,90 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

(24b) (3S)-7-Bromo-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-etyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (379mg, hiệu suất cho hai bước: 78%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1a) và (1b) sử dụng 5-bromo-2- clopyridin-3-axit carboxylic (500mg, 2,11mmol) và (2S)-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)amino]butan-1-ol (506mg, 2,11mmol) thu được trong Ví dụ (24a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,34-7,31 (1H, m), 6,49-6,46 (2H, m), 5,08 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,62 (1H, dd, $J = 13,1, 5,2$ Hz), 4,41 (1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,11-4,09 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,69-3,63 (1H, m), 1,62-1,52 (2H, m), 1,00 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

(24c) (3S)-7-Bromo-3-etyl-4-metyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (85,1mg, hiệu suất cho hai bước: 66%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (18c) và (18d) sử dụng (3S)-7-bromo-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3-etyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (189mg, 0,45mmol) thu được trong Ví dụ (24b).

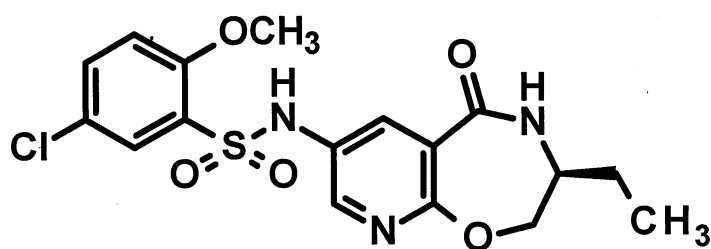
Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,86 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,72 (1H, dd, $J = 13,1, 5,2$ Hz), 4,30 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 3,48-3,41 (1H, m), 3,22 (3H, s), 1,72-1,64 (2H, m), 1,05 (3H, t, $J = 7,6$ Hz). (24d) 5-Clo-N-[(3S)-3-etyl-4-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxybenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (63,2mg, hiệu suất: 50%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (5d) sử dụng (3S)-7-bromo-3-etyl-4-metyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (85,1mg, 0,30mmol) thu được trong Ví dụ (24c) và 5-clo-2-metoxybenzensulfonamit (75,8mg, 0,34mmol) thu được trong Ví dụ (5a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,39-8,31 (2H, m), 7,74 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,13 (1H, br s), 6,99 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,67 (1H, dd, $J = 13,4, 5,5$ Hz), 4,22 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,07 (3H, s), 3,43-3,37 (1H, m), 3,19 (3H, s), 1,70-1,60 (2H, m), 1,02 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 426 (M+H), 428 (M+2+H).

(Ví dụ 25) 5-Clo-N-[(3S)-3-etyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxybenzensulfonamit

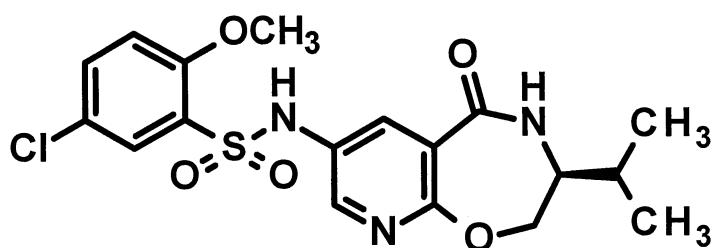


Hợp chất nêu ở đề mục này (133mg, hiệu suất cho hai bước: 72%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (5d) và (9) sử dụng (3S)-7-bromo-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-ethyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (189mg, 0,45mmol) thu được trong Ví dụ (24b) và 5-clo-2-methoxybenzensulfonamit (104mg, 0,47mmol) thu được trong Ví dụ (5a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,31 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 7,00 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 6,27 (1H, br s), 4,42 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 4,33 (1H, dd, $J = 12,8, 6,7$ Hz), 4,07 (3H, s), 3,59-3,53 (1H, m), 1,73-1,60 (2H, m), 1,05 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

(Ví dụ 26) 5-Clo-2-methoxy-N-[(3S)-5-oxo-3-(propan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit



(26a) (2S)-2-[(2,4-Dimethoxybenzyl)amino]-3-metylbutan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này (2,53g, hiệu suất: 99%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (8a) sử dụng 2,4-dimethoxybenzaldehyt (1,68g, 10,9mmol) và (2S)-2-amino-3-metylbutan-1-ol (1,04g, 10,1mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,11 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,50-6,42 (2H, m), 3,88-3,81 (7H, m), 3,71 (2H, d, $J = 4,3$ Hz), 3,65 (1H, dd, $J = 10,3, 4,3$ Hz), 3,35 (1H, dd, $J = 10,3, 6,7$ Hz), 2,40-2,35 (1H, m), 1,84-1,73 (1H, m), 0,95 (3H, d, J

= 6,7 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz).

(26b) (3S)-7-Bromo-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,43g, hiệu suất cho hai bước: 77%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1a) và (1b) sử dụng 5-bromo-2-clopyridin-3-axit carboxylic (1,00g, 4,23mmol) và (2S)-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)amino]-3-metylbutan-1-ol (1,07g, 4,22mmol) thu được trong Ví dụ (26a).

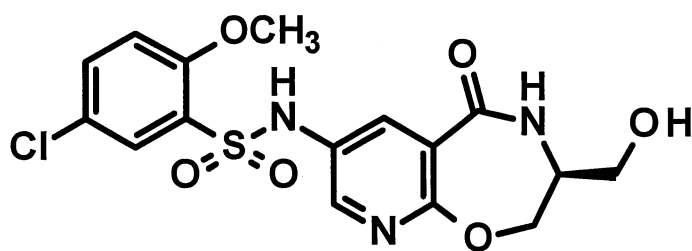
Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,38-7,35 (1H, m), 6,50-6,43 (2H, m), 5,33 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 12,8, 5,5 Hz), 4,17-4,11 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,40 (1H, dd, J = 10,9, 5,5 Hz), 1,85-1,78 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,7 Hz).

(26c) 5-Clo-2-methoxy-N-[(3S)-5-oxo-3-(propan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (186mg, hiệu suất cho hai bước: 53%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (5d) và (9) sử dụng (3S)-7-bromo-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (355mg, 0,82mmol) thu được trong Ví dụ (26b) và 5-clo-2-methoxybenzensulfonamit (199mg, 0,90mmol) thu được trong Ví dụ (5a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,29 (2H, dd, J = 16,4,3,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,10 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,36-6,33 (1H, m), 4,47-4,39 (2H, m), 4,07 (3H, s), 3,35-3,29 (1H, m), 1,95-1,88 (1H, m), 1,08-1,00 (6H, m). Phổ MS (ES/APCI $^+$): 426 (M+H), 428 (M+2+H).

(Ví dụ 27) 5-Clo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-methoxybenzensulfonamit



(27a) (2R)-3-(Benzyloxy)-2-[(2,4- dimethoxybenzyl)amino]propan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này (4,18g, hiệu suất: định lượng) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (8a) sử dụng 2,4-dimethoxybenzaldehyt (2,00g, 12,0mmol) và (2R)-2-amino-3-(benzyloxy)propan-1-ol (2,18g, 12,0mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,36-2,26 (5H, m), 7,12 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,45-6,42 (2H, m), 4,46 (2H, s), 3,81-3,68 (9H, m), 3,52 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 3,44 (1H, dd, $J = 11,0, 4,3$ Hz), 2,95-2,90 (1H, m).

(27b) N-[(2R)-1-(Benzyloxy)-3-hydroxypropan-2-yl]-2- clo-N-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-nitropyridin-3- carboxamit

Đối với huyền phù chứa 2-clo-5-nitropyridin-3-axit carboxylic (1,21g, 5,97mmol) trong metylen clorua (30mL), oxalyl clorua (0,64mL, 7,5mmol) và N,N-dimetylformamit (0,024mL, 0,31mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic clorua. Đối với dung dịch chứa (2R)-3- (benzyloxy)-2-[(2,4-dimethoxybenzyl)amino]propan-1-ol (1,98g, 5,97mmol) thu được trong Ví dụ (27a) và N,N-diisopropyletylamin (2,05mL, 12,1mmol) trong tetrahydrofuran (15mL), dung dịch chứa sản phẩm thô axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic clorua trong tetrahydrofuran (15mL) được bổ sung trong 10 phút trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 10 phút. Đối với hỗn hợp phản ứng này, nước (0,05mL) được bổ sung, và sau đó, hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên magie sulfat khan. Sau khi lọc,

dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat = 3/2 - 2/3), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,74g, hiệu suất: 89%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,21-9,18 (1H, m), 8,59-8,25 (1H, m), 7,58-6,98 (6H, m), 6,54-6,30 (2H, m), 4,97-2,83 (14H, m).

(27c) (3S)-3-[(Benzyloxy)metyl]-4-(2,4-dimetoxybenzyl)- 7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Dung dịch chứa natri bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran (khoảng 1,9 mol/L, 4,2mL, 8,0mmol) được pha loãng bằng tetrahydrofuran (130mL). Dung dịch chứa N-[(2R)-1-(benzyloxy)-3-hydroxypropan-2-yl]-2-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitropyridin-3-carboxamit (2,73g, 5,29mmol) thu được trong Ví dụ (27b) trong tetrahydrofuran (130mL) được bổ sung vào đó trong 40 phút trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 10 phút và được tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Đối với hỗn hợp phản ứng này, dung dịch nước bão hòa amoni clorua (50mL) được bổ sung, và sau đó, hỗn hợp được cô còn xấp xỉ 1/5 lượng dung dịch dưới áp suất giảm. Hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung nước, sau đó chiết bằng ethyl axetat hai lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên magie sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat = 1/1), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,93g, hiệu suất: 76%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,53 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 9,12 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,35-7,19 (6H, m), 6,49-6,46 (2H, m), 5,06 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,88 (1H, dd, $J = 12,9, 5,1$ Hz), 4,52 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,46 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,40 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 4,26 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 4,16-4,10 (1H, m), 3,83 (6H, s) 3,56 (1H, dd, $J = 9,4, 7,4$ Hz), 3,48 (1H, dd, $J = 9,4, 6,1$ Hz).

(27d) (3S)-7-Amino-3-[(benzyloxy)metyl]-4-(2,4- dimetoxybenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hỗn hợp bao gồm (3S)-3-[(benzyloxy)metyl]-4-(2,4- dimetoxybenzyl)-7-

nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (1,93g, 4,03mmol) thu được trong Ví dụ (27c) và 10% paladi cacbon (hàm lượng nước: 54,6%, 0,48 g) trong tetrahydrofuran (26mL) và etanol (13mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ ở áp suất thường trong điều kiện môi trường khí hydro. Hydro trong bình phản ứng được thay thế bằng nitơ, và sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng lọc Celite 545(R). Dung môi trong dịch lọc được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol = 1/0 - 20/1), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,57g, hiệu suất: 87%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,09 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,35-7,26 (6H, m), 6,46-6,44 (2H, m), 5,09 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 4,67 (1H, dd, $J = 12,7, 5,3$ Hz), 4,53-4,42 (3H, m), 4,08-3,97 (2H, m), 3,80 (6H, s), 3,63 (1H, dd, $J = 9,6, 7,2$ Hz), 3,56-3,47 (3H, m).

(27e) N-[(3S)-3-[(Benzyloxy)metyl]-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-clo-2- metoxybenzensulfonamid

Đối với hỗn hợp bao gồm (3S)-7-amino-3-[(benzyloxy)metyl]-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (226mg, 0,50mmol) thu được trong Ví dụ (27d) và pyridin (0,81mL, 37,3mmol), 5-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (134mg, 0,55mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 30 phút trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên magie sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (323mg, hiệu suất: 98%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,36 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 7,34-7,21 (6H, m), 7,00 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,90 (1H, br s), 6,45-6,43 (2H, m), 5,04 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,73 (1H, dd, $J = 12,9, 5,1$ Hz), 4,49-4,39 (3H, m), 4,08-4,05 (4H, m), 4,01-3,97 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,55 (1H, dd, $J = 9,6, 7,6$ Hz), 3,43 (1H,

dd, $J = 9,6, 6,5$ Hz).

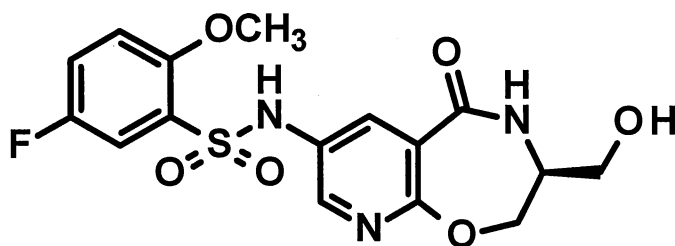
(27f) 5-Clo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit

Đối với dung dịch chứa N-[(3S)-3-[(benzyloxy)metyl]-4- (2,4-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-clo-2-etoxybenzensulfonamit (324mg, 0,50mmol) thu được trong Ví dụ (27e) và anisol (0,17mL, 1,6mmol) trong clorofom (2,5mL), axit trifloaxetic (0,76mL, 9,9mmol) và axit triflometansulfonic (0,13mL, 1,5mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp bao gồm natri bicacbonat (0,83g, 9,9mmol) và nước (5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Đối với hỗn hợp phản ứng này, natri bicacbonat (0,13g, 1,5mmol) được tiếp tục bổ sung, và sau đó, hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung tetrahydrofuran (5mL). 2N axit sulfuric (0,50mL, 1,0mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Đối với hỗn hợp phản ứng này, dung dịch nước 2N natri hydroxit (0,50mL, 1,0mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Đối với hỗn hợp cô đặc này, dung dịch nước bão hòa natri clorua được bổ sung, và hỗn hợp được rửa bằng etyl axetat. Lớp nước được axit hóa bằng cách bổ sung 1N axit clohydric, sau đó chiết bằng dung môi hỗn hợp clorofom/isopropanol = 3/1 hai lần. Lớp hữu cơ được làm khan trên magie sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, etyl axetat được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (162mg, hiệu suất: 79%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,29 (1H, br s), 8,35 (1H, br d, $J = 4,3$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,68-7,64 (2H, m), 7,25 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,04 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,40-4,32 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,48-3,36 (3H, m).

Phổ MS (ES/APCI $^-$): 412 (M-H), 414 (M+2-H).

(Ví dụ 28) 5-Flo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit



(28a) N-[(3S)-3-[(Benzyloxy)metyl]-4-(2,4- dimetoxymethyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-flo-2- metoxybenzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm (3S)-7-amino-3-[(benzyloxy)metyl]-4-(2,4-dimetoxymethyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (310mg, 0,69mmol) thu được trong Ví dụ (27d) và pyridin (1,1mL, 13,7mmol), 5-flo-2-metoxymethylbenzenesulfonyl clorua (171mg, 0,76mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 30 phút trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên magie sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (425mg, hiệu suất: 97%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,37 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 7,4, 3,1$ Hz), 7,34-7,19 (7H, m), 7,02 (1H, dd, $J = 9,0, 3,9$ Hz), 6,97 (1H, br s), 6,45-6,42 (2H, m), 5,03 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,72 (1H, dd, $J = 12,7, 5,3$ Hz), 4,48-4,39 (3H, m), 4,07-3,96 (5H, m), 3,79 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,54 (1H, dd, $J = 9,6, 7,4$ Hz), 3,42 (1H, dd, $J = 9,6, 6,5$ Hz).

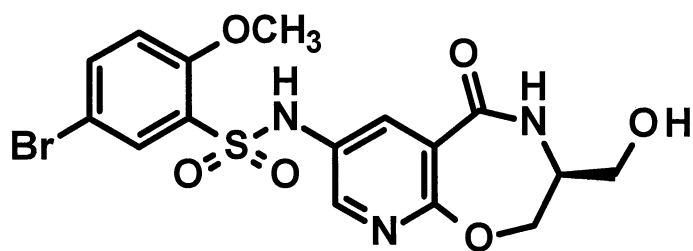
(28b) 5-Flo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit

Đối với dung dịch chứa N-[(3S)-3-[(benzyloxy)metyl]-4-(2,4-dimetoxymethyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-flo-2-metoxymethylbenzenesulfonamit (213mg, 0,33mmol) thu được trong Ví dụ (28a) và anisol

(0,11mL, 1,0mmol) trong clorofom (1,7mL), axit trifloaxetic (0,51mL, 6,6mmol) và axit triflometansulfonic (0,09mL, 1,0mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp bao gồm natri bicacbonat (0,65g, 7,7mmol) và nước (3,4mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, và hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung tetrahydrofuran (3,4mL). 2N axit sulfuric (0,34mL, 0,68mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đối với hỗn hợp phản ứng này, dung dịch nước 2N natri hydroxit (0,34mL, 0,68mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Đối với hỗn hợp cô đặc này, dung dịch nước bão hòa natri clorua được bổ sung, và hỗn hợp được rửa bằng etyl axetat. Lớp nước được axit hóa bằng cách bổ sung 1N axit clohydric, sau đó chiết bằng dung môi hỗn hợp clorofom/isopropanol = 3/1 hai lần. Lớp hữu cơ được làm khan trên magie sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, etyl axetat được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (113mg, hiệu suất: 85%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,27 (1H, br s), 8,34 (1H, br d, $J = 3,9$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,51-7,47 (2H, m), 7,26-7,22 (1H, m), 5,04 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,38-4,32 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,50-3,38 (3H, m). Phổ MS (ES/APCI $^+$): 398 (M+H).

(Ví dụ 29) 5-Bromo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxymetansulfonamid



(29a) N-[(3S)-3-[(Benzyloxy)metyl]-4-(2,4-dimetoxymetansulfonyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-bromo-2-metoxymetansulfonamid

Đối với hỗn hợp bao gồm (3S)-7-amino-3-[(benzyloxy)metyl]-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (200mg, 0,45mmol) thu được trong Ví dụ (27d) và pyridin (0,72mL, 8,9mmol), 5-bromo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (140mg, 0,49mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 0/100), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (318mg, hiệu suất: định lượng).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,37 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 8,30 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,87 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J=8,6, 2,3$ Hz), 7,33-7,21 (5H, m), 6,95 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,44 (2H, d, $J=6,7$ Hz), 5,04 (1H, d, $J=14,5$ Hz), 4,73 (1H, dd, $J=12,9, 5,1$ Hz), 4,49-4,39 (3H, m), 4,08-4,05 (4H, m), 3,99 (1H, dd, $J=12,3, 6,6$ Hz), 3,79 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,55 (1H, t, $J=8,6$ Hz), 3,44 (1H, dd, $J=9,4, 6,6$ Hz).

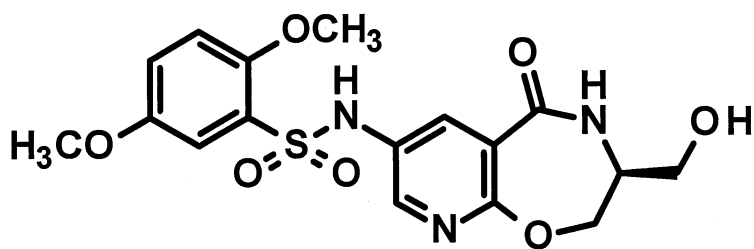
(29b) 5-Bromo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxybenzensulfonamit

Đối với dung dịch chứa N-[(3S)-3-[(benzyloxy)metyl]-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-bromo-2-metoxybenzensulfonamit (318mg, 0,46mmol) thu được trong Ví dụ (29a) và anisol (0,15mL, 1,4mmol) trong clorofom (2,5mL), axit trifloaxetic (0,7mL, 9,1mmol) và axit triflometansulfonic (0,12mL, 1,4mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung nước (5mL) và tetrahydrofuran (2,5mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đối với hỗn hợp phản ứng này, natri bicacbonat (0,92g, 10,9mmol) được bổ sung cẩn thận, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Đối với hỗn hợp này, dung dịch nước 2N natri hydroxit (0,5mL, 1,0mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được rửa bằng etyl axetat. Đối với lớp nước này, 2N axit clohydric (0,75mL, 1,5mmol) được bổ sung, sau đó chiết bằng dung môi hỗn hợp clorofom/isopropanol = 3/1. Lớp hữu cơ được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối

với phần cặn, etyl axetat được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (147mg, hiệu suất: 71%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,29 (1H, s), 8,36 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,80-7,76 (1H, m), 7,75 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 5,05 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,37-4,35 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,50-3,38 (3H, m). Phổ MS (ES/APCI $^+$): 458 (M+H), 460 (M+2+H).

(Ví dụ 30) N-[(3S)-3-(Hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2,5- dimetoxysulfonamid



(30a) N-[(3S)-3-[(Benzyloxy)metyl]-4-(2,4- dimetoxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2,5-dimetoxysulfonamid

Đối với hỗn hợp bao gồm (3S)-7-amino-3-[(benzyloxy)metyl]- 4-(2,4-dimetoxymetyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (180mg, 0,40mmol) thu được trong Ví dụ (27d) và pyridin (0,65mL, 8,0mmol), 2,5-dimetoxysulfonamid clorua (104mg, 0,44mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80 $^{\circ}\text{C}$ trong 2 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 0/100), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (266mg, hiệu suất: định lượng).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,42 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,33-7,21 (8H, m), 7,03 (1H, dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,45-6,41 (2H, m), 5,03 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,71 (1H, dd, $J = 12,7, 5,3$ Hz), 4,47-4,38 (3H, m), 4,06-3,95 (5H, m), 3,79 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,55 (1H, dd, $J = 9,6, 7,6$ Hz), 3,42 (1H, dd, $J = 9,6, 6,5$ Hz).

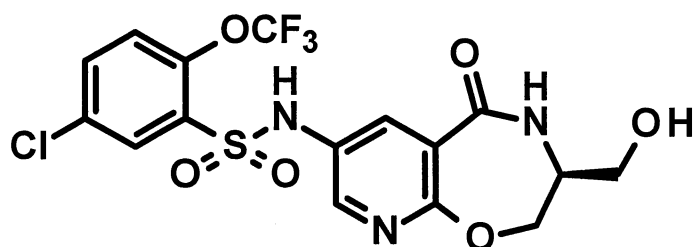
(30b) N-[(3S)-3-(Hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2,5- dimetoxybenzensulfonamit

Đối với dung dịch chứa N-[(3S)-3-[(benzyloxy)metyl]-4- (2,4-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2,5-dimetoxybenzensulfonamit (266mg, 0,41mmol) thu được trong Ví dụ (30a) và anisol (0,13mL, 1,2mmol) trong clorofom (2,5mL), axit trifloaxetic (0,63mL, 8,2mmol) và axit triflometansulfonic (0,11mL, 1,2mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung nước (5mL) và tetrahydrofuran (2,5mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đối với hỗn hợp phản ứng này, natri bicacbonat (0,83g, 9,8mmol) được bổ sung một cách cẩn thận, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Đối với hỗn hợp phản ứng này, dung dịch nước 2N natri hydroxit (0,5mL, 1,0mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được rửa bằng etyl axetat. Đối với lớp nước này, 2N axit clohydric (0,75mL, 1,5mmol) được bổ sung, sau đó chiết bằng dung môi hỗn hợp clorofom/isopropanol = 3/1. Lớp hữu cơ được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, etyl axetat được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (74mg, hiệu suất: 44%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,17 (1H, br s), 8,35 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,19-7,13 (2H, m), 4,36-4,32 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,49-3,35 (3H, m).

Phổ MS (ESI/APCI $^+$): 410 (M+H).

(Ví dụ 31) 5-Clo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-(triflometoxy)benzensulfonamit



(31a) N-[(3S)-3-[(Benzyloxy)metyl]-4-(2,4- dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-clo-2-(triflometoxy)benzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm (3S)-7-amino-3-[(benzyloxy)metyl]-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (220mg, 0,49mmol) thu được trong Ví dụ (27d) và pyridin (0,79mL, 9,8mmol), 5-clo-2-(triflometoxy)benzensulfonyl clorua (xấp xỉ lượng 83%, 159mg, 0,54mmol) thu được trong Ví dụ (13a) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được pha loãng bằng cách bổ sung nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 65/35), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (239mg, hiệu suất: 69%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,45 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 8,28 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,88 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,56 (1H, dd, $J=8,8, 2,5$ Hz), 7,39-7,21 (7H, m), 6,99 (1H, br s), 6,46-6,42 (2H, m), 5,05 (1H, d, $J=14,5$ Hz), 4,75 (1H, dd, $J=12,9, 5,1$ Hz), 4,50-4,39 (3H, m), 4,10-4,00 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,55 (1H, dd, $J=9,6, 7,6$ Hz), 3,44 (1H, dd, $J=9,6, 6,5$ Hz).

(31b) 5-Clo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-(triflometoxy)benzensulfonamit

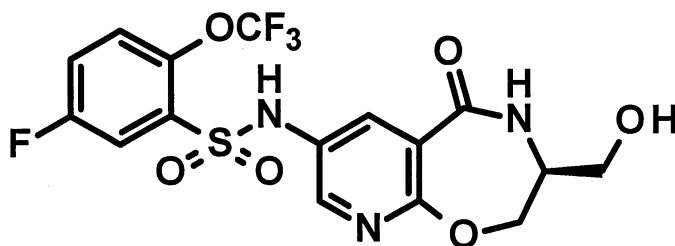
Đối với dung dịch chứa N-[(3S)-3-[(benzyloxy)metyl]-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-clo-2-triflometoxy)benzensulfonamit (234mg, 0,33mmol) thu được trong Ví dụ (31a) và anisol (0,11mL, 1,0mmol) trong clorofom (1,6mL), axit trifloaxetic (0,51mL, 6,6mmol) và axit triflometansulfonic (0,09mL, 1,0mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung nước (3,2mL) và tetrahydrofuran (1,6mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đối với hỗn hợp phản ứng này, natri bicarbonat (0,67g, 7,9mmol) được bổ sung một cách cẩn thận, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Đối

với hỗn hợp cô đặc này, dung dịch nước 2N natri hydroxit (0,33mL, 0,66mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được rửa bằng etyl axetat. Đối với lớp nước này, 1N axit clohydric (0,66mL, 0,66mmol) được bổ sung, sau đó chiết bằng dung môi hỗn hợp metylen clorua/isopropanol = 4/1. Lớp hữu cơ được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn này, etyl axetat được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (101mg, hiệu suất: 65%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,77 (1H, br s), 8,41 (1H, br d, $J = 4,3$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz), 7,64-7,60 (1H, m), 5,07 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,43-4,34 (2H, m), 3,52-3,37 (3H, m).

Phổ MS (ESI $^+$): 468 (M+H), 470 (M+2+H).

(Ví dụ 32) 5-Flo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-(triflometoxy)benzensulfonamit



(32a) 5-Flo-2-(triflometoxy)benzensulfonyl clorua

Hợp chất nêu ở đề mục này (xấp xỉ hàm lượng 50%, 2,49g, hiệu suất: 81%) thu được ở dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân vị trí bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (13a) sử dụng 4-flophenyl triflometyl ete (2,00g, 11,1mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,87-7,82 (1H, m), 7,65-7,60 (0 5H, m), 7,57-7,47 (1H, m), 7,42 (0 5H, t, $J = 9,0$ Hz).

(32b) N-[(3S)-3-[(Benzyloxy)metyl]-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-flo-2-(triflometoxy)benzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm (3S)-7-amino-3-[(benzyloxy)metyl]-4-(2,4-

dimetoxybenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (410mg, 0,91mmol) thu được trong Ví dụ (27d) và pyridin (1,48mL, 18,2mmol), 5-flo-2-(triflometoxy)benzensulfonyl clorua (xấp xỉ hàm lượng 50%, 280mg, 1,00mmol) thu được trong Ví dụ (32a) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được pha loãng bằng cách bổ sung nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 65/35), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (265mg, hiệu suất: 42%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,44 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 7,4, 3,1$ Hz), 7,45-7,40 (1H, m), 7,34-7,22 (7H, m), 7,01 (1H, br s), 6,46-6,42 (2H, m), 5,04 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,74 (1H, dd, $J = 12,9, 5,1$ Hz), 4,49-4,39 (3H, m), 4,10-3,99 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,55 (1H, dd, $J = 9,6, 7,6$ Hz), 3,43 (1H, dd, $J = 9,6, 6,3$ Hz).

(32c) 5-Flo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-(triflometoxy)benzensulfonamit

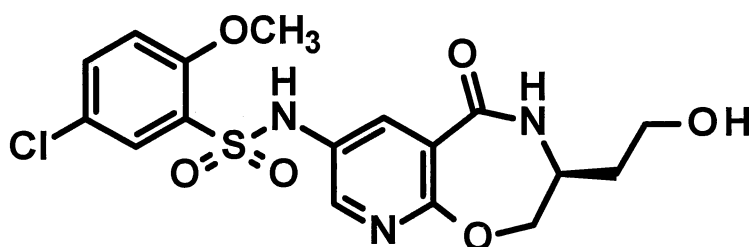
Đối với dung dịch chứa N-[(3S)-3-[(benzyloxy)metyl]-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-flo-2-(triflometoxy)benzensulfonamit (258mg, 0,37mmol) thu được trong Ví dụ (32b) và anisol (0,12mL, 1,1mmol) trong clorofom (1,8mL), axit trifloaxetic (0,57mL, 7,5mmol) và axit triflometansulfonic (0,10mL, 1,1mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung nước (3,6mL) và tetrahydrofuran (1,8mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Đối với hỗn hợp phản ứng này, natri bicacbonat (0,75g, 9,0mmol) được bổ sung một cách cẩn thận, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Đối với hỗn hợp cô đặc này, dung dịch nước 2N natri hydroxit (0,37mL, 0,74mmol) được bổ sung, sau đó chiết bằng etyl axetat. Đối với lớp nước này, 1N axit clohydric (0,75mL, 0,75mmol) được bổ sung, sau đó chiết bằng dung

môi hỗn hợp metylen clorua/isopropanol = 4/1. Lớp hữu cơ được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn này, etyl axetat được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (135mg, hiệu suất: 80%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,77 (1H, br s), 8,40 (1H, br d, $J = 4,3$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,76-7,72 (1H, m), 7,69-7,63 (2H, m), 5,07 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,44-4,34 (2H, m), 3,54-3,37 (3H, m).

Phổ MS (ESI $^+$): 452 (M+H).

(Ví dụ 33) 5-Clo-N-[(3S)-3-(2-hydroxyetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2- metoxybenzensulfonamit



(33a) (6S)-N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2,2,11,11-tetrametyl-3,3,10,10-tetraphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6- amin

Đối với dung dịch chứa tert-butyl [(2S)-1,4- dihydroxybutan-2-yl]carbamate (2,00g, 9,74mmol) trong metylen clorua (50mL), imidazol (1,99g, 11,5mmol) và tert-butyl(clo)diphenylsilan (5,89g, 21,4mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 90/10), thu được tert-butyl [(6S)-2,2,11,11-tetrametyl-3,3,10,10-tetraphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-yl]carbamate. Đối với tert-butyl [(6S)-2,2,11,11-tetrametyl-3,3,10,10-tetraphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-yl]carbamate thus obtained, axit trifloaxetic (50mL, 653mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được trung hòa bằng cách bổ sung natri bicacbonat bão hòa, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, thu được sản phẩm thô (6S)-2,2,11,11-tetrametyl-3,3,10,10-tetraphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-amin. Đối với dung dịch chứa sản phẩm thô (6S)-2,2,11,11-tetrametyl-3,3,10,10-tetraphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-amin này do đó thu được trong metanol (9,35mL), 2,4-dimetoxybenzaldehyt (2,11g, 12,7mmol) và trietylamin (9,56mL, 69,2mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, đối với hỗn hợp phản ứng này, natri sulfat khan (0,901g, 6,34mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, đối với hỗn hợp phản ứng này, natri borohydrua (0,24g, 6,34mmol) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên đây trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 40/60), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,08g, hiệu suất cho ba bước: định lượng).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,70-7,59 (8H, m), 7,45-7,30 (12H, m), 7,04 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,51-6,35 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,74-3,51 (6H, m), 2,90-2,75 (1H, m), 1,77-1,56 (2H, m).

(33b) (3S)-4-(2,4-Dimetoxybenzyl)-3-(2-hydroxyetyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Đối với huyền phù chứa axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (2,24g, 11,04mmol) trong metylen clorua (110mL), oxalyl clorua (1,42mL, 16,6mmol) và N,N-dimetylformamit (1,42mL, 5,52mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô axit 2-clo-5-

nitropyridin-3-carboxylic clorua. Sau đó, đối với dung dịch chứa (6S)-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-2,2,11,11-tetrametyl-3,3,10,10-tetraphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-amin (8,08g, 11,04mmol) thu được trong Ví dụ (33a) và N,N-diisopropyletylamin (3,85mL, 22,1mmol) trong tetrahydrofuran (110mL), dung dịch chứa sản phẩm thô axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic clorua trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 80/20), thu được 2-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-N-[(6S)-2,2,11,11-tetrametyl-3,3,10,10-tetraphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-yl]pyridin-3-carboxamit (7,193g, hiệu suất: 71%). Đối với dung dịch chứa 2-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-nitro-N-[(6S)-2,2,11,11-tetrametyl-3,3,10,10-tetraphenyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodecan-6-yl]pyridin-3-carboxamit (1,09g, 1,19mmol) thus obtained trong tetrahydrofuran (15mL), dung dịch chứa tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran (1 mol/L, 3,57mL, 3,57mmol) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa amoni clorua, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 0/100), thu được hợp chất như nêu ở đề mục này (233mg, hiệu suất: 49%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,58 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 9,19 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,52-6,47 (2H, m), 5,12 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 4,76 (1H, dd, $J = 12,9, 5,5$ Hz), 4,48 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 4,31-4,22 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,79-3,67 (2H, m), 1,89-1,79 (1H, m), 1,75-1,65 (1H, m).

(33c) (3S)-7-Amino-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3-(2-hydroxyetyl)-3,4-

dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (60,0mg, hiệu suất: định lượng) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (3c) sử dụng (3S)-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3-(2-hydroxyetyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (64,0mg, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ (33b).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,09 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,33-7,31 (1H, m), 6,48-6,46 (2H, m), 5,10 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,54 (1H, dd, $J = 12,9, 5,5$ Hz), 4,45 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,08 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 4,05-3,97 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,76-3,49 (5H, m), 1,90-1,70 (2H, m).

(33d) 5-Clo-N-[(3S)-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3-(2-hydroxyetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxybenzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (67mg, hiệu suất: 72%) thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng (3S)-7-amino-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3-(2-hydroxyetyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (60,0mg, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ (33c) và 5-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (42,6mg, 0,18mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,40 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 3,7, 2,5$ Hz), 7,49-7,43 (1H, m), 7,34-7,24 (1H, m), 7,00 (1H, dd, $J = 9,0, 3,9$ Hz), 6,48-6,43 (2H, m), 5,08 (1H, dd, $J = 14,4, 3,6$ Hz), 4,59 (1H, dt, $J = 12,7, 4,7$ Hz), 4,41 (1H, dd, $J = 14,4, 3,6$ Hz), 4,15-4,03 (8H, m), 3,80 (3H, s), 3,75-3,62 (2H, m), 1,85-1,58 (2H, m).

(33e) 5-Clo-N-[(3S)-3-(2-hydroxyetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxybenzensulfonamit

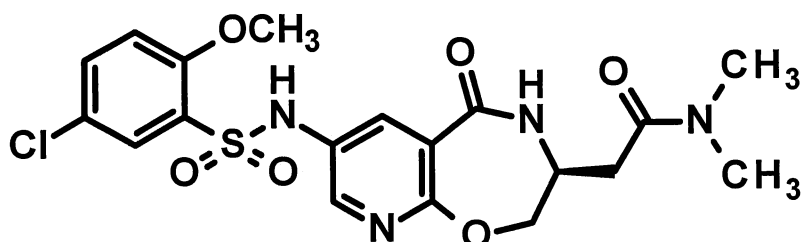
Hợp chất nêu ở đề mục này (42mg, hiệu suất: 85%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (9) sử dụng 5-clo-N-[(3S)-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3-(2-hydroxyetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxybenzensulfonamit (67mg, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ (33d).

Phổ ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 10,29 (1H, br s), 8,48 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 2,4$ Hz),

7,65 (1H, dd, J = 5,9, 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,32-4,29 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,63-3,40 (3H, m), 1,60-1,55 (2H, m).

Phổ MS (ES/APCI⁺): 428(M+H), 430(M+2+H).

(Ví dụ 34) 2-[(3S)-7-{[(5-Cl-2-metoxyphenyl)sulfonyl]amino}-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-yl]-N,N-dimetylaxetamit



(34a) 2-[(3S)-4-(2,4-Dimetoxibenzyl)-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-yl]-N,N-dimetylaxetamit

Đối với hỗn hợp bao gồm (3S)-4-(2,4-dimetoxibenzyl)-3-(2-hydroxyetyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (120mg, 0,30mmol) thu được trong Ví dụ (33b) trong axetonitril (3mL) và dung dịch đệm phosphat (pH 6,86) (2mL), 2-azaadamantan-N-oxyl (45,3mg, 0,030mmol) và natri clorat (32,3mg, 0,036mmol) được bổ sung, sau đó dung dịch nước natri hydroclorit (nồng độ clorua sẵn có: > 5%, 2,35mL, 0,9mmol) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ trong điều kiện làm mát bằng đá.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa natri thiosulfat và dung dịch nước bão hòa amoni clorua, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, thu được sản phẩm thô [(3S)-4-(2,4-dimetoxibenzyl)-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-yl]axit axetic.

Đối với dung dịch chứa sản phẩm thô [(3S)-4-(2,4- dimetoxibenzyl)-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-yl]axit axetic do đó thu được trong N,N-dimetylformamit (10mL), dimetylamin hydroclorua (36,3mg, 0,45mmol), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (114mg, 0,59mmol), 1-hydroxybenzotriazol monohydrat (91,0mg, 0,59mmol), và trietylamin

(0,206mL, 1,49mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 85/15), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (108mg, hiệu suất cho cả hai bước: 82%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,62 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,21 (1H, dd, $J = 4,9, 2,7$ Hz), 7,44-7,36 (1H, m), 6,52-6,45 (2H, m), 5,00-4,90 (2H, m), 4,70-4,56 (2H, m), 4,28 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 3,82 (3H, s), 3,80 (3H, s), 2,85 (3H, s), 2,82 (3H, s), 2,61 (1H, td, $J = 16,2, 9,4$ Hz), 2,39 (1H, dq, $J = 16,2, 4,4$ Hz).

(34b) 2-[(3S)-7-Amino-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-yl]-N,N-dimethylacetamid

Hợp chất nêu ở đề mục này (90,0mg, hiệu suất: 89%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (3c) sử dụng 2-[(3S)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-yl]-N,N-dimethylacetamid (108mg, 0,24mmol) thu được trong Ví dụ (34a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,14 (1H, t, $J = 2,9$ Hz), 7,90 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 7,40-7,30 (1H, m), 6,50-6,43 (2H, m), 4,93 (1H, t, $J = 15,3$ Hz), 4,70 (1H, dq, $J = 12,6, 2,5$ Hz), 4,55 (1H, dd, $J = 14,5, 3,9$ Hz), 4,52-4,45 (1H, m), 4,08 (1H, dd, $J = 12,6, 6,8$ Hz), 3,91 (3H, s), 3,79 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,85 (3H, s), 2,76-2,64 (1H, m), 2,37 (1H, td, $J = 10,6, 5,5$ Hz).

(34c) 2-[(3S)-7-{[(5-Clo-2-methoxyphenyl)sulfonyl]amino}-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-yl]-N,N-dimethylacetamid

Hợp chất nêu ở đề mục này (40mg, hiệu suất: 30%) thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng 2-[(3S)-7-amino-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-yl]-N,N-dimethylacetamid (90,0mg, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ (34b) và 5-clo-2-methoxybenzenesulfonyl clorua (57,6mg, 0,24mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,43 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,9, 2,7$ Hz), 7,32-7,24 (1H, m), 7,01 (1H, dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz), 6,49-6,42 (2H, m), 4,91 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,75 (1H, dd, $J = 12,7, 5,3$ Hz), 4,56-4,46 (2H, m), 4,06 (3H, s), 3,91-3,83 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,78 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,79 (3H, s), 2,58 (1H, dd, $J = 16,0, 9,4$ Hz), 2,31 (1H, dd, $J = 16,0, 4,7$ Hz).

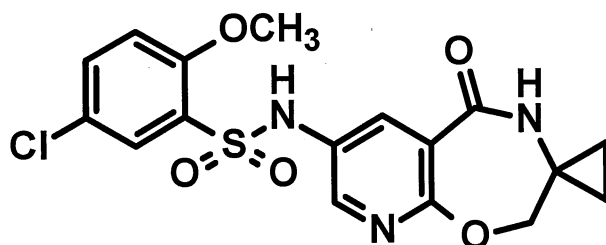
(34d) 2-[(3S)-7-{[(5-Clo-2-metoxyphenyl)sulfonyl]amino}-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-yl]-N,N-dimetylaxetamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (12mg, hiệu suất: 40%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (9) sử dụng 2-[(3S)-7-{[(5-clo-2-metoxyphenyl)sulfonyl]amino}-4-(2,4-dimetoxibenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-3-yl]-N,N-dimetylaxetamit (40,0mg, 0,065mmol) thu được trong Ví dụ (34c).

Phổ ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 10,32 (1H, br s), 8,19 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,68-7,65 (2H, m), 7,25 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,40-4,28 (2H, m), 3,92-3,83 (4H, m), 3,80-3,74 (1H, m), 2,88 (3H, s), 2,82 (3H, s), 2,79-2,64 (2H, m).

Phổ MS (ES/APCI^+): 469 ($\text{M}+\text{H}$), 471 ($\text{M}+2+\text{H}$).

(Ví dụ 35) 5-Clo-2-metoxy-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit



(35a) {1-[(2,4-Dimetoxibenzyl)amino]xyclopropyl}metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,90g, hiệu suất: 91%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (8a) sử dụng (1-aminocyclopropyl)metanol (0,75g, 0,24mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,14 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,46-6,42 (2H,

m), 3,83 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,51 (2H, s), 3,48 (1H, s), 0,70-0,68 (2H, m), 0,52-0,49 (2H, m).

(35b) 2-Clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-5-nitropyridin-3-carboxamit

Đối với huyền phù chứa axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (1,587g, 7,83mmol) trong metylen clorua (80mL), oxalyl clorua (0,84mL, 9,8mmol) và N,N-dimetylformamit (0,30mL, 3,92mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic clorua. Đối với dung dịch chứa {1-[(2,4-dimetoxybenzyl)amino]xyclopropyl}metanol (1,859g, 7,83mmol) thu được trong Ví dụ (35a) và N,N-diisopropyletylamin (2,73mL, 15,7mmol) trong tetrahydrofuran (60mL), dung dịch chứa sản phẩm thô axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic clorua trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 40/60), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,155g, hiệu suất: 65%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,25 (0,14H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,19 (0,86H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,47 (0,14H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,06 (1H, br d, $J = 8,2$ Hz), 6,43-6,36 (2H, m), 4,04-3,03 (11H, m), 1,28-1,23 (4H, m).

(35c) 4'-(2,4-Dimetoxybenzyl)-7'-nitrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5'(4'H)-on

Đối với dung dịch chứa 2-clo-N-(2,4-dimetoxybenzyl)-N-[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-5-nitropyridin-3-carboxamit (400mg, 0,95mmol) thu được trong Ví dụ (35b) trong N,N-dimetylformamit (47mL), kali cacbonat (393mg, 2,84mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22

giờ và sau đó được khuấy ở 50⁰C trong 2 giờ và ở 70⁰C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, và chất không tan được lọc bỏ. Phần cặn được rửa bằng etyl axetat.

Dịch lọc và các dịch rửa được kết hợp. Dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 50/50), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (238mg, hiệu suất: 65%).

Phổ ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 9,23-9,19 (1H, m), 9,11-9,08 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,49-6,45 (2H, m), 4,27-4,08 (3H, m), 3,92-3,74 (7H, m), 1,32-1,20 (2H, m), 0,97-0,87 (2H, m).

(35d) 7'-Amino-4'-(2,4-dimethoxybenzyl)spiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5'(4'H)-on

Hỗn hợp bao gồm 4'-(2,4-dimethoxybenzyl)-7'-nitrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5'(4'H)-on (238mg, 0,62mmol) thu được trong Ví dụ (35c) và 10% paladi cacbon (hàm lượng nước: 54,6%, 100mg) trong tetrahydrofuran (30mL), và metanol (30mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ ở áp suất thường trong điều kiện môi trường khí hydro. Hydro trong bình phản ứng được thay thế bằng nitơ, và sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng lọc Celite 545(R). Dung môi trong dịch lọc được cất loại dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (227mg, hiệu suất: định lượng).

Phổ ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 7,84 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,48-6,43 (2H, m), 4,70 (2H, br s), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,69 (2H, s), 3,48 (2H, d, J = 3,1 Hz), 0,93 (2H, br s), 0,63 (2H, br s).

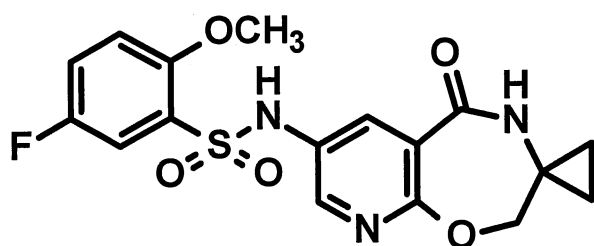
(35e) 5-Clo-2-methoxy-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (80mg, hiệu suất: 56%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1d) và (9) sử dụng 7'-amino-4'-(2,4-dimethoxybenzyl)spiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5'(4'H)-on (124mg, 0,35mmol) thu được trong Ví dụ (35d) và 5-clo-2-methoxybenzensulfonyl clorua (92,5mg, 0,38mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,29 (1H, br s), 8,84 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,68-7,62 (2H, m), 7,25 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,26 (2H, s), 3,87 (3H, s), 0,74 (4H, br s).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 410 (M+H), 412 (M+2+H).

(Ví dụ 36) 5-Flo-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit

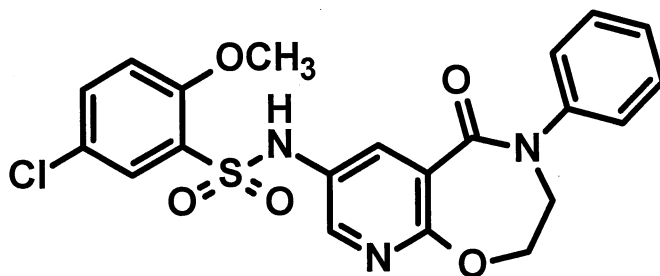


Hợp chất nêu ở đề mục này (81mg, hiệu suất cho hai bước: 71%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1d) và (9) sử dụng 7'-amino-4'-(2,4-dimetoxibenzyl)spiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5'(4'H)-on (103mg, 0,29mmol) thu được trong Ví dụ (35d) và 5-flo-2-metoxibenzensulfonyl clorua (71,6mg, 0,32mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,27 (1H, br s), 8,83 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,51-7,46 (2H, m), 7,26-7,22 (1H, m), 4,25 (2H, s), 3,86 (3H, s), 0,74 (4H, br s).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 394 (M+H).

(Ví dụ 37) 5-Clo-2-metoxi-N-(5-oxo-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit



(37a) 7-Nitro-4-phenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (324mg, hiệu suất cho hai bước: 39%) thu được

bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1a) và (35c) sử dụng axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (591mg, 2,92mmol) và 2-anilinoetanol (400mg, 2,92mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,32 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 9,28 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,50-7,46 (2H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,33-7,30 (2H, m), 4,87-4,85 (2H, m), 4,15-4,13 (2H, m).

(37b) 7-Amino-4-phenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (243mg, hiệu suất: 84%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (3b) sử dụng 7-nitro-4-phenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (324mg, 1,14mmol) thu được trong Ví dụ (37a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,93 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,46 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,37-7,31 (3H, m), 4,58 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,96 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,69 (2H, br s).

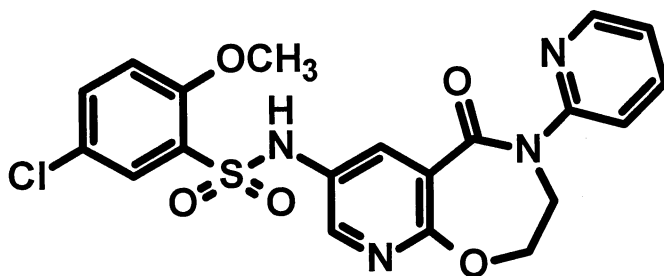
(37c) 5-Clo-2-metoxi-N-(5-oxo-4-phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (77mg, hiệu suất: 71%) thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ (1d) sử dụng 7-amino-4-phenyl-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (60mg, 0,24mmol) thu được trong Ví dụ (37b) và 5-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (62mg, 0,26mmol).

Phổ ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 10,39 (1H, br s), 8,16 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,69-7,67 (2H, m), 7,44 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,36 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,32-7,25 (2H, m), 4,56 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,95 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 3,88 (3H, s).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 460 (M+H), 462 (M+2+H).

(Ví dụ 38) 5-Clo-2-metoxi-N-[5-oxo-4-(pyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit



(38a) 7-Nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,24g, hiệu suất: định lượng) thu được bằng phương pháp nêu trong Ví dụ (18c) sử dụng 4-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (2,00g, 5,57mmol) thu được trong Ví dụ (8c).

Phổ ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 9,30 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,19 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 4,70-4,69 (2H, m), 3,67-3,65 (2H, m).

(38b) 7-Nitro-4-(pyridin-2-yl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hỗn hợp của 7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (100mg, 0,48mmol) thu được trong Ví dụ (38a), 2-bromopyridin (90,6mg, 0,57mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (87,6mg, 0,010mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten (11,1mg, 0,019mmol), và xesi cacbonat (0,312g, 0,96mmol) trong dioxan(10mL) được gia nhiệt để hồi lưu trong 18 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát. Dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/ethyl axetat/metanol = 100/0/0 - 0/100/0 - 0/85/15), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (41mg, hiệu suất: 30%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,30 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,25 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,46-8,44 (1H, m), 8,06 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,83-7,79 (1H, m), 7,22-7,19 (1H, m), 4,90 (2H, t, $J = 4,3$ Hz), 4,57 (2H, t, $J = 4,3$ Hz).

(38c) 5-Clo-2-methoxy-N-[5-oxo-4-(pyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamid

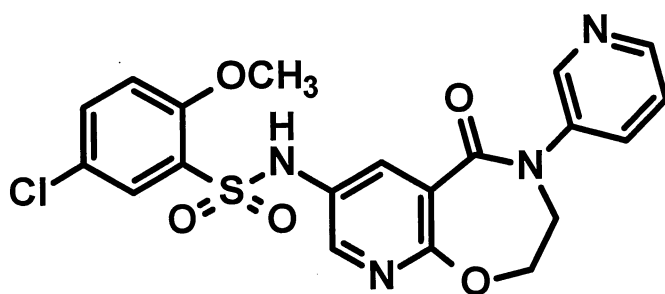
Hợp chất nêu ở đề mục này (58mg, hiệu suất cho hai bước: 88%) thu được bằng phương pháp nêu trong các Ví dụ (3b) và (1d) sử dụng 7-nitro-4-(pyridin-2-

yl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (41,0mg, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ (38b) và 5-clo-2- metoxybenzensulfonyl clorua (35,2mg, 0,15mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,45 (1H, br s), 8,47 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 8,18 (1H, br s), 7,95-7,86 (3H, m), 7,70-7,67 (2H, m), 7,29-7,25 (2H, m), 4,53 (2H, br s), 4,30 (2H, br s), 3,88 (3H, s).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 461 (M+H), 463 (M+2+H).

(Ví dụ 39) 5-Clo-2-metoxi-N-[5-oxo-4-(pyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit



(39a) 7-Nitro-4-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (104mg, hiệu suất: 76%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (38b) sử dụng 7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (100mg, 0,48mmol) thu được trong Ví dụ (38a) và 3-iodopyridin (118mg, 0,57mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,34-9,30 (2H, m), 8,62-8,61 (2H, m), 7,74-7,71 (1H, m), 7,44 (1H, dd, $J = 8,0, 4,9$ Hz), 4,89 (2H, t, $J = 4,1$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 4,1$ Hz).

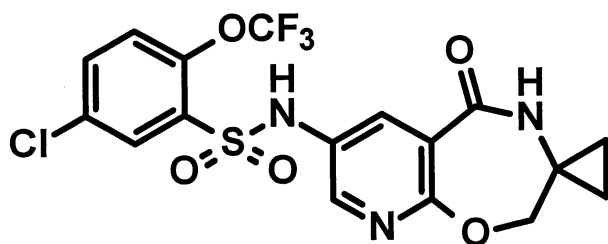
(39b) 5-Clo-2-metoxi-N-[5-oxo-4-(pyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (13mg, hiệu suất cho hai bước: 8%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (3b) và (1d) sử dụng 7-nitro-4-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (104mg, 0,36mmol) thu được trong Ví dụ (39a) và 5-clo-2-metoxi-benzenesulfonyl clorua (21,7mg, 0,09mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,40 (1H, br s), 8,62 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,50-8,49 (1H, m), 8,18 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 8,01 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,84 (1H, br d, $J = 8,3$ Hz), 7,69-7,67 (2H, m), 7,49 (1H, dd, $J = 8,1,4,6$ Hz), 7,27-7,25 (1H, m), 4,59 (2H, t, $J = 4,1$ Hz), 4,01 (2H, t, $J = 4,1$ Hz), 3,88 (3H, s).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 461 (M+H), 463 (M+2+H).

(Ví dụ 40) 5-Clo-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit



(40a) 5-Clo-2-(triflometoxy)benzensulfonamit

Đối với huyền phù chứa 5-clo-2-(triflometoxy)anilin (5,00g, 23,6mmol) và dibenzyl disulfua (4,66g, 18,9mmol) trong axetonitril (75mL), Isoamyl nitrit (3,46mL, 26,0mmol) được bổ sung từ từ ở 60 $^{\circ}\text{C}$ trong bể dầu, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên đây trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0- 95/5) để tạo ra 2-(benzylsulfanyl)-4-clophenyl triflometyl ete (3,86g, hiệu suất: 51%). Đối với hỗn hợp bao gồm 2-(benzylsulfanyl)-4-clophenyl triflometyl ete thu được (4,84g, 15,2mmol), axit axetic (4,5mL) và nước (3mL) trong axetonitril (120mL), 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin (5,98g, 30,4mmol) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat, được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (hexan/etyl axetat = 100/0 - 85/15), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,64g, hiệu suất: 81%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,09 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J=9,0, 2,7$ Hz), 7,50-7,47 (1H, m).

(40b) 5-Clo-*N*-[4'-(2,4-dimethoxybenzyl)-5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-yl]-2-(triflometoxy)benzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm 7'-amino-4'-(2,4-dimethoxybenzyl)spiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-5'(4'H)-on (95,0mg, 0,267mmol) thu được trong Ví dụ (35d) và pyridin (0,432mL, 5,35mmol), 5-clo-2-(triflometoxy)benzensulfonyl clorua (86,8mg, 0,294mmol) trong Ví dụ (40a) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80 $^{\circ}\text{C}$ trong 2 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 90/10), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (142mg, hiệu suất: 87%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,23 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,91 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,87 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J=8,8, 2,5$ Hz), 7,39-7,35 (1H, m), 7,17 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 6,46-6,44 (2H, m), 4,68 (1H, br s), 3,96 (1H, br s), 3,81 (3H, s), 3,80 (3H, s), 0,93 (2H, br s), 0,69 (2H, br s).

(40c) 5-Clo-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit

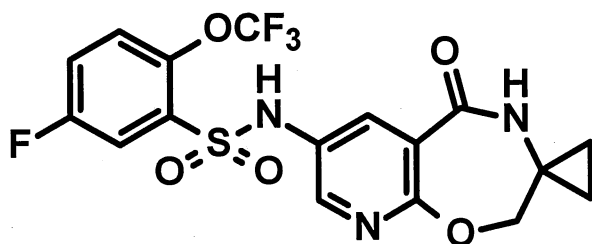
Đối với dung dịch chứa 5-clo-*N*-[4'-(2,4-dimethoxybenzyl)-5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-yl]-2-triflometoxy)benzensulfonamit (142mg, 0,231mmol) thu được trong Ví dụ (40b) trong clorofom (8mL), anisol (0,0504mL, 0,463mmol), axit trifloaxetic (4mL, 52mmol) và axit triflometansulfonic (0,0609mL, 0,694mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat trong điều kiện làm mát bằng đá, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và

phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 90/10), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (84mg, hiệu suất: 78%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,73 (1H, br s), 8,87 (1H, br s), 8,11 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,93-7,86 (3H, m), 7,61 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,30 (2H, br s), 0,80 (2H, br s), 0,77 (2H, br s).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 464(M+H), 466(M+2+H).

(Ví dụ 41) 5-Flo-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit



(41a) 5-Flo-2-(triflometoxy)benzensulfonyl clorua

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,82g, hiệu suất cho hai bước: 29%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (40a) sử dụng 5-flo-2-(triflometoxy)anilin (2,00g, 10,3mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,84 (1H, dd, $J = 6,8, 2,9$ Hz), 7,56-7,47 (2H, m).

(41b) *N*-[4'-(2,4-Dimetoxybenzyl)-5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl]-5-flo-2-(triflometoxy)benzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm 7'-amino-4'-(2,4-dimetoxybenzyl)spiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5'(4'H)-on (100mg, 0,281mmol) thu được trong Ví dụ (35d) và pyridin (0,453mL, 5,63mmol), 5-flo-2-(triflometoxy)benzensulfonyl clorua (94,1mg, 0,338mmol) trong Ví dụ (41a) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80 $^{\circ}\text{C}$ trong 5 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 0/100), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (156mg, hiệu suất: 93%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,27 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,94 (1H, d, $J =$

2,7 Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 7,4, 3,1$ Hz), 7,32-7,28 (2H, m), 7,16 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,46-6,43 (2H, m), 4,69 (1H, br s), 3,95 (2H, br s), 3,81 (3H, s), 3,80 (3H, s), 0,92 (2H, br s), 0,69 (2H, br s).

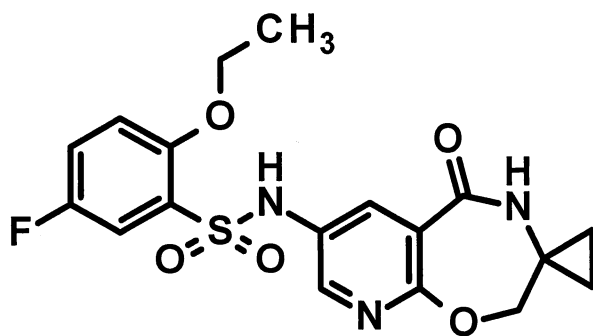
(41c) 5-Flo-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit

Đối với huyền phù chứa *N*-[4'-(2,4-dimetoxybenzyl)-5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-yl]-5-flo-2-triflometoxy)benzensulfonamit (156mg, 0,261mmol) thu được trong Ví dụ (41b) trong clorofom (5mL), anisol (84,7mg, 0,783mmol), axit trifloaxetic (0,40mL, 5,2mmol) và axit triflometansulfonic (0,0687mL, 0,783mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Đối với hỗn hợp này, axit trifloaxetic bổ sung (2mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat trong điều kiện làm mát bằng đá, sau đó chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (ethyl axetat/metanol = 100/0 - 95/5), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (97mg, hiệu suất: 83%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,75 (1H, br s), 8,88 (1H, br s), 8,11 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,75-7,66 (3H, m), 4,30 (2H, br s), 0,82-0,75 (4H, m).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 448(M+H).

(Ví dụ 42) 2-Etoxy-5-flo-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit



(42a) 5-Flo-2-etoxybenzensulfonyl clorua

Hợp chất nêu ở đề mục này (3,16g, hiệu suất: 36%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (13a) sử dụng 1-etoxy-4-flobenzen (5,11g, 36,5mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,70 (1H, dd, $J = 7,4, 3,1$ Hz), 7,41-7,36 (1H, m), 7,07 (1H, dd, $J = 9,4, 3,9$ Hz), 4,26 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 1,55 (3H, t, $J = 6,8$ Hz).

(42b) *N*-[4'-(2,4-Dimetoxybenzyl)-5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl]-2-etoxy-5-flobenzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm 7'-amino-4'-(2,4-dimetoxybenzyl)spiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5'(4'H)-on (100mg, 0,281mmol) thu được trong Ví dụ (35d) và pyridin (0,453mL, 5,63mmol), 5-Flo-2-etoxybenzensulfonyl clorua (73,9mg, 0,310mmol) thu được trong Ví dụ (42a) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 0/100), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (146mg, hiệu suất: 93%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,20 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 7,4, 3,1$ Hz), 7,23-7,14 (2H, m), 7,02-6,95 (2H, m), 6,46-6,43 (2H, m), 4,66 (1H, br s), 4,29 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,92 (1H, br s), 3,80 (3H, s), 3,79 (3H, s), 1,58 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 0,87 (2H, br s), 0,63 (2H, br s).

(42c) 2-Etoxy-5-flo-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit

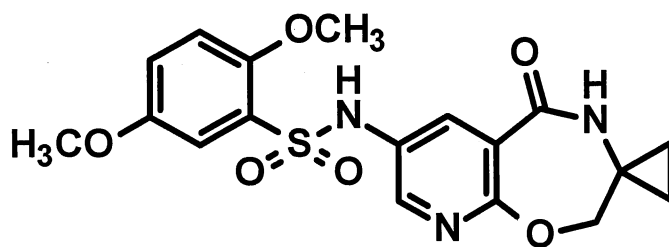
Đối với huyền phù chứa *N*-[4'-(2,4-dimetoxybenzyl)-5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-yl]-2-etoxy-5-flobenzensulfonamit (146mg, 0,262mmol) thu được trong Ví dụ (42b) trong clorofom (4mL), anisol (0,0571mL, 0,524mmol), axit trifloaxetic (2mL, 26,1mmol) và axit triflometansulfonic (0,0689mL, 0,786mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat trong điều kiện làm mát bằng đá, sau đó chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 90/10), thu được chất rắn thô.

Đối với huyền phù chứa chất rắn thô trong etanol (3mL), dung dịch nước 1N natri hydroxit solution (0,40mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi được hòa tan. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm, được pha loãng bằng cách bổ sung nước, và sau đó được lọc. Dung dịch 1N axit clohydric (0,40mL) được bổ sung vào dịch lọc, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và etanol, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (95mg, hiệu suất: 89%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,15 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,09 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,95 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 7,24 (1H, dd, $J=9,0, 4,3$ Hz), 4,26 (br 2H, s), 4,16 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 1,26 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 0,77-0,71 (4H, m).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 408(M+H).

(Ví dụ 43) 2,5-Dimetoxy-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit



(43a) *N*-[4'-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl]-2,5-dimethoxybenzenesulfonamid

Đối với hỗn hợp bao gồm 7'-amino-4'-(2,4-dimethoxybenzyl)spiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5'(4'H)-on (90,0mg, 0,253mmol) thu được trong Ví dụ (35d) và pyridin (0,408mL, 5,06mmol), 2,5-dimethoxybenzenesulfonyl clorua (65,9mg, 0,279mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80⁰C trong 3 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (n-hexan/etyl axetat = 100/0 - 0/100), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (143mg, hiệu suất: định lượng).

Phổ ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 8,22 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,88 (1H, br d, *J* = 2,7 Hz), 7,37-7,28 (2H, m), 7,15 (1H, br d, *J* = 8,6 Hz), 7,04 (1H, dd, *J* = 9,0, 3,1 Hz), 6,97 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 6,45-6,43 (2H, m), 4,66 (2H, br s), 3,99 (3H, s), 3,91 (2H, br s), 3,80 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,73 (3H, s), 0,86 (2H, br s), 0,61 (2H, br s).

(43b) 2,5-Dimethoxy-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzenesulfonamid

Đối với huyền phù chứa *N*-[4'-(2,4-dimethoxybenzyl)-5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl]-2,5-dimethoxybenzenesulfonamid (0,143mg, 0,257mmol) thu được trong Ví dụ (43a) trong clorofom (4mL), anisol (0,0561mL, 0,515mmol), axit trifloaxetic (2mL, 26mmol) và axit triflometansulfonic (0,0678mL, 0,772mmol) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 3 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

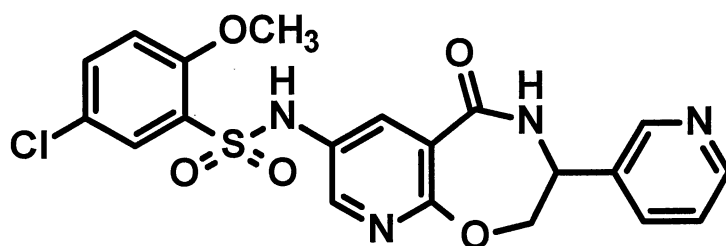
Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão

hòa natri bicacbonat trong điều kiện làm mát bằng đá, sau đó chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri clorua và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 90/10), thu được chất rắn thô. Đối với huyền phù chứa chất rắn thô trong etanol (3mL), dung dịch nước 1N natri hydroxit (1mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi được hòa tan. Hỗn hợp được cô trong áp suất giảm, được pha loãng bằng cách bổ sung etyl axetat và nước. Hầu hết dung môi được cất loại trong áp suất giảm, và sau đó được lọc. 1N axit clohydric (1mL) được bổ sung dịch lọc, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và etanol, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, hiệu suất: 53%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,17 (1H, br s), 8,83 (1H, br s), 8,07 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,20-7,15 (3H, m), 4,24 (2H, br s), 3,81 (3H, s), 3,71 (3H, s), 0,74 (4H, br s).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 406(M+H).

(Ví dụ 44) 5-Clo-2-metoxi-*N*-[5-oxo-3-(pyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit



(44a) 2-[(2,4-Dimethoxybenzyl)amino]-2-(pyridin-3-yl)ethanol

Hợp chất nêu ở đề mục này (xấp xỉ lượng 77%, 0,9217g, hiệu suất: 69%) ở dạng hỗn hợp chứa rượu 2,5-dimethoxybenzylic thu được bằng phương pháp điều chế nêu trong Ví dụ (8a) sử dụng 2,4-dimethoxybenzaldehyt (627,6mg, 3,78mmol) và 2-amino-2-(pyridin-3-yl)ethanol (495,3mg, 3,59mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl $_3$, 400MHz) δ : 8,54-8,51 (1,32H, m), 7,70-7,68 (0,66H, m), 7,29-7,26 (0,66H, m), 7,17 (0,34H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,03-7,01 (0,66H, d, $J = 7,8$

Hz), 6,48-6,40 (2H, m), 4,61 (0,68H, s), 3,85-3,79 (6,66H, m), 3,76-3,70 (1,32H, m), 3,56-3,52 (1,32H, m).

(44b) 4-(2,4-Dimetoxybenzyl)-7-nitro-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (283,2mg, hiệu suất cho hai bước: 27%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1a) và (35c) sử dụng axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (501,1mg, 2,47mmol) và 2-[(2,4-dimetoxybenzyl)amino]-2-(pyridin-3-yl)etanol (xấp xỉ lượng 77%, 0,912g, 2,44mmol) thu được trong Ví dụ (44a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,66 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,10 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,51 (1H, dd, $J = 4,7, 1,6$ Hz), 8,42 (1H, br d, $J = 2,3$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,35-7,32 (1H, m), 7,21-7,17 (1H, m), 6,49 (1H, dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz), 6,40 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 5,19 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 5,10 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 5,02 (1H, dd, $J = 13,1, 5,3$ Hz), 4,56 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 4,50 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,72 (3H, s).

(44c) 7-Amino-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (270,0mg, hiệu suất: định lượng) thu được bằng phương pháp điều chế nêu trong Ví dụ (8d) sử dụng 4-(2,4-dimetoxybenzyl)-7-nitro-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-on (287,5mg, 0,659mmol) thu được trong Ví dụ (44b).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,48 (1H, dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,39-7,35 (2H, m), 7,17 (1H, dd, $J = 8,0, 4,9$ Hz), 6,47 (1H, dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz), 6,39 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 5,10 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,97 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 4,75 (1H, dd, $J = 13,1, 5,3$ Hz), 4,38-4,34 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,60 (2H, br s).

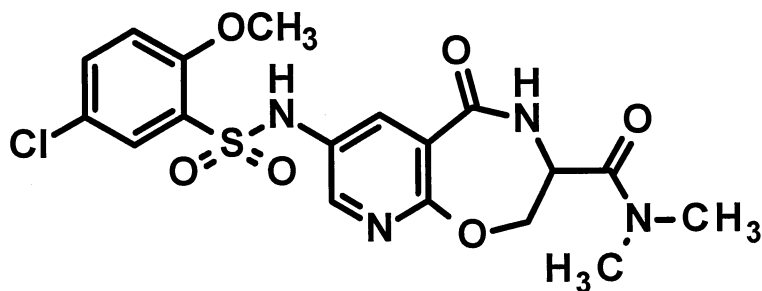
(44d) 5-Clo-2-metoxy-*N*-[5-oxo-3-(pyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (191,0mg, hiệu suất cho hai bước: 64%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1d) và (9) sử dụng 7-

Amino-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (267,5mg, 0,66mmol) thu được trong Ví dụ (44c) và 5-clo-2- metoxybenzensulfonyl clorua (166,7mg, 0,69mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,33 (1H, br s), 8,93 (1H, br d, $J = 5,5$ Hz), 8,48-8,46 (2H, m), 8,35 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,70-7,69 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 7,8, 4,7$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,93 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,78 (1H, dd, $J = 12,9, 5,5$ Hz), 4,51 (1H, br d, $J = 12,9$ Hz). Phổ MS (ES/APCI $^+$): 461(M+H), 463(M+2+H).

(Ví dụ 45) 7-{[(5-Clo-2-metoxyphenyl)sulfonyl]amino}-*N,N*-dimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-carboxamit



(45a) *O*-Benzyl-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]serin

Đối với huyền phù chứa *O*-benzylserin (5,00g, 25,6mmol) trong 1,4-dioxan (50mL), dung dịch nước 2N natri hydroxit (26,8mL, 53,8mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, đối với hỗn hợp này, benzyl clorofomat (3,82mL, 26,9mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong áp suất giảm, và được pha loãng bằng cách bổ sung 5N axit clohydric (10,8mL, 54,2mmol), sau đó chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa natri clorua, và được làm khan trên magie sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, n-hexan (20mL) và etyl axetat (1mL) được bổ sung, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng n-hexan, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,24g, hiệu suất: 86%).

Phổ ^1H NMR (CDCl $_3$, 400MHz) δ : 7,37-7,27 (10H, m), 5,64 (1H, br d, $J =$

8,2 Hz), 5,15 (1H, br d, $J = 12,1$ Hz), 5,11 (1H, br d, $J = 12,1$ Hz), 4,57-4,53 (3H, m), 3,96 (1H, br dd, $J = 9,4, 3,1$ Hz), 3,72 (1H, br dd, $J = 9,4, 3,3$ Hz).

(45b) Benzyl [3-(benzyloxy)-1-(dimethylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbamate

Đối với dung dịch chứa *O*-benzyl-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]serin (1,50g, 4,55mmol) thu được trong Ví dụ (45a), *N*-[3-(dimethylamino)propyl]-*N*-ethylcarbodiimide hydrochloride (1,06g, 5,53mmol) và 1-hydroxybenzotriazole (0,68g, 5,0mmol) trong metylen clorua (22mL), dung dịch chứa dimethylamin trong tetrahydrofuran (2,0 mol/L, 5,5mL, 11mmol) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng cách bổ sung 1N axit clohydric (50mL), sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat và dung dịch nước bão hòa natri clorua, và được làm khan trên magie sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/n-hexan = 2/1 - 1/0), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,47g, hiệu suất: 91%)

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,35-7,26 (10H, m), 5,75 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 5,10 (2H, br s), 4,95-4,90 (1H, m), 4,54 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 4,49 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 3,66 (1H, dd, $J = 9,4, 5,5$ Hz), 3,59 (1H, dd, $J = 9,4, 7,0$ Hz), 3,05 (3H, s), 2,97 (3H, s).

(45c) *N,N*-Dimethylserinamit

Hỗn hợp bao gồm benzyl [3-(benzyloxy)-1-(dimethylamino)-1-oxopropan-2-yl]carbamate (1,46g, 4,10mmol) thu được trong Ví dụ (45b) và 10% paladi cacbon (hàm lượng nước: 54,6%, 0,28g) trong etanol (41mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ ở áp suất thường trong điều kiện môi trường khí hydro. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 24 giờ trong bể dầu ở áp suất thường trong điều kiện môi trường khí hydro. Hydro trong bình phản ứng được thay thế bằng nitơ, và sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng lọc Celite 545(R). Dung môi trong dịch lọc được cất loại trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở

đề mục này (xấp xỉ lượng 70%, 0,60g, hiệu suất: 78%) ở dạng hỗn hợp chứa *O*-benzyl-*N,N*-dimethylserinamit

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,36-7,29 (1H, m), 4,53 (0,4H, br s), 3,98 (0,2H, dd, $J = 7,0, 5,9$ Hz), 3,77 (0,8H, dd, $J = 7,0, 4,7$ Hz), 3,66 (0,8H, dd, $J = 10,9, 4,7$ Hz), 3,57 (0,2H, dd, $J = 9,2, 5,9$ Hz), 3,50-3,44 (1H, m), 3,10 (2,4H, s), 3,04 (0,6H, s), 2,98 (2,4H, s), 2,97 (0,6H, s).

(45d) N^2 -(2,4-Dimethoxybenzyl)-*N,N*-dimethylserinamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,76g, hiệu suất: 85%) thu được bằng phương pháp điều chế nêu trong Ví dụ (8a) sử dụng 2,4-dimethoxybenzaldehyt (0,68g, 4,1mmol) và *N,N*-dimethylserinamit (xấp xỉ lượng 70%, 0,60g, 3,2mmol) thu được trong Ví dụ (45c).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,14 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,44-6,41 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,73-3,63 (3H, m), 3,59 (1H, dd, $J = 7,8, 4,7$ Hz), 3,37 (1H, dd, $J = 10,2, 7,8$ Hz), 2,99 (3H, s), 2,89 (3H, s).

(45e) 4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-*N,N*-dimethyl-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,55g, hiệu suất cho hai bước: 46%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1a) và (35c) sử dụng axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (0,55g, 2,7mmol) và N^2 -(2,4-dimethoxybenzyl)-*N,N*-dimethylserinamit (0,76g, 2,7mmol) thu được trong Ví dụ (45d).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,73 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 9,12 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,51-6,47 (2H, m), 5,04 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,95-4,89 (2H, m), 4,43 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 4,34 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,04 (3H, s), 2,88 (3H, s).

(45f) 7-Amino-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-*N,N*-dimethyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này (342,7mg, hiệu suất: 67%) thu được bằng phương pháp điều chế nêu trong Ví dụ (8d) sử dụng 4-(2,4-dimethoxybenzyl)-*N,N*-dimethyl-7-nitro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-carboxamit

(552,0mg, 1,24mmol) thu được trong Ví dụ (45e).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,19 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,79 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,35 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 6,49-6,45 (2H, m), 5,09 (1H, d, $J=14,5$ Hz), 4,79-4,73 (2H, m), 4,31 (1H, d, $J=14,5$ Hz), 4,18-4,13 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,55 (1H, br d, $J=9,4$ Hz), 3,00 (3H, s), 2,90 (3H, s).

(45g) 7-{[(5-Clo-2-metoxypheyl)sulfonyl]amino}-*N,N*-dimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-carboxamit

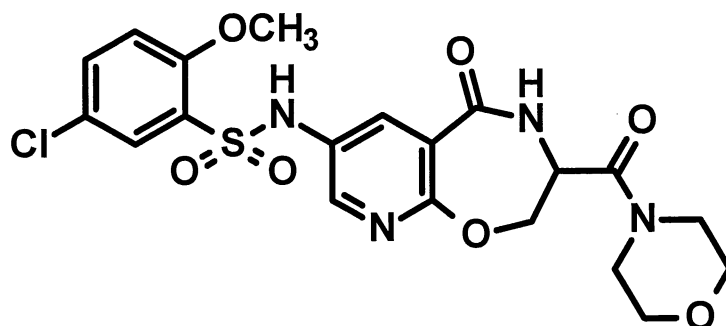
Hợp chất nêu ở đề mục này (261,1mg, hiệu suất cho hai bước: 69%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1d) và (9) sử dụng 7-amino-4-(2,4- dimetoxypheyl)-*N,N*-dimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-3-carboxamit (340,2mg, 0,82mmol) thu được trong Ví dụ (45f) và 5-Clo-2-metoxypheylsulfonyl clorua (207,3mg, 0,86mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,40 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 8,14 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J=9,0, 2,7$ Hz), 7,34 (1H, br s), 7,12 (1H, br s), 7,01 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 4,72 (1H, br d, $J=12,5$ Hz), 4,56 (1H, br dd, $J=6,6, 3,5$ Hz), 4,27 (1H, dd, $J=12,5, 6,6$ Hz), 4,08 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,05 (3H, s).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 455(M+H), 457(M+2+H).

(Ví dụ 46)

5-clo-2-metoxypheyl-*N*-[3-(morpholin-4-ylcacbonyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit



(46a) 2-[(2,4-Dimetoxypheyl)amino]-3-hydroxy-1- (morpholin-4-yl)propan-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (1,39g, hiệu suất cho ba bước: 88%) thu được

bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (45b), (45c) và (8a) sử dụng *O*-benzyl-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]serin (1,50g, 4,55mmol) thu được trong Ví dụ (45a), morpholin (0,96mL, 11mmol) và 2,4-dimethoxybenzaldehyt (0,71g, 4,3mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,11 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 6,44-6,41 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,75 (1H, d, $J=12,9$ Hz), 3,68-3,51 (9H, m), 3,44-3,39 (3H, m).

(46b) 4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-3-(morpholin-4-ylcarbonyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này (0,87g, hiệu suất cho hai bước: 45%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (1a) và (35c) sử dụng axit 2-clo-5-nitropyridin-3-carboxylic (0,85g, 4,2mmol) và 2-[(2,4-dimethoxybenzyl)amino]-3-hydroxy-1-(morpholin-4-yl)propan-1-on (1,40g, 4,3mmol) thu được trong Ví dụ (46a).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9,75 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 9,13 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 6,51-6,47 (2H, m), 4,99 (1H, d, $J=14,1$ Hz), 4,86-4,79 (2H, m), 4,53 (1H, d, $J=14,1$ Hz), 4,36 (1H, d, $J=12,9$ Hz), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,74-3,29 (8H, m).

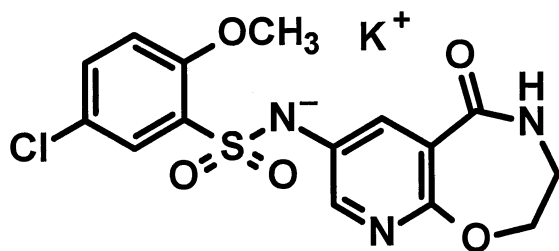
(46c) 5-Clo-2-methoxy-*N*-[3-(morpholin-4-ylcarbonyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-yl]benzenesulfonamid

Hợp chất nêu ở đề mục này (255,5mg, hiệu suất cho ba bước: 28%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ (8d), (1d) và (9) sử dụng 4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-(morpholin-4-ylcarbonyl)-7-nitro-3,4-dihydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-on (0,87g, 1,8mmol) thu được trong Ví dụ (46b) và 5-clo-2-methoxybenzenesulfonyl clorua (0,32g, 1,3mmol).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 10,28 (1H, br s), 8,36 (1H, br d, $J=5,5$ Hz), 8,32 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 8,03 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,68-7,65 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 4,76 (1H, t, $J=5,5$ Hz), 4,62 (1H, dd, $J=12,9, 5,5$ Hz), 4,33 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,60-3,37 (8H, m).

Phổ MS (ES/APCI $^+$): 497(M+H), 499(M+2+H).

(Ví dụ 47) Kali [(5-clo-2-metoxyphenyl)sulfonyl](5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)azanit (muối kali của hợp chất nêu trong Ví dụ 9)



(47a) 5-Clo-N-[4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-methoxybenzensulfonamid

Đối với hỗn hợp bao gồm 7-amino-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (1,31g, 3,98mmol) thu được trong Ví dụ (8d) và pyridin (20mL, 249mmol), 5-clo-2-methoxybenzensulfonyl clorua (1,035g, 4,29mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2,5 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế trong thiết bị sắc ký cột tự động (etyl axetat/metanol = 100/0 - 85/15), thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,17g, hiệu suất: định lượng).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,24 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 8,07 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 7,74 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J=8,8, 2,7$ Hz), 7,30-7,22 (2H, m), 7,01 (1H, d, $J=9,1$ Hz), 6,49-6,46 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,32 (2H, t, $J=4,6$ Hz), 4,09 (3H, s), 3,81-3,80 (6H, m), 3,60 (2H, t, $J=4,6$ Hz).

(47b) 5-Clo-2-methoxy-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamid

Đối với huyền phù chứa 5-clo-N-[4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-methoxybenzensulfonamid (2,17g, 4,06mmol) thu được trong Ví dụ (47a) trong clorofom (30mL), anisol (0,88mL, 8,1mmol), axit trifloaxetic (15mL, 195mmol) và axit triflometansulfonic (0,73mL, 8,3mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm,

và hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung clorofom và dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Lọc hữu cơ của dịch lọc được tách, và được làm khan trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cất loại dưới áp suất giảm. Cặn được kết hợp với chất rắn kết tủa trên đây, diisopropyl ete được bổ sung vào đó, và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,2921g, hiệu suất: 83%).

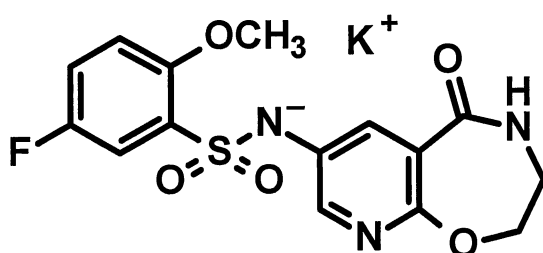
Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,29 (1H, br s), 8,53 (1H, br t, $J = 5,2$ Hz), 8,11-8,08 (2H, m), 7,69-7,64 (2H, m), 7,26 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,37-4,35 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,38-3,34 (2H, m).

(47c) Kali [(5-clo-2-metoxyphenyl)sulfonyl](5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-yl)azanit

Đối với huyền phù chứa 5-clo-2-metoxy-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit (1,0921g, 2,845mmol) thu được trong Ví dụ (47b) trong etanol (12mL), dung dịch chứa 0,5 N kali hydroxit trong etanol (5,68mL, 2,85mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etanol và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,1065g, hiệu suất: 92%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8,19 (1H, br t, $J = 5,2$ Hz), 7,70 (1H, br t, $J = 2,4$ Hz), 7,65-7,61 (2H, m), 7,35-7,32 (1H, m), 6,99 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,70-3,62 (3H, m), 3,22 (2H, q, $J = 5,2$ Hz).

(Ví dụ 48) Kali [(5-flo-2-metoxyphenyl)sulfonyl](5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-yl)azanit (muối kali của hợp chất nêu trong Ví dụ 10)



(48a) N-[4-(2,4-Dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-flo-2- metoxybenzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm 7-amino-4-(2,4-dimetoxybenzyl)-3,4-dihydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (3,83g, 11,2mmol) thu được trong Ví dụ (8d) và pyridin (18,1mL, 223mmol), 5-flo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (2,76g, 12,3mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (90mL) để làm kết tủa chất rắn, và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và được rửa bằng nước để thu được chất rắn thô. Huyền phù chứa chất rắn thô trong etanol (60mL) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ trong bể dầu. Sau khi làm mát, huyền phù được khuấy trong bể nước đá trong 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etanol lạnh, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,87g, hiệu suất: 84%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,34 (1H, br s), 8,09 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,97 (1H, t, $J = 2,7$ Hz), 7,52-7,47 (2H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 7,09 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,49 (1H, dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz), 4,57 (2H, s), 4,28 (2H, br t, $J = 4,7$ Hz), 3,86 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,53 (2H, br t, $J = 4,7$ Hz).

(48b) 5-Flo-2-metoxy-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit

Đối với huyền phù chứa N-[4-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5- flo-2-metoxybenzensulfonamit (4,86g, 9,39mmol) thu được trong Ví dụ (48a) và anisol (2,04mL, 18,8mmol) trong clorofom (45mL), axit trifloaxetic (14,4mL, 188mmol) và axit triflometansulfonic (1,65mL, 18,8mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót cẩn thận vào huyền phù chứa natri bicacbonat (17,4g, 207mmol) trong nước (90mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hầu hết dung môi hữu cơ được cất loại dưới áp suất giảm, hỗn hợp cô đặc được pha loãng

bằng cách bổ sung ethyl axetat (90mL), chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và được rửa bằng nước và ethyl axetat để thu được chất rắn thô. Đối với huyền phù chứa chất rắn thô trong etanol (50mL), dung dịch nước chứa 1N kali hydroxit (10,3mL, 10,3mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần cặn trên giấy lọc được rửa bằng nước và etanol. Dịch lọc và dịch rửa được kết hợp, 1N axit clohydric (10,3mL, 10,3mmol) được bổ sung vào đó, và huyền phù được khuấy trong bể nước đá trong 20 phút. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etanol lạnh, và sau đó được làm khô để thu được chất rắn thô với lượng nhỏ. Đối với huyền phù chứa chất rắn thô với lượng nhỏ trong etanol (50mL), dung dịch nước chứa 1N kali hydroxit (8,8mL, 8,8mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. 1N axit clohydric (8,8mL, 8,8mmol) được bổ sung vào đó, và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và etanol, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,16g, hiệu suất: 63%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,28 (1H, br s), 8,52 (1H, br t, $J = 4,9$ Hz), 8,11-8,08 (2H, m), 7,51-7,46 (2H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 4,36 (2H, t, $J = 4,3$ Hz), 3,86 (3H, s), 3,40-3,35 (2H, m).

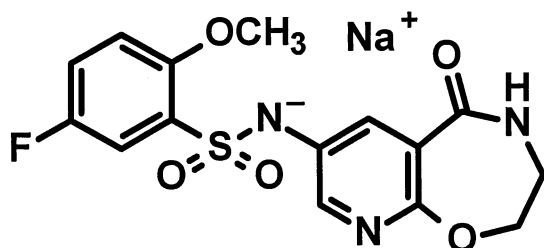
(48c) Kali [(5-flo-2-metoxypheyl)sulfonyl](5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)azanit

Đối với huyền phù chứa 5-Flo-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit (1,950g, 5,308mmol) thu được trong Ví dụ (48b) trong dung môi hỗn hợp etanol (53,5mL) và nước (0,478mL), dung dịch chứa 0,5N kali hydroxit trong etanol (11,15mL, 5,574mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etanol và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,200g, hiệu suất: định lượng).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8,19 (1H, br t, $J = 5,2$ Hz), 7,72 (1H,

d, $J = 2,7$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz), 7,16-7,11 (1H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,23 (2H, q, $J = 5,2$ Hz).

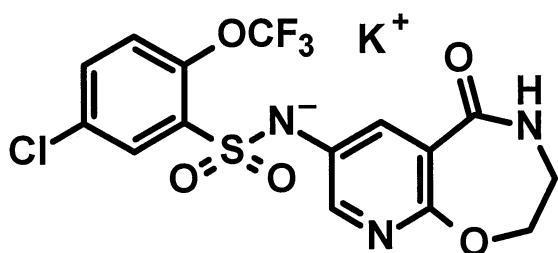
(Ví dụ 49) Natri [(5-flo-2-metoxypheyl)sulfonyl](5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)azanit (muối natri của hợp chất nêu trong Ví dụ 10)



Đối với huyền phù chứa 5-Flo-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit (101,9mg, 0,277mmol) thu được trong Ví dụ (48b) trong etanol (2,7mL), dung dịch nước 2N chứa natri hydroxit (0,138mL, 0,277mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etanol và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (98,4mg, hiệu suất: 91%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8,20 (1H, br t, $J = 5,1$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz), 7,16-7,11 (1H, m), 6,97 (1H, dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz), 4,17 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,66 (3H, s), 3,22 (2H, q, $J = 5,1$ Hz).

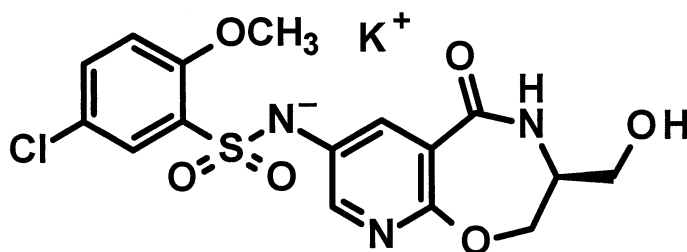
(Ví dụ 50) Kali {[5-clo-2-(triflometoxy)phenyl)sulfonyl}(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)azanit (muối kali của hợp chất nêu trong Ví dụ 13)



Hợp chất nêu ở đề mục này (85,2mg, hiệu suất: 78%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (47c) sử dụng 5-clo-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit (100mg, 0,228mmol) thu được trong Ví dụ (13c) và dung dịch chứa 0,5 N kali hydroxit trong etanol (0,478mL, 0,240mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8,22 (1H, br t, $J = 5,2$ Hz), 7,78-7,73 (2H, m), 7,63-7,62 (1H, m), 7,53-7,51 (1H, m), 7,36-7,33 (1H, m), 4,19 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,23 (2H, q, $J = 5,2$ Hz).

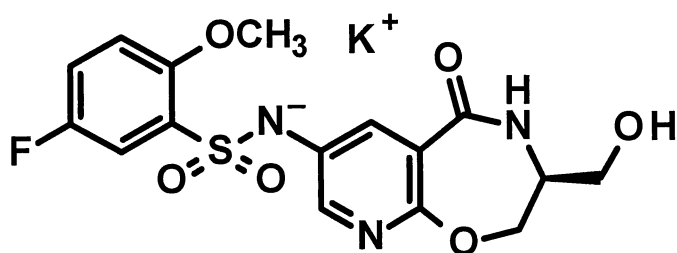
(Ví dụ 51) Kali [(5-clo-2-metoxyphenyl)sulfonyl][(3*S*)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-yl]azanit (muối kali của hợp chất nêu trong Ví dụ 27)



Hợp chất nêu ở đề mục này (124,1mg, hiệu suất: 94%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (47c) sử dụng 5-clo-N-[(3*S*)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxybenzensulfonamit (121,3mg, 0,293mmol) thu được trong Ví dụ (27f) và dung dịch chứa 0,5 N kali hydroxit trong etanol (0,962mL, 0,482mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7,93 (1H, br s), 7,77 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,92 (1H, br t, $J = 5,7$ Hz), 4,20-4,12 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,46-3,41 (3H, m).

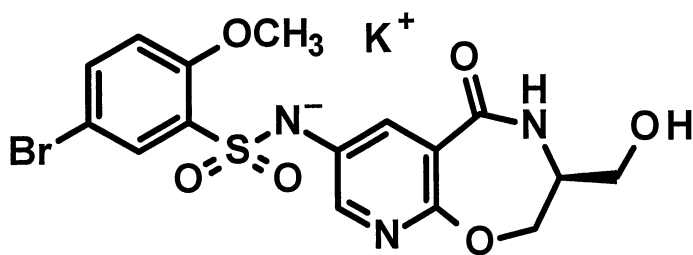
(Ví dụ 52) Kali [(5-flo-2-metoxyphenyl)sulfonyl][(3*S*)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-7-yl]azanit (muối kali của hợp chất nêu trong Ví dụ 28)



Hợp chất nêu ở đề mục này (78,7mg, hiệu suất: 84%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong các Ví dụ 47(c) sử dụng 5-flo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxymetansulfonamid (75,5mg, 0,190mmol) thu được trong Ví dụ (28b) và dung dịch chứa 0,5 N kali hydroxit trong etanol (0,386mL, 0,194mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7,92 (1H, br s), 7,77 (1H, br s), 7,71 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz), 7,16-7,11 (1H, m), 6,97 (1H, dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz), 4,91 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,20-4,12 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,46-3,40 (3H, m).

(Ví dụ 53) Kali [(5-bromo-2-metoxymetansulfonamidyl)][(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]azanit (muối kali của hợp chất nêu trong Ví dụ 29)

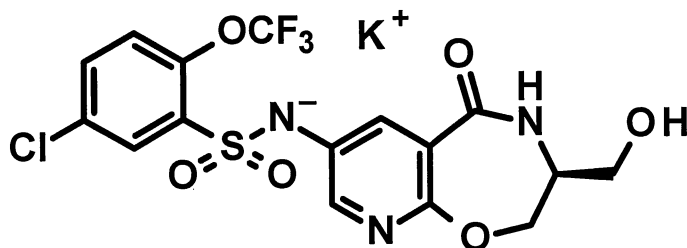


Hợp chất nêu ở đề mục này (92,7mg, hiệu suất: 82%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (47c) sử dụng 5-bromo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxymetansulfonamid (104,4mg, 0,228mmol) thu được trong Ví dụ (29b) và dung dịch chứa 0,5 N kali hydroxit trong etanol (0,451mL, 0,228mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7,93 (1H, br d, $J = 3,5$ Hz), 7,78-7,75 (2H, m), 7,68 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,92 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,20-4,14 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,46-3,41 (3H,

m).

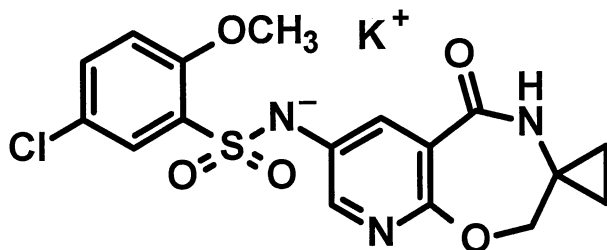
(Ví dụ 54) Kali {[5-clo-2-(triflometoxy)phenyl]sulfonyl}[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]azanit (muối kali của hợp chất nêu trong Ví dụ 31)



Hợp chất nêu ở đề mục này (44mg, hiệu suất: 58%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (47c) sử dụng 5-clo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-(triflometoxy)benzensulfonamit (70mg, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ (31b) và dung dịch chứa 0,5 N kali hydroxit trong etanol (0,31mL, 0,16mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7,96 (1H, br d, $J = 3,5$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,51 (1H, dd, $J = 8,6,2,7$ Hz), 7,34-7,32 (1H, m), 4,95-4,92 (1H, m), 4,21-4,14 (2H, m), 3,43-3,39 (3H, m).

(Ví dụ 55) Kali [(5-clo-2-metoxyphenyl)sulfonyl](5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xcyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)azanit (muối kali của hợp chất nêu trong Ví dụ 35)



(55a) 5-Clo-N-[4'-(2,4-dimetoxybenzyl)-5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xcyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl]-2-metoxybenzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm 7'-amino-4'-(2,4-

dimetoxybenzyl)spiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5'(4'H)-on (0,9040g, 2,54mmol) thu được trong Ví dụ (35d) và pyridin (4,1mL, 51mmol), 5-clo-2-metoxymetansulfonyl clorua (0,6450g, 2,68mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 20 phút trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được pha loãng bằng nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước bão hòa natri clorua, và magie sulfat khan và charcoal được bổ sung vào đó. Sau khi lọc qua miếng lọc Celite 545 (R), dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, diisopropyl ete (7mL) và etyl axetat (7mL) được bổ sung để làm kết tủa chất rắn. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa với diisopropyl ete, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,3007g, hiệu suất: 92%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,20 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 7,16-7,14 (1H, m), 7,02-6,99 (2H, m), 6,46-6,43 (2H, m), 4,66 (2H, br s), 4,06 (3H, s), 3,93 (2H, br s), 3,81 (3H, s), 3,79 (3H, s), 0,88 (2H, br s), 0,64 (2H, br s).

(55b) 5-Clo-2-metoxymetansulfonyl-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamid

Đối với hỗn hợp bao gồm 5-clo-N-[4'-(2,4-dimetoxymetansulfonyl)-5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl]-2-metoxymetansulfonamid (1,2938g, 2,31mmol) thu được trong Ví dụ (55a) và anisol (0,51mL, 4,7mmol) trong clorofom (11,5mL), axit trifloaxetic (3,60mL, 47,0mmol) và axit triflometansulfonic (0,41mL, 4,7mmol) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 3 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót cẩn thận vào huyền phù chứa natri bicacbonat (3,88g, 46,2mmol) trong nước (11,5mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hầu hết dung môi hữu cơ được cất loại dưới áp suất giảm, hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung nước (30mL) và etyl axetat (30mL), chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và được rửa bằng nước và etyl axetat để thu được chất rắn

thô. Đối với huyền phù chứa chất rắn thô trong dung môi hỗn hợp etanol (11,5mL) và nước (11,5mL), dung dịch nước chứa 1N kali hydroxit (3,45mL, 3,48mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi lọc, 2N axit clohydric (1,74mL, 3,49mmol) được bổ sung vào dịch lọc, và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và etanol, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,6970g, hiệu suất: 74%).

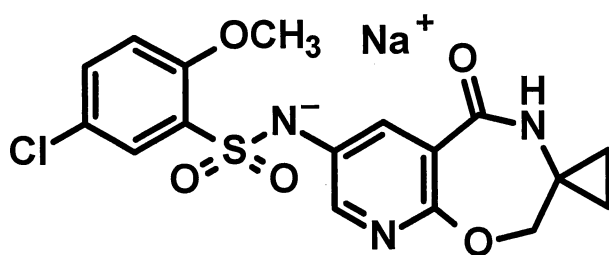
Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,29 (1H, br s), 8,84 (1H, br s), 8,08 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,26 (2H, s), 3,88 (3H, s), 0,75-0,73 (4H, m).

(55c) Kali [(5-clo-2-metoxypheyl)sulfonyl](5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)azanit

Đối với huyền phù chứa 5-clo-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit (40,0mg, 0,098mmol) thu được trong Ví dụ (55b) trong etanol (2mL), dung dịch chứa 0,5 N kali hydroxit trong etanol (0,195mL, 0,098mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm, axeton (1mL) được bổ sung vào đó, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng axeton, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (42mg, hiệu suất: 96%).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8,48 (1H, br s), 7,68 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,07 (2H, s), 3,65 (3H, s), 0,68-0,60 (4H, m).

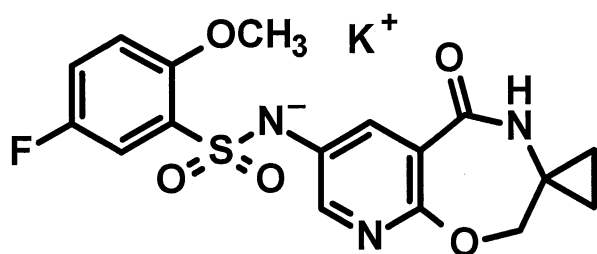
(Ví dụ 56) Natri [(5-clo-2-metoxypheyl)sulfonyl](5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)azanit (muối natri của Ví dụ 35)



Đối với huyền phù chứa 5-clo-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit (95,2mg, 0,232mmol) thu được trong Ví dụ (55b) trong etanol (2,3mL), dung dịch nước 2N chứa natri hydroxit (0,116mL, 0,233mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm, axeton (2,3mL) được bổ sung vào đó, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng axeton, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (106,2mg, hiệu suất: định lượng).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8,49 (1H, br s), 7,69 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,07 (2H, s), 3,67 (3H, s), 0,67-0,60 (4H, m).

(Ví dụ 57) Kali [(5-flo-2-metoxi phenyl)sulfonyl](5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)azanit (muối kali của Ví dụ 36)

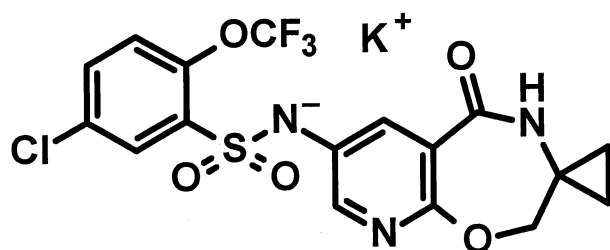


Hợp chất nêu ở đề mục này (41mg, hiệu suất: 94%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (47c) sử dụng 5-flo-2-metoxi-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit (40,0mg, 0,102mmol) thu được trong Ví dụ 36 và dung dịch chứa 0,5 N kali hydroxit trong etanol (0,203mL, 0,102mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8,48 (1H, br s), 7,68 (1H, d, $J = 2,7$

Hz), 7,55 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz), 7,15-7,10 (1H, m), 6,96 (1H, dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz), 4,06 (2H, br s), 3,64 (3H, br s), 0,66-0,61 (4H, m).

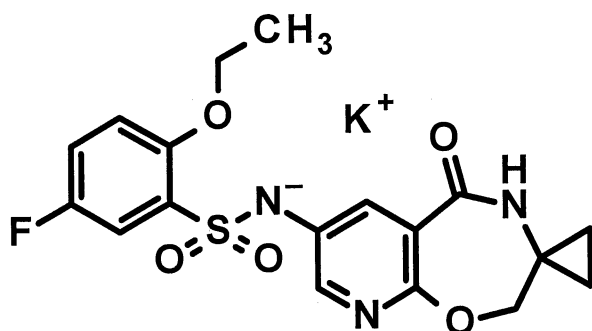
(Ví dụ 58) Kali {[5-clo-2-(triflometoxy)phenyl]sulfonyl}(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)azanit (muối kali của Ví dụ 40)



Hợp chất nêu ở đề mục này (63mg, hiệu suất: 94%) thu được bằng phương pháp điều chế được mô tả trong Ví dụ (47c) sử dụng 5-clo-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit (62,0mg, 0,134mmol) thu được trong Ví dụ (40c) và dung dịch chứa 0,5 N kali hydroxit trong etanol (0,267mL, 0,134mmol).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8,51 (1H, br s), 7,76-7,72 (2H, m), 7,56-7,51 (2H, m), 7,35 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,08 (2H, br s), 0,65-0,63 (4H, m).

(Ví dụ 59) Kali [(2-ethoxy-5-fluorophenyl)sulfonyl](5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)azanit (muối kali của Ví dụ 42)



(59a) *N*-[4'-(2,4-Dimethoxybenzyl)-5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl]-2-ethoxy-5- flobenzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm 7'-amino-4'-(2,4-dimethoxybenzyl)spiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-5'(4'H)-on

(0,9073g, 2,55mmol) thu được trong Ví dụ (35d) và pyridin (4,1mL, 51mmol), 5-flo-2-etoxybenzensulfonyl clorua (0,6401g, 2,68mmol) thu được trong Ví dụ (42a) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 20 phút trong bể dầu. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và sau đó được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được pha loãng bằng nước (50mL) và etyl axetat (50mL), lớp nước được tách off, lớp hữu cơ được pha loãng bằng tetrahydrofuran (150mL), và magie sulfat khan và charcoal được bổ sung vào đó. Sau khi lọc qua miếng lọc Celite 545 (R), dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, etyl axetat (14mL) được bổ sung để làm kết tủa chất rắn, và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etyl axetat, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,2525g, hiệu suất: 88%).

Phổ ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8,20 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,85 (1H, d, $J=2,7$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J=7,4, 3,1$ Hz), 7,23-7,14 (2H, m), 7,02-6,95 (2H, m), 6,46-6,43 (2H, m), 4,66 (2H, br s), 4,29 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 3,92 (2H, br s), 3,80 (3H, s), 3,79 (3H, s), 1,58 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 0,87 (2H, br s), 0,63 (2H, br s).

(59b) 2-Etoxy-5-flo-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit

Đối với hỗn hợp bao gồm *N*-[4'-(2,4-dimetoxybenzyl)-5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl]-2-etoxy-5-flobenzensulfonamit (1,2658g, 2,27mmol) thu được trong Ví dụ (59a) và anisol (0,50mL, 4,6mmol) trong clorofom (11,5mL), axit trifloaxetic (3,45mL, 45,1mmol) và axit triflometansulfonic (0,40mL, 4,0mmol) được bổ sung trong điều kiện làm mát bằng đá, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 30 phút và subsequently được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót cẩn thận vào huyền phù chứa natri bicacbonat (3,82g, 45,5mmol) trong nước (11,5mL) ở nhiệt độ trong phòng, rượu isopropylic (5mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hầu hết dung môi hữu cơ được cất loại dưới áp suất giảm, hỗn hợp cô đặc được pha loãng bằng cách bổ sung nước (50mL) sau đó chiết bằng dung môi hỗn hợp etyl axetat (100mL) và

tetrahydrofuran (50mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri clorua, và magie sulfat khan và than hoạt tính được bổ sung vào đó. Sau khi lọc qua miếng lọc Celite 545 (R), dung môi được cất loại trong điều kiện áp suất giảm. Đối với phần cặn, ethyl axetat (12mL) được bổ sung để làm kết tủa chất rắn, và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng ethyl axetat, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,7940g, hiệu suất: 86%).

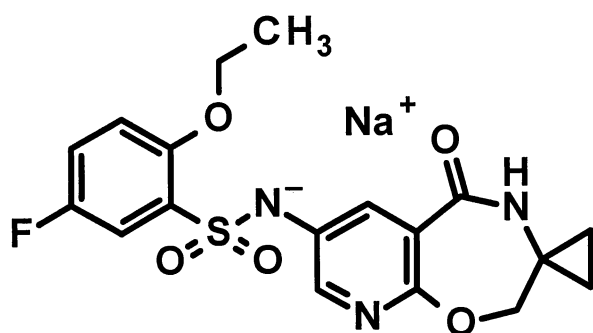
Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10,15 (1H, s), 8,83 (1H, s), 8,09 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,52-7,44 (2H, m), 7,24 (1H, dd, $J = 9,0$, 4,3 Hz), 4,26 (br 2H, s), 4,16 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,26 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 0,77-0,71 (4H, m).

(59c) Kali [(2-ethoxy-5-fluorophenyl)sulfonyl] (5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)azanit

Đối với huyền phù chứa 2-etoxy-5-flo-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit (70,0mg, 0,172mmol) thu được trong Ví dụ (59b) trong ethanol (5mL), dung dịch chứa 0,5 N kali hydroxit trong ethanol (0,343mL, 0,172mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được cất loại trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (77mg, hiệu suất: định lượng).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8,45 (1H, br s), 7,70 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 9,0$, 3,1 Hz), 7,11-7,06 (1H, m), 6,95 (1H, dd, $J = 9,0$, 4,3 Hz), 4,06 (2H, s), 3,93 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 1,12 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 0,67-0,59 (4H, m).

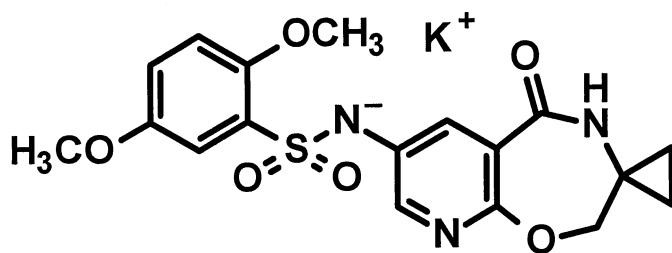
(Ví dụ 60) Natri [(2-ethoxy-5-fluorophenyl)sulfonyl] (5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)azanit (muối natri của Ví dụ 42)



Đối với huyền phù chứa 2-etoxy-5-flo-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit (97,3mg, 0,239mmol) thu được trong Ví dụ (59b) trong etanol (2,4mL), dung dịch nước 2N chứa natri hydroxit (0,119mL, 0,239mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm, axeton (2,4mL) được bổ sung vào đó, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng axeton, và sau đó được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (104,1mg, hiệu suất: định lượng).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8,47 (1H, br s), 7,71 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz), 7,13-7,07 (1H, m), 6,96 (1H, dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz), 4,06 (2H, s), 3,94 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,13 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 0,66-0,59 (4H, m).

(Ví dụ 61) Kali [(2,5- dimetoxyphenyl)sulfonyl](5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-yl)azanit (muối kali của Ví dụ 43)



Đối với huyền phù chứa 2,5-dimetoxy-*N*-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit (43,0mg, 0,106mmol) thu được trong Ví dụ (43b) trong etanol (5mL), dung dịch chứa 0,5 N kali hydroxit trong etanol (0,211mL, 0,106mmol) được bổ sung ở nhiệt

độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được cất loại trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (51mg, hiệu suất: định lượng).

Phổ ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8,47 (1H, br s), 7,68 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 3,1$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 8,6, 3,1$ Hz), 4,05 (2H, br s), 3,66 (3H, s), 3,63 (3H, s), 0,67-0,57 (4H, m).

<Ví dụ thử nghiệm>

(Ví dụ thử nghiệm 1) Thử nghiệm ức chế hoạt tính TNAP

Tế bào COS1 (DS Pharma Biomedical Co., Ltd.) được chuyển nhiễm TNAP người (OriGene Technologies, Inc.) sử dụng thuốc thử Lipofectamin LTX & Plus (Invitrogen Corp.). Vào ngày tiếp theo, môi trường được thay thế bằng môi trường mới, và các tế bào được nuôi cấy trong lồng ấp trong 3 ngày. Sau 3 ngày, dịch nổi nuôi cấy được thu gom và được cô bằng cách ly tâm ở 5000 G trong 30 phút sử dụng Amicon 14, 10⁴ cut (Merck Millipore). Dịch nổi nuôi cấy cô đặc được thẩm tách kháng 5 L 50 mM Tris/200 mM NaCl/1 mM MgCl₂/20 μ M ZnCl₂ hai lần và được sử dụng làm nguồn enzym (dung dịch enzym). Cơ chất pNPP (ProteoChem Inc.) được điều chỉnh đến nồng độ 3,1 mM bằng Milli-Q nước, và dung dịch chứa mỗi hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) thành 6 dung dịch pha loãng theo loạt ở tỷ lệ phổ biến 5 lần từ 100 μ M, hoặc DMSO được bổ sung vào đó ở nồng độ cuối 1% thể tích. Dung dịch enzym được điều chỉnh đến 2 μ g/mL bằng dung dịch đệm thử nghiệm (200 mM Tris/2 mM MgCl₂/0,04 mM ZnCl₂/0,01% Tween 20) được bổ sung với lượng tương tự dung dịch cơ chất và được nuôi trong lồng ấp ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Sau đó, độ hấp thụ (ABS: 405 nm) được đo sử dụng đầu đọc vi đĩa (mẫu thiết bị plus 384, Molecular Devices, LLC), và nồng độ của p-nitrophenol được tạo ra được tính. Sự ức chế hoạt tính TNAP người gây ra bởi hợp chất thử nghiệm được đánh giá dựa trên nồng độ IC₅₀ mà tại đó mỗi hợp chất thử nghiệm ức chế 50% quá trình sản xuất p-nitrophenol.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

[Bảng 1]

Hợp chất ví dụ số	IC ₅₀ (nM)
1	6,3
2	12,7
3	12,8
4	22,9
5	71,3
6	6,1
7	10,7
8	9,1
9	1,4
10	4,0
11	4,8
12	13,4
13	3,4
14	36,2
15	95,7
16	6,2
17	12,6
18	3,9
19	6,4
20	27,1
21	46,0

22	1,7
23	3,5
24	7,2
25	1,7
26	8,7
27	1,5
28	3,6
29	1,2
30	3,8
31	1,6
32	4,1
33	1,9
34	6,7
35	1,1
36	2,2
37	43,4
38	24,4
39	13,2
40	1,9
41	2,7
42	0,6
43	1,0
44	1,4
45	14,6
46	25,2

Hợp chất theo sáng chế thể hiện khả năng ức chế tuyệt vời đối với hoạt tính TNAP người và hữu ích dùng làm chế phẩm điều trị hoặc phòng ngừa vôi hóa lạc vị.

(Ví dụ thử nghiệm 2) Thử nghiệm ức chế đặc hiệu hoạt tính TNAP

Tế bào COS1 (DS Pharma Biomedical Co., Ltd.) được chuyển nhiễm IAP người (phosphatase kiềm ruột non, mua từ OriGene Technologies, Inc.) hoặc PLAP người (phosphatase kiềm nhau thai, mua từ OriGene Technologies, Inc.) sử dụng thuốc thử Lipofectamin LTX & Plus (Invitrogen Corp.). Vào ngày tiếp theo, môi trường được thay thế bằng môi trường mới, và các tế bào được nuôi cấy trong lồng ấp trong 3 ngày. Sau 3 ngày, dịch nổi nuôi cấy được thu gom và được cô bằng cách ly tâm ở 5000 G trong 30 phút sử dụng Amicon 14, 10⁴ cut (Merck Millipore). Dịch nổi nuôi cấy cô đặc được thẩm tách kháng 5 L 50 mM Tris/200 mM NaCl/1 mM MgCl₂/20 µM ZnCl₂ hai lần và được sử dụng làm nguồn enzym (dung dịch enzym). Cơ chất pNPP (ProteoChem Inc.) được điều chỉnh đến nồng độ 3,1 mM bằng Milli-Q nước, và dung dịch chứa mỗi hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dimethyl sulfoxit (DMSO; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) thành 6 dung dịch pha loãng theo loạt ở tỷ lệ phổ biến 5 lần từ 100 µM, hoặc DMSO được bổ sung vào đó ở nồng độ cuối 1% thể tích. Dung dịch enzym IAP người hoặc PLAP người được điều chỉnh đến 2 µg/mL bằng dung dịch đệm thử nghiệm (200 mM Tris/2 mM MgCl₂/0,04 mM ZnCl₂/0,01% Tween 20) được bổ sung với lượng tương tự dung dịch cơ chất và được nuôi trong lồng ấp ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Sau đó, độ hấp thụ (ABS: 405 nm) được đo sử dụng đầu đọc vi đĩa (mẫu thiết bị plus 384, Molecular Devices, LLC), và nồng độ của p-nitrophenol được tạo ra được tính. Sự ức chế hoạt tính IAP người hoặc PLAP bởi hợp chất thử nghiệm được đánh giá dựa trên nồng độ IC₅₀ mà tại đó mỗi hợp chất thử nghiệm ức chế 50% quá trình sản sinh ra p-nitrophenol.

Hợp chất theo sáng chế thể hiện đặc tính ức chế đặc hiệu tuyệt vời hoạt tính TNAP và hữu ích dùng làm dược chất để phòng ngừa hoặc điều trị vôi hóa lạc vị.

(Ví dụ thử nghiệm 3) Thử nghiệm ức chế hoạt tính TNAP trong huyết tương ở chuột nhắt B6 (Charles River Laboratories Japan, Inc.)

Sau khi lấy mẫu máu từ ven đuôi sử dụng ống dẫn mao mạch hematocrit được xử lý heparin (EM Meister Hematocrit Capillary Tube, AS ON Corp.) (dùng làm mẫu trước khi sử dụng hợp chất), mỗi hợp chất thử nghiệm được tạo huyền phù

trong dung dịch 0,5% methylxenuloza (bột mua từ Wako Pure Chemical Industries, Ltd. được điều chỉnh đến nồng độ 0,5% bằng Otsuka nước cất) được sử dụng qua đường miệng cho chuột nhắt. 1, 2, 4, 6, và 24 giờ sau khi sử dụng, mẫu máu được thu gom từ ven đuôi sử dụng ống dẫn mao mạch hematocrit được xử lý heparin để thu được mẫu huyết tương. Mẫu huyết tương được bổ sung vào đệm thử nghiệm (1 M Tris, 1 mM MgCl_2 , 20 mM ZnCl_2 , và nước, pH 7,5), và hỗn hợp được để yên trong 5 phút. Sau đó, độ hấp thụ ở 405 nm được đo và được sử dụng làm mẫu trắng. Cơ chất pNPP được bổ sung vào mẫu huyết tương và được nuôi trong lồng ấp ở nhiệt độ phòng trong 180 phút. Sau đó, độ hấp thụ (ABS: 405 nm) được đo sử dụng đầu đọc vi đĩa (mẫu thiết bị plus 384, Molecular Devices, LLC), và nồng độ của p-nitrophenol được tạo ra được tính. Mẫu trắng được trừ cho tất cả các giá trị đo để tính toán hoạt tính TNAP ở mỗi thời điểm với hoạt tính TNAP của mẫu trước khi sử dụng hợp chất được xác định là 100%.

Tác dụng dược lý của hợp chất thử nghiệm được tính bằng mức ức chế trung bình Hoạt tính ALP huyết tương (80-90% chứa TNAP) trong 6 giờ từ 0 giờ đến 6 giờ sau khi sử dụng hợp chất thử nghiệm. Giá trị này được tính theo công thức sau:

$$100 - \left(\frac{\text{Hoạt tính ALP huyết tương ở 0 giờ} + \text{Hoạt tính ALP huyết tương ở 1 giờ} + \text{Hoạt tính ALP huyết tương ở 2 giờ} + \text{Hoạt tính ALP huyết tương ở 4 giờ} + \text{Hoạt tính ALP huyết tương ở 6 giờ}}{5} \right) / 100$$

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

[Bảng 2]

Hợp chất ví dụ số	Mức ức chế ALP huyết tương (% ức chế trung bình trong 6 giờ)
47	54,7
48	61,6
50	56,0
51	63,7
52	61,3
53	59,2
54	74,8
55	58,9
57	53,5
58	50,3
59	66,2
61	67,5

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hiệu quả ức chế TNAP *in vivo* tuyệt vời và hữu ích dùng làm chế phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa vôi hóa lạc vị.

(Ví dụ thử nghiệm 4) Thử nghiệm chống vôi hóa *in vivo* ở chuột nhắt DBA/2 mô hình A vôi hóa cảm ứng vitamin D (đực, 6 tuần tuổi khi được sử dụng, Charles River Laboratories Japan, Inc.) được cho dùng bột (bột FR-2, Funabashi Farm Co., Ltd.) chứa mỗi hợp chất thử nghiệm. 3,75mg/kg cholecalciferol (Sigma- Aldrich

Corp.) được sử dụng trong màng bụng trong 3 ngày từ ngày tiếp theo. Bảy ngày sau khi dùng cholecalciferol lần cuối cùng, chuột được giết, và động mạch ngực và thận được lấy làm mẫu. các mẫu mô được làm đông khô (FREEZE DRYER, FRD-50M, Iwaki Asahi Techno Glass Corp.). Sau đó, 10% axit formic (dung dịch chưa pha loãng mua từ Kishida Chemical Co., Ltd. được điều chỉnh đến nồng độ 10% bằng Milli-Q nước) được bổ sung vào mỗi mẫu mô, mà sau đó chúng được đồng nhất hóa sử dụng QIAGEN Retsch MM300 TissueLyser (Qiagen N.V.). Thê đồng nhất được ly tâm, và dịch nổi được sử dụng làm mẫu. Nồng độ canxi trong mẫu được đo dưới dạng độ hấp thụ (ABS 612 nm, đầu đọc vi đĩa, mẫu thiết bị plus 384, Molecular Devices, LLC) sử dụng kit thử nghiệm canxi (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) để tính lượng canxi trong mô.

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hiệu quả chống vôi hóa tuyệt vời và hữu ích dùng làm chế phẩm điều trị bệnh để phòng ngừa hoặc điều trị vôi hóa lạc vị.

(Ví dụ thử nghiệm 5) Thử nghiệm chống vôi hóa in vivo ở chuột nhắt được cắt bỏ một phần thận

Chuột nhắt DBA/2 được cắt bỏ 5/6 thận (đực, 8 tuần tuổi) mua từ CLEA Japan, Inc. Chuột này được dung chế độ ăn kiêng 1,2% phospho cao (Oriental Yeast Co., Ltd.). Mỗi hợp chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong dung dịch 0,5% metylxenluloza (bột mua từ Wako Pure Chemical Industries, Ltd. được điều chỉnh đến nồng độ 0,5% bằng Otsuka nước cất) được sử dụng qua đường miệng hai lần trong ngày trong ba tháng. Sau ba tháng, chuột được giết, và thận được lấy làm mẫu. Mẫu mô được làm đông khô (FREEZE DRYER, FRD-50M, Iwaki Asahi Techno Glass Corp.). Sau đó, 10% axit formic (dung dịch chưa pha loãng mua từ Kishida Chemical Co., Ltd. được điều chỉnh đến nồng độ 10% bằng Milli-Q nước) được bổ sung vào mẫu mô, mà sau đó được đồng nhất sử dụng QIAGEN Retsch MM300 TissueLyser (Qiagen N.V.). Dịch đồng nhất được ly tâm, và dịch nổi được sử dụng làm mẫu. Nồng độ canxi trong mẫu được đo dưới dạng độ hấp thụ (ABS 612 nm, đầu đọc vi đĩa, mẫu thiết bị plus 384, Molecular Devices, LLC) sử dụng kit thử nghiệm canxi (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) để tính lượng canxi trong mô.

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hiệu quả chống vôi hóa tuyệt vời và hữu ích

dùng làm được chất để điều trị hoặc phòng ngừa vô i hóa lạc vị.

(Ví dụ thử nghiệm 6) Thử nghiệm được động lực

Thử nghiệm được động lực có thể được tiến hành theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực được lực học. Mỗi hợp chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong dung dịch nước 0,5% metylxenluloza solution. Huyền phù thu được được dùng qua đường miệng ở liều dùng nằm trong khoảng thích hợp (ví dụ, 0,01mg/kg đến 10mg/kg) cho động vật (ví dụ, chuột nhắt, chuột cống, chó, hoặc khỉ *Cynomolgus*) thường được sử dụng trong thử nghiệm được động lực. Ngoài ra, hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong nước muối sinh lý. Dung dịch thu được được sử dụng trong tĩnh mạch (ví dụ, qua tĩnh mạch đuôi, tĩnh mạch đầu, hoặc tĩnh mạch hiển) ở liều dùng nằm trong khoảng thích hợp (ví dụ, 0,1mg/kg đến 10mg/kg) cho động vật (ví dụ, chuột nhắt, chuột cống, chó, hoặc khỉ *Cynomolgus*) thường được sử dụng trong thử nghiệm được động lực. Sau thời gian định trước (ví dụ, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, và 24 giờ) từ khi sử dụng, máu được thu gom từ vị trí lấy máu thích hợp (ví dụ, tĩnh mạch cảnh, tĩnh mạch đầu, hoặc tĩnh mạch hiển). Máu thu được được ly tâm để tạo ra mẫu huyết tương. Nồng độ của hợp chất thử nghiệm chứa trong mẫu huyết tương được đo bằng phân tích định lượng sử dụng sắc ký lỏng-phổ khối (LC-MS/MS).

Được động lực của hợp chất thử nghiệm được đánh giá trên cơ sở nồng độ huyết tương lớn nhất (C_{max}), là nằm dưới đường cong thời gian-nồng độ được chất trong huyết tương (AUC), tổng lượng thanh thải (CL), và độ sinh khả dụng và được phân tích sử dụng phần mềm (Phoenix, etc.). C_{max} là nồng độ huyết tương lớn nhất của hợp chất thử nghiệm dùng qua đường miệng. AUC được tính theo quy tắc hình thang từ các nồng độ huyết tương của hợp chất thử nghiệm từ thời điểm khi hợp chất thử nghiệm được sử dụng đến thời điểm cuối cùng khi hợp chất thử nghiệm có thể định lượng được. Độ sinh khả dụng được tính theo công thức sau:

$$\frac{[(AUC \text{ sau khi dùng qua đường miệng} / \text{Liều dùng qua đường miệng}) / (AUC \text{ sau khi dùng trong tĩnh mạch} / \text{Liều dùng trong tĩnh mạch})]}{}$$

Hợp chất theo sáng chế thể hiện được động lực tuyệt vời (C_{max} , AUC, CL, hoặc độ sinh khả dụng) và hữu ích dùng làm được phẩm (cụ thể, được phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị vô i hóa lạc vị).

<Các Ví dụ bào chế> (Ví dụ bào chế 1) Viên nang

Hợp chất của Ví dụ 1	50mg
Lactoza	128mg
Tinh bột ngô	70mg
magie stearat	2mg

250mg

Bột có thành phần được đề cập trên đây được trộn và được rây qua rây cỡ 60-mesh. Sau đó, bột này được nạp vào vỏ viên nang gelatin viên nang để tạo ra viên nang.

(Ví dụ điều chế 2) Viên nén

Hợp chất của Ví dụ 1	50mg
Lactoza	126mg
Tinh bột ngô	23mg
Magie stearat	1mg

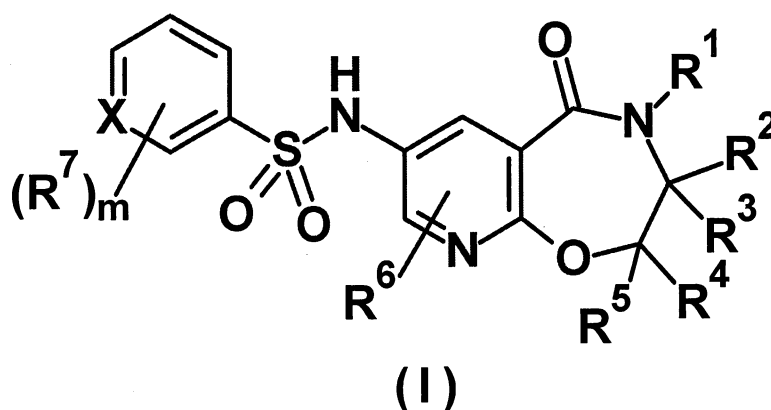
200mg

Bột có thành phần được đề cập trên đây được trộn, được tạo hạt sử dụng bột nhão tinh bột ngô, và được làm khô, sau đó ép trong máy sản xuất viên nén để tạo ra các viên nén (mỗi viên chứa 200mg). Viên nén này có thể được phủ, nếu cần.

Hợp chất mới pyridin có công thức chung (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có hiệu quả ức chế TNAP tuyệt vời và hữu ích dùng làm dược phẩm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I) sau:



trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro,

nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phân tử thế sau:

nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C6-10 aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm thế A^B , nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm thế A^B , nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkylcarbonyl, nhóm C1-6 alkoxy carbonyl, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcarbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocarbonyloxy tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclylcarbonyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh), nhóm C3-8 xycloalkyl (trong đó nhóm xycloalkyl tùy ý được thế bằng

một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phần tử thể sau:

nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C3-8 xycloalkyl tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C6-10 aryl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau,

nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkylcacbonyl, nhóm C1-6 alkoxycacbonyl, nhóm aminocacbonyl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heteroxyclylcacbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocacbonyloxy tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heteroxyclylcacbonyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xyano),

nhóm C6-10 aryl (trong đó nhóm aryl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phần tử thể sau: nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkyl tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C3-8 xycloalkyl tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau,

nhóm C6-10 aryl tùy ý được thể bằng một nhóm được chọn từ nhóm thể A^B, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và tùy ý được thể bằng một nhóm được chọn từ nhóm thể A^B, nhóm carboxyl, nhóm amino

tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C1-6 alkoxyacetyl,

nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclicacetyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocarbonyloxy tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclicacetyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xiano), hoặc

nhóm heterocyclic có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heterocyclic tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là các nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ các phần tử thế sau:

nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C3-8 cycloalkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau, nhóm C6-10 aryl, nhóm heterocyclic có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm carboxyl, nhóm amino,

nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclicacetyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocarbonyloxy tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclicacetyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xiano),

R^2 và R^3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là nguyên tử hydro,

nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phần tử thế sau:

nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^C,

nhóm C3-8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^B, nhóm C6-10 aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm thế A^B, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm thế A^B, nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkylcarbonyl, nhóm C1-6 alkoxy carbonyl, nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau,

nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heteroxyclylcarbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocarbonyloxy tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heteroxyclylcarbonyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xyano),

nhóm C6-10 aryl (trong đó nhóm aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phần tử thế sau:

nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau,

nhóm C1-6 alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^D, nhóm C3-8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^D, nhóm C6-10 aryl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^D, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và tùy ý được thế

bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^D ,

nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau,

nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkylcarbonyl, nhóm C1-6 alkoxy carbonyl, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclic carbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocarbonyloxy tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclic carbonyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xiano),

nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heterocyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ các phần tử thế sau:

nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là các nhóm halogeno giống nhau hoặc khác nhau,

nhóm C1-6 alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^D , nhóm C3-8 cycloalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^D , nhóm C6-10 aryl tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^D , nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và tùy ý được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm thế A^D ,

nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau,

nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkylcarbonyl, nhóm C1-6 alkoxy carbonyl, nhóm aminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclic carbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác

nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm aminocacbonxyloxy tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, nhóm heterocyclacarbonxyloxy no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xyano), nhóm C1-6 alkylcarbonyl (trong đó nhóm alkylcarbonyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^E), nhóm C6-10 arylcarbonyl (trong đó nhóm arylcarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^E và nhóm C1-6 halogenoalkyl),

nhóm heterocyclacarbonyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heterocyclacarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà chúng có thể giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^E nhóm C1-6 halogenoalkyl), nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkoxyacarbonyl (trong đó nhóm alkoxyacarbonyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^F),

nhóm aminocarbonyl (trong đó nhóm aminocarbonyl này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^F),

nhóm C6-10 arylaminocarbonyl (trong đó nhóm arylaminocarbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^E và nhóm C1-6 halogenoalkyl),

nhóm heterocyclacarbonyl no có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heterocyclacarbonyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^F), hoặc

nhóm heterocycl aminocarbonyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ,

oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heteroxyclyl aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^E và nhóm C1-6 halogenoalkyl),

hoặc

các nhóm C1-6 alkyl của R^2 và R^3 tùy ý được liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon no có 3 đến 6 cạnh hoặc để tạo ra vòng dị vòng no có 4 đến 6 cạnh thông qua một nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy (trong đó một nguyên tử nitơ trong vòng dị vòng no có 4 đến 6 cạnh tùy ý được thay thế bằng nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl, nhóm C1-6 alkylcacbonyl, nhóm C1-6 alkoxyacacbonyl),

R^4 và R^5 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là:

nguyên tử hydro,

nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^G),

nhóm C6-10 aryl (trong đó nhóm aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^G), hoặc nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^G),

R^6 là nguyên tử hydro, nhóm hydroxyl hoặc nhóm C1-6 alkyl (R^6 là phần tử thế cacbon của vòng pyridinyl, không phải là phần tử thế nitơ),

mỗi phần tử thế R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau và có thể mỗi phần tử thế này là:

nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^H),

nhóm C1-6 alkoxy (trong đó nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thế A^H),

nhóm halogeno,

nhóm C6-10 aryl (trong đó nhóm aryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai

nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thể A^G),

nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (trong đó nhóm heteroxyclyl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thể A^G),

nhóm hydroxy,

nhóm amino (trong đó nhóm amino tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thể A^J),

nhóm carboxyl,

nhóm C1-6 alkoxycarbonyl (trong đó nhóm alkoxycarbonyl tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thể A^J),

nhóm aminocarbonyl (trong đó nhóm aminocarbonyl tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm này tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nhóm thể A^J), hoặc

nhóm xyano,

X là $-CH=$, $-C(-R^7)=$, hoặc $-N=$,

m là số nguyên được chọn từ 1 đến 4, và các nhóm phần tử thể là

A^B : nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm halogeno), nhóm C1-6 alkoxy (trong đó nhóm alkoxy tùy ý được thể bằng một đến ba nhóm halogeno), nhóm halogeno, nhóm amino, và nhóm xyano;

A^C : nhóm C6-10 aryl, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, và nhóm halogeno;

A^D : nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm amino, nhóm halogeno, và

nhóm xyano;

A^E: nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C3-8 xycloalkyl, nhóm C6-10 aryl, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm amino (trong đó nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau), nhóm halogeno, và nhóm xyano;

A^F: nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C3-8 xycloalkyl, nhóm C6-10 aryl, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm halogeno, và nhóm xyano;

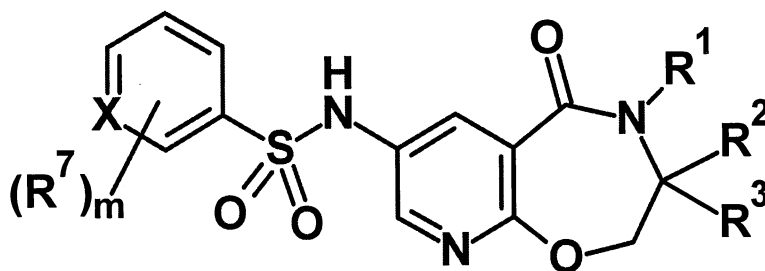
A^G: nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm amino (trong đó nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau), nhóm halogeno, và nhóm xyano;

A^H: nhóm hydroxy, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C3-8 xycloalkyl, nhóm C6-10 aryl, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh, chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkoxyacbonyl, nhóm aminocacbonyl (trong đó nhóm aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau), nhóm amino (trong đó nhóm amino tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau), nhóm halogeno, và nhóm xyano; và

A^J: nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C3-8 xycloalkyl, nhóm C6-10 aryl, nhóm heteroxyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, nhóm carboxyl, nhóm C1-6 alkoxyacbonyl, nhóm aminocacbonyl (trong đó nhóm aminocacbonyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm, có thể là các nhóm C1-6 alkyl giống nhau hoặc khác nhau), nhóm halogeno, và nhóm xyano,

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro, nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm một nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-6 alkoxy), nhóm C6-10 aryl, hoặc nhóm heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

R^2 và R^3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-6 alkyl (trong đó nhóm alkyl tùy ý được thế bằng nhóm một nhóm hydroxy), hoặc

các nhóm C1-6 alkyl của R^2 và R^3 tùy ý được liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon no có 3 đến 6 cạnh,

mỗi phần tử thế R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau và là nhóm C1-6 alkoxy (trong đó nhóm alkoxy tùy ý được thế bằng một đến ba nhóm halogeno) hoặc nhóm halogeno,

X là $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{C}(-\text{R}^7)=$, hoặc $-\text{N}=\text{}$, và

m là số nguyên bằng 1 hoặc 2,

hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^1 là nguyên tử hydro.

4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^2 và R^3 giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc các nhóm C1-6 alkyl của R^2 và R^3 tùy ý được liên kết với nhau để tạo ra vòng cacbon no có 3 đến 6 cạnh.

5. Hợp chất theo điểm 2, trong đó mỗi phần tử thế R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau và là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm triflometoxy, flo hoặc clo.

6. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

5-clo-2-metoxi-N-(4-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit;

5-flo-2-metoxi-N-(4-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit;

5-clo-N-[4-(2-hydroxyetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxibenzenesulfonamit;

5-flo-2-metoxi-N-[(3S)-3-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]benzensulfonamit;

5-clo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxibenzenesulfonamit;

5-flo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxibenzenesulfonamit;

5-bromo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxibenzenesulfonamit;

5-clo-N-[(3S)-3-(2-hydroxyetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-metoxibenzenesulfonamit; và

các muối dược dụng của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

5-clo-2-metoxý-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit;

5-clo-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit;

5-clo-N-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-2-(triflometoxy)benzensulfonamit;

5-flo-2-metoxý-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit;

5-clo-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit;

5-flo-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit;

2,5-dimetoxý-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit; và

các muối được dụng của chúng.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-flo-2-metoxý-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-clo-2-metoxý-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là 2-etoxý-5-flo-N-(5'-oxo-4',5'-dihydrospiro[xyclopropan-1,3'-pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin]-7'-yl)benzensulfonamit, hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 6 đến 10, trong đó muối được

dụng là muối natri.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, trong đó muối được dụng là muối natri.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 6 đến 10, trong đó muối được dụng là muối kali.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, trong đó muối được dụng là muối kali.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 6 đến 10 hoặc muối được dụng của của nó, làm hoạt chất.

16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5 hoặc muối được dụng của của nó, làm hoạt chất.

17. Chế phẩm ức chế phosphatase kiềm không đặc hiệu mô (TNAP) chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 6 đến 10 hoặc muối được dụng của nó, làm hoạt chất.

18. Chế phẩm ức chế TNAP chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5 hoặc muối được dụng của nó, làm hoạt chất.