



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁸ C07D 403/12; C07D 223/16; A61K 31/55; A61P 35/00 (13) B

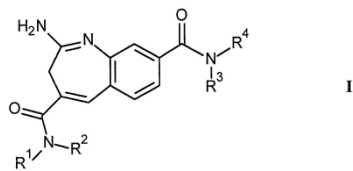


1-0028016

- (21) 1-2017-03443 (22) 03/03/2016
(86) PCT/EP2016/054487 03/03/2016 (87) WO 2016/142250 15/09/2016
(30) PCT/CN2015/073775 06/03/2015 CN; PCT/CN2015/096404 04/12/2015 CN
(45) 25/04/2021 397 (43) 25/12/2017 357A
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
(72) HOVES, Sabine (DE); WANG, Lisha (CN); YUN, Hongying (CN); ZHANG,
Weixing (CN); ZHU, Wei (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT BENZAZEPIN DICARBOXAMIT, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất benzazepin dicarboxamit có công thức:

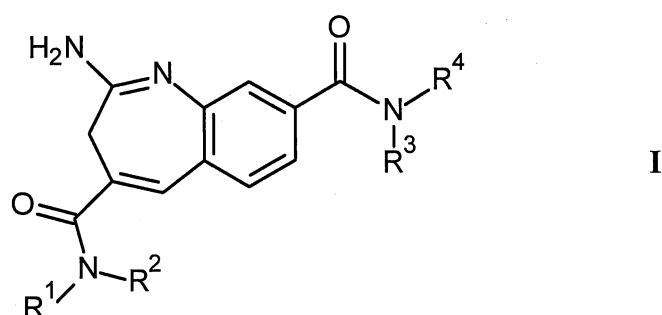


trong đó R¹ đến R⁴ là như được xác trong bản mô tả và trong các điểm yêu cầu bảo hộ, cũng như các muối dược dụng của nó. Các hợp chất này là các chất chủ vận TLR và do đó có thể có tác dụng dùng làm thuốc để điều trị bệnh như bệnh ung thư, các bệnh tự miễn, viêm, nhiễm khuẩn, dị ứng, hen, thải bỏ mảnh ghép, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, thiếu hụt miễn dịch, và các bệnh nhiễm khuẩn. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất benzazepin dicarboxamit có hoạt tính dược lý, quy trình điều chế chúng, dược phẩm chứa chúng và khả năng sử dụng chúng làm thuốc.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức:



trong đó R¹ đến R⁴ là như được mô tả dưới đây, hoặc muối dược dụng của nó.

Các hợp chất này là chất chủ vận TLR. Cụ thể hơn, các hợp chất này là các chất chủ vận TLR8 và có thể hữu ích để điều trị và ngăn ngừa (ví dụ, dùng để chủng ngừa) bệnh ung thư, các bệnh tự miễn, viêm, nhiễm khuẩn, dị ứng, hen, thải bỏ mảnh ghép, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, thiếu hụt miễn dịch, và các bệnh nhiễm khuẩn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể giống Toll (các TLR) là một họ của các thụ thể xuyên màng không chỉ được biểu hiện trên các tế bào của hệ miễn dịch như các tế bào tua nhánh, các đại thực bào, các đơn bào, các tế bào T, các tế bào B, các tế bào NK và các tế bào mast mà còn được biểu hiện trên một loạt các tế bào không thuộc hệ miễn dịch như các tế bào nội mô, các tế bào biểu mô và thậm chí là các tế bào khối u (Kawai et al., Immunity, 2011, 34, 637-650, Kawai et al., Nat. Immunol., 2010, 11, 373-384). Các TLR nhận diện các thành phần của vi khuẩn và nấm được biểu hiện trên bề mặt tế bào (tức là TLR1, 2, 4, 5 và 6), trong khi các TLR khác nhận diện các axit nucleic của virus hoặc vi sinh vật như TLR3, 7, 8 và 9 nằm trong khoang nội thể tiêu bào/khoang thể thực bào (Hennessy et al. Nat. Rev. Drug Discovery 2010, 9, 293-307) và được phát hiện thấy chủ yếu được biểu hiện bởi các tế bào của dòng u tủy. Việc liên kết của TLR làm hoạt hóa của các con đường phụ thuộc NF- κ B và IRF bằng trình tự hoạt hóa đặc hiệu và phản ứng với TLR

đặc hiệu và loại tế bào. Trong khi TLR7 chủ yếu được biểu hiện trong tất cả các kiểu phụ của các tế bào tua nhánh (DC) và ở đây, nó biểu hiện ở mức cao trong pDC, tương bào DC) và có thể bị cảm ứng trong các tế bào B khi kích thích bằng IFN α (Bekeredjian-Ding et al. J. Immunology 2005, 174:4043-4050), sự biểu hiện TLR8 có phần bị hạn chế hơn ở các đơn bào, các đại thực bào và DC tủy xương. Việc truyền tín hiệu TLR8 thông qua MyD88 có thể được hoạt hóa bằng ARN mạch đơn của vi khuẩn, các chất chủ vận phân tử nhỏ và các microARN được phát hiện gần đây (Chen et al. RNA 2013, 19:737-739). Việc hoạt hóa của TLR8 dẫn tới sự sản sinh các cytokin tiền viêm khác nhau như IL-6, IL-12 và TNF- α cũng như tăng cường biểu hiện các phân tử đồng kích thích, như CD80, CD86, và các thụ thể chemokin (Cros et al. Immunity 2010, 33:375-386). Ngoài ra, việc hoạt hóa TLR8 có thể gây cảm ứng interferon typ I (IFN β) trong các đơn bào nguyên thủy ở người (Pang et al. BMC Immunology 2011, 12:55).

Các chất chủ vận phân tử nhỏ cho cả thụ thể TLR7 lẫn TLR8 cũng như các chất tương tự của chúng được biến đổi để dùng làm tá chất trong vắc-xin hoặc các thể liên hợp đã được xác định trong nhiều patent (nghĩa là WO1992015582, WO2007024612, WO2009111337, WO2010093436, WO2011017611, WO2011068233, WO2011139348, WO2012066336, WO2012167081, WO2013033345, WO2013166110, và US2013202629). WO2012045090 hướng đến các chế phẩm của chất chủ vận TLR, tốt hơn là chất chủ vận TLR8, và hỗn hợp trị liệu để dùng để điều trị bệnh ung thư. Cho tới nay, các thử nghiệm lâm sàng đã thu được chủ yếu là cho các chất chủ vận TLR7, chỉ một vài số nghiên cứu lâm sàng rất ít tập trung vào việc sử dụng các chất chủ vận TLR8 đặc hiệu cao. Cho đến nay, chỉ FDA (Cục quản lý thực phẩm và thuốc của Mỹ - U.S. Food and Drug Administration) đã phê chuẩn cho phép các dược chất phân tử nhỏ mà là chất chủ vận TLR7, imiquimod (ALDARATM) được sử dụng làm tác nhân dùng khu trú để điều trị bệnh sùi mào gà, ung thư tế bào đáy bề mặt và bệnh dày sừng quang hóa. Tuy nhiên, việc sử dụng toàn thân đối với các chất chủ vận TLR7 giai đoạn sớm như resiquimod đã bị cấm do tác dụng phụ ngộ độc tim không dung nạp đã được quan sát thấy khi kích thích toàn bộ chemokin ở liều trị liệu (Holldack, Drug Discovery Today, 2013, 1-4). Hiện nay, thông tin về các chất chủ vận TLR8 vẫn rất ít và hầu như bị hạn chế ở các số liệu của hỗn hợp chất chủ vận TLR7/8 giai đoạn sớm giống như resiquimod. Tuy nhiên, đối với chất chủ vận resiquimod, khả năng kích thích đối với TLR7 cao hơn so với khả năng hoạt hóa TLR8, chính vì vậy

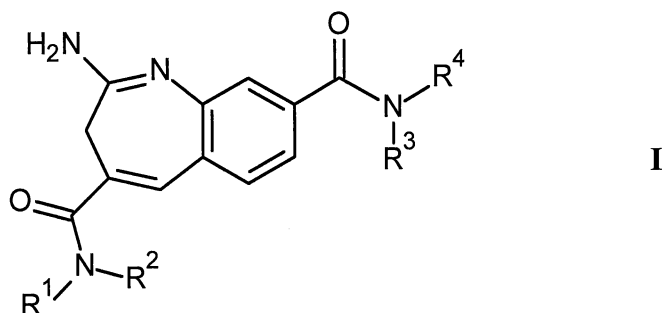
hầu hết tác động của resiquimod bị chi phối bởi tác động của hoạt tính TLR7. Gần đây hơn, các hợp chất đặc hiệu TLR8 như VTX-2337 đã được VentiRX Pharmaceuticals mô tả (trong WO 2007024612), lần đầu tiên cho phép phân tích vai trò cụ thể của TLR8 mà không cần hoạt hóa đồng thời TLR7. Hiện tại, vẫn cần có các chất chủ vận TLR8 phân tử nhỏ, đặc biệt là các chất chủ vận có hoạt lực và độ chọn lọc cải thiện.

Sáng chế đề cập đến hợp chất benzazepin có hiệu lực trên tế bào được cải thiện so với các chất chủ vận TLR8 đã biết thuộc loại này để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư, tốt hơn là các khối u rắn và u bạch huyết, và để sử dụng để điều trị các bệnh khác bao gồm điều trị một số tình trạng bệnh hoặc các bệnh về da, như bệnh viêm da cơ địa, điều trị các bệnh nhiễm khuẩn, tốt hơn là các bệnh virus, và để dùng làm tá chất dùng trong vắc-xin được bào chế để sử dụng trong điều trị ung thư hoặc thông qua việc làm mất tính nhạy của các thụ thể khi kích thích liên tục để điều trị các bệnh tự miễn.

Tất nhiên, các hợp chất mới này có hiệu lực trên tế bào tại TLR8 cao hơn so với các chất chủ vận TLR8 đã biết như VTX-2337. Ngoài ra, các hợp chất này có tính đặc hiệu cao đối với TLR8 và chỉ có hoạt tính thấp hoặc thậm chí không có hoạt tính đối với TLR7. Như vậy, các hợp chất này được mong đợi là có các tính chất ưu việt so với các chất chủ vận TLR7/8 kết hợp nhờ kiểu biểu hiện TLR8 bị hạn chế hơn, dẫn tới ít các tác dụng phụ nghiêm trọng hơn khi dùng toàn thân.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất benzazepin-4-carboxamid có công thức:



trong đó:

R¹ là C₃₋₇-alkyl,

R² được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, hydroxy-C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, C₃₋₇-alkinyl, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl,

halogen-C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-xycloalkyl-C₁₋₇-alkyl và phenyl-C₁₋₇-alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng amino-C₁₋₇-alkyl;

R³ là hydro;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm:

phenyl, phenyl này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy, hydroxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₂₋₇-alkenyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkenyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkenyl, amino-C₂₋₇-alkinyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkinyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkinyl, benzyloxycarbonylamino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylsulfonyl heteroxyclylcarbonyl và phenyl-C₁₋₇-alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₇-alkoxy hoặc amino-C₁₋₇-alkyl, hoặc

heteroaryl, heteroaryl này là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S được chọn từ nhóm bao gồm imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridazinyl và pyrimidinyl và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy, hydroxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₂₋₇-alkenyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkenyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkenyl, amino-C₂₋₇-alkinyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkinyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkinyl, benzyloxycarbonylamino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylsulfonyl heteroxyclylcarbonyl và phenyl-C₁₋₇-alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₇-alkoxy hoặc amino-C₁₋₇-alkyl,

hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất các quy trình để điều chế các hợp chất có công thức I.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức I như được mô tả ở trên và chất mang và/hoặc chất phụ trợ được dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I làm chất điều trị bệnh để sử dụng trong việc điều trị bệnh mà có thể được điều chỉnh bằng chất chủ vận TLR, cụ thể các chất chủ vận TLR8, ví dụ như bệnh ung thư và các bệnh tự miễn hoặc nhiễm khuẩn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa giống như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về. Ngoài ra, các định nghĩa sau đây được đưa ra để minh họa và xác định nghĩa và phạm vi của các thuật ngữ khác nhau được sử dụng để mô tả sáng chế.

Danh pháp được sử dụng trong đơn này dựa vào danh pháp theo hệ thống IUPAC, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “(các) hợp chất theo sáng chế” và “(các) hợp chất của sáng chế này” đề cập đến các hợp chất có công thức I và các solvat hoặc các muối của nó (ví dụ, các muối được dùng).

Thuật ngữ “phần tử thế” dùng để chỉ nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử thay thế nguyên tử hydro trên phân tử gốc.

Thuật ngữ “halogen” đề cập đến flo, clo, brom và iot, với flo, clo và brom được đặc biệt quan tâm. Cụ thể hơn, halogen đề cập đến flo.

Thuật ngữ “alkyl”, một mình hoặc kết hợp với các nhóm khác, đề cập đến gốc hydrocarbon béo, no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hóa trị một, có từ một đến hai mươi nguyên tử cacbon, cụ thể là từ một đến mười sáu nguyên tử cacbon, cụ thể hơn từ một đến mười nguyên tử cacbon. Cụ thể hơn, thuật ngữ “alkyl” còn bao gồm nhóm alkyl thấp như được mô tả dưới đây.

Thuật ngữ “alkyl thấp” hoặc “C₁₋₇-alkyl”, một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, cụ thể là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và cụ thể hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm C₁₋₇ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, các pentyl đồng phân, các hexyl đồng phân và các

heptyl đồng phân, cụ thể methyl và etyl. Thuật ngữ “C₂₋₇-alkyl” đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 7 nguyên tử cacbon như được xác định ở trên, tuy nhiên loại trừ nhóm methyl hoặc metylen.

Thuật ngữ “alkenyl thấp” hoặc “C₂₋₇-alkenyl” dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa liên kết dạng olefin và có từ 2 đến 7, tốt hơn là từ 3 đến 6, đặc biệt tốt hơn là từ 3 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm alkenyl là etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl và isobutenyl, cụ thể 2-propenyl (allyl).

Thuật ngữ “alkinyl thấp” hoặc “C₂₋₇-alkinyl” dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh bao gồm liên kết ba và 2 đến 7 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkinyl thấp là etinyl và 1-propinyl ($\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$).

Thuật ngữ “xycloalkyl” hoặc “C₃₋₇-xycloalkyl” dùng để chỉ nhóm vòng cacbon no chứa từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl, cụ thể hơn là xyclopropyl.

Thuật ngữ “xycloalkylalkyl thấp” hoặc “C₃₋₇-xycloalkyl-C₁₋₇-alkyl” đề cập đến các nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thấp được thay thế bằng nhóm xycloalkyl. Trong số các nhóm xycloalkylalkyl thấp đặc biệt quan tâm là xyclopropylmethyl.

Thuật ngữ “alkoxy thấp” hoặc “C₁₋₇-alkoxy” đề cập đến nhóm R'-O-, trong đó R' là alkyl thấp và thuật ngữ “alkyl thấp” có nghĩa được đưa ra trước đây. Các ví dụ về các nhóm alkoxy thấp là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy và tert-butoxy, cụ thể là metoxy.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl thấp” hoặc “C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl” đề cập đến các nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thấp được thay thế bằng nhóm alkoxy thấp. Trong số các nhóm alkoxyalkyl thấp đặc biệt quan tâm là metoxymethyl, 2-metoxyletyl và 2-etoxyletyl, với 2-etoxyletyl là được quan tâm nhất.

Thuật ngữ hydroxy hoặc hydroxyl có nghĩa là nhóm -OH.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl thấp” hoặc “hydroxy-C₁₋₇-alkyl” đề cập đến các nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của

nhóm alkyl thấp được thay thế bằng nhóm hydroxy. Trong số các nhóm hydroxyalkyl thấp đặc biệt quan tâm là hydroxymetyl hoặc hydroxyetyl.

Thuật ngữ “halogenalkyl thấp” hoặc “halogen-C₁₋₇-alkyl” đề cập đến các nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thấp được thay thế bằng nguyên tử halogen, cụ thể là flo hoặc clo, cụ thể nhất là flo. Trong số các nhóm halogenalkyl thấp đặc biệt quan tâm là triflometyl, diflometyl, trifloetyl, 2,2-difloetyl, flometyl và clometyl, với triflometyl là được đặc biệt quan tâm hơn.

Thuật ngữ “heteroxyclylcarbonyl” có nghĩa là nhóm -C(O)-Het, trong đó Het là nhóm heteroxyclyl như được định nghĩa dưới đây trong bản mô tả. Nhóm heteroxyclylcarbonyl đặc biệt quan tâm là pyrrolidin-1-ylcarbonyl.

“Amino” đề cập đến nhóm -NH₂. Thuật ngữ “C₁₋₇-alkylamino” có nghĩa là nhóm -NHR, trong đó R là alkyl thấp và thuật ngữ “alkyl thấp” có nghĩa được đưa ra trước đây. Thuật ngữ “di-C₁₋₇-alkylamino” có nghĩa là nhóm -NRR', trong đó R và R' là các nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên.

Thuật ngữ “aminoalkyl thấp” hoặc “amino-C₁₋₇-alkyl” đề cập đến các nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thấp được thay thế bằng nhóm amino. Trong số các nhóm aminoalkyl thấp đặc biệt quan tâm là aminometyl hoặc 2-aminoetyl.

Thuật ngữ “alkylaminoalkyl thấp” hoặc “C₁₋₇-alkylamino-C₁₋₇-alkyl” đề cập đến các nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thấp được thay thế bằng nhóm C₁₋₇-alkylamino. Trong số các nhóm alkylaminoalkyl thấp đặc biệt quan tâm là etylaminometyl hoặc 2-ethylaminoetyl.

Thuật ngữ “dialkylaminoalkyl thấp” hoặc “di-C₁₋₇-alkylamino-C₁₋₇-alkyl” đề cập đến các nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thấp được thay thế bằng nhóm di-C₁₋₇-alkylamino. Trong số các nhóm alkylaminoalkyl thấp đặc biệt quan tâm là dimetylaminometyl hoặc dimethylaminoetyl.

Thuật ngữ “aminoalkenyl thấp” hoặc “amino-C₃₋₇-alkenyl” đề cập đến các nhóm alkenyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro

của nhóm alkenyl thấp được thay thế bằng nhóm amino. Trong số nhóm aminoalkenyl thấp được đặc biệt ưu tiên là 3-amino-1-propenyl.

Thuật ngữ “aminoalkinyl thấp” hoặc “amino-C₃₋₇-alkinyl” đề cập đến các nhóm alkinyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkinyl thấp được thay thế bằng nhóm amino. Nhóm aminoalkinyl thấp đặc biệt quan tâm là 3-amino-1-propinyl.

Thuật ngữ “aminoalkoxy thấp” hoặc “amino-C₁₋₇-alkoxy” đề cập đến các nhóm alkoxy thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy thấp được thay thế bằng nhóm amino. Trong số các nhóm aminoalkoxy thấp đặc biệt quan tâm là aminometoxy hoặc aminoetoxi.

Thuật ngữ “aminoalkoxyalkyl thấp” hoặc “amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl” đề cập đến các nhóm alkoxyalkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy thấp được thay thế bằng nhóm amino. Trong số các nhóm aminoalkoxyalkyl thấp đặc biệt quan tâm là 2-aminoetoxymetyl hoặc 2-aminoetoxietyl.

Thuật ngữ “aminoalkoxyalkoxyalkyl thấp” hoặc “amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl” đề cập đến các nhóm alkoxyalkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkoxyalkyl thấp được thay thế bằng nhóm aminoalkoxy thấp. Trong số các nhóm aminoalkoxyalkoxyalkyl thấp đặc biệt quan tâm là 2-aminoetoxi-etoxymetyl hoặc 2-aminoetoxi-etoxietyl.

Thuật ngữ “aminoalkoxyalkoxy thấp” hoặc “amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy” đề cập đến các nhóm alkoxy thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy thấp được thay thế bằng nhóm aminoalkoxy thấp. Trong số các nhóm aminoalkoxyalkoxy thấp đặc biệt quan tâm là 2-aminoetoxi-metoxi hoặc 2-aminoetoxi-etoxi.

Thuật ngữ “alkylamino-alkoxy-alkyl thấp” hoặc “C₁₋₇-alkylamino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl” đề cập đến các nhóm alkoxyalkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkoxy thấp được thay thế bằng nhóm alkylamino. Trong số các nhóm alkylaminoalkoxyalkyl thấp đặc biệt quan tâm là 2-metylaminoetoxymetyl hoặc 2-metylamino-etoxietyl.

Thuật ngữ “alkylsulfonyl thấp” hoặc “C₁₋₇-alkylsulfonyl” có nghĩa là nhóm -S(O)₂-R, trong đó R là nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên. Nhóm alkylsulfonyl thấp đặc biệt quan tâm là metylsulfonyl.

Thuật ngữ “benzyloxycarbonylamino-C₁₋₇-alkyl” đề cập đến nhóm amino-C₁₋₇-alkyl như được xác định ở trên trong bản mô tả, trong đó một nguyên tử hydro của nhóm amino được thế bằng nhóm benzyloxycarbonyl hoặc phenylmetyloxycarbonyl.

Thuật ngữ “phenylalkyl thấp” hoặc “phenyl-C₁₋₇-alkyl” đề cập đến các nhóm alkyl thấp như được xác định ở trên, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl thấp được thay thế bằng vòng phenyl. Các nhóm phenylalkyl thấp đặc biệt quan tâm là phenylmetyl và 2-phenyletyl, với 2-phenyletyl được đặc biệt quan tâm.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” đề cập đến vòng no hoặc không no một phần có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh mà có thể bao gồm một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S. Các ví dụ về các vòng heteroxyclyl bao gồm piperidiny, piperaziny, azetidiny, azepiny, pyrrolidiny, pyrazolidiny, imidazolinyl, imidazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, morpholinyl, thiazolidiny, isothiazolidiny, oxiranyl, thiadiazolylidiny, oxetanyl, dioxolanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, và thiomorpholinyl. Đặc biệt quan tâm là nhóm pyrrolidiny.

Thuật ngữ “được dụng” dùng để chỉ thuộc tính của nguyên liệu có tác dụng trong việc bào chế được phẩm mà nhìn chung là an toàn và không độc, và không có hoạt tính sinh học hoặc hoạt tính mong muốn khác và có thể chấp nhận trong thú y cũng như sử dụng thuốc cho người.

Các hợp chất có công thức I có thể tạo thành các muối được dụng. Thuật ngữ "các muối được dụng" đề cập đến các muối mà giữ được hiệu quả sinh học và các đặc tính của các bazơ tự do hoặc các axit tự do, mà không có hoạt tính sinh học hoặc hoạt tính không mong muốn khác. Các muối được dụng bao gồm cả các muối cộng của axit và bazơ. Ví dụ, các muối là các muối cộng axit của các hợp chất có công thức I với các axit vô cơ có thể tương hợp về mặt sinh lý, như axit clohydric, axit bromohydric, axit nitric, axit cacbonic, axit sulfuric, axit sulfuro hoặc axit phosphoric; hoặc với các axit hữu cơ, như axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit formic, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxylic, axit lactic, axit trifloaxetic,

axit xitric, axit fumaric, axit maleic, axit malonic, axit tartric, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit embonic, axit suxinic hoặc axit salixylic. Ngoài ra, các muối được dụng có thể được điều chế từ phản ứng cộng giữa bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ với axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie, kẽm, đồng, mangan và nhôm và các muối tương tự. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở các muối của các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và các nhựa trao đổi ion bazơ, như nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, piperazin, *N*-etylpiiperidin, piperidin và polyamin. Hợp chất có công thức I cũng có thể có mặt ở dạng ion lưỡng tính. Các muối được dụng của các hợp chất có công thức I đặc biệt quan tâm là các muối natri hoặc các muối với các amin bậc ba.

Các hợp chất có công thức I cũng có thể được solvat hóa, *ví dụ*, được hydrat hóa. Sự solvat hóa có thể được tác động trong quy trình sản xuất hoặc có thể diễn ra *ví dụ* do các đặc tính hút ẩm của hợp chất khan ban đầu có công thức I (sự hydrat hóa). Thuật ngữ “các muối được dụng” còn bao gồm các solvat có thể chấp nhận được về mặt sinh lý.

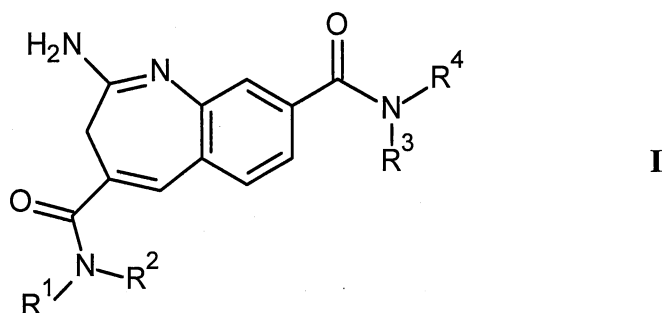
Thuật ngữ “chất chủ vận” dùng để chỉ hợp chất làm tăng cường hoạt tính của hợp chất khác nữa hoặc vị trí thụ thể như được xác định *ví dụ* trong tài liệu: “The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed.” của Goodman and Gilman ở trang 35, Macmillan Publ. Company, Canada, 1985. “Chất chủ vận hoàn toàn” tác động đến phản ứng hoàn toàn trong khi “chất chủ vận một phần” tác động ít hơn so với sự hoạt hóa hoàn toàn thậm chí khi chiếm giữ toàn bộ quần thể thụ thể. “Chất chủ vận ngược” tạo ra hiệu quả ngược với hiệu quả của chất chủ vận, nhưng gắn kết vào cùng điểm gắn kết thụ thể.

Thuật ngữ “nồng độ hiệu quả bán tối đa” (EC_{50}) dùng để chỉ nồng độ huyết tương của hợp chất cụ thể cần để thu được 50% nồng độ tối đa có tác dụng cụ thể *in vivo*.

Thuật ngữ “lượng có tác dụng điều trị bệnh” dùng để chỉ lượng hợp chất của sáng chế mà, khi được sử dụng cho đối tượng, (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng

bệnh hoặc rối loạn cụ thể, (ii) làm suy giảm, làm thuyên giảm hoặc làm dịu một hoặc nhiều các triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc làm trì hoãn sự bắt đầu của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể được mô tả trong bản mô tả này. Lượng có tác dụng điều trị bệnh sẽ thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh được điều trị, độ tuổi và sức khỏe liên quan của đối tượng, đường dùng và dạng dùng, đánh giá của bác sĩ điều trị hoặc bác sĩ thú y, và các yếu tố khác.

Chi tiết, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức:



trong đó:

R^1 là C_{3-7} -alkyl,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, C_{2-7} -alkenyl, C_{3-7} -alkinyl, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{3-7} -xycloalkyl- C_{1-7} -alkyl và phenyl- C_{1-7} -alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng amino- C_{1-7} -alkyl;

R^3 là hydro;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm

phenyl, phenyl này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkyl-amino- C_{1-7} -alkyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{2-7} -alkenyl, C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkenyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkenyl, amino- C_{2-7} -alkinyl, C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkinyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkinyl, benzyloxycarbonylamino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylsulfonyl heterocyclylcarbonyl và phenyl- C_{1-7} -

alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₇-alkoxy hoặc amino-C₁₋₇-alkyl, hoặc

heteroaryl, heteroaryl này là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S được chọn từ nhóm bao gồm imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridazinyl và pyrimidinyl và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy, hydroxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₂₋₇-alkenyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkenyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkenyl, amino-C₂₋₇-alkinyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkinyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkinyl, benzyloxycarbonylamino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylsulfonyl heterocyclylcarbonyl và phenyl-C₁₋₇-alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₇-alkoxy hoặc amino-C₁₋₇-alkyl,

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R¹ là C₁₋₇-alkyl.

Cụ thể, sáng chế liên quan đến các hợp chất có công thức I, trong đó R¹ là propyl hoặc butyl. Cụ thể hơn, R¹ là propyl.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R² được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, C₂₋₇-alkenyl, C₃₋₇-alkinyl, halogen-C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-xycloalkyl-C₁₋₇-alkyl và hydroxy-C₁₋₇-alkyl. Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R² được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-alkinyl, halogen-C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-xycloalkyl-C₁₋₇-alkyl và hydroxy-C₁₋₇-alkyl. Theo khía cạnh khác, R² được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-alkinyl và hydroxy-C₁₋₇-alkyl. Cụ thể, R² là C₁₋₇-alkyl hoặc hydroxy-C₁₋₇-alkyl. Cụ thể hơn, R² là C₁₋₇-alkyl. Cụ thể hơn, R² được chọn từ nhóm bao gồm propyl, 3-hydroxypropyl, xyclopropylmetyl và 3,3,3-triflopropyl.

Theo một khía cạnh cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R¹ và R² là C₁₋₇-alkyl, cụ thể là propyl.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R^4 là vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkyl-amino- C_{1-7} -alkyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{2-7} -alkenyl, C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkenyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkenyl, amino- C_{2-7} -alkinyl, C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkinyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkinyl, benzyloxycarbonylamino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylsulfonyl, heterocyclylcarbonyl và phenyl- C_{1-7} -alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-7} -alkoxy hoặc amino- C_{1-7} -alkyl.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R^4 là vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{2-7} -alkenyl, amino- C_{2-7} -alkinyl, amino- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylsulfonyl và heterocyclylcarbonyl.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R^4 là vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S và được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, C_{1-7} -alkoxy, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{2-7} -alkenyl, amino- C_{2-7} -alkinyl, benzyloxycarbonylamino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy và phenyl- C_{1-7} -alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-7} -alkoxy hoặc amino- C_{1-7} -alkyl. Theo khía cạnh khác, R^4 là vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S và được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, C_{1-7} -alkoxy, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{2-7} -alkenyl, amino- C_{2-7} -alkinyl, amino- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl và heterocyclylcarbonyl.

Theo một khía cạnh cụ thể, vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh là pyridyl.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R^4 là heteroaryl không được thể hoặc được thể bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridazinyl và pyrimidinyl.

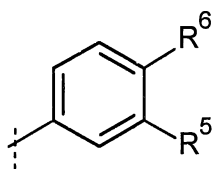
Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R^4 là phenyl, phenyl này không được thể hoặc được thể bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkyl-amino- C_{1-7} -alkyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{2-7} -alkenyl, C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkenyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkenyl, amino- C_{2-7} -alkinyl, C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkinyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkinyl, benzyloxycarbonylamino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylsulfonyl, heterocyclylcarbonyl và phenyl- C_{1-7} -alkyl, trong đó phenyl không được thể hoặc được thể bằng C_{1-7} -alkoxy hoặc amino- C_{1-7} -alkyl.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R^4 là phenyl, phenyl này không được thể hoặc được thể bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{2-7} -alkenyl, amino- C_{2-7} -alkinyl, amino- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylsulfonyl và heterocyclylcarbonyl.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R^4 là phenyl, phenyl này không được thể hoặc được thể bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylsulfonyl và heterocyclylcarbonyl.

Theo một khía cạnh, các hợp chất có công thức I của sáng chế là các hợp chất, trong đó R^4 là phenyl được thể bằng một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylsulfonyl và heterocyclylcarbonyl.

Theo một khía cạnh cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R^4 là:



, trong đó một trong số R^5 hoặc R^6 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylsulfonyl và heteroxyclylcarbonyl, và nhóm kia trong số R^5 và R^6 là hydro.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R^4 là phenyl không được thế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, trong đó R^1 là C_{3-7} -alkyl hoặc C_{3-7} -xycloalkyl, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, C_{2-7} -alkenyl, C_{3-7} -alkinyl, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, halogen- C_{1-7} -alkyl và C_{3-7} -xycloalkyl- C_{1-7} -alkyl;

R^3 là hydro;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm:

phenyl, phenyl này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{2-7} -alkenyl, amino- C_{2-7} -alkinyl, amino- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylsulfonyl và heteroxyclylcarbonyl, hoặc

heteroaryl, heteroaryl này là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{2-7} -alkenyl, amino- C_{2-7} -alkinyl, amino- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylsulfonyl và heteroxyclylcarbonyl,

hoặc muối được dụng của nó.

Các hợp chất cụ thể có công thức I theo sáng chế là các hợp chất sau:

- 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-(3-pyridyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-pyrimidin-5-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-(4-pyridyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-phenyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N8*-[6-(aminometyl)-3-pyridyl]-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N8*-[5-(hydroxymetyl)-3-pyridyl]-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N8*-[6-(hydroxymetyl)-3-pyridyl]-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N8*-(3-metylsulfonylphenyl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-thiazol-5-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N8*-(4-clophenyl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-thiazol-2-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N8*-(3-metylimidazol-4-yl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N8*-(4-flophenyl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N8*-(*m*-tolyl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-[3-(pyrolidin-1-carbonyl)phenyl]-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N4,N4*-dipropyl-*N8*-[5-(pyrolidin-1-carbonyl)-3-pyridyl]-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N8*-[3-(2-aminoetyl)phenyl]-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N8*-(5-metyl-3-pyridyl)-*N4,N4*-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(3-flophenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(5-flo-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(2-metyl-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(6-metyl-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(3,5-dimetylphenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-[4-(aminometyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-[4-(2-aminoetyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4-(3-hydroxypropyl)-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(*o*-tolyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-(*p*-tolyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(3-etylphenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(3-metoxiphyenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-[3-(triflometyl)phenyl]-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(3-clophenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-[5-(aminometyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-pyridazin-4-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(6-etoxy-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-[3-(aminometyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(1-metylpyrazol-3-yl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-oxazol-2-yl-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-(3-hydroxypropyl)-*N*4-propyl-*N*8-(3-pyridyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(5-metoxi-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-*N*4-prop-2-ynyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4,*N*4-dibutyl-*N*8-(*m*-tolyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[3-(aminometyl)-5-metyl-phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(5-etoxy-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[3-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(5-aminopentoxy)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[3-[2-(2-aminoetoxy)etoxymetyl]phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(3-aminoprop-1-ynyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-[3-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]propyl]-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(3-aminopropyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-*N*4-(3,3,3-triflopropyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-[(*E*)-3-aminoprop-1-enyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-(xyclopropylmetyl)-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

và các muối được dụng của nó.

Các hợp chất cụ thể khác có công thức I theo sáng chế là các hợp chất sau:

- 2-amino-*N*8-[3-(2-aminoethyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- 2-amino-*N*4-isobutyl-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- 2-amino-*N*4-[3-(3-aminopropoxy)propyl]-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- 2-amino-*N*8-[3-(5-aminopentyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- 2-amino-*N*8-[4-(5-aminopentyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- 2-amino-*N*8-[3-(3-aminopropyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- 2-amino-*N*4-[[4-(aminomethyl)phenyl]methyl]-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- 2-amino-*N*8-[4-(3-aminopropyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- 2-amino-*N*8-[4-(3-aminopropyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- 2-amino-*N*8-[3-(2-aminoethyl)-4-*flo*-phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- 2-amino-*N*8-[3-(2-aminoethyl)-5-*clo*-phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- 2-amino-*N*4-butyl-*N*4-(2-hydroxyethyl)-*N*8-(*m*-tolyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- 2-amino-*N*8-[5-(2-aminoethoxy)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,
- benzyl-*N*-[[5-[[2-amino-4-(dipropylcarbamoyl)-3*H*-1-benzazepin-8-carbonyl]amino]-3-pyridyl]methyl]carbamate,
- 2-amino-*N*8-[5-[(*E*)-3-aminoprop-1-enyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid,

2-amino-*N*8-[5-(2-phenyletyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-[2-(4-metoxyphenyl)etyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-[2-[4-(aminometyl)phenyl]etyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(5-aminopentyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-[2-(3-metoxyphenyl)etyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(6-aminohexyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[6-(3-aminopropyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(4-aminobutyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[6-(4-aminobutyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-[(dimetylamino)metyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-(xyclopropylmetyl)-*N*8-(5-etoxy-3-pyridyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(2-aminoetyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

và các muối được dựng của nó.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, các hợp chất này là:

2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-(3-pyridyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-pyrimidin-5-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(4-clophenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-[3-(pyrolidin-1-carbonyl)phenyl]-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(6-metyl-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(3,5-dimetylphenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4-(3-hydroxypropyl)-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-(*p*-tolyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(3-etylphenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(3-metoxypheyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(3-clophenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-[5-(aminometyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-pyridazin-4-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(6-etoxy-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(5-metoxy-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(5-etoxy-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-[3-[2-(2-aminoetoxy)etoxymetyl]phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-*N*4-(3,3,3-triflopropyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4-(xyclopropylmetyl)-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 và các muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh cụ thể khác, hợp chất có công thức I theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm:

2-amino-*N*8-[3-(2-aminoethyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-isobutyl-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[3-(3-aminopropyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

benzyl-*N*-[[5-[[2-amino-4-(dipropylcarbamoyl)-3*H*-1-benzazepin-8-carbonyl]amino]-3-pyridyl]metyl]carbamit,

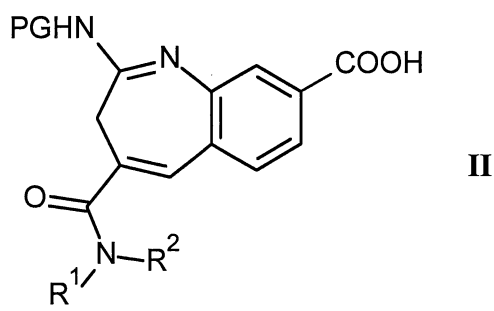
2-amino-*N*8-[5-(2-phenyletyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-(xyclopropylmetyl)-*N*8-(5-etoxy-3-pyridyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

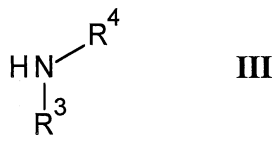
và các muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình sản xuất của các hợp chất có công thức I như được xác định ở trên, quy trình này bao gồm bước:

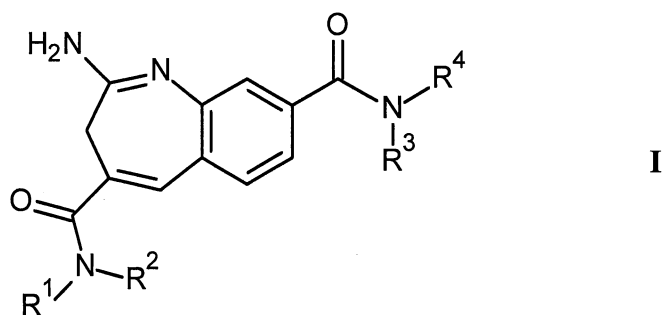
cho hợp chất có công thức II:



trong đó R^1 và R^2 là như được xác định ở trên trong bản mô tả và PG là nhóm bảo vệ, kết hợp với amin có công thức III:



trong đó R^3 và R^4 là như được xác định ở trên trong bản mô tả, trong các điều kiện bazơ với sự có mặt của tác nhân kết hợp và loại bỏ nhóm bảo vệ PG trong điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức I:



trong đó R^1 đến R^4 là như được xác định ở trên trong bản mô tả, và, nếu muốn, chuyển hóa hợp chất thu được thành muối được dụng.

Cần hiểu rằng các hợp chất có công thức I của sáng chế này có thể được tạo dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa ngược thành hợp chất gốc in vivo. Các dẫn xuất không bền về mặt chuyển hóa và có thể chấp nhận được về mặt sinh lý, mà có khả năng tạo ra các hợp chất gốc có công thức chung I in vivo cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Cụ thể, nhóm bảo vệ thích hợp PG là nhóm bảo vệ amino được chọn từ Boc (tert-butoxycarbonyl), benzyl (Bz) và benzyloxycarbonyl (Cbz). Cụ thể, nhóm bảo vệ này là Boc.

“Loại bỏ nhóm bảo vệ PG trong các điều kiện axit” có nghĩa là xử lý hợp chất được bảo vệ bằng các axit trong dung môi thích hợp, ví dụ axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi như diclometan (DCM) có thể được sử dụng.

Cho “tác nhân kết hợp” thích hợp của các hợp chất có công thức II phản ứng với các amin có công thức III được chọn từ nhóm bao gồm N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua (EDCI), 1-[bis(dimethylamino)-metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium-3-oxit hexaflorophosphat (HATU), 1-hydroxy-1,2,3-benzotriazol (HOBT), O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyl-uroni-hexaflorophosphat (HBTU) hoặc O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloroborat (TBTU). Cụ thể, tác nhân kết hợp này là TBTU. Các bazơ thích hợp bao gồm triethylamin, N-metylmorpholin và, cụ thể là, diisopropyletylamin.

“Trong các điều kiện bazơ” có nghĩa là có mặt của bazơ, cụ thể bazơ được chọn từ nhóm bao gồm triethylamin, N-metylmorpholin và, cụ thể là, diisopropyletylamin.

Thông thường, phản ứng này được tiến hành trong các dung môi trơ như dimethylformamit hoặc diclometan ở nhiệt độ trong phòng.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức I như được xác định ở trên có thể thu được theo quy trình như được xác định ở trên.

Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường bất kỳ. Các quy trình thích hợp để tổng hợp các hợp chất này cũng như các nguyên liệu ban đầu của chúng được đưa ra trong các sơ đồ dưới đây và trong các ví dụ thực hiện. Tất cả các phần tử thể, cụ thể, R^1 đến R^4 là như được xác định ở trên trừ khi có quy định khác. Ngoài ra, và trừ khi có quy định trái ngược hẳn, tất cả các phản ứng, các điều kiện phản ứng, các chữ viết tắt và các ký hiệu có các nghĩa đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học hữu cơ.

Phương pháp tổng hợp chung để điều chế các hợp chất có công thức I được thể hiện trong Sơ đồ I dưới đây.

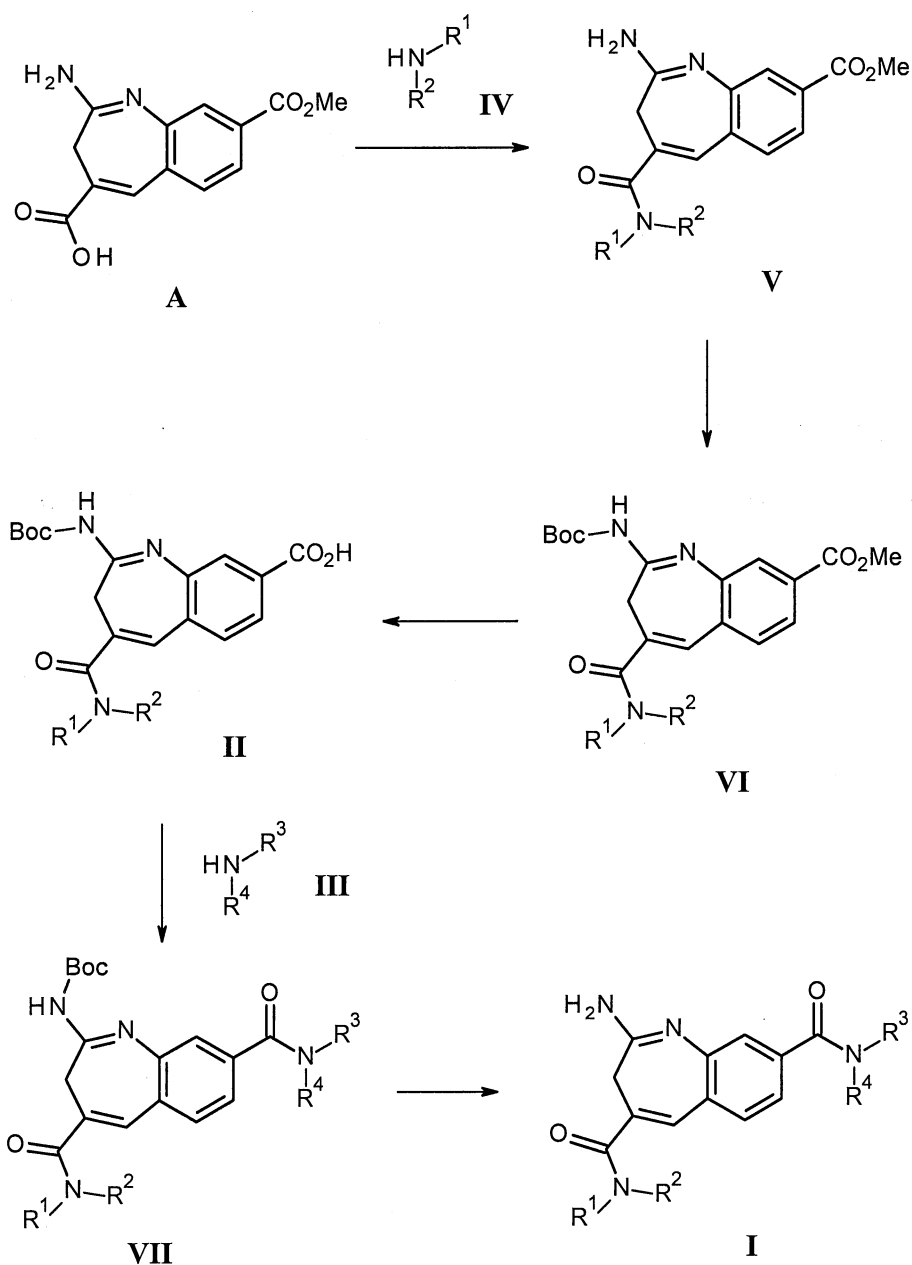
Các hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo Sơ đồ 1. Phản ứng liên hợp giữa axit carboxylic A và amin IV được chọn tạo ra amit có công thức V, amit này sau đó được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino như Boc để thu được hợp chất có công thức VI. Thủy phân hợp chất có công thức VI tạo ra axit carboxylic có công thức II. Axit carboxylic có công thức II này sau đó được kết hợp với amin III được chọn để thu được amit có công thức VII. Cuối cùng, hợp chất có công thức I thu được bằng cách loại bảo vệ của nhóm bảo vệ amino (ví dụ Boc). Trong một số trường hợp, hợp chất có công thức VII có thể chứa nhóm bảo vệ không bền dạng axit khác có nguồn gốc từ amin IV hoặc amin III, như Boc hoặc TBS, mà cũng sẽ được loại bỏ trong bước loại bảo vệ cuối cùng.

Thuốc thử liên hợp, như HBTU, được dùng để kết hợp axit carboxylic có công thức A và amin IV được chọn với sự có mặt của bazơ, như DIPEA, trong dung môi như DCM ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao để tạo ra hợp chất có công thức V.

Sau đó, hợp chất có công thức V được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ amino, cụ thể bằng Boc, để tạo ra hợp chất có công thức VI.

Hợp chất có công thức **VI** được thủy phân bằng bazơ, cụ thể LiOH, trong dung môi thích hợp, ví dụ dung môi hỗn hợp như THF/MeOH/H₂O, ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao để thu được axit carboxylic có công thức **II**.

Sơ đồ 1



Axit carboxylic có công thức **II** sau đó được cho phản ứng với amin **III** được chọn với sự trợ giúp của thuốc thử liên hợp thích hợp, cụ thể HBTU, trong dung môi như DCM và với sự có mặt của bazơ, cụ thể DIPEA, ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao để tạo ra hợp chất có công thức **VII**.

Cuối cùng, hợp chất có công thức I thu được bằng cách loại bỏ hợp chất có công thức VII bằng TFA trong diclometan và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế. Trong một số trường hợp, bên cạnh nhóm bảo vệ Boc ở amidin, hợp chất có công thức VII có thể còn chứa nhóm bảo vệ axit không ổn định khác, như Boc hoặc TBS có nguồn gốc từ amin IV hoặc III, các nhóm này cũng sẽ được loại bỏ trong bước này.

Nếu một trong số các nguyên liệu ban đầu chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không ổn định hoặc dễ phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, các nhóm bảo vệ thích hợp (PG) (như được mô tả ví dụ trong T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition) có thể được đưa vào trước bước quyết định áp dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn được biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong một số trường hợp, bên cạnh nhóm bảo vệ Boc ở amidin, hợp chất có công thức VII có thể còn chứa nhóm bảo vệ axit không ổn định khác, như Boc hoặc TBS có nguồn gốc từ amin II hoặc VI, các nhóm này cũng sẽ được loại bỏ trong bước này.

Nếu một hoặc nhiều hợp chất chứa các tâm không đối xứng, các hợp chất có công thức I có thể thu được dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, mà có thể được tách ra bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ HPLC (không đối xứng) hoặc kết tinh. Các hợp chất dạng racemic ví dụ có thể được tách ra thành các thể đối quang của chúng thông qua các muối của chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh hoặc bằng cách tách các thể đối quang bằng các phương pháp sắc ký đặc hiệu sử dụng hoặc chất hấp phụ không đối xứng hoặc chất rửa giải không đối xứng.

Như được mô tả trong bản mô tả này ở trên, các hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể được dùng làm thuốc để điều trị bệnh mà được điều chỉnh bởi các chất chủ vận TLR, cụ thể để điều trị bệnh mà được điều chỉnh bởi các chất chủ vận TLR8.

Các hợp chất được xác định trong đơn sáng chế là các chất chủ vận của các thụ thể TLR8 trong các thử nghiệm tế bào in vitro. Do vậy, các hợp chất của sáng chế được mong đợi là các tác nhân hữu ích tiềm năng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà có thể có lợi do sự hoạt hóa của hệ miễn dịch thông qua các chất chủ vận

TLR8. Chúng hữu ích trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh như bệnh ung thư, các bệnh tự miễn, viêm, nhiễm khuẩn, dị ứng, hen, thải bỏ mảnh ghép, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, thiếu hụt miễn dịch, và các bệnh nhiễm khuẩn.

Chi tiết hơn, các hợp chất có công thức I theo sáng chế hữu ích trong việc điều trị ung thư, tức là chúng có thể được sử dụng trong việc điều trị các bệnh ung thư thông thường bao gồm ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết trực tràng, ung thư thận, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư cổ, ung thư gan, ung thư tuyến tụy, ung thư ruột và ruột kết, ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp, u hắc sắc tố, các khối u ở da và não và các khối u ác tính ảnh hưởng đến tủy xương như bệnh bạch cầu và các hệ tăng sinh mô bạch huyết, như u bạch huyết Hodgkin và không phải Hodgkin; bao gồm việc ngăn ngừa (ví dụ chủng ngừa) và điều trị ung thư di căn và sự tái phát khối u, và các hội chứng cận ung thư.

Các hợp chất có công thức I theo sáng chế cũng hữu ích trong việc điều trị các bệnh tự miễn. "Bệnh tự miễn" là bệnh hoặc rối loạn phát sinh từ và dựa vào chính các mô hoặc các cơ quan của cá thể hoặc đồng phân chia hoặc sự biểu hiện của nó hoặc tình trạng bệnh tạo ra từ đó. "Bệnh tự miễn" có thể là bệnh cơ quan cụ thể (tức là, đáp ứng miễn dịch đặc biệt dựa vào hệ cơ quan như hệ nội tiết, hệ tạo huyết, da, hệ tim phổi, hệ dạ dày ruột non và gan, hệ thận, tuyến giáp, tai, hệ thần kinh-cơ, hệ thần kinh trung ương, v.v.) hoặc bệnh toàn thân mà có thể tác động đến hệ nhiều cơ quan (ví dụ, luput ban đỏ hệ thống (SLE), viêm đa khớp dạng thấp, viêm đa cơ, v.v.). Theo một khía cạnh cụ thể, bệnh tự miễn có liên quan đến da, mô cơ, và /hoặc mô liên kết.

Các bệnh tự miễn cụ thể bao gồm các rối loạn bệnh thấp tự miễn (như, ví dụ, viêm đa khớp dạng thấp, hội chứng Sjogren, bệnh cứng bì, bệnh luput như SLE và viêm thận luput, viêm đa cơ/viêm da-cơ, criofibrinogen-huyết, hội chứng kháng thể kháng phospholipit, và viêm khớp vảy nến), các rối loạn dạ dày-ruột non và gan tự miễn (như, ví dụ, các bệnh viêm ruột, viêm ruột kết mạn loét và bệnh Crohn), viêm dạ dày tự miễn và thiếu máu ác tính, viêm gan tự miễn, xơ gan mật sơ cấp, viêm đường mật gây cứng sơ cấp, và bệnh bụng), viêm mạch (như, ví dụ, viêm mạch âm tính với ANCA và viêm mạch liên quan đến ANCA, bao gồm viêm mạch Churg-Strauss, bệnh u hạt Wegener, và viêm đa vi mạch), rối loạn thần kinh tự miễn (như, ví dụ, bệnh xơ cứng rải rác, hội chứng lác rung giật mắt giật rung cơ, nhược cơ, viêm tủy thị-thần kinh, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, và bệnh đa thần kinh tự miễn), các rối loạn thận (như, ví dụ, viêm thận

- tiểu cầu, hội chứng Goodpasture, và bệnh Berger), các rối loạn da tự miễn (như, ví dụ, bệnh vẩy nến, mày đay, chứng phát ban, pemphigut thông thường, hành dạng pemphigut, và bệnh luput ban đỏ da), rối loạn tan máu (như, ví dụ, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, ban xuất huyết sau truyền máu, và thiếu máu tan máu tự miễn), xơ vữa động mạch, viêm màng mạch nhỏ, các bệnh thính giác tự miễn (như, ví dụ, bệnh tai trong và mất thính giác), bệnh Behcet, hội chứng Raynaud, mảnh ghép cơ quan, và các rối loạn tuyến nội tiết tự miễn (như, ví dụ, các bệnh tự miễn liên quan đến đái tháo đường như bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (IDDM), bệnh Addison, và bệnh tuyến giáp tự miễn (ví dụ, bệnh Graves và viêm tuyến giáp)), các tình trạng bệnh và các phản ứng dị ứng, dị ứng thức ăn, dị ứng thuốc, dị ứng côn trùng, các rối loạn dị ứng hiếm gặp như bệnh tế bào mast, phản ứng dị ứng, eczema bao gồm eczema dị ứng hoặc lạc chỗ, hen như hen phế quản và hen tự miễn, các tình trạng bệnh liên quan đến sự thâm nhiễm của các tế bào tủy xương và các tế bào T và các phản ứng viêm mạn tính:

Các hợp chất có công thức I theo sáng chế cũng hữu ích trong việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn. Như vậy, chúng có thể hữu ích trong việc điều trị các bệnh virus, cụ thể đối với các bệnh do nhiễm khuẩn virus gây ra được chọn từ nhóm bao gồm các virus u nhú, như virus u nhú ở người (HPV) và các virus gây ra bệnh sùi mào gà, mụn cóc thông thường và mụn cóc gan bàn chân, virus gây bệnh mụn rộp (HSV), bệnh u mềm lây (molluscum contagiosum), virus viêm gan B (HBV), virus viêm gan C (HCV), virus Dengue, virus bệnh đậu mùa, virus suy giảm miễn ở người (HIV), virus cự bào (CMV), virus ecpet thủy đậu (VZV), virus mũi, virus ruột non, adenovirus, coronavirus (ví dụ SARS), virus cúm, virus quai bị và virus cận cúm.

Chúng cũng có thể hữu ích để điều trị các bệnh vi khuẩn, cụ thể đối với các bệnh do nhiễm khuẩn bởi vi khuẩn được chọn từ nhóm bao gồm mycobacterium như bệnh lao do mycobacterium, mycobacterium avium và mycobacterium leprae. Các hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể còn hữu ích trong việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn khác, như bệnh hoa liễu, bệnh nấm, cụ thể các bệnh nấm được chọn từ nhóm bao gồm các bệnh Candida, bệnh nấm Aspergillus và bệnh nấm Cryptococcal meningitis, và các bệnh ký sinh trùng như nhiễm Pneumocystis carinii, viêm phổi, cryptosporidiosis, histoplasmosis, toxoplasmosis, trypanosome và leishmaniasis.

Như vậy, cụm từ “các bệnh mà được điều chỉnh bởi các chất chủ vận TLR” có nghĩa là các bệnh mà có thể được điều trị bằng sự hoạt hóa của hệ miễn dịch bằng các chất chủ vận TLR8 như bệnh ung thư, các bệnh tự miễn, viêm, nhiễm khuẩn, dị ứng, hen, thải bỏ mảnh ghép, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, thiếu hụt miễn dịch, và các bệnh nhiễm khuẩn. Cụ thể, cụm từ “các bệnh mà được điều chỉnh bởi các chất chủ vận TLR” có nghĩa là bệnh ung thư, các bệnh tự miễn, viêm, nhiễm khuẩn, dị ứng, hen, thải bỏ mảnh ghép, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, thiếu hụt miễn dịch, và các bệnh nhiễm khuẩn.

Theo một khía cạnh cụ thể, cụm từ “được điều chỉnh bởi các chất chủ vận TLR” đề cập đến bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư gan, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết trực tràng, ung thư thận, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư buồng trứng, ung thư cổ, ung thư tuyến tụy, ung thư ruột và ruột kết, ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp, u hắc sắc tố, các khối u ở da và não và các khối u ác tính ảnh hưởng đến tủy xương như bệnh bạch cầu và các hệ tăng sinh mô bạch huyết, như u bạch huyết Hodgkin và không phải Hodgkin; bao gồm việc ngăn ngừa (ví dụ chủng ngừa) và điều trị ung thư di căn và sự tái phát khối u, và các hội chứng cận ung thư.

Sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa hợp chất có công thức I như được xác định ở trên và chất mang và/hoặc chất phụ trợ được dụng. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến được phẩm hữu ích để điều trị bệnh được điều chỉnh bởi các chất chủ vận TLR.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I như được xác định ở trên để dùng làm chất có tác dụng điều trị bệnh, cụ thể là làm chất có tác dụng điều trị bệnh được điều chỉnh bởi các chất chủ vận TLR. Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I để sử dụng trong việc điều trị các bệnh ung thư hoặc các bệnh tự miễn hoặc các bệnh nhiễm khuẩn được chọn từ nhóm bao gồm các bệnh virus, các bệnh vi khuẩn, các bệnh nấm và các bệnh ký sinh trùng.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh mà được điều chỉnh bởi các chất chủ vận TLR, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức I cho người hoặc động vật. Cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh ung thư và các bệnh nhiễm khuẩn

được chọn từ nhóm bao gồm các bệnh virus, các bệnh vi khuẩn, các bệnh nấm và các bệnh ký sinh trùng.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức I như được xác định ở trên để điều trị bệnh mà được điều chỉnh bởi các chất chủ vận TLR.

Ngoài ra, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức I như được xác định ở trên để bào chế thuốc để điều trị bệnh mà được điều chỉnh bởi các chất chủ vận TLR. Cụ thể, sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức I như được xác định ở trên để bào chế thuốc để điều trị các bệnh ung thư hoặc các bệnh tự miễn hoặc các bệnh nhiễm khuẩn được chọn từ nhóm bao gồm các bệnh virus, các bệnh vi khuẩn, các bệnh nấm và các bệnh ký sinh trùng.

Theo khía cạnh khác, các hợp chất có công thức I có thể kết hợp với một hoặc nhiều phương thức điều trị bổ sung trong chế độ để điều trị bệnh ung thư.

Trị liệu kết hợp bao gồm, ngoài việc dùng hợp chất của sáng chế, việc sử dụng thêm một hoặc nhiều phương thức điều trị mà có hiệu quả trong việc điều trị bệnh ung thư. Các phương thức điều trị này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tác nhân hóa trị liệu, liệu pháp miễn dịch, các tác nhân chống tạo mạch, các xytokin, các hormon, các kháng thể, các polynucleotit, các tác nhân trị liệu bằng bức xạ và quang động học. Theo một khía cạnh cụ thể, việc trị liệu kết hợp có thể được sử dụng để ngăn chặn sự tái phát bệnh ung thư, ức chế sự di căn, hoặc ức chế sự phát triển và /hoặc bệnh ung thư lan rộng hoặc di căn. Như được sử dụng trong bản mô tả, “kết hợp với” có nghĩa là hợp chất có công thức I được sử dụng như là một phần của chế độ điều trị bao gồm một hoặc nhiều phương thức điều trị bổ sung như nêu trên. Như vậy sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức I kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính được khác cho người hoặc động vật.

Các hợp chất có công thức I có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác với một hoặc nhiều phương thức điều trị bổ sung trong việc điều trị các bệnh tự miễn.

Trị liệu kết hợp bao gồm, ngoài việc dùng hợp chất của sáng chế, việc sử dụng thêm một hoặc nhiều phương thức điều trị mà hỗ trợ trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh tự miễn. Các phương thức điều trị này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tác

nhân hóa trị liệu, liệu pháp miễn dịch, các tác nhân chống tạo mạch, các xytokin, các hormon, các kháng thể, các polynucleotit, các tác nhân trị liệu bằng bức xạ và quang động học. Như được sử dụng trong bản mô tả, “kết hợp với” có nghĩa là hợp chất có công thức I được sử dụng như là một phần của chế độ điều trị bao gồm một hoặc nhiều phương thức điều trị bổ sung như nêu trên. Như vậy sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh tự miễn, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức I kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính được khác cho người hoặc động vật.

Theo khía cạnh khác, các hợp chất có công thức I có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với nhóm khác với một hoặc nhiều phương thức điều trị bổ sung trong việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn.

Trị liệu kết hợp bao gồm, ngoài việc dùng hợp chất của sáng chế, việc sử dụng thêm một hoặc nhiều phương thức điều trị mà hỗ trợ trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn. Các phương thức điều trị này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các tác nhân kháng virus, các chất kháng sinh, và các chất chống nấm. Như được sử dụng trong bản mô tả, “kết hợp với” có nghĩa là hợp chất có công thức I được sử dụng như là một phần của chế độ điều trị bao gồm một hoặc nhiều phương thức điều trị bổ sung như nêu trên. Như vậy sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các bệnh nhiễm khuẩn, phương pháp này bao gồm việc sử dụng một lượng có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức I kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính được khác cho người hoặc động vật.

THỬ NGHIỆM DƯỢC LÝ

Những thử nghiệm dưới đây được thực hiện để xác định hoạt tính của các hợp chất có công thức I:

Đối với thử nghiệm hoạt tính TLR8 và TLR7, các tế bào HEK-Blue TLR8 hoặc TLR7 ở người (Invivogen, San Diego, CA, USA) được sử dụng, một cách tương ứng. Các tế bào này được thiết kế cho việc nghiên cứu sự kích thích của TLR8 hoặc TLR7 ở người bằng cách theo dõi sự hoạt hóa của NF- κ B. Gen thông báo SEAP (phosphatase kiềm thuộc phôi được tiết ra) được đặt trong điều kiện kiểm soát của gen khởi đầu nhỏ IFN- β được dung hợp với năm điểm gắn kết NF- κ B và AP-1. Do đó, sự biểu hiện của gen báo cáo được điều hòa bằng gen khởi đầu NF- κ B khi kích thích TLR8 hoặc TLR7

ở người trong 20 giờ. Hoạt tính của gen báo cáo trong dịch nổi khi nuôi cấy tế bào SEAP được xác định bằng cách sử dụng bộ kit Quanti Blue (Invivogen, San Diego, Ca, USA) ở bước sóng bằng 640 nm, môi trường phát hiện chuyển thành màu tím/màu xanh da trời khi có mặt phosphatase kiềm. Các giá trị EC_{50} được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật phân tích Activity Base (ID Business Solution, Limited).

Các hợp chất có công thức I có hoạt tính (giá trị EC_{50}) trong thử nghiệm nêu trên đối với TLR8 ở người nằm trong khoảng từ 0,01 nM đến 0,05 μ M, cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 nM đến 0,03 μ M, trong khi hoạt tính (giá trị EC_{50}) trong thử nghiệm nêu trên đối với TLR7 ở người là lớn hơn 10 μ M, nằm trong khoảng từ 12 μ M đến > 100 μ M, nghĩa là các hợp chất thể hiện độ chọn lọc cao đối với TLR8 ở người.

Ví dụ, các hợp chất dưới đây thể hiện các giá trị EC_{50} sau đây trong thử nghiệm được mô tả ở trên:

Ví dụ	EC_{50} của TLR8 ở người [μ M]	EC_{50} của TLR7 ở người [μ M]
1	0,001	80,8
2	0,001	>100
3	0,013	70,1
4	0,007	>100
5	0,003	>100
6	0,008	>100
7	0,015	>100
8	0,01	44
9	0,003	>100
10	0,002	>100

Ví dụ	EC ₅₀ của TLR8 ở người [μM]	EC ₅₀ của TLR7 ở người [μM]
11	0,029	>100
12	0,004	>100
13	0,007	>100
14	0,001	>100
15	0,002	>100
16	0,014	>100
17	0,006	>100
18	0,002	34
19	0,005	>100
20	0,003	46
21	0,021	>100
22	0,003	>100
23	0,001	>100
24	0,009	>100
25	0,018	>100
26	0,002	>100
27	0,005	28
28	0,001	>100
29	0,001	>100

Ví dụ	EC ₅₀ của TLR8 ở người [μM]	EC ₅₀ của TLR7 ở người [μM]
30	0,002	>100
31	0,005	>100
32	0,002	>100
33	0,002	>100
34	0,002	>100
35	0,001	>100
36	0,031	>100
37	0,023	38
38	0,029	45
39	0,029	>100
40	0,001	>100
41	0,006	>100
42	0,017	>100
43	0,015	61
44	0,001	12
45	0,026	>100
46	0,01	>100
47	0,006	>100
48	0,016	>100

Ví dụ	EC ₅₀ của TLR8 ở người [μM]	EC ₅₀ của TLR7 ở người [μM]
49	0,031	>100
50	0,01	>100
51	0,002	22
52	0,006	>100
53	0,002	20
54	0,003	>100
55	0,002	>100
56	0,01	>100
57	0,025	>100
58	0,015	>100
59	0,003	>100
60	0,027	>100
61	0,005	>100
62	0,007	>100
63	0,011	>100
64	0,029	>100
65	0,006	>100
66	0,031	>100
67	0,004	>100

Ví dụ	EC ₅₀ của TLR8 ở người [μM]	EC ₅₀ của TLR7 ở người [μM]
68	0,008	>100
69	0,008	>100
70	0,012	>100
71	0,029	>100
72	0,025	>100
73	0,01	>100
74	0,027	>100
75	0,01	>100
76	0,024	>100
77	0,008	>100
78	0,012	>100
79	0,002	31
80	0,017	>100

DƯỢC PHẨM

Các hợp chất có công thức I và các muối dược dụng của chúng có thể được dùng làm thuốc, ví dụ, ở dạng chế phẩm dược để dùng trong ruột, ngoài đường tiêu hóa hoặc khu trú. Các hợp chất có công thức I và các muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng bằng cách dùng toàn thân (ví dụ, ngoài đường tiêu hóa) hoặc cục bộ (ví dụ, tiêm khu trú hoặc trong thương tổn). Trong một số trường hợp, chế phẩm dược này được dùng khu trú, ngoài đường tiêu hóa, trong đường miệng, trong âm đạo, trong tử cung, trong mũi, hoặc bằng cách xông hít. Như được mô tả trong bản mô tả này, một số mô

nhất định có thể là các đích được ưu tiên đối với chất chủ vận TLR. Như vậy, việc sử dụng chất chủ vận TLR đối với các hạch bạch huyết, lá lách, tủy xương, máu, cũng như mô tiếp xúc với virus, là các điểm dùng được ưu tiên.

Theo một khía cạnh, chế phẩm được này bao gồm các hợp chất có công thức I hoặc các muối được dùng của nó được dùng ngoài đường tiêu hóa. Đường dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tiêm qua da, qua niêm mạc, mũi hầu, phổi, và tiêm trực tiếp. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm có thể là theo đường tiêm ngoài đường tiêu hóa bất kỳ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đường dùng trong tĩnh mạch (IV), bao gồm tiêm liều lớn và truyền (ví dụ, nhanh hoặc chậm), trong màng bụng (IP), trong cơ (IM), dưới da (SC) và trong da (ID). Việc dùng qua da hoặc qua màng nhày có thể được thực hiện bằng cách, ví dụ, đưa chất mang (ví dụ, dimethylsulfoxit, DMSO), bằng cách áp dụng các xung điện (ví dụ, liệu pháp ion hóa) hoặc sự kết hợp của chúng. Một loạt thiết bị có sẵn để dùng qua da có thể được sử dụng. Các chế phẩm của các hợp chất có công thức I thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa nhìn chung được phối trộn trong nước USP hoặc nước để tiêm và có thể còn bao gồm chất đệm pH, các muối, các chất độn, các chất bảo quản, và các tá dược được dùng khác.

Việc dùng qua da được thực hiện bằng cách bôi kem, rửa, gel, v.v. có khả năng cho phép chất chủ vận TLR thấm qua da và đi vào dòng máu. Các chế phẩm thích hợp để dùng qua da bao gồm, nhưng không giới hạn ở, huyền phù, dầu, kem và thuốc mỡ được dùng được bôi trực tiếp vào da hoặc được đưa vào chất mang bảo vệ như thiết bị qua da (còn được gọi là "miếng đắp"). Các ví dụ về kem, thuốc mỡ thích hợp v.v. có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu: The Physician's Desk Reference. Sự truyền qua da cũng có thể được thực hiện bằng liệu pháp ion hóa, ví dụ bằng cách sử dụng các miếng đắp có sẵn trên thị trường vận chuyển sản phẩm của chúng một cách liên tục qua da bị rách trong khoảng thời gian vài ngày hoặc lâu hơn. Việc sử dụng phương pháp này cho phép truyền có kiểm soát được phẩm với nồng độ tương đối lớn, cho phép truyền các thuốc hỗn hợp và cho phép sử dụng đồng thời chất tăng xúc tác hấp phụ. Việc sử dụng thông qua các đường qua da và qua màng nhày có thể là liên tục hoặc theo nhịp.

Việc sử dụng trong phổi được thực hiện bằng cách xông hít, và bao gồm các đường vận chuyển như các đường trong mũi, qua phế quản và qua phế nang. Sáng chế đề xuất các chế phẩm của các hợp chất có công thức I thích hợp để dùng bằng cách xông hít bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các huyền phù dạng lỏng để tạo thành các

dạng sol khí cũng như dạng bột cho hệ vận chuyển thuốc bột để xông hít. Các thiết bị thích hợp để dùng bằng cách xông hít bao gồm, nhưng không giới hạn ở, máy phun mù, thiết bị hóa hơi, máy khí dung, và các thiết bị vận chuyển thuốc bột dùng để xông hít. Các phương pháp khác để vận chuyển đến màng nhầy đường hô hấp bao gồm vận chuyển các chế phẩm lỏng, như bằng cách nhỏ giọt qua mũi. Việc sử dụng bằng cách xông hít tốt hơn là được thực hiện trong các liều riêng rẽ (ví dụ, thông qua thiết bị xông hít định lượng liều lượng), mặc dù việc vận chuyển tương tự với việc truyền có thể được thực hiện thông qua việc sử dụng dụng cụ phun thuốc qua mũi hoặc miệng.

Các hợp chất có công thức I và các muối được dụng của nó cũng có thể được sử dụng qua đường miệng, *ví dụ*, ở dạng viên nén, viên nén được bao, viên bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm.

Việc bào chế các chế phẩm được có thể bị tác động theo cách mà sẽ là quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách đưa các hợp chất có công thức I được mô tả và các muối được dụng của chúng, tùy ý kết hợp với các chất có giá trị trị liệu khác, vào dạng dùng y lý cùng với các chất mang lỏng hoặc rắn có thể tương thích về mặt trị liệu thích hợp, trơ, không độc, và nếu muốn, các chất phụ trợ thuốc thông thường.

Các chất mang thích hợp không chỉ là các chất mang vô cơ, mà còn cả các chất mang hữu cơ. Như vậy, ví dụ, lactoza, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của chúng, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó có thể được dùng làm các chất mang cho các viên nén, viên nén được bao, viên bao đường và viên nang gelatin cứng. Các chất mang thích hợp cho các viên nang gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo và rượu polyhydric bán rắn và lỏng (phụ thuộc vào bản chất của thành phần hoạt tính tuy nhiên, có thể không cần chất mang trong trường hợp của các viên nang gelatin mềm). Các chất mang thích hợp để bào chế dung dịch và si-rô là, ví dụ, nước, rượu polyhydric, sucroza, đường nghịch đảo và các chất tương tự. Các chất mang thích hợp cho dung dịch tiêm là, ví dụ, nước, rượu, rượu polyhydric, glyxerol và dầu thực vật. Các chất mang thích hợp cho viên đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc hóa rắn, sáp, chất béo và rượu polyhydric bán lỏng hoặc lỏng. Các chất mang thích hợp cho các chế phẩm dùng khu trú là các glyxerit, các glyxerit bán tổng hợp hoặc tổng hợp, dầu được hydro hóa, sáp lỏng, parafin lỏng, các rượu béo lỏng, sterol, polyetylen glycol và các dẫn xuất xenluloza.

Các chất ổn định thông thường, các chất bảo quản, các tác nhân tạo ẩm và nhũ hóa, các tác nhân làm cải thiện sự đồng nhất, các tác nhân làm cải thiện hương vị, muối làm thay đổi áp suất thẩm thấu, các chất đệm, các chất hòa tan, các chất màu và các chất che mùi vị và các chất chống oxi hóa trở thành các chất phụ trợ thuốc.

Liều lượng của các hợp chất có công thức I có thể thay đổi trong các giới hạn rộng tùy thuộc vào bệnh cần được kiểm soát, độ tuổi và tình trạng bệnh riêng của bệnh nhân và cách dùng, và tất nhiên, sẽ phù hợp với các yêu cầu riêng trong từng trường hợp cụ thể. Đối với những bệnh nhân là người trưởng thành, liều hằng ngày nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 1000 mg, đặc biệt là nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 300 mg, là được chú ý. Phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh và profin được động học chính xác, hợp chất này có thể được dùng một hoặc nhiều liều đơn vị một ngày, *ví dụ*, 1 đến 3 đơn vị liều.

Các chế phẩm thuốc thông thường chứa hợp chất có công thức I với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 500 mg, tốt hơn là từ 1 đến 100 mg.

Các ví dụ từ C1 đến C3 dưới đây minh họa các chế phẩm thông thường theo sáng chế, nhưng chỉ mang tính minh họa nó. **Ví dụ C1** Viên nén được bao màng chứa các thành phần sau đây có thể được bào chế theo cách thông thường:

Các thành phần	Cho mỗi viên nén	
Nhân:		
Hợp chất có công thức I	10,0 mg	200,0 mg
Xenluloxa vi tinh thể	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa ngậm nước	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glycolat tinh bột natri	12,5 mg	17,0 mg
Magie stearat	1,5 mg	4,5 mg
(Trọng lượng nhân)	120,0 mg	350,0 mg
Lớp bao màng:		
Hydroxypropyl metyl xenluloza	3,5 mg	7,0 mg
Polyetylen glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Bột talc	1,3 mg	2,6 mg
Sắt oxit (màu vàng)	0,8 mg	1,6 mg
Titan dioxit	0,8 mg	1,6 mg

Thành phần hoạt tính được rây và được trộn với xenluloxa vi tinh thể và hỗn hợp này được tạo hạt với dung dịch của polyvinylpyrrolidon trong nước. Hạt này được trộn với glycolat tinh bột natri và magie stearat và ép để tạo ra nhân lần lượt có trọng lượng bằng 120 hoặc 350 mg. Các nhân có thể được phủ bằng dung dịch/huyền phù chứa nước của lớp bao màng nêu trên.

Ví dụ C2

Các viên nang chứa các thành phần sau đây có thể được bào chế theo cách thông thường:

Các thành phần	Cho mỗi viên nang
Hợp chất có công thức I	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Tinh bột ngô	20,0 mg
Bột talc	5,0 mg

Các thành phần được rây và được trộn và nạp vào các viên nang có cỡ số 2.

Ví dụ C3

Dung dịch tiêm có thể có thành phần sau:

Hợp chất có công thức I	3,0 mg
Polyetylen glycol 400	150,0 mg
Axit axetic	bổ sung vừa đủ đến độ pH= 5,0
Dung dịch nước để tiêm	Bổ sung đến 1,0 ml

Thành phần hoạt tính được hòa tan trong hỗn hợp của Polyetylen Glycol 400 và nước để tiêm (một phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng axit axetic. Thể tích được điều chỉnh đến 1,0 ml bằng cách bổ sung lượng nước còn dư. Dung dịch này được lọc, nạp vào lọ nhỏ bằng cách sử dụng vỏ đựng thích hợp và làm vô trùng.

Các ví dụ dưới đây dùng để minh họa sáng chế chi tiết hơn. Tuy nhiên, chúng không dự định làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả:

Boc₂O = di-*tert*-butyl dicarbonat, Boc = *t*-butyl carbamat, cal'd = theo lý thuyết, CD₃OD = metanol được đơ-te-ri hóa, d = ngày, DIPEA = *N,N*-diisopropyletylamin, DCM = diclometan, DMAP: 4-dimetylaminopyridin, DMF-DMA: *N,N*-dimetylformamit dimetyl axetal, EA = etyl axetat hoặc EtOAc, EC₅₀ = nồng độ hiệu

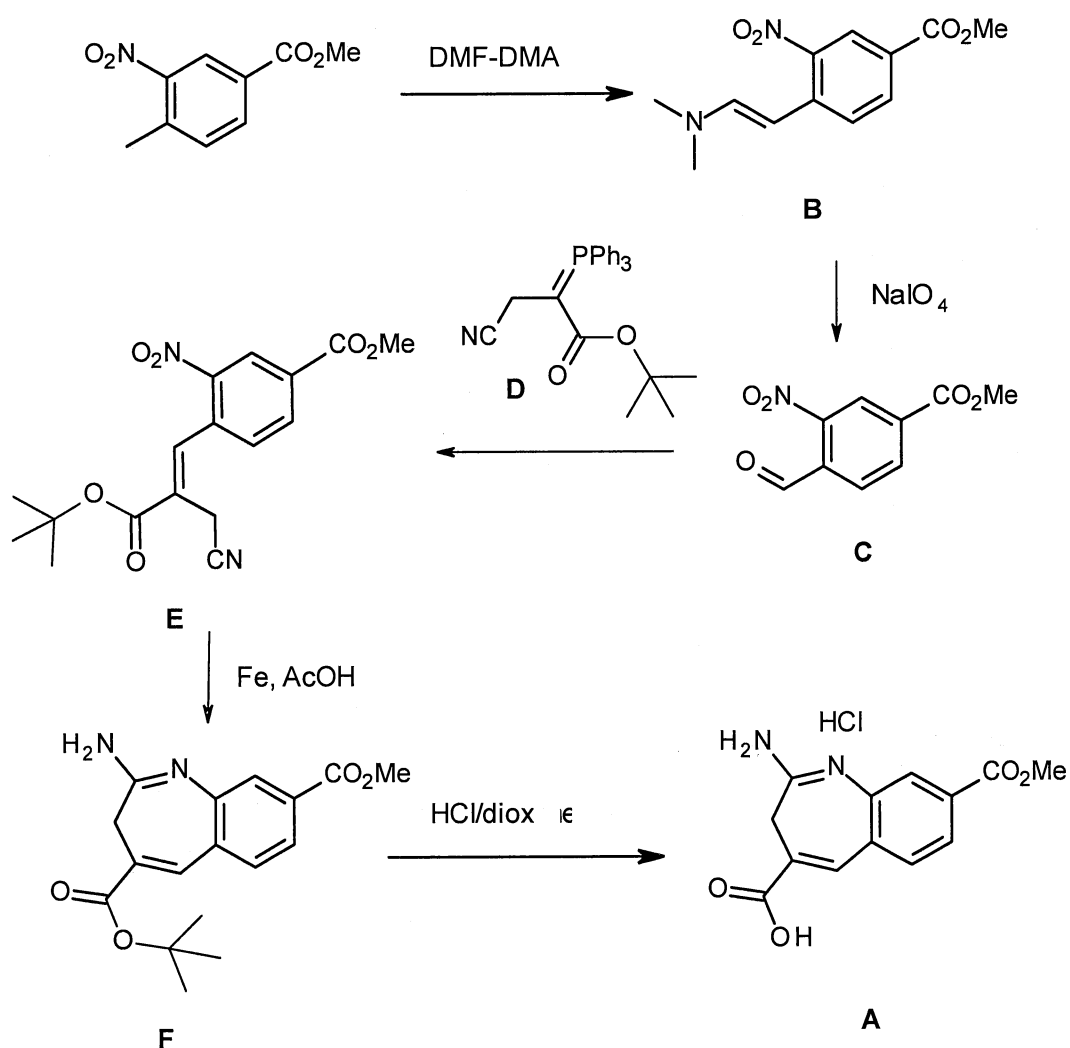
quả bán tối đa, EDCI = 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorua, h hoặc hr = giờ, HOBT = *N*-hydroxybenzotriazol, HBTU = *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphat, DMAP = 4-dimethylaminopyridin, TBAI = *N,N,N*-tributyl-1-butanaminium iodua, HPLC = sắc ký lỏng hiệu năng cao, HPLC-UV = sắc ký lỏng hiệu năng cao với thiết bị phát hiện cực tím, Hz = hertz, mg = miligam, MHz = megahertz, min = phút, mL = mililit, mm = milimet, mM = mmol/L, mmol = milimol, MS = phổ khối, MW = phân tử lượng, NMR = cộng hưởng từ hạt nhân, PE = ete dầu mỏ, HPLC điều chế = sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế, rt = nhiệt độ trong phòng, sat. = bão hòa, TBS = *tert*-butyldimethylsilyl, sxt = sextet, TEA = triethylamin, TFA = axit trifluoroacetic, THF = tetrahydrofuran, μ M = micromol/L, μ m = micromet, UV = thiết bị phát hiện cực tím, OD = mật độ quang, Pd(dppf)₂Cl₂ = [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II), TLR8 = thụ thể giống như toll 8, TLR7 = thụ thể giống như toll 7, NF- κ B = chất tăng cường chuỗi nhẹ yếu tố nhân kappa của các tế bào hoạt hóa B, SEAP = phosphatase kiềm thuộc phôi được tiết, IFN- β =interferon-beta.

Ví dụ A – Điều chế hợp chất trung gian chính A

Axit 2-amino-8-metoxycarbonyl-3H-1-benzazepin-4-carboxylic

Phương pháp tổng hợp chi tiết được đưa ra trong Sơ đồ 2.

Sơ đồ 2

a) Điều chế hợp chất **B**

Bổ sung DMF-DMA (73 g, 0,61 mol) vào dung dịch của methyl 4-methyl-3-nitrobenzoat (100 g, 0,51 mol) trong DMF (1 L). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 105°C trong 18 giờ. Sau đó, dung môi này được loại bỏ *trong chân không* để tạo ra hợp chất methyl 4-(2-(dimethylamino)vinyl)-3-nitrobenzoat (hợp chất **B**, 127 g, thô) chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS: theo lý thuyết 251 $(\text{M}+\text{H})^+$, theo thực tế 251 $(\text{M}+\text{H})^+$.

b) Điều chế hợp chất **C**

Bổ sung dung dịch THF (0,7 L) của methyl 4-(2-(dimethylamino)vinyl)-3-nitrobenzoat (hợp chất **A**, 127 g, 0,51 mol) vào dung dịch của NaIO_4 (327 g, 1,53 mol) trong dung môi hỗn hợp của THF (1,3 L) và nước (2,0 L) ở 10°C . Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ, hỗn hợp này được lọc và sau đó

được chiết bằng EA. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE:EA = 20:1-10:1) để tạo ra hợp chất metyl 4-formyl-3-nitrobenzoat (hợp chất **C**, 84 g, 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 210 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 210 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

c) Điều chế hợp chất **D**

Bổ sung 2-bromoaxetonitril (57 g, 0,479 mol) vào dung dịch của *tert*-butyl 2-(triphenylphosphoranylidene)axetat (300 g, 0,797 mol) trong EA (2 L) ở 25°C. Phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ. Sau khi nó được làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường, chất rắn được lọc và phần dịch lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách nghiền nhỏ từ EA và PE (200 mL, 2,5:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn *tert*-butyl 3-xiano-2-(triphenylphosphoranylidene)propanoat (hợp chất **D**, 125 g, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: theo lý thuyết 416 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 416 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

d) Điều chế hợp chất **E**

Bổ sung *tert*-butyl 3-xiano-2-(triphenylphosphoranylidene)propanoat (hợp chất **D**, 109 g, 0,26 mol) vào dung dịch của 4-formyl-3-nitrobenzoat (hợp chất **C**, 50 g, 0,24 mol) trong toluen (600 mL) ở 25°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ, nó được làm lạnh trong bể đá trong 1 giờ. Chất kết tủa được thu gom và được làm khô để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. Phần dịch lọc được cô và được xử lý bằng EtOH (120 mL). Lọc nguyên liệu không tan và phần dịch lọc được cô để tạo ra mẻ khác của sản phẩm mong muốn. Kết hợp hai mẻ này để tạo ra hợp chất metyl 4-(3-(*tert*-butoxy)-2-(xyanometyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-3-nitrobenzoat (hợp chất **E**, 60 g, 72%). MS: theo lý thuyết 347 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 347 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

e) Điều chế hợp chất **F**

Bổ sung bột Fe (29,1 g, 520 mmol) vào dung dịch của metyl 4-(3-(*tert*-butoxy)-2-(xyanometyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-3-nitrobenzoat (hợp chất **E**, 30 g, 87 mmol) trong AcOH (450 mL) ở 60°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 85°C trong 3 giờ, nó được lọc qua xelit và chất kết tủa được rửa bằng axit axetic. Phần dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn được bazơ hóa một cách cẩn thận bằng dung dịch

nước NaHCO_3 bão hòa (300 mL). Sau đó bổ sung EA (600 mL). Hỗn hợp này được lọc qua xelit và chất kết tủa được rửa bằng EA (200 mL). Phần dịch lọc sau đó được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất 4-*tert*-butyl 8-metyl 2-amino-3*H*-benzo[b]azepin-4,8-dicarboxylat (hợp chất F, 25 g, 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: theo lý thuyết 317 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 317 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

f) Điều chế hợp chất A

Bổ sung dung dịch HCl 1 M trong dioxan (600 mL) vào dung dịch của 4-*tert*-butyl 8-metyl 2-amino-3*H*-benzo[b]azepin-4,8-dicarboxylat (hợp chất F, 25 g, 80 mmol) trong dioxan (400 mL) ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ, nó được cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất hydroclorua của axit 2-amino-8-(metoxycarbonyl)-3*H*-benzo[b]azepin-4-carboxylic (hợp chất A, 25 g, thô), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần bất kỳ sự tinh chế nào nữa. MS: theo lý thuyết 261 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 261 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ B – Điều chế hợp chất trung gian chính J

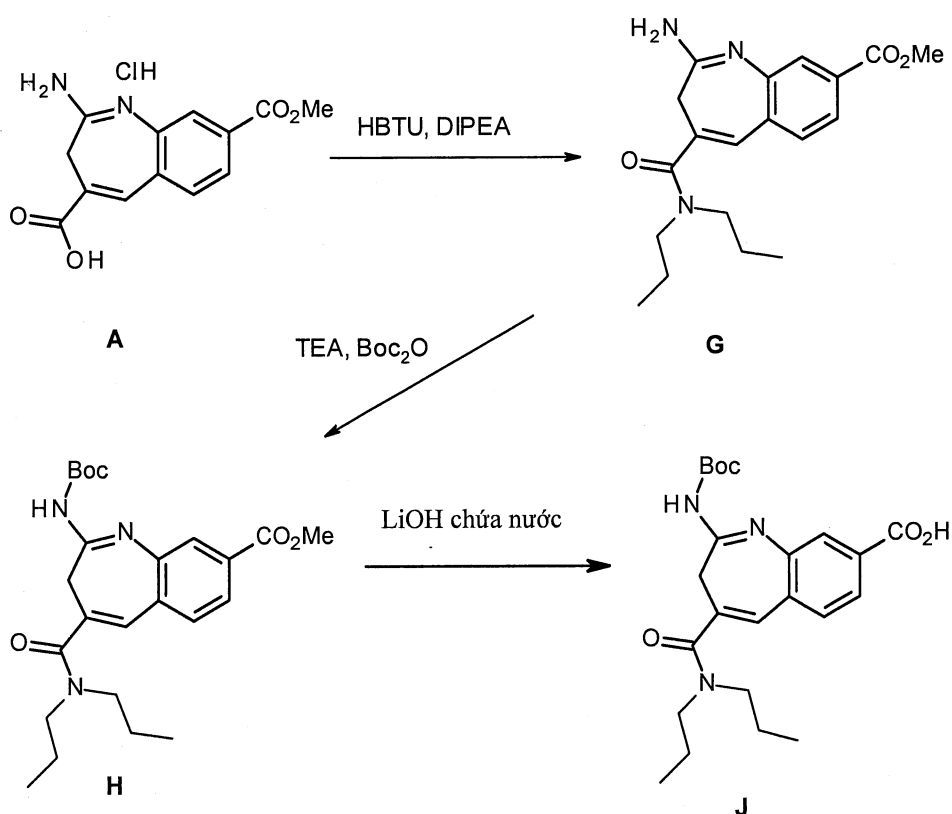
Axit 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(dipropylcarbamoyl)-3*H*-1-benzazepin-8-carboxylic

Phương pháp tổng hợp chi tiết được đưa ra trong Sơ đồ 3.

g) Điều chế hợp chất G

Bổ sung di-*n*-propylamin (13 g, 128 mmol) vào hỗn hợp của hydroclorua của axit 2-amino-8-(metoxycarbonyl)-3*H*-benzo[b]azepin-4-carboxylic (hợp chất A, 19 g, 64 mmol), HBTU (29 g, 77 mmol), DIPEA (33 g, 257 mmol) trong DMF (400 mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 20°C, nó được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (500 mL), pha loãng bằng H_2O (1 L), và được chiết bằng EA (300 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (300 mL $\times$ 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE:EA = 1:1) để tạo ra hợp chất metyl 2-amino-4-(dipropylcarbamoyl)-3*H*-benzo[b]azepin-8-carboxylat (hợp chất G, 18 g, 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 344 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 344 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Sơ đồ 3

h) Điều chế hợp chất **H**

Bổ sung Boc_2O (17 g, 79 mmol) vào hỗn hợp của methyl 2-amino-4-(dipropylcarbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-8-carboxylat (hợp chất **G**, 18 g, 53 mmol) và TEA (16 g, 157 mmol) trong DCM (300 mL) ở 0°C . Sau khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 20°C , nó được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (300 mL), pha loãng bằng H_2O (500 mL), và được chiết bằng DCM ($100\text{ mL} \times 3$). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối ($100\text{ mL} \times 2$), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel ($\text{PE}:\text{EA} = 3:1$) để tạo ra hợp chất methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(dipropylcarbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-8-carboxylat (hợp chất **H**, 21 g, hiệu suất: 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 444 $(\text{M}+\text{H})^+$, theo thực tế 444 $(\text{M}+\text{H})^+$.

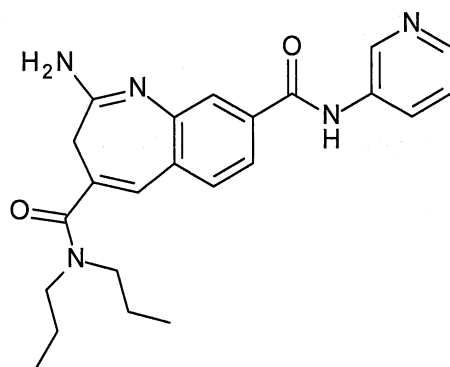
i) Điều chế hợp chất **J**

Bổ sung dung dịch nước LiOH (1 M, 17 mL, 17 mmol) vào dung dịch của methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(dipropylcarbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-8-carboxylat (hợp chất **H**, 5,0 g, 11,3 mmol) trong THF/ H_2O (1/1, 100 mL) ở 0°C . Sau

đó, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ 25°C và khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước đá (150 mL), axit hóa bằng dung dịch nước axit xitric (5%) đến độ pH = 5 và được chiết bằng EtOAc (100 mL × 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (100 mL × 2), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô *trong chân không* để tạo ra axit 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-(dipropylcarbamoyl)-3*H*-1-benzazepin-8-carboxylic (hợp chất **J**, 4,0 g, 83,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,93 - 6,89 (m, 1H), 3,14 (s, 6H), 1,54 (br. s., 4H), 1,44 (s, 9H), 0,80 (br. s., 6H). MS: theo lý thuyết 430 (M+H)⁺, theo thực tế 430 (M+H)⁺.

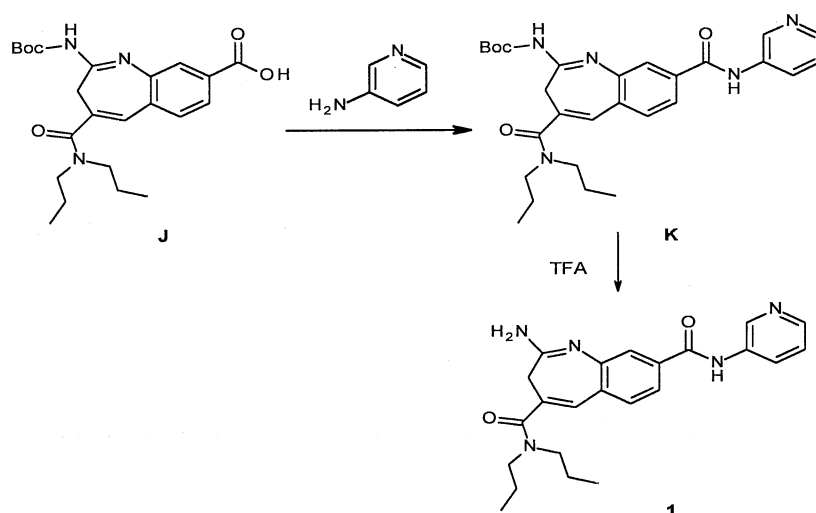
Ví dụ 1

2-Amino-N4,N4-dipropyl-N8-(3-pyridyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Ví dụ 1 có thể được điều chế theo quy trình chung trong sơ đồ 1. Phương pháp tổng hợp chi tiết được đưa ra trong Sơ đồ 4.

Sơ đồ 4

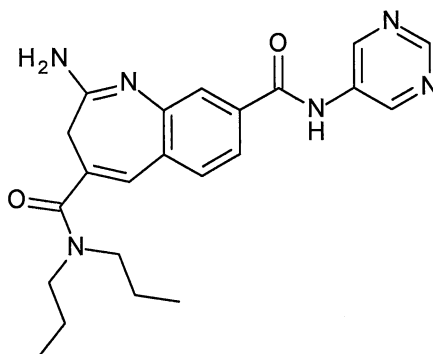


Điều chế hợp chất theo Ví dụ 1:

Bổ sung EDCI (49 mg, 0,466 mmol), HOBT (19,6 mg, 0,220 mmol), DIPEA (96 mg, 0,744 mmol) và DMAP (6 mg, 0,046 mmol) vào dung dịch của axit 2-(tert-butoxycarbonylamino)-4-(dipropylcarbamoyl)-3H-1-benzazepin-8-carboxylic (hợp chất **J**, 80 mg, 0,186 mmol) trong DCM (4 mL) ở 10°C. Sau khi phản ứng này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C, bổ sung pyridin-3-amin (27 mg, 0,280 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Bổ sung nước (2 mL) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng axit xitric 5%, dung dịch NaHCO₃ bão hòa, và được cô để tạo ra sản phẩm thô **K** (70 mg), chất này được hòa tan trong DCM (1,5 mL). Bổ sung dung dịch của TFA (566 mg, 4,9 mmol) trong DCM (0,5 mL) vào dung dịch DCM này ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 4 giờ, nó được cô và phần cặn được bazơ hóa đến độ pH= 8 bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô *trong chân không* để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 2-amino-N4,N4-dipropyl-N8-(3-pyridyl)-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit (Ví dụ **1**, 6,7 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 8,29 - 8,14 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 4,9, 8,3 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,41 (d, *J* = 9,8 Hz, 4H), 2,74 (s, 2H), 1,63-1,56(m, 4H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 406 (M+H)⁺, theo thực tế 406 (M+H)⁺.

Ví dụ 2

2-Amino-N4,N4-dipropyl-N8-pyrimidin-5-yl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

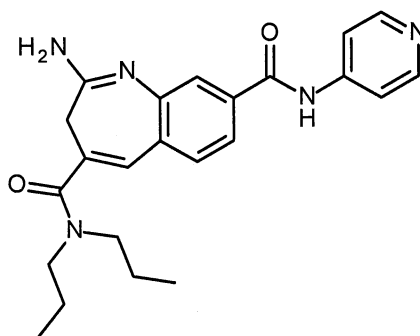


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất pyrimidin-5-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 2 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (5,1 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

ppm = 9,18 (s, 2H), 9,03 - 8,95 (m, 1H), 8,71 - 8,54 (m, 1H), 7,80 - 7,62 (m, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 6,85 - 6,76 (m, 1H), 3,58 - 3,37 (m, 4H), 2,94 - 2,82 (m, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 4H), 0,95 (br. s., 6H). MS: theo lý thuyết 407 (M+H)⁺, theo thực tế 407 (M+H)⁺.

Ví dụ 3

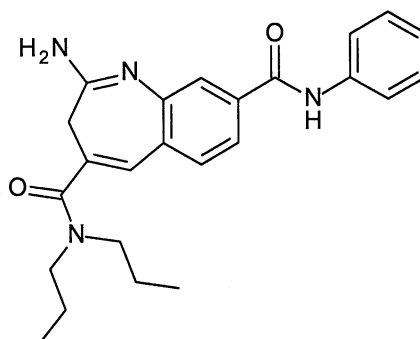
2-Amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-(4-pyridyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất pyridin-4-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 3 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (15 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 12,02 - 11,94 (m, 1H), 10,09 - 10,00 (m, 1H), 9,24 - 9,16 (m, 1H), 8,85 - 8,75 (m, 2H), 8,48 - 8,40 (m, 2H), 8,17 - 8,10 (m, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,38 (br. s., 6H), 1,59 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H), 1,03 - 0,67 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 406 (M+H)⁺, theo thực tế 406 (M+H)⁺.

Ví dụ 4

2-Amino-*N*8-phenyl-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

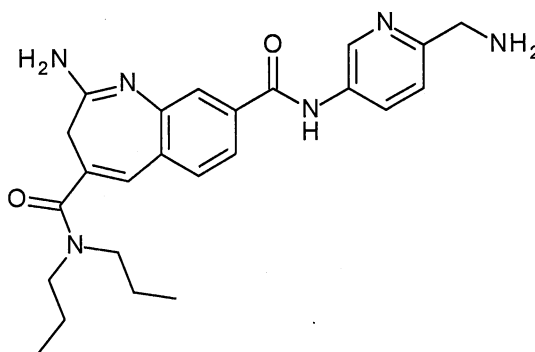


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất anilin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 4 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (30 mg). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm =

10,49 - 10,40 (m, 1H), 9,96 - 9,87 (m, 1H), 9,09 - 8,97 (m, 1H), 8,03 - 7,91 (m, 2H), 7,82 - 7,67 (m, 3H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 3,31 - 3,14 (m, 6H), 1,69 - 1,45 (m, 4H), 1,04 - 0,69 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 405 (M+H)⁺, theo thực tế 405 (M+H)⁺.

Ví dụ 5

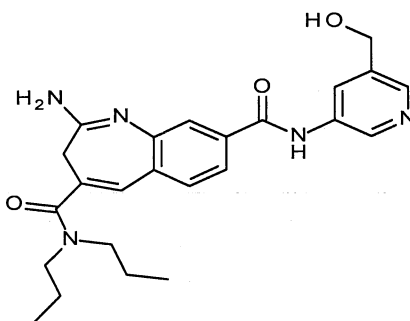
2-Amino-N8-[6-(aminometyl)-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl ((5-aminopyridin-2-yl)metyl)carbamate thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 5 thu được dưới dạng gồm màu xám (17 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 10,05 (br. s., 1H), 9,22 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 8,46 (br. s., 3H), 8,30 (dd, *J* = 2,26, 8,53 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,66 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 5,65 Hz, 2H), 3,29-3,39 (m, 6H), 1,52-1,65 (m, 4H), 0,74-0,98 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 435 (M+H)⁺, theo thực tế 435 (M+H)⁺.

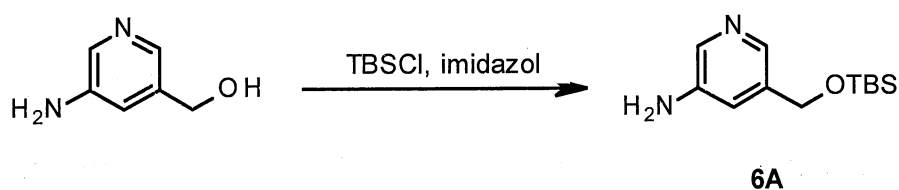
Ví dụ 6

2-Amino-N8-[5-(hydroxymetyl)-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)pyridin-3-amin (Hợp chất 6A) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 6 thu được dưới dạng gồm màu vàng (9,6 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9,55 - 9,47 (m, 1H), 8,85 - 8,78 (m, 1H), 8,63 - 8,58 (m, 1H), 8,14 - 8,04 (m, 2H), 7,81 - 7,73 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 4,87 - 4,78 (m, 2H), 3,56 - 3,38 (m, 6H), 1,79 - 1,64 (m, 4H), 1,10 - 0,86 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

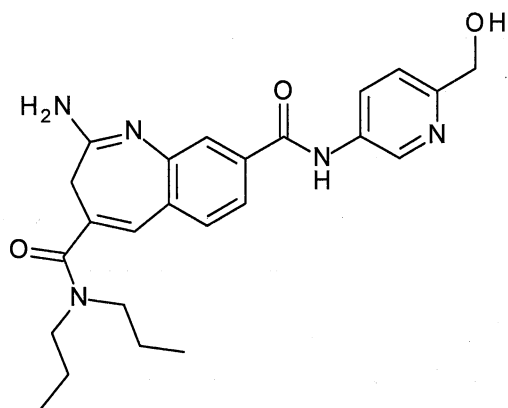
Điều chế hợp chất 5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)pyridin-3-amin (Hợp chất 6A):



Bổ sung TBSCl (145 mg, 1,0 mmol) vào hỗn hợp của (5-aminopyridin-3-yl)metanol (100 mg, 0,8 mmol) và imidazol (160 mg, 2,4 mmol) trong DMF (3 mL) ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ, bổ sung nước (10 mL) và hỗn hợp này được chiết bằng EA (3 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra hợp chất 5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)pyridin-3-amin (hợp chất 6A) (110 mg), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần bất kỳ sự tinh chế nào nữa. MS: theo lý thuyết 239 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 239 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 7

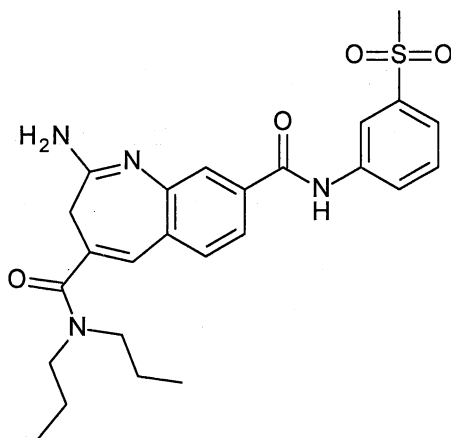
2-Amino-*N*8-[6-(hydroxymethyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 6 bằng cách sử dụng hợp chất (5-aminopyridin-2-yl)metanol thay hợp chất (5-aminopyridin-3-yl)metanol. Hợp chất ở Ví dụ 7 thu được dưới dạng gồm màu vàng (17 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9,53 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,49 (br. s., 4H), 3,42 (s, 2H), 1,72 (sxt, J = 7,38 Hz, 4H), 0,97 (dd, J = 7,34, 14,87 Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

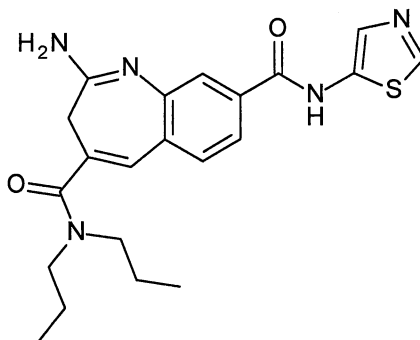
Ví dụ 8

2-Amino-*N*8-(3-metylsulfonylphenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



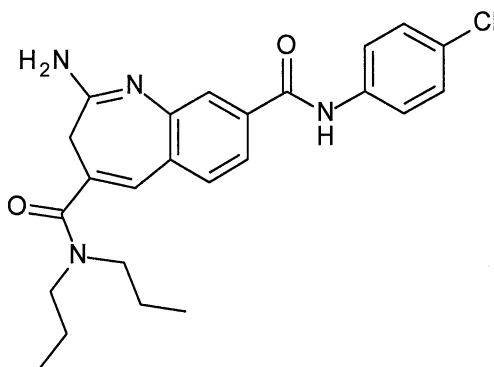
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 3-(metylsulfonyl)-anilin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 8 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (12,1 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,52 - 8,44 (m, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 2H), 7,81 - 7,63 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 3,49 (br. s., 4H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,72 (m, 4H), 0,99 (br. s., 6H). MS: theo lý thuyết 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 483 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 9

2-Amino-N4,N4-dipropyl-N8-thiazol-5-yl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

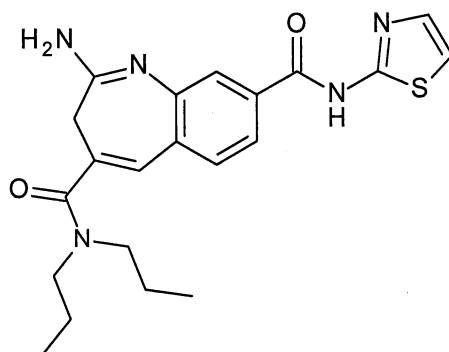
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất thiazol-5-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 9 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (17,4 mg). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 12,16 - 12,07 (m, 1H), 10,02 - 9,92 (m, 1H), 9,16 - 9,05 (m, 1H), 8,73 - 8,67 (m, 1H), 8,09 - 7,97 (m, 2H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 1H), 3,42 - 3,25 (m, 6H), 1,67 - 1,48 (m, 4H), 1,00 - 0,70 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 412 (M+H) $^+$, theo thực tế 412 (M+H) $^+$.

Ví dụ 10

2-Amino-N8-(4-clophenyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

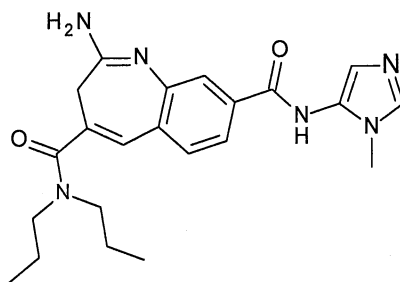
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 4-cloanilin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 10 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (14,8 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ ppm = 7,94-8,00 (m, 2H), 7,69-7,78 (m, 3H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 3,50 (br. s., 4H), 3,34 (s, 2H), 1,72 (sxt, J = 7,50 Hz, 4H), 0,98 (br. s., 6H). MS: theo lý thuyết 439 (M+H) $^+$, theo thực tế 439 (M+H) $^+$.

Ví dụ 11

2-Amino-N4,N4-dipropyl-N8-thiazol-2-yl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

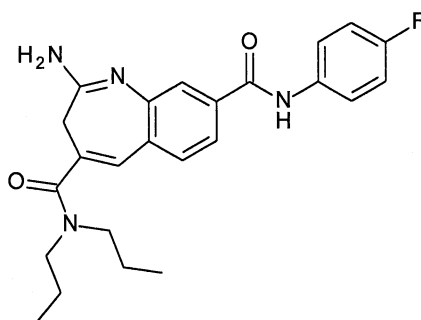
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất thiazol-2-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 11 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (44 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm = 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,94 (m, 2H), 3,44 (m, 4H), 1,71 - 1,65 (m, 4H), 0,96 - 0,89 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 412 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 412 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 12

2-Amino-N8-(3-metylimidazol-4-yl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

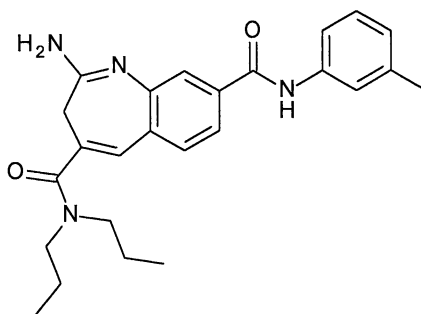
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 1-metyl-1H-imidazol-5-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 12 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (12 mg). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,99 - 8,92 (m, 1H), 8,12 - 8,00 (m, 2H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 3H), 3,58 - 3,37 (m, 6H), 1,83 - 1,62 (m, 4H), 1,09 - 0,86 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 409 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 409 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 13

2-Amino-N8-(4-florophenyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

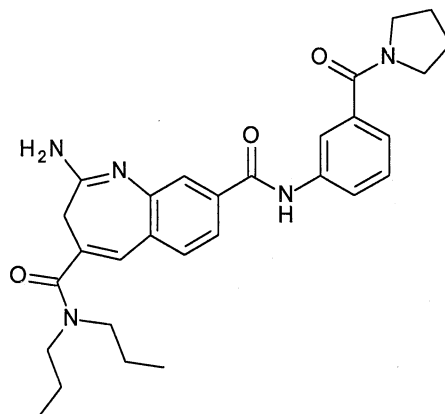
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 4-florôanilin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 13 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (22 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,94-8,01 (m, 2H), 7,67-7,79 (m, 3H), 7,09-7,21 (m, 3H), 3,49 (br. s., 4H), 3,33-3,35 (m, 2H), 1,72 (sxt, $J = 7,48$ Hz, 4H), 0,97 (br. s., 6H). MS: theo lý thuyết 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 423 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 14

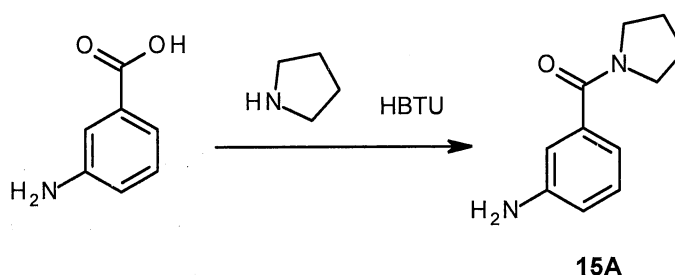
2-Amino-N8-(*m*-tolyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *m*-toluidin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 14 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (38 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,93-8,01 (m, 2H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,49-7,59 (m, 2H), 7,28 (t, $J = 7,84$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 7,65$ Hz, 1H), 3,49 (br. s., 4H), 3,39 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,72 (sxt, $J = 7,45$ Hz, 4H), 0,98 (br. s., 6H). MS: theo lý thuyết 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 15

2-Amino-N4,N4-dipropyl-N8-[3-(pyrrolidin-1-carbonyl)phenyl]-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (3-aminophenyl)-(pyrrolidin-1-yl)metanon (hợp chất **15A**) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ **15** thu được dưới dạng gồm màu vàng (15 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,94-8,04 (m, 3H), 7,84 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,84 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,64 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 3,43-3,58 (m, 6H), 3,40 (s, 2H), 1,91-2,08 (m, 4H), 1,66-1,78 (m, 4H), 0,87-1,07 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

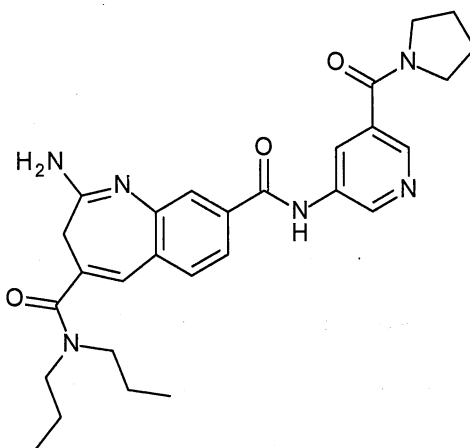
Điều chế hợp chất (3-aminophenyl)(pyrrolidin-1-yl)metanon (Hợp chất 15A):

Bổ sung pyrrolidin (380 mg, 5,4 mmol) vào hỗn hợp của axit 3-aminobenzoic (500 mg, 3,6 mmol), HBTU (1,6 g, 4,3 mmol), DIPEA (930 mg, 7,2 mmol) trong DMF (50 mL) ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 20°C, nó được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50 mL), pha loãng bằng H_2O (200 mL), và được chiết bằng EA (100 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng

nước muối (100 mL $\times$ 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE: EA = 1:1) để tạo ra hợp chất (3-aminophenyl)(pyrrolidin-1-yl)metanon (hợp chất **15A**, 400 mg, 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 191 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 191 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

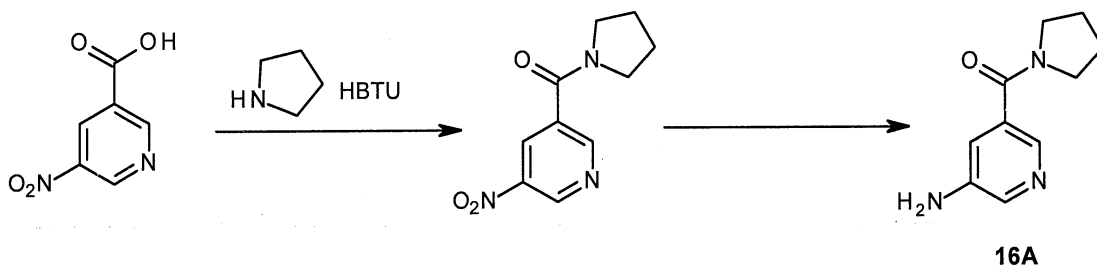
Ví dụ 16

2-Amino-N4,N4-dipropyl-N8-[5-(pyrrolidin-1-carbonyl)-3-pyridyl]-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất (5-aminopyridin-3-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanon (Hợp chất **16A**) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 16 thu được dưới dạng gồm màu vàng (3,1 mg). ¹H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9,39 - 9,32 (m, 1H), 8,83 - 8,66 (m, 2H), 8,13 - 8,02 (m, 2H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 3,72 - 3,56 (m, 4H), 3,55 - 3,43 (m, 4H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 2,14 - 1,93 (m, 4H), 1,81 - 1,63 (m, 4H), 1,08 - 0,81 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 503 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 503 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Điều chế hợp chất (5-aminopyridin-3-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanon (Hợp chất **16A**):



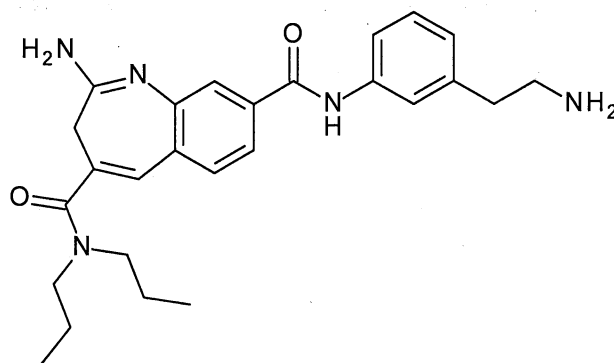
Dung dịch của axit 5-nitronicotinic (200 mg, 1,19 mmol) trong DCM (4 mL) được bổ sung HBTU (544 mg, 1,43 mmol), DIPEA (307 mg, 2,38 mmol) và pyrrolidin (101

mg, 1,43 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 18 giờ. Bổ sung nước (10 mL), và hỗn hợp này được chiết bằng EA (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE:EA=1:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (5-nitropyridin-3-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanon (240 mg, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 222 (M+H)⁺, theo thực tế 222 (M+H)⁺.

Bổ sung Pd/C(30 mg) vào dung dịch của (5-nitropyridin-3-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanon (240 mg, 1,13 mmol) trong MeOH (5 mL) ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 25°C dưới áp suất 1at H₂ trong 18 giờ. Hỗn hợp này được lọc và được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (5-aminopyridin-3-yl)(pyrrolidin-1-yl)metanon (hợp chất **16A**, 180 mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 192 (M+H)⁺, theo thực tế 192 (M+H)⁺.

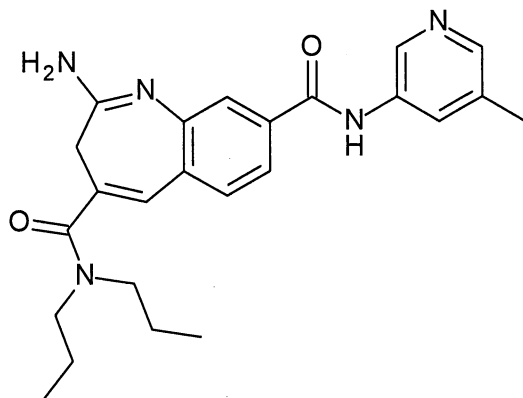
Ví dụ 17

2-Amino-N8-[3-(2-aminoethyl)phenyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



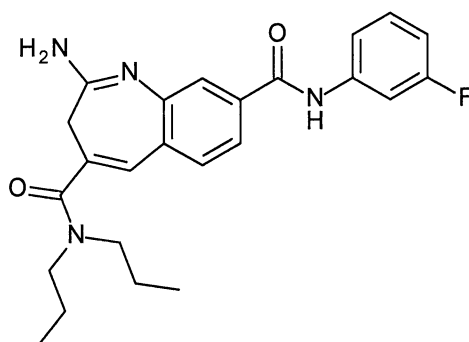
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl *N*-[2-(3-aminophenyl)ethyl]carbamate thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 17 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (20 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 7,70-7,99 (m, 3H), 7,50-7,68 (m, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,90-7,07 (m, 1H), 3,47 (br. s., 4H), 3,33 (dt, *J* = 3,1, 1,6 Hz, 2H), 3,14-3,27 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,54-1,81 (m, 4H), 0,70-1,14 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 448(M+H)⁺, theo thực tế 448(M+H)⁺.

Ví dụ 18

2-Amino-N8-(5-metyl-3-pyridyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 5-metylpyridin-3-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 18 thu được (12,5 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 10,39 - 10,32 (m, 1H), 8,79 - 8,72 (m, 1H), 8,18 - 8,05 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,52 - 7,37 (m, 2H), 6,98 - 6,85 (m, 2H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 3,31 - 3,28 (m, 4H), 2,77 - 2,70 (m, 2H), 2,36 - 2,29 (m, 3H), 1,66 - 1,47 (m, 4H), 0,97 - 0,66 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 19

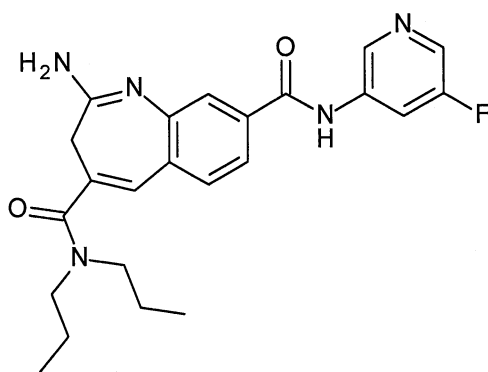
2-Amino-N8-(3-flophenyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 3-floanilin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 19 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (50 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 10,6 (brs, 1H), 9,89 (brs, 1H), 8,98 (brs, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 2H), 7,80 - 7,69 (m, 2H),

7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 6H), 1,61 - 1,58 (m, 4H), 0,92 - 0,83 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 423 (M+H)⁺, theo thực tế 423 (M+H)⁺.

Ví dụ 20

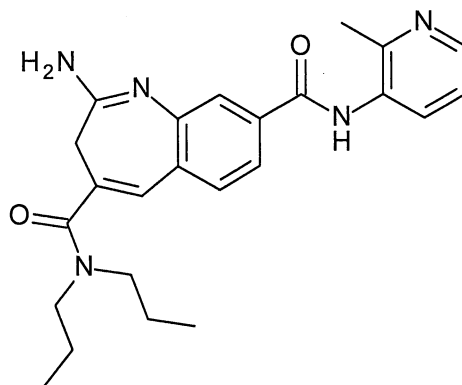
2-Amino-N8-(5-flo-3-pyridyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 5-flopyridin-3-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 20 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (8 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 9,32 (br. s., 1H), 8,55-8,83 (m, 2H), 8,03-8,16 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 3,49 (br. s., 4H), 3,42 (br. s., 2H), 1,72 (sxt, *J* = 7,28 Hz, 4H), 0,97 (d, *J* = 10,67 Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 424 (M+H)⁺, theo thực tế 424 (M+H)⁺.

Ví dụ 21

2-Amino-N8-(2-metyl-3-pyridyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

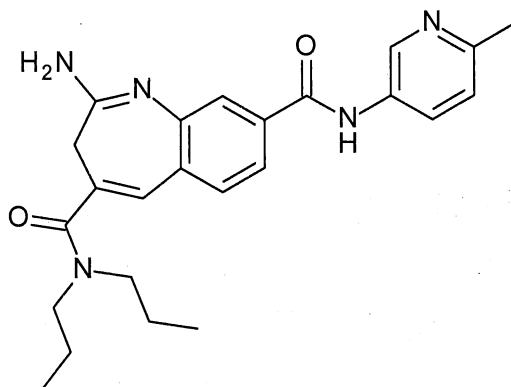


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 2-metylpyridin-3-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở

Ví dụ **21** thu được dưới dạng gồm màu vàng (60 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 11,01 (br. s., 1H), 10,04 (br. s., 1H), 9,22 (br. s., 1H), 8,64-8,71 (m, 1H), 8,55 (br. s., 1H), 8,01-8,13 (m, 2H), 7,90 (br. s., 1H), 7,76 (d, $J = 8,16$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,37 (br. s., 6H), 2,66-2,75 (m, 3H), 1,53-1,65 (m, 4H), 0,75-0,98 (m, 6H). MS: theo lý thuyết $420(\text{M}+\text{H})^+$, theo thực tế $420(\text{M}+\text{H})^+$.

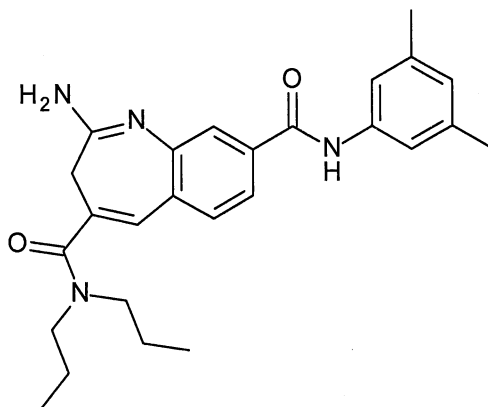
Ví dụ 22

2-Amino-*N*8-(6-metyl-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



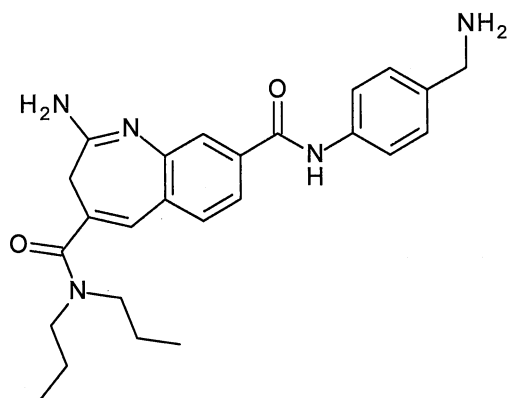
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 6-metylpyridin-3-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ **22** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (34,3 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 11,33 - 11,23 (m, 1H), 10,02 - 9,94 (m, 1H), 9,22 - 9,08 (m, 2H), 8,64 - 8,55 (m, 1H), 8,12 - 8,01 (m, 2H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 3,36 - 3,24 (m, 6H), 2,71 - 2,64 (m, 3H), 1,67 - 1,52 (m, 4H), 1,00 - 0,72 (m, 6H). MS: theo lý thuyết $420 (\text{M}+\text{H})^+$, theo thực tế $420 (\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 23

2-Amino-N8-(3,5-dimethylphenyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 3,5-dimetylanilin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 23 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (16 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm = 7,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,35-3,61 (m, 4H), 3,21-3,23 (m, 2H), 2,35 (m, 6H), 1,49-1,86 (m, 4H), 0,59-1,20 ppm (m, 6H). MS: theo lý thuyết 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 24

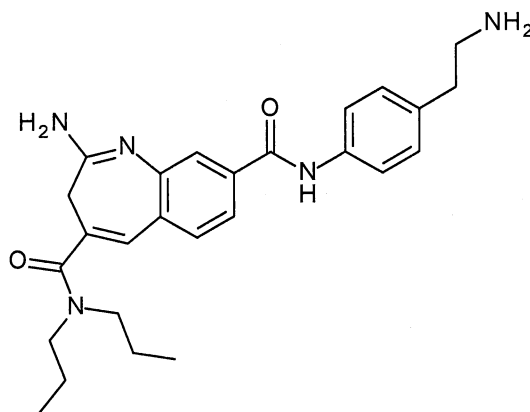
2-Amino-N8-[4-(aminometyl)phenyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl *N*-[(4-aminophenyl)metyl]carbammat thay hợp chất

pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ **24** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (4 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,38-7,57 (m, 3H), 6,88-7,03 (m, 1H), 4,04-4,21 (m, 2H), 3,37-3,54 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 1,54-1,80 (m, 4H), 0,65-1,11 ppm (m, 6H). MS: theo lý thuyết 434 (M+H) $^+$, theo thực tế 434 (M+H) $^+$.

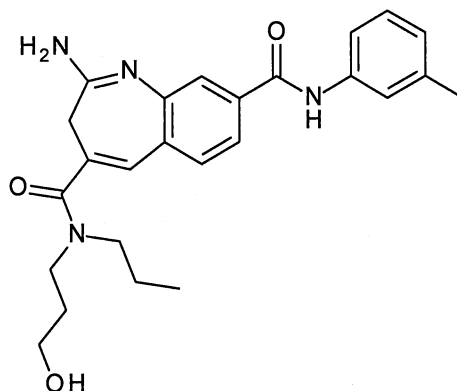
Ví dụ 25

2-Amino-*N*8-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ **1** bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl *N*-[2-(4-aminophenyl)ethyl]carbammat thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ **25** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (4 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 7,86-8,00 (m, 2H), 7,57-7,80 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 3,49 (m, 4H), 3,12-3,27 (m, 2H), 2,90-3,07 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 0,96 ppm (m, 6H). MS: theo lý thuyết 448 (M+H) $^+$, theo thực tế 448 (M+H) $^+$.

Ví dụ 26

2-Amino-N4-(3-hydroxypropyl)-N8-(m-tolyl)-N4-propyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Phương pháp tổng hợp chi tiết được đưa ra trong Sơ đồ 5.

Điều chế hợp chất P:

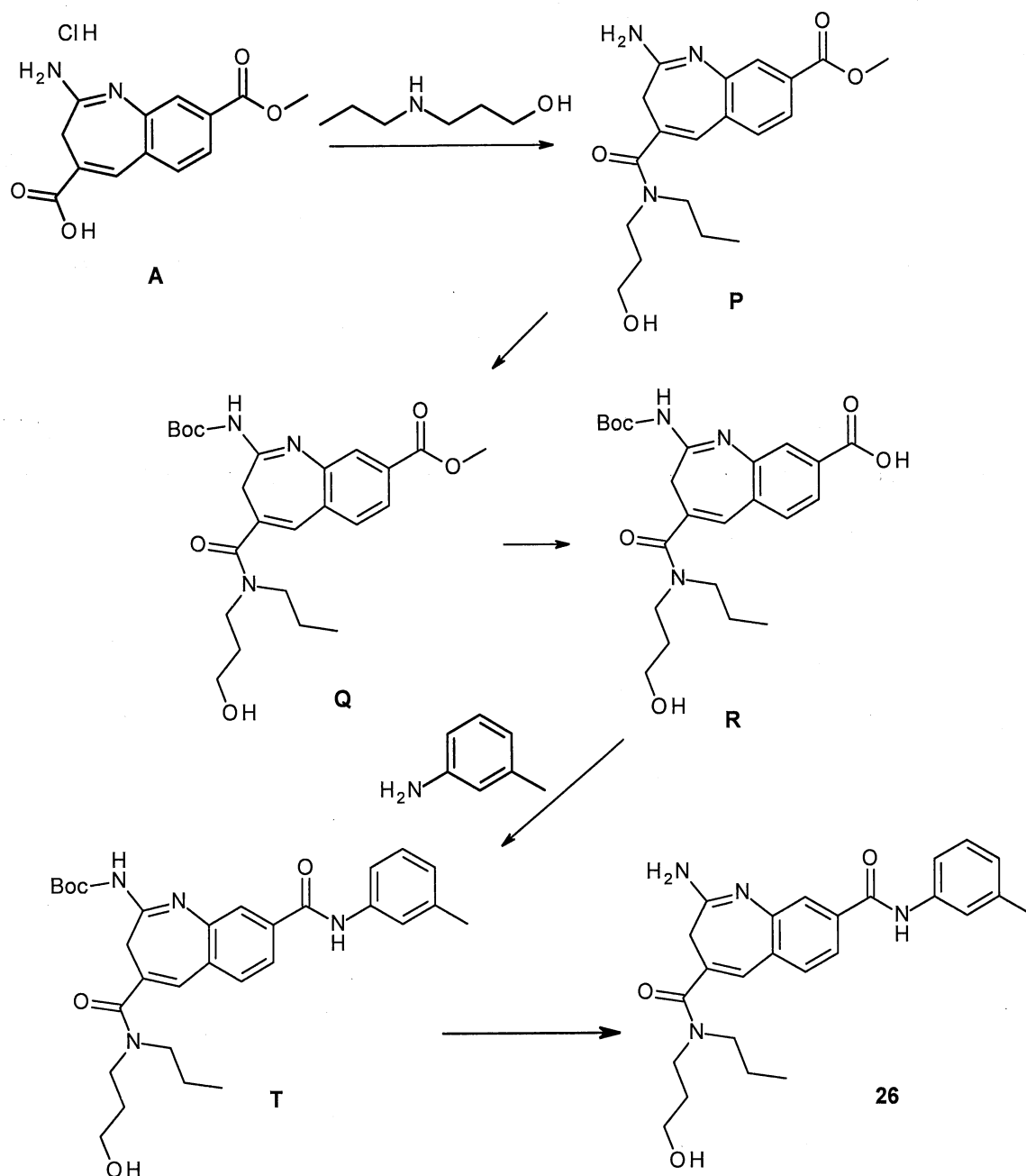
Bổ sung HBTU (3,1 g, 8,1 mmol), DIPEA (3,4 g, 26,8 mmol) và 3-(propylamino)propan-1-ol (870 mg, 7,4 mmol) vào dung dịch hydroclorua của axit 2-amino-8-(metoxycarbonyl)-3H-benzo[b]azepin-4-carboxylic (hợp chất A, 2,0 g, 6,7 mmol) trong DMF (50 mL) ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ, bổ sung nước (100 mL) và hỗn hợp này được chiết bằng EA (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE:EA=1:1-0:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn methyl 2-amino-4-((3-hydroxypropyl)(propyl)carbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-8-carboxylat (hợp chất P, 2 g) dưới dạng dầu màu vàng. MS: theo lý thuyết 360 (M+H)⁺, theo thực tế 360 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất Q:

Bổ sung TEA (1,1 g, 11,12 mmol) và Boc₂O (218 mg, 8,34 mmol) vào dung dịch của methyl 2-amino-4-((3-hydroxypropyl)(propyl)carbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-8-carboxylat (hợp chất P, 2,0 g, 5,56 mmol) trong DCM (50 mL) ở 0 °C. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 24 giờ, bổ sung nước (10 mL) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE:EA=1:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn methyl 2-((tert-

butoxycarbonyl)amino)-4-((3-hydroxypropyl)-(propyl)carbamoyl)-3*H*-benzo[*b*]azepin-8-carboxylat (hợp chất **Q**, 1,3 g) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 460 ($M+H$)⁺, theo thực tế 460 ($M+H$)⁺.

Sơ đồ 5

Điều chế hợp chất **R**

Bổ sung dung dịch nước LiOH (1 M, 0,3 mL, 0,30 mmol) vào dung dịch của methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-((3-hydroxypropyl)-(propyl)carbamoyl)-3*H*-benzo[*b*]azepin-8-carboxylat (hợp chất **Q**, 100 mg, 0,22 mmol) trong THF/H₂O (1/1, 2 mL) ở 0°C. Sau đó, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ 25°C và khuấy trong 5 giờ.

Hỗn hợp này được rót vào nước đá (10 mL) và được axit hóa bằng dung dịch nước axit xitric (5%) đến độ pH 5. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (30 mL $\times$ 3) và các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (20 mL $\times$ 2), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra axit 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-((3-hydroxypropyl)-(propyl)carbamoyl)-3*H*-benzo[b] azepin-8-carboxylic thô (hợp chất **R**, 70 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 450 (M+H)⁺, theo thực tế 450 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất T:

Bổ sung liên tiếp EDCI (32 mg, 0,167 mmol), HOBT (11 mg, 0,084 mmol), DIEA (35 mg, 0,268 mmol), DMAP (2 mg, 0,017 mmol) và *m*-toluidin (11 mg, 0,101 mmol) vào dung dịch của axit 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-4-((3-hydroxypropyl)-(propyl)carbamoyl)-3*H*-benzo[b]azepin-8-carboxylic (hợp chất **R**, 30 mg, 0,067 mmol) trong DMF (1 mL). Sau khi phản ứng này được khuấy ở 25°C trong 18 giờ, nó được rót vào nước đá (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng dung dịch nước axit xitric (5%) và dung dịch nước Na₂CO₃, được làm khô bằng Na₂SO₄. Sau khi lọc, phần dịch lọc được cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất *tert*-butyl (4-((3-hydroxypropyl) (propyl)carbamoyl)-8-(*m*-tolylcarbamoyl)-3*H*-benzo[b]azepin-2-yl)carbamate (hợp chất **T**, 30 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 535 (M+H)⁺, theo thực tế 535 (M+H)⁺.

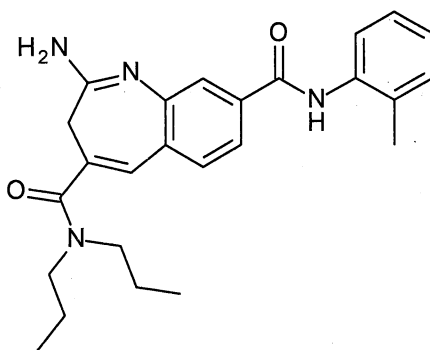
Điều chế hợp chất theo Ví dụ 26

Bổ sung dung dịch của TFA (128 mg, 0,123 mmol) trong DCM (0,2 mL) vào dung dịch của *tert*-butyl (4-((3-hydroxypropyl)-(propyl)carbamoyl)-8-(*m*-tolylcarbamoyl)-3*H*-benzo[b]azepin-2-yl)carbamate (hợp chất **T**, 30 mg, 0,058 mmol) trong DCM (0,8 mL) ở 0°C. Sau khi phản ứng này được khuấy ở 25°C trong khoảng thời gian từ 4 đến 5 giờ, dung môi này được loại bỏ *trong chân không* và phần cặn được bazơ hóa đến độ pH = 8 bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM và làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ dung môi *trong chân không* để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 2-amino-*N*8-(5-methyl-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit (Ví dụ **26**, 1,6 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8,03 - 7,87 (m, 2H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,07

- 6,99 (m, 1H), 3,80 - 3,43 (m, 6H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 2,49 - 2,28 (m, 3H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 2H), 1,09 - 0,86 (m, 3H). MS: theo lý thuyết 435 (M+H)⁺, theo thực tế 435 (M+H)⁺.

Ví dụ 27

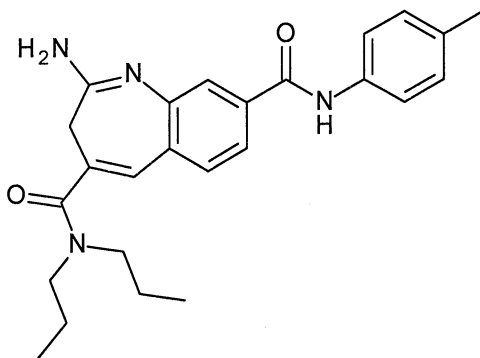
2-Amino-N8-(*o*-tolyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *o*-toluidin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 27 thu được dưới dạng gồm màu vàng (12 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,99 (d, *J* = 7,91 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,16 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,48 (br. s., 4H), 2,81 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,63-1,74 (m, 4H), 0,89-1,03 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 419 (M+H)⁺, theo thực tế 419 (M+H)⁺.

Ví dụ 28

2-Amino-N4,N4-dipropyl-N8-(*p*-tolyl)-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

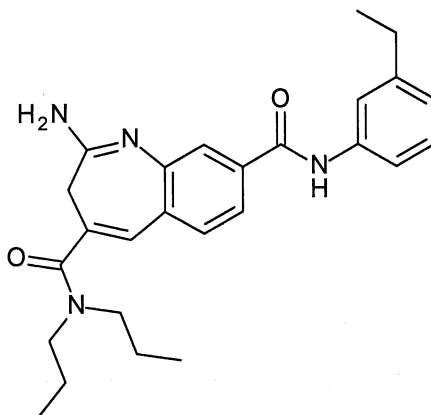


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *p*-toluidin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 28

thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (43,7 mg). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm = 10,42 (br, 1H), 10,01 (br, 1H), 9,21 (br, 1H), 7,92 - 8,01 (m, 2H), 7,62 - 7,74 (m, 3H), 7,11 - 7,23 (d, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,25 - 3,37 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,48 - 1,66 (m, 4H), 0,66 - 1,06 (d, 6H). MS: theo lý thuyết 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

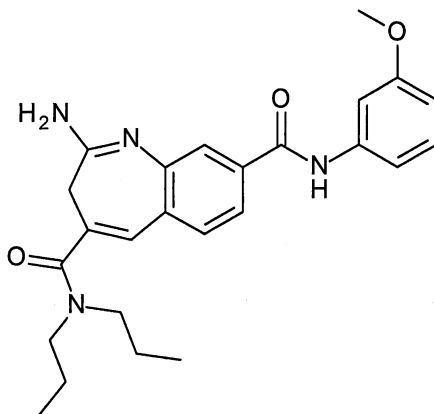
Ví dụ 29

2-Amino-N8-(3-etylphenyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



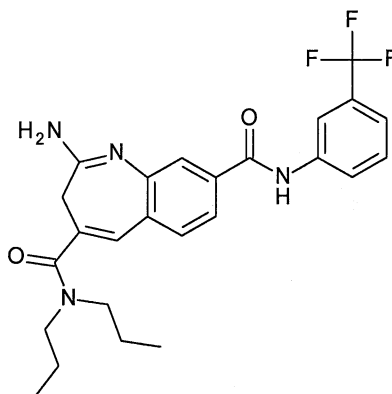
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 3-etylanilin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 29 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (35 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7,96 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,63 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,88, 8,03 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,65 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,48 (br. s., 4H), 2,81 (s, 2H), 2,69 (q, J = 7,61 Hz, 2H), 1,69 (qd, J = 7,47, 14,98 Hz, 4H), 1,28 (t, J = 7,59 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,15 Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 30

2-Amino-N8-(3-metoxyphenyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 3-metoxyanilin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 30 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (30,9 mg). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm = 10,47(br, 1H), 10,02(br, 1H), 9,2 (br, 1H), 7,93 - 8,02 (m, 2H), 7,67 - 7,74 (d, 1H), 7,46 - 7,52 (t, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 1H), 7,23 - 7,31 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,67 - 6,75 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,35 (m., 6H), 1,49 - 1,65 (m, 4H), 0,70 - 0,98 (d, 6H). MS: theo lý thuyết 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 31

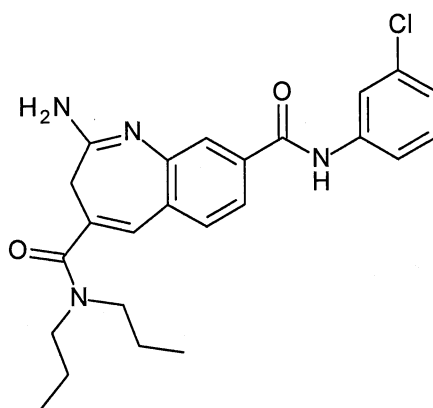
2-Amino-N4,N4-dipropyl-N8-[3-(triflometyl)phenyl]-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 3-(triflometyl)-anilin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở

Ví dụ **31** thu được dưới dạng gồm màu vàng (12 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 8,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,16$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 1,88, 8,16$ Hz, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 8,16$ Hz, 2H), 6,84 (s, 1H), 3,36-3,57 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 1,69 (qd, $J = 7,47, 14,98$ Hz, 4H), 0,95 (t, $J = 7,22$ Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 473 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

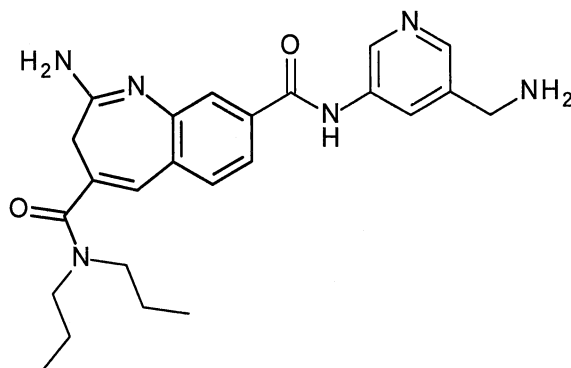
Ví dụ 32

2-Amino-N8-(3-clophenyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



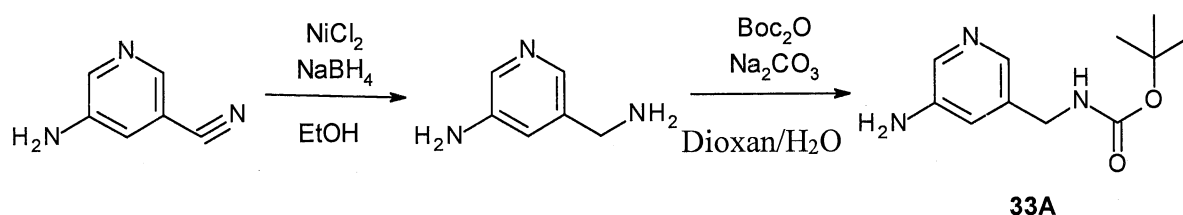
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ **1** bằng cách sử dụng hợp chất 3-cloanilin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ **32** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (21,8 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 8,05 (s, 1H), 7,85 (t, $J = 2,01$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 1,94, 8,09$ Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,16$ Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,14 (ddd, $J = 0,94, 1,98, 8,00$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,49 (d, $J = 13,93$ Hz, 4H), 2,80 (s, 2H), 1,69 (qd, $J = 7,35, 14,98$ Hz, 4H), 0,95 (t, $J = 7,15$ Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 33

2-Amino-N8-[5-(aminometyl)-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl *N*-[(5-amino-3-pyridyl)metyl]carbamate (hợp chất **33A**) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ **33** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (56,5 mg). ^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm = 8,85 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,45 (m, 4H), 1,72 - 1,67 (m, 4H), 0,98 - 0,90 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 435 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-[(5-amino-3-pyridyl)metyl]carbamate (hợp chất **33A):**

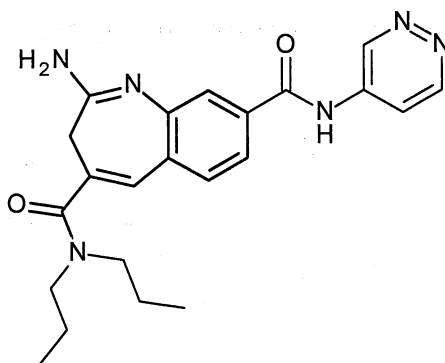


Bổ sung NaBH_4 (303 mg, 8,0 mmol) từng phần vào dung dịch được khuấy của 5-aminopyridin-3-carbonitril (238 mg, 2,0 mmol), NiCl_2 khan (259 mg, 2,0 mmol) trong etanol (8 mL) ở 25°C . Sau 8 giờ, hỗn hợp này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. 5-(aminometyl)pyridin-3-amin (dầu màu nâu sẫm, 277 mg). MS: theo lý thuyết 124 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 124 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bổ sung Na_2CO_3 (954 mg, 9,0 mmol) vào dung dịch của 5-(aminometyl)pyridin-3-amin thô (277 mg) trong dioxan (8 mL) và H_2O (8 mL). Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong khi bổ sung Boc_2O (1,47 g, 6,7 mmol). Sau 3,5 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EA ($25\text{ mL} \times 3$) và DCM ($25\text{ mL} \times 3$). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra dầu màu cam. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE:EA=1:0 đến 1:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn *tert*-butyl *N*-[(5-amino-3-pyridyl)methyl]carbamate (hợp chất **33A**, 92 mg, hiệu suất 21% trong hai bước) dưới dạng chất rắn dạng dính màu cam. MS: theo lý thuyết 224 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 224 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

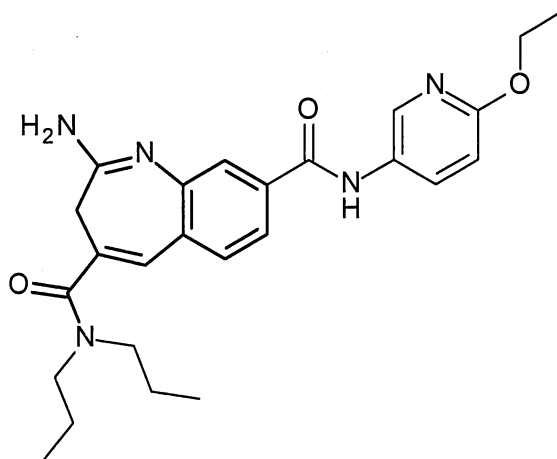
Ví dụ 34

2-Amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-pyridazin-4-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



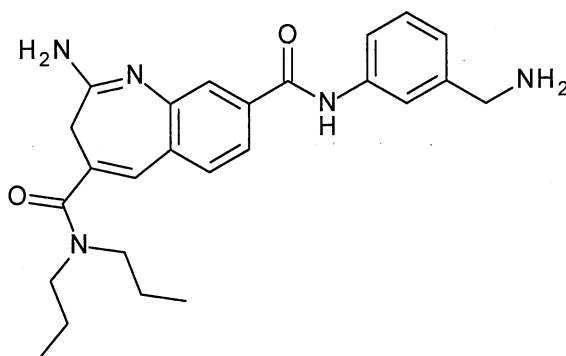
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất pyridazin-4-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 34 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (30,5 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9,50 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,29 - 8,27 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,44 (t, $J = 8$ Hz, 4H), 1,71 - 1,66 (m, 4H), 0,96 - 0,90 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 407 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 407 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 35

2-Amino-*N*8-(6-etoxy-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 6-etoxy-pyridin-3-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 35 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (6 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,76 (brs, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,46 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,50 (brs, 4H), 3,40 (s, 2H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,97 (brs, 6H). MS: theo lý thuyết 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 36

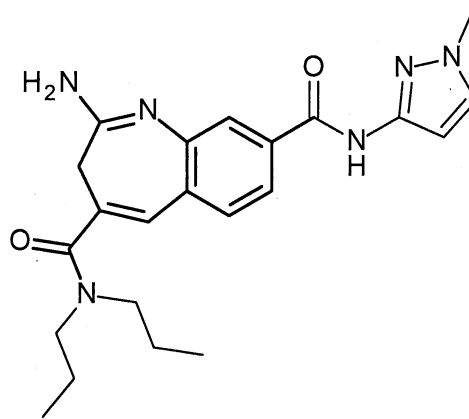
2-Amino-*N*8-[3-(aminometyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl *N*-[(3-aminophenyl)metyl]carbammat thay hợp chất

pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ **36** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (6 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7,86-8,05 (m, 3H), 7,61-7,75 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,49 (br. s., 4H), 2,83 (s, 2H), 1,51-1,76 (m, 4H), 0,96 ppm (br. s., 6H). MS: theo lý thuyết 434 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 434 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 37

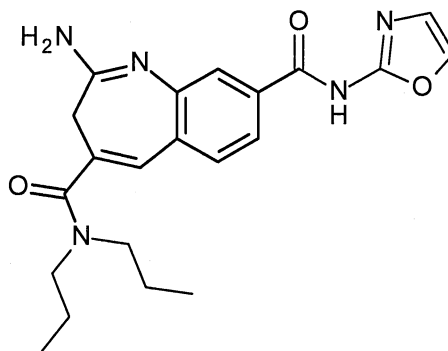
2-Amino-*N*8-(1-methylpyrazol-3-yl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ **1** bằng cách sử dụng hợp chất 1-methylpyrazol-3-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ **37** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (38,6 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,90 - 7,88 (m, 2H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,46 (br.s., 4H), 1,75 - 1,65 (m, 4H), 0,96 - 0,93 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 409 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 409 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 38

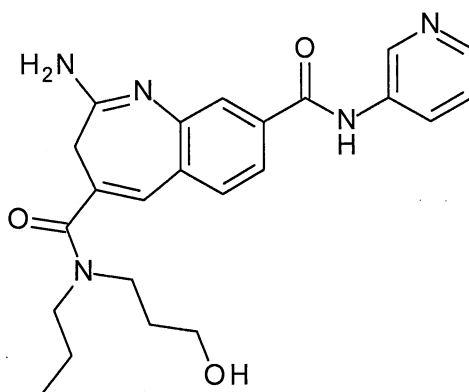
2-Amino-*N*8-oxazol-2-yl-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất oxazol-2-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 38 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (15,3 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,46 (br.s., 4H), 1,72 - 1,67 (m, 4H), 0,96 - 0,92 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 396 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 396 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

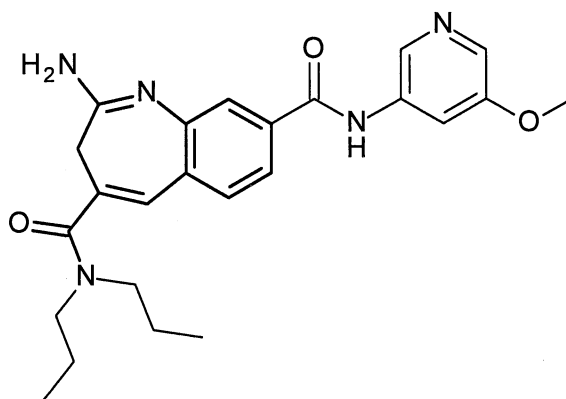
Ví dụ 39

2-Amino-*N*4-(3-hydroxypropyl)-*N*4-propyl-*N*8-(3-pyridyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



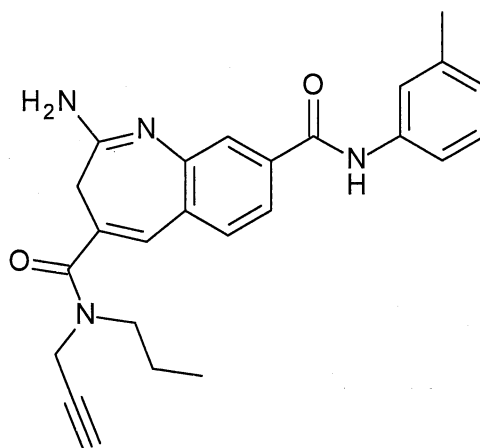
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 26 bằng cách sử dụng hợp chất pyridin-3-amin thay hợp chất *m*-toluidin. Hợp chất ở Ví dụ 39 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (4,3 mg). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9,63 (brs, 1H), 8,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18-7,99 (m, 3H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,62 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 3,49-3,33 (m, 4H), 1,91 (br s., 2H), 1,73 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 0,97 (br s, 3H). MS: theo lý thuyết 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 40

2-Amino-N8-(5-metoxy-3-pyridyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

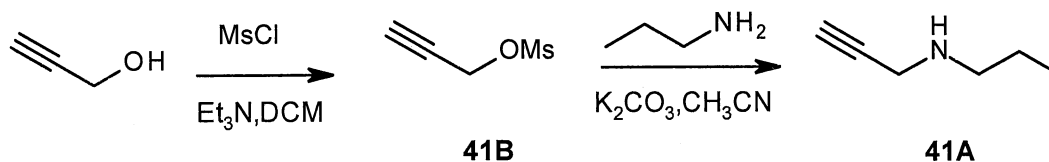
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 5-metoxypyridin-3-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 40 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (33,6 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,44 (t, $J = 8$ Hz, 4H), 1,72 - 1,66 (m, 4H), 0,96 - 0,90 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 436 $(\text{M}+\text{H})^+$, theo thực tế 436 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ 41

2-Amino-N8-(m-tolyl)-N4-propyl-N4-prop-2-ynyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

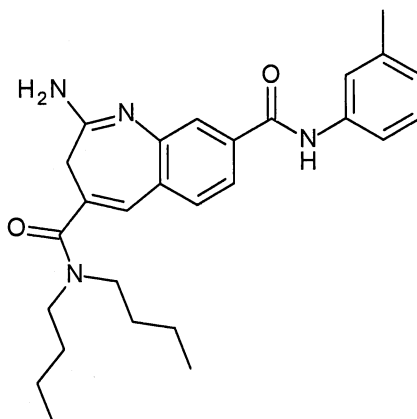
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ **26** bằng cách sử dụng hợp chất *N*-propylprop-2-yn-1-amin (hợp chất **41A**) thay hợp chất 3-(propylamino)propan-1-ol. Hợp chất ở Ví dụ **41** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (63 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 4,35 (brs, 2H), 3,58 (brs, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,90 (brs, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,76 (qd, $J = 7,4, 14,9$ Hz, 2H), 0,97 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS: theo lý thuyết 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất 41A:



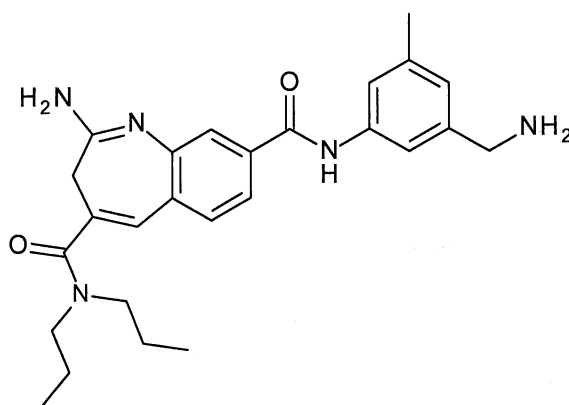
Bổ sung Et_3N (3,02 g, 29,9 mmol) vào dung dịch của prop-2-yn-1-ol (1,0 g, 20,0 mmol) trong DCM (30 mL). Sau đó bổ sung từng giọt MsCl (2,3 g, 19,97 mmol) ở 0°C . Sau khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở 0°C , nó được rót vào nước (50 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất prop-2-yn-1-yl metansulfonat (hợp chất **41B**, 2,2 g, 82%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được hòa tan trong CH_3CN (2 mL) và xử lý từng giọt bằng dung dịch của propylamin (1,94 g, 32,8 mmol) trong CH_3CN (30 mL) ở 0°C . Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ, nó được rót vào nước (50 mL) và được chiết bằng DCM (100 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất *N*-propylprop-2-yn-1-amin (hợp chất **41A**, 0,5 g, 31,4%) dưới dạng dầu màu vàng.

Ví dụ 42

2-Amino-N4,N4-dibutyl-N8-(m-tolyl)-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 26 bằng cách sử dụng hợp chất *N*-butylbutan-1-amin thay hợp chất 3-(propylamino)propan-1-ol. Hợp chất ở Ví dụ 42 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (33,6 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,96 - 7,94 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,50 (br s, 4H), 3,37 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,66 (q, $J = 7,6$ Hz, 4H), 1,49 - 1,25 (m, 4H), 0,97 (br s, 6H). MS: theo lý thuyết 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

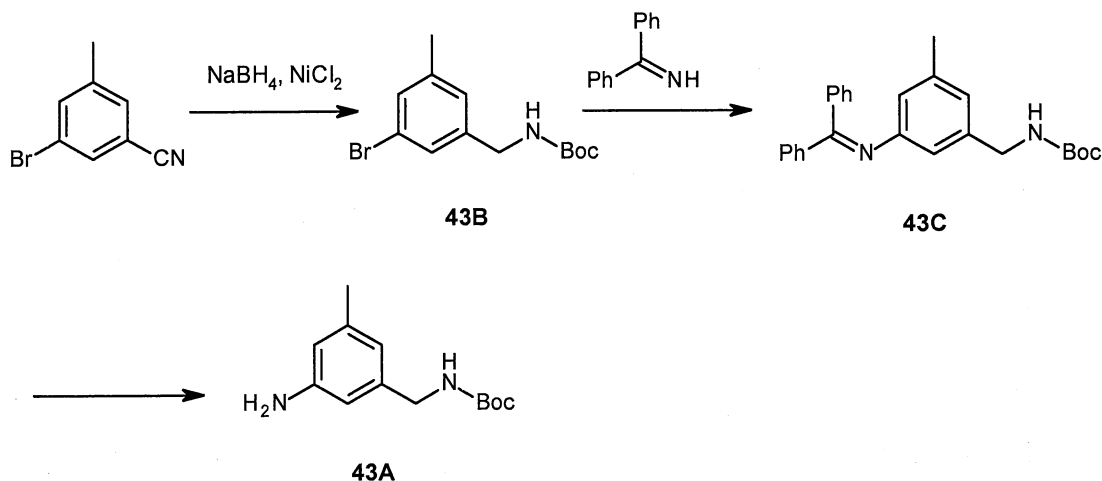
Ví dụ 43

2-Amino-N8-[3-(aminometyl)-5-metyl-phenyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl 3-amino-5-metylbenzylcarbamit (hợp chất 43A) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 43 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng

(45 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,03 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 1,63, 8,16$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,28$ Hz, 1H), 7,57 (br. s., 1H), 7,14 (d, $J = 3,89$ Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,49 (br. s., 4H), 3,41 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,72 (sxt, $J = 7,43$ Hz, 4H), 0,87-1,08 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất *tert*-butyl 3-amino-5-methylbenzylcarbamate (hợp chất 43A):



a) Điều chế hợp chất 43B

Bổ sung $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (121 mg, 0,51 mmol), Boc_2O (1,35 g, 6,20 mmol) và NaBH_4 (780 mg, 20,5 mmol) vào dung dịch của 3-bromo-5-methylbenzonitril (1,0 g, 5,12 mmol) trong MeOH (40 mL) ở -20°C . Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C . Dung dịch phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (120 mL), pha loãng bằng H_2O (200 mL) và được chiết bằng EA (100 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (50 mL $\times$ 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra hợp chất *tert*-butyl 3-bromo-5-methylbenzylcarbamate (hợp chất 43B, 1,3 g, 86,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: theo lý thuyết 300 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 300 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

b) Điều chế hợp chất 43C

Bổ sung Cs_2CO_3 (4,3 g, 13,4 mmol), BINAP (833 mg, 1,34 mmol) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (150 mg, 0,67 mol) vào dung dịch của *tert*-butyl 3-bromo-5-methylbenzylcarbamate (hợp chất 43B, 2,0 g, 6,7 mmol) và diphenylmethanimin (hợp chất 43C, 1,44 g, 8,0 mmol) trong toluen (50 mL) ở 20°C . Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ, nó được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50 mL), pha loãng bằng H_2O (100 mL) và được chiết bằng EA (50 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được

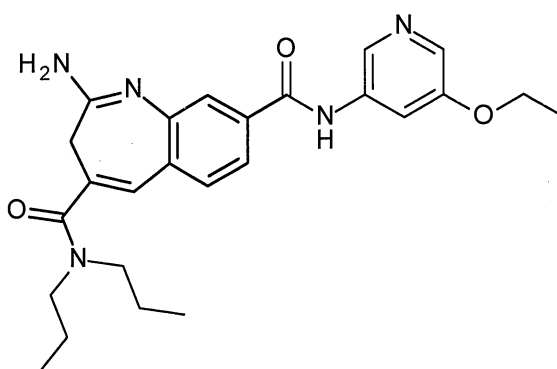
rửa bằng nước muối (30 mL $\times$ 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE:EA = 10:1) để tạo ra hợp chất *tert*-butyl 3-((diphenylmetylen)amino)-5-metylbenzylcarbammat (hợp chất **43C**, 1,2 g, 46,1%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: theo lý thuyết 401 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 401($\text{M}+\text{H}$)⁺.

c) Điều chế hợp chất **43A**

Bổ sung $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ (639 mg, 9,0 mmol), NaOAc (1,2 g, 15,0 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl 3-((diphenylmetylen)amino)-5-metylbenzylcarbammat (hợp chất **43C**, 1,2 g, 3,0 mmol) trong MeOH (50 mL) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (80 mL), pha loãng bằng H_2O (100 mL), và được chiết bằng EA (50 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (30 mL $\times$ 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE:EA = 5:1) để tạo ra hợp chất *tert*-butyl 3-amino-5-metylbenzylcarbammat (hợp chất **43A**, 500 mg, 70%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: theo lý thuyết 237($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 237 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 44

2-Amino-N8-(5-etoxy-3-pyridyl)-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



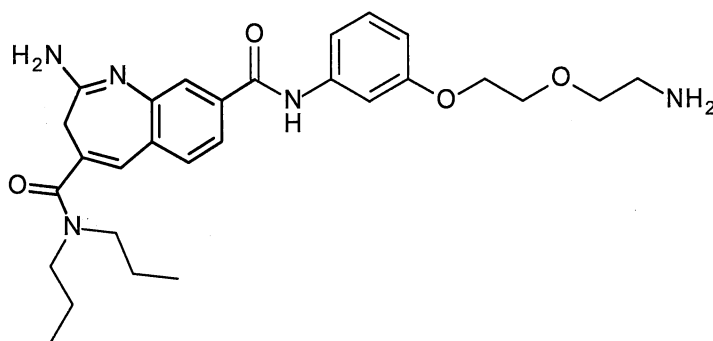
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 5-etoxy-pyridin-3-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 44 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (44,5 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,48 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,56-7,53 (s, 1H), 6,98-6,97 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,16 (q, J = 8 Hz, 2H),

3,44 (t, $J = 8$ Hz, 4H), 1,72 - 1,66 (m, 4H), 1,45 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 0,96 - 0,91 (m, 6H).

MS: theo lý thuyết 450 (M+H)⁺, theo thực tế 450 (M+H)⁺.

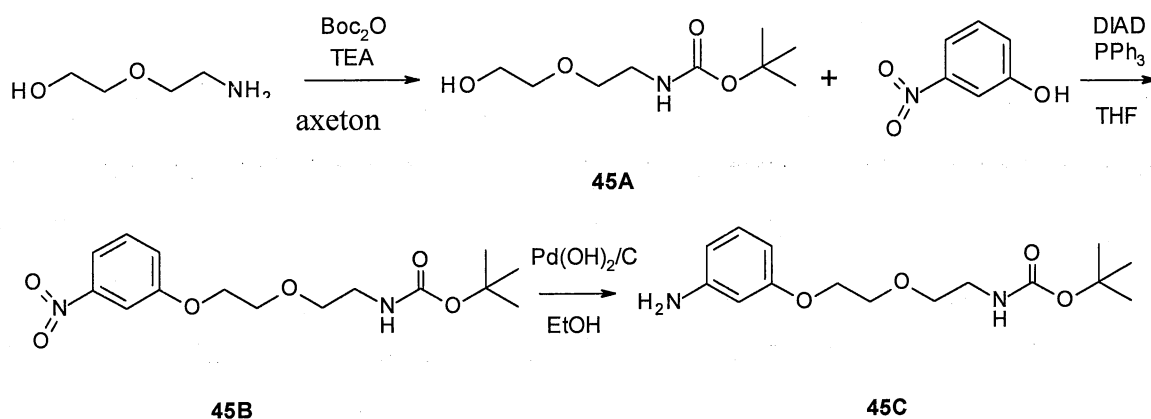
Ví dụ 45

2-Amino-*N*8-[3-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl *N*-[2-[2-(3-aminophenoxy)ethoxy]ethyl]carbamate (hợp chất 45C) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 45 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (52 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,28 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,84 (m, 2H), 4,23-4,21 (m, 2H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,45 (t, $J = 8$ Hz, 4H), 3,18-3,15 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 4H), 0,93 (br, 6H). MS: theo lý thuyết 508 (M+H)⁺, theo thực tế 508 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-[2-[2-(3-aminophenoxy)ethoxy]ethyl]carbamate (hợp chất 45C):



a) Điều chế hợp chất 45A

Bổ sung $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3,11 g, 3,31 mL, 14,3 mmol) vào dung dịch được khuấy của 2-(2-aminoetoxy)etanol (1 g, 943 μL , 9,5 mmol), TEA (1,44 g, 1,99 mL, 14,3 mmol) trong axeton (10 mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 14 giờ, nó được cô để tạo ra dầu màu vàng nhạt, chất này được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra hợp chất 1,6 g *tert*-butyl *N*-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]carbamate (hợp chất **45A**) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: theo lý thuyết 206 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 206 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

b) Điều chế hợp chất **45B**

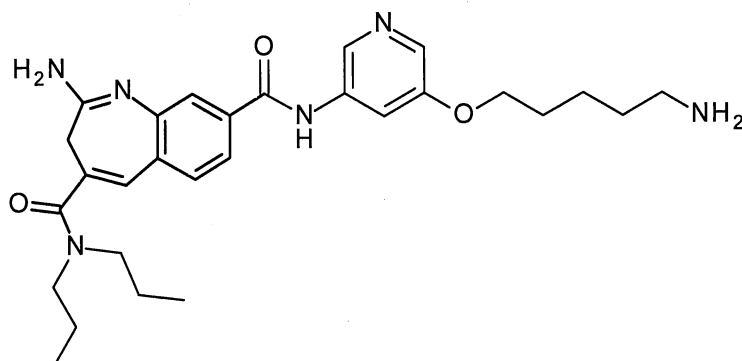
Bổ sung triphenyl-phosphin (1,27 g, 4,85 mmol) và (*E*)-diisopropyl diazen-1,2-dicarboxylat (981 mg, 955 μL , 4,85 mmol) vào dung dịch được khuấy của 3-nitrophenol (450 mg, 3,23 mmol), *tert*-butyl *N*-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl]carbamate (797 mg, 3,88 mmol) trong THF (12 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, dung môi này được loại bỏ *trong chân không* để tạo ra dầu màu vàng, dầu này được tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[2-[2-(3-nitrophenoxy)etoxy]etyl] carbamate (hợp chất **45B**, 2 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: theo lý thuyết 327 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 327 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

c) Điều chế hợp chất **45C**

Bổ sung $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 20% trên cacbon (0,5 g) vào dung dịch được khuấy của *tert*-butyl *N*-[2-[2-(3-nitrophenoxy)etoxy]etyl]carbamate (2 g, 6,13 mmol) trong EtOH (15 mL). Sau khi hệ phản ứng được tạo chân không và được nạp đầy bằng hydro 3 lần, khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng bằng bình cầu hydro trong 6 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất *N*-[2-[2-(3-aminophenoxy)etoxy]etyl]carbamate (hợp chất **45C**, 1,88 g) dưới dạng dầu màu tím. MS: theo lý thuyết 297 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 297 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 46

2-Amino-*N*8-[5-(5-aminopentoxo)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



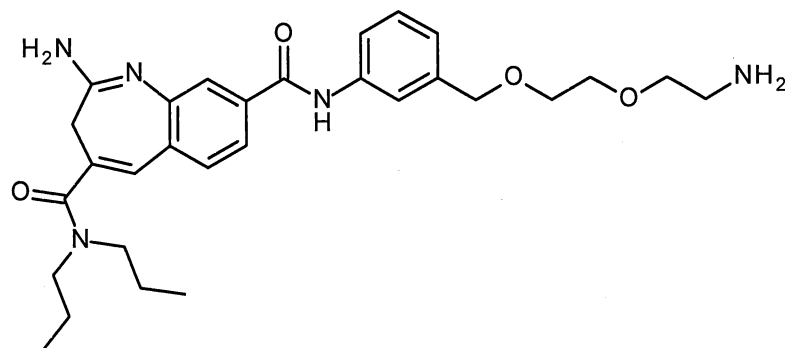
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl *N*-[5-[(5-amino-3-pyridyl)oxy]pentyl] carbamat (hợp chất **46C**) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ **46** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (22 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,43 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 4H), 2,99-2,96 (m, 2H), 1,80-1,59 (m, 10H), 0,97-0,93 (br, 6H). MS: theo lý thuyết 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-[5-[(5-amino-3-pyridyl)oxy]pentyl]carbamate (hợp chất **46C):**

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất **45C** bằng cách sử dụng hợp chất 5-aminopentan-1-ol thay hợp chất 2-(2-aminoethoxy)etanol và 5-nitropyridin-3-ol thay hợp chất 3-nitrophenol.

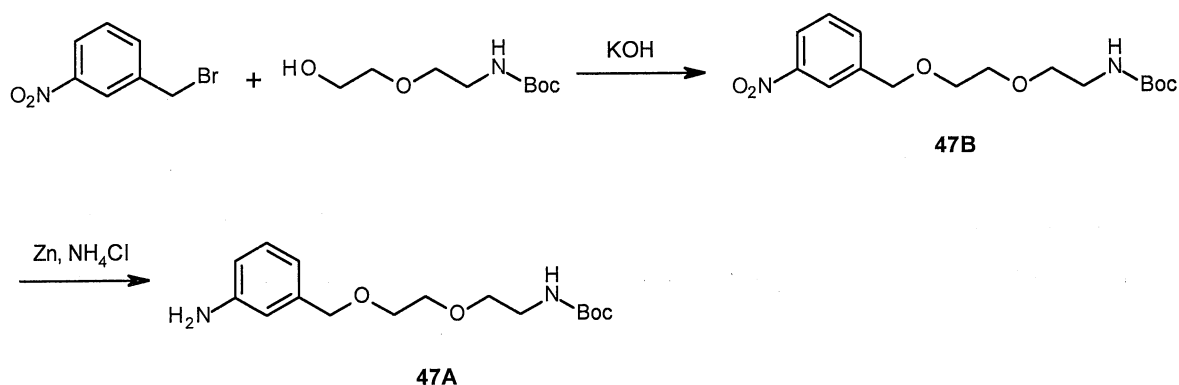
Ví dụ 47

2-Amino-N8-[3-[2-(2-aminoetoxy)etoxymetyl]phenyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl (2-(2-((3-aminobenzyl)oxy)etoxy)etyl) carbamat (hợp chất 47A) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 47 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (78 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,71 - 3,59 (m, 6H), 3,38 (br. s., 4H), 3,23 (td, $J = 1,6, 3,3$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,62 (sxt, $J = 7,4$ Hz, 4H), 0,86 (br. s., 6H). MS: theo lý thuyết $522(\text{M}+\text{H})^+$, theo thực tế $522(\text{M}+\text{H})^+$.

Điều chế hợp chất *tert*-butyl (2-(2-((3-aminobenzyl)oxy)etoxy)etyl)carbamat (hợp chất 47A):



a) Điều chế hợp chất 47B

Bổ sung KOH (518 mg, 9,25 mmol) vào dung dịch của 1-(bromometyl)-3-nitrobenzen (1,0 g, 4,63 mmol) và *tert*-butyl (2-(2-hydroxyetoxy)etyl)carbamate (0,95 g, 4,63 mmol) trong DMF (40 mL). Sau khi khuấy dung dịch ở nhiệt độ 50°C trong 15 giờ,

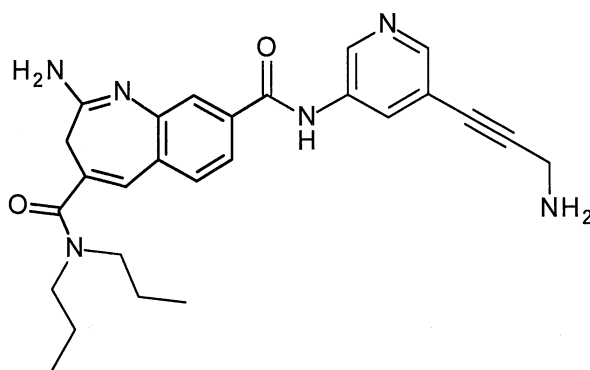
nó được rót vào nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (50 mL $\times$ 3), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế thông qua sắc ký cột silicagel (DCM/MeOH = 200/1~80/1) để tạo ra hợp chất *tert*-butyl (2-(2-((3-nitrobenzyl)oxy)etoxy)ethyl)carbamate (hợp chất **47B**, 400 mg, 25%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: theo lý thuyết 341(M+H)⁺, theo thực tế 341(M+H)⁺.

b) Điều chế hợp chất **47A**

Bổ sung NH₄Cl (377 mg, 7,1 mmol) và bột Zn (1,91 g, 29,4 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl(2-(2-((3-nitrobenzyl)oxy)etoxy)ethyl)carbamate (hợp chất **47B**, 0,4 g, 1,2 mmol) trong EtOH /H₂O (25/2,5 mL). Sau khi khuấy dung dịch ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ, nó được lọc và phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM (100 mL), rửa bằng nước muối (50 mL $\times$ 2), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất *tert*-butyl (2-(2-((3-aminobenzyl)oxy)etoxy)ethyl)carbamate (hợp chất **47A**, 365 mg, 100%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS: theo lý thuyết 311(M+H)⁺, theo thực tế 311(M+H)⁺.

Ví dụ 48

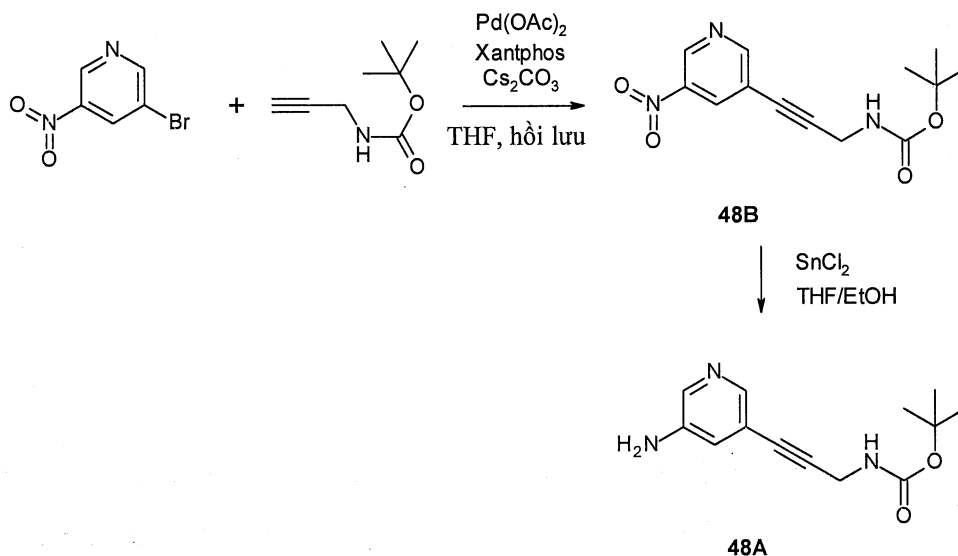
2-Amino-N8-[5-(3-aminoprop-1-ynyl)-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl *N*-[3-(5-amino-3-pyridyl)prop-2-ynyl]carbamate (hợp chất **48A**) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ **48** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8,82 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,94 (s,

1H), 4,87 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,49-3,42 (m, 4H), 1,70 - 1,66 (m, 4H), 0,96 - 0,88 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 459 (M+H)⁺, theo thực tế 459 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất *tert*-butyl N-[3-(5-amino-3-pyridyl)prop-2-ynyl]carbamate (hợp chất 48A):



a) Điều chế hợp chất 48B

Bổ sung liên tiếp *tert*-butyl prop-2-yn-1-ylcarbamate (1,15 g, 7,39 mmol), Pd(OAc)₂ (55 mg, 246 μmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten (285 mg, 493 μmol), và Cs₂CO₃ (4,82 g, 14,80 mmol) vào dung dịch của 3-bromo-5-nitropyridin (1 g, 4,93 mmol) trong THF (30 mL). Sau khi hỗn hợp này được khử khí và nạp lại bằng argon 5 lần, nó được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để tạo ra dầu màu sẫm, chất này được tinh chế bằng sắc ký silicagel (rửa giải bằng EA/PE = 0~20% ~ 30%) để tạo ra dầu màu nâu. Dầu này được nghiền mịn với PE để tạo ra hợp chất *tert*-butyl N-[3-(5-nitro-3-pyridyl)prop-2-ynyl]carbamate (hợp chất 48B, 1 g) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: theo lý thuyết 278 (M+H)⁺, theo thực tế 278 (M+H)⁺.

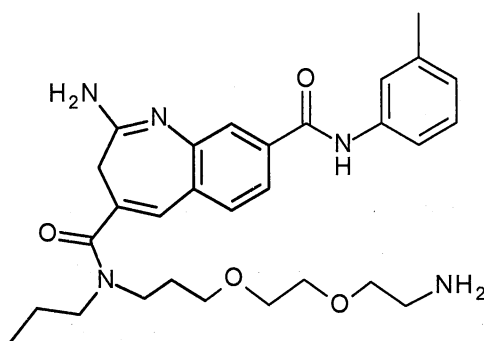
b) Điều chế hợp chất 48A

Bổ sung thiếc clorua (1,3 g, 329 μL, 6,86 mmol) vào dung dịch của *tert*-butyl (3-(5-nitropyridin-3-yl)prop-2-yn-1-yl)carbamate (400 mg, 1,44 mmol) trong THF (5 mL) và EtOH (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, nó được xử lý bằng 20 mL dung dịch nước KOH 25% và 25 mL DCM. Chất kết tủa được tạo thành và sau đó được lọc. Phần dịch lọc được

chiết bằng DCM (25 mL $\times$ 2). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (20 mL $\times$ 3), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra dầu màu nâu, chất này được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[3-(5-amino-3-pyridyl)prop-2-ynyl]carbamát (hợp chất **48A**, 28 mg) dưới dạng dầu màu vàng. MS: theo lý thuyết 248 (M+H)⁺, theo thực tế 248 (M+H)⁺.

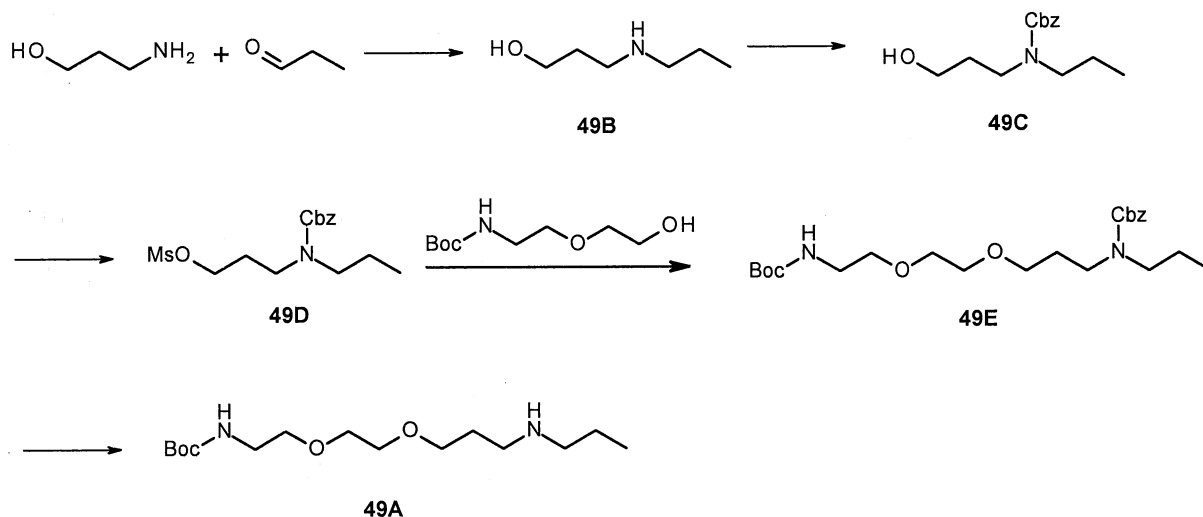
Ví dụ 49

2-Amino-*N*8-[5-(3-aminoprop-1-ynyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ **26** bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl (2-(2-(3-(propylamino)propoxy)ethoxy)ethyl) carbamat (hợp chất **49A**) thay hợp chất 3-(propylamino)-propan-1-ol. Hợp chất ở Ví dụ **49** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. (74,5 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,02 - 7,94 (m, 2H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,81 - 3,45 (m, 12H), 3,41 (s, 2H), 3,23 - 2,98 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,73 (sxt, J = 7,4 Hz, 2H), 0,96 (br. s., 3H). MS: theo lý thuyết 522 (M+H)⁺, theo thực tế 522 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất *tert*-butyl (2-(2-(3-(propylamino)propoxy)ethoxy)ethyl) carbamat (hợp chất **49A):**



a) Điều chế hợp chất **49B**:

Bổ sung MgSO_4 (6,4 g, 53,3 mmol) vào dung dịch của 3-aminopropan-1-ol (1,0 g, 13,3 mmol) và propionaldehyt (0,77 g, 13,3 mmol) trong MeOH (20 mL). Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ, lọc nguyên liệu không tan và phần dịch lọc được xử lý bằng NaBH_4 (556 mg, 14,6 mmol) trong bể đá. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô *trong chân không* và phần cặn được hòa tan trong DCM (100 mL) và khuấy trong 5 phút. Lọc nguyên liệu không tan và phần dịch lọc được cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất 3-(propylamino)propan-1-ol (hợp chất **49B**, 1,0 g, 64,1%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

b) Điều chế hợp chất **49C**:

Bổ sung NaHCO_3 (1,43 g, 17,06 mmol) vào dung dịch của 3-(propylamino)propan-1-ol (hợp chất **49B**, 1,0 g, 8,53 mmol) trong THF/ H_2O (20/10 mL). Sau đó bổ sung từng giọt Cbz-Cl (1,45 g, 8,53 mmol) trong bể đá. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ, nó được rót vào nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế thông qua sắc ký cột silicagel (PE/EtOAc = 10/1 ~ 2/1) để tạo ra hợp chất benzyl (3-hydroxypropyl)(propyl)carbamate (hợp chất **49C**, 0,7 g, 32,7%) dưới dạng dầu không màu. MS: theo lý thuyết 252 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 252($\text{M}+\text{H}$)⁺.

c) Điều chế hợp chất **49D**:

Bổ sung TEA (416 mg, 4,12 mmol) vào dung dịch của benzyl (3-hydroxypropyl)(propyl)carbamate (hợp chất **49C**, 0,7 g, 2,78 mmol) trong DCM (20 mL). Sau đó bổ sung MsCl (319 mg, 2,78 mmol) trong bể đá. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ, nó được pha loãng bằng DCM (50 mL). Dung dịch này được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ (50 mL × 3) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất 3-(((benzyloxy)carbonyl)(propyl)amino)propyl metansulfonat (hợp chất **49D**, 0,9 g, 98,3%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

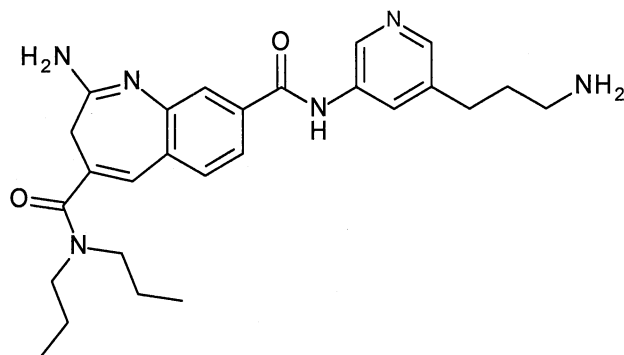
d) Điều chế hợp chất **49E**:

Bổ sung TBAI (673 mg, 1,82 mmol) vào dung dịch của 3-(((benzyloxy)carbonyl)(propyl)amino)propyl metansulfonat (hợp chất **49D**, 500 mg, 1,52 mmol) và *tert*-butyl (2-(2-hydroxyetoxy)ethyl)carbamate (311 mg, 1,52 mmol) trong DCM (5 mL). Sau đó bổ sung dung dịch nước NaOH 30% (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15 giờ. Sau đó dung dịch phản ứng được rót vào axit xitric 10% (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế thông qua sắc ký cột silicagel (DCM/MeOH = 200/1~ 80/1) để tạo ra hợp chất benzyl (2,2-dimethyl-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatetradecan-14-yl)(propyl)carbamate (hợp chất **49E**, 300 mg, 45%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: theo lý thuyết 439 (M+H)⁺, theo thực tế 439 (M+H)⁺

e) Điều chế hợp chất **49A**:

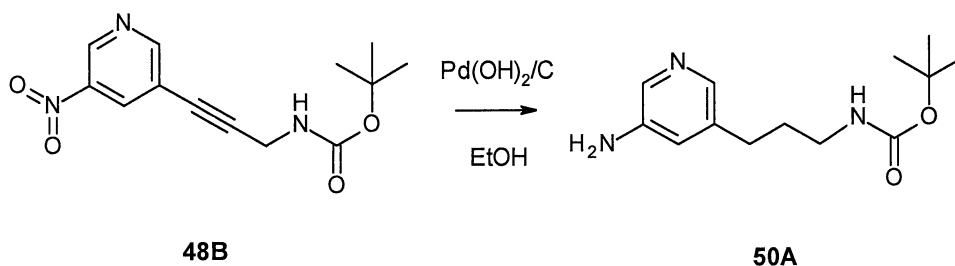
Bổ sung Pd/C (300 mg, 10%, ẩm) vào dung dịch của benzyl (2,2-dimethyl-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatetradecan-14-yl)(propyl)carbamate (hợp chất **49E**, 300 mg, 0,73 mmol) trong MeOH (20 mL). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy dưới áp suất 50 psi H₂ ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất *tert*-butyl (2-(2-(3-(propylamino)propoxy)etoxy)ethyl)carbamate (hợp chất **49A**, 187 mg, 84%) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS: theo lý thuyết 305 (M+H)⁺, theo thực tế 305(M+H)⁺

Ví dụ 50

2-Amino-N8-[5-(3-aminopropyl)-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl *N*-[3-(5-amino-3-pyridyl)propyl]carbamate (hợp chất **50A**) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ **50** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (30,4 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,67 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,88 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 4H), 3,00 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,71-1,66 (m, 4H), 0,97 - 0,88 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 463 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-[3-(5-amino-3-pyridyl)propyl]carbamate (hợp chất **50A):**

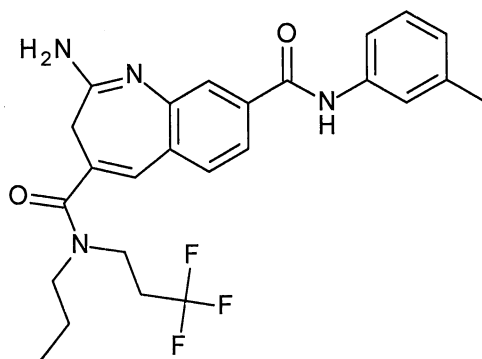


Bổ sung *tert*-butyl (3-(5-nitropyridin-3-yl)prop-2-yn-1-yl)carbamate (hợp chất **48B**) (100 mg, 0,361 mmol), etanol (5 mL) và paladi hydroxit trên cacbon (15 mg, 0,107 mmol) vào bình. Sau khi hỗn hợp này được khử khí và được nạp lại hydro trong 5 lần, nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng bằng bình cầu hydro trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất thô *tert*-butyl *N*-

[3-(5-amino-3-pyridyl)propyl]carbamate (hợp chất **50A**, 95 mg) dưới dạng dầu dính màu nâu. MS: theo lý thuyết 252 (M+H)⁺, theo thực tế 252 (M+H)⁺.

Ví dụ 51

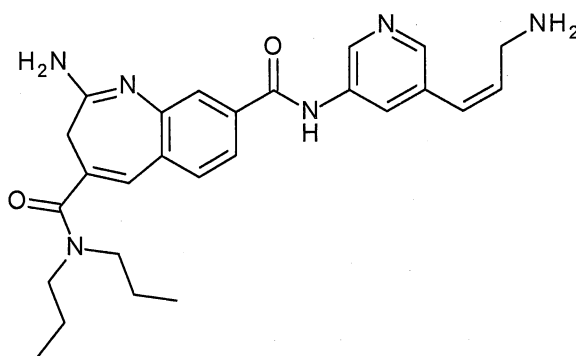
2-Amino-N8-(m-tolyl)-N4-propyl-N4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ **26** bằng cách sử dụng hợp chất 3,3,3-triflo-N-propyl-propan-1-amin thay hợp chất 3-(propylamino)propan-1-ol. Hợp chất ở Ví dụ **51** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (3 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 7,85-7,82 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,75 (brs, 2H), 3,52-3,48 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H), 0,93 (brs, 3H), MS: theo lý thuyết 473 (M+H)⁺, theo thực tế 473 (M+H)⁺.

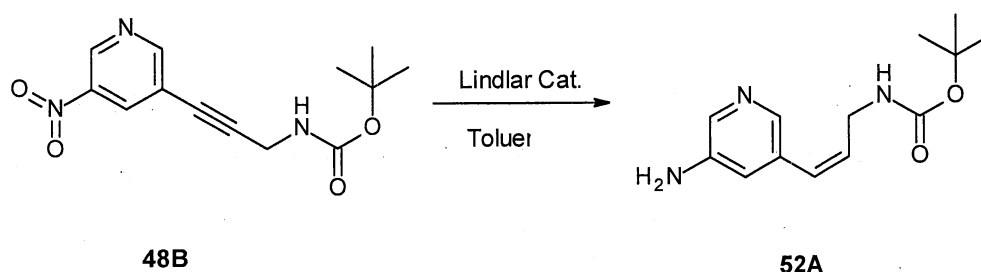
Ví dụ 52

2-Amino-N8-[5-[(Z)-3-aminoprop-1-enyl]-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



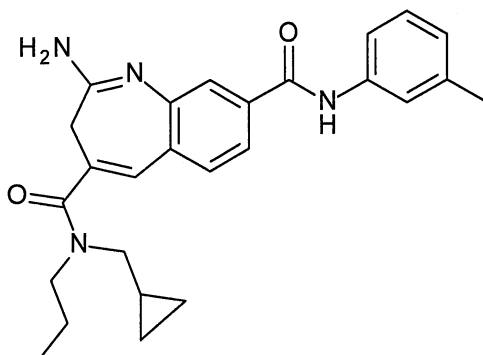
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất *tert*-butyl *N*-[(*Z*)-3-(5-amino-3-pyridyl)allyl]carbamate (hợp chất **52A**) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 52 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (35 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,75 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,98-5,92 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,93 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,46-3,42 (m, 4H), 1,72-1,66 (m, 4H), 0,97 - 0,90 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 461 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất *tert*-butyl *N*-[(*Z*)-3-(5-amino-3-pyridyl)allyl]carbamate (hợp chất **52A):**



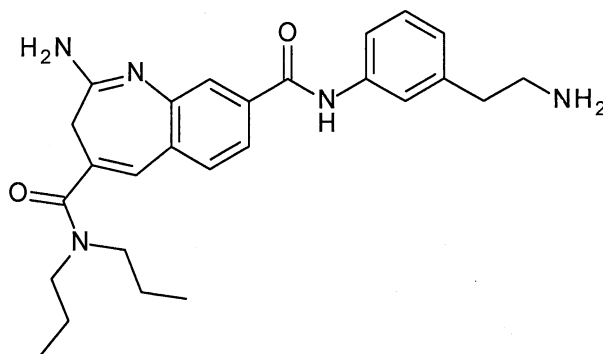
Bổ sung *tert*-butyl (3-(5-nitropyridin-3-yl)prop-2-yn-1-yl)carbamate (hợp chất **48B**) (400 mg, 1,44 mmol), chất xúc tác Lindlar (200 mg, 968 μmol) và toluen (10 mL) vào bình dung tích 25 mL. Sau khi hỗn hợp này được khử khí và được nạp lại hydro trong 5 lần, nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình cầu hydro qua đêm. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[(*Z*)-3-(5-amino-3-pyridyl)allyl]carbamate thô (hợp chất **52A**) dưới dạng dầu màu nâu dính, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS: theo lý thuyết 250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 53

2-Amino-N4-(xyclopropylmetyl)-N8-(m-tolyl)-N4-propyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 26 bằng cách sử dụng hợp chất *N*-(xyclopropyl metyl)propan-1-amin thay hợp chất 3-(propylamino)propan-1-ol. Hợp chất ở Ví dụ 53 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (18,3 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,55 - 7,53 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,00-7,69 (m, 2H), 4,87 (m, 2H), 3,55 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,39 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,09 (brs, 1H), 0,94 (br s, 3H), 0,62-0,57 (m, 2H), 0,28 (br s, 2H). MS: theo lý thuyết 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 54

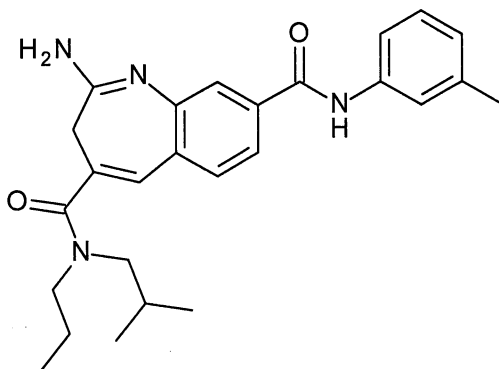
2-Amino-N8-[3-(2-aminoetyl)phenyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl 3-aminophenetylcarnamat thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 54 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (20 mg). ^1H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 7,69-7,95 (m, 3H), 7,50-7,67 (m, 2H), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94-7,07 (m, 1H), 3,47 (br. s., 4H), 3,10-3,29 (m, 4H), 2,79-3,07 (m, 2H), 1,47-1,82 (m, 4H), 0,66-1,17 ppm (m, 6H). MS: theo lý thuyết 448 (M+H)⁺, theo thực tế 448 (M+H)⁺.

Ví dụ 55

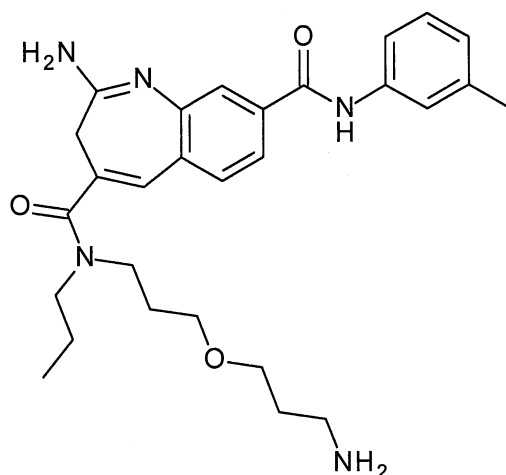
2-Amino-*N*4-isobutyl-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 26 bằng cách sử dụng hợp chất 2-metyl-*N*-propyl-propan-1-amin thay hợp chất 3-(propylamino)-propan-1-ol. Hợp chất ở Ví dụ 55 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (14,8 mg). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm = 7,86-7,83 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,48 (br, 4H), 3,31 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,69 (br, 3H), 0,99 - 0,91 (m, 9H). MS: theo lý thuyết 433 (M+H)⁺, theo thực tế 433 (M+H)⁺.

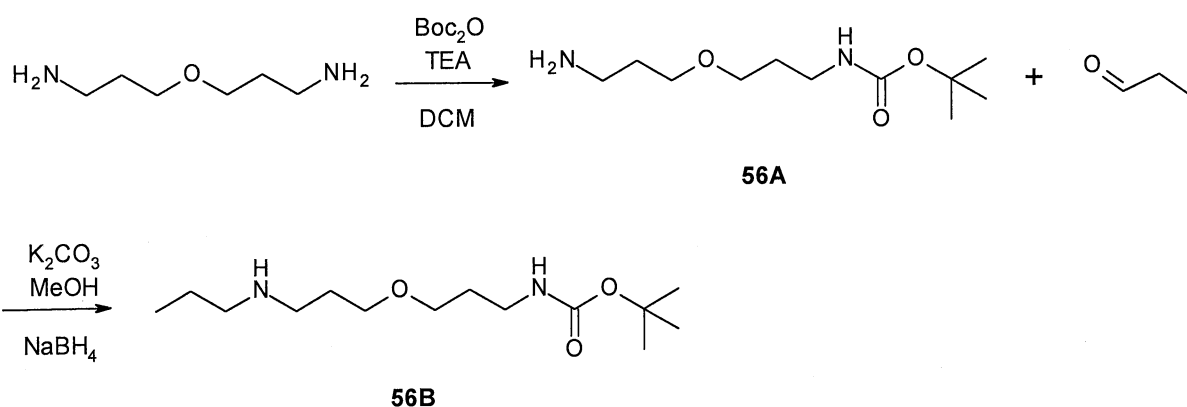
Ví dụ 56

2-Amino-*N*4-[3-(3-aminopropoxy)propyl]-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 26 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl *N*-[3-[3-(propylamino)propoxy]propyl]carbamate (hợp chất 56B) thay hợp chất 3-(propylamino)-propan-1-ol. Hợp chất ở Ví dụ 56 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (12,4 mg). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,80-7,75 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,25 (t, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 3,60-3,56 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,30-3,08 (br, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,95-1,92 (br, 3H), 1,73-1,67 (m, 3H), 0,97 - 0,90 (br, 3H). MS: theo lý thuyết 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất 56B:



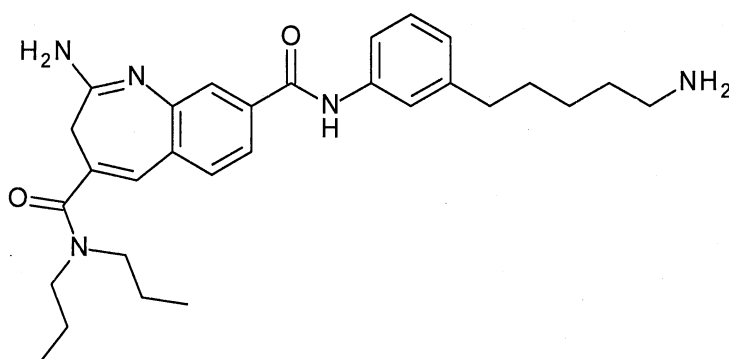
Bổ sung 3,3'-oxybis(propan-1-amin) (1 g, 7,56 mmol) và DCM (1 mL) vào bình. Dung dịch màu vàng được tạo thành, sau đó bổ sung từng giọt dung dịch của Boc-anhydrit (825 mg, 878 μl , 3,78 mmol) trong DCM (4 mL) thông qua phễu nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng trong hơn 50 phút. Khi kết thúc, hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô để tạo ra huyền phù đặc màu vàng, sau đó, nó được hòa tan lại trong nước (30 mL) và lọc qua xelit. Phần cặn được rửa bằng 20 mL nước nữa. Phần

dịch lọc được chiết bằng DCM (25 mL x 6). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (30 mL x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra khoảng 550 mg tert-butyl (3-(3-aminopropoxy)propyl)carbamate (Hợp chất 56A) dưới dạng dầu màu vàng. MS: theo lý thuyết 233 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 233 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Bổ sung từng giọt propionaldehyt (137 mg, 172 μl , 2,37 mmol) vào dung dịch của tert-butyl (3-(3-aminopropoxy)propyl)carbamate (550 mg, 2,37 mmol) trong metanol (9 mL). Dung dịch màu vàng nhạt được tạo thành, sau đó bổ sung K_2CO_3 (327 mg, 2,37 mmol). Sau khi huyền phù được khuấy qua đêm, nguyên liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc được làm lạnh bằng bể đá, sau đó bổ sung từng phần NaBH_4 (134 mg, 3,55 mmol). Sau khi hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ, nó được xử lý bằng 30 mL nước. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (25 mL x 6). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng hệ thống Combiflash (rửa giải bằng EA/PE=50% ~ 100%) để tạo ra khoảng 440 mg tert-butyl-N-[3-[3-(propylamino)propoxy]-propyl]carbamate (Hợp chất 56B) dưới dạng dầu màu vàng. MS: theo lý thuyết 275 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 275 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

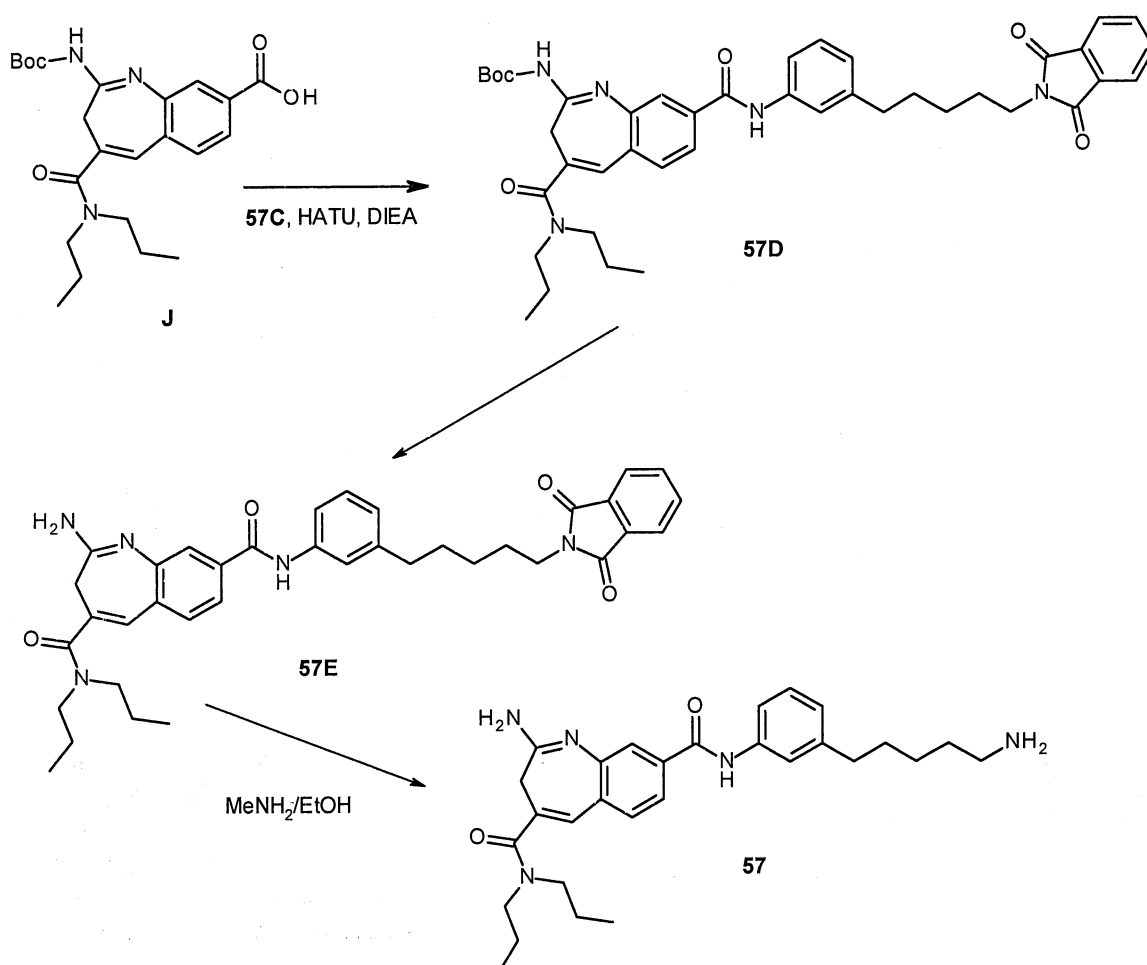
Ví dụ 57

2-Amino-N8-[3-(5-aminopentyl)phenyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

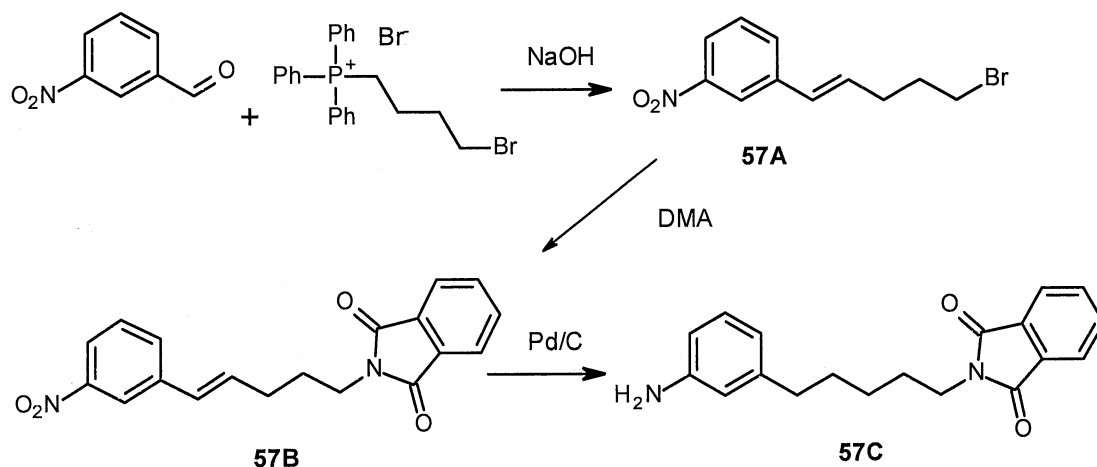


Phương pháp tổng hợp chi tiết được đưa ra trong Sơ đồ 6.

Sơ đồ 6



Điều chế hợp chất 57C:



Điều chế hợp chất 57A:

Bổ sung NaOH (331 mg, 8,25 mmol) vào hỗn hợp của 3-nitrobenzaldehyt (1,0 g, 6,60 mmol) và $(4\text{-bromobutyl})\text{triphenyl-phosphonium bromua}$ (3,5 g, 7,26 mmol) trong dung môi hỗn hợp của THF (20 mL) và nước (3 giọt). Sau khi hỗn hợp này được làm

nóng đến nhiệt độ 70°C trong 18 giờ, nó được lọc và phần dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (PE: EA=20:1) để tạo ra hợp chất 1-(5-bromopent-1-en-1-yl)-3-nitrobenzen (hợp chất 57A, 400 mg, 22,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: theo lý thuyết 270 (M+H)⁺, theo thực tế 270 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 57B:

Dung dịch của 1-(5-bromopent-1-en-1-yl)-3-nitrobenzen (hợp chất 57A, 300 mg, 1,11 mmol) và kali 1,3-dioxoisindolin-2-it (210 mg, 1,11 mmol) trong dimetylanilin (15 mL) được khuấy trong môi trường N₂ ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (30 mL), sau đó chiết bằng EtOAc (25 mL x 3). Pha hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (30 mL x 3), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô để tạo ra hợp chất 2-(5-(3-nitrophenyl)pent-4-en-1-yl)-isoindolin-1,3-dion (hợp chất 57B, 300 mg) dưới dạng dầu màu vàng. MS: theo lý thuyết 337 (M+H)⁺, theo thực tế 337 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 57C:

Bổ sung Pd/C (60 mg) vào dung dịch của 2-(5-(3-nitrophenyl)pent-4-en-1-yl)-isoindolin-1,3-dion (hợp chất 57B, 300 mg, 0,89 mmol) trong MeOH (10 mL). Sau khi hỗn hợp này được khử khí bằng hydro 3 lần bằng bình cầu hydro, nó được khuấy trong môi trường hydro (1103 hPa) ở 16°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc trên xelit, và chất rắn được rửa bằng MeOH (5 mL x 2). Phần dịch lọc được thu gom được cô để tạo ra hợp chất 2-(5-(3-aminophenyl)pentyl) isoindolin-1,3-dion (hợp chất 57C, 0,2 g, 72,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 309 (M+H)⁺, theo thực tế 309 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 57D:

Bổ sung DIPEA (148 mg, 1,15 mmol), HATU (209,7 mg, 0,55 mmol) và 2-(5-(3-aminophenyl)pentyl)isoindolin-1,3-dion (hợp chất 57C, 158 mg, 0,51 mmol) vào dung dịch của axit 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(dipropylcarbamoyl)-3H-benzo[b]azepin-8-carboxylic (hợp chất J, 200 mg, 0,46 mmol) trong DMF (5 mL) ở 0°C. Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ, nó được pha loãng bằng nước muối (20 mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (25 mL x 2). Pha hữu cơ được thu gom được rửa bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (20 mL), nước muối (30 mL x 3), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô để tạo ra hợp chất tert-butyl (8-((3-(5-(1,3-

dioxoisindolin-2-yl)pentyl)phenyl)carbamoyl)-4-(dipropylcarbamoyl)-3*H*-benzo[b]azepin-2-yl)carbamate (hợp chất 57D, 200 mg, 59,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 720 (M+H)⁺, theo thực tế 720 (M+H)⁺.

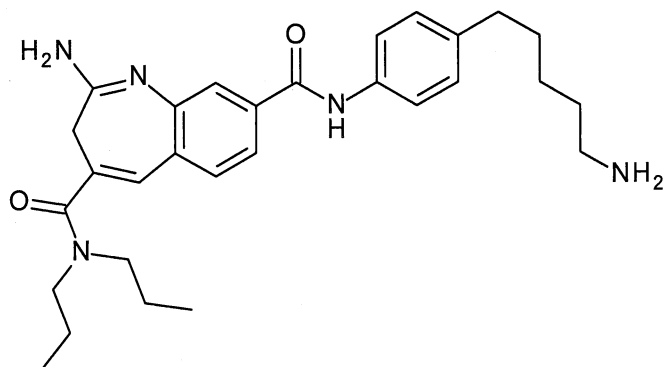
Điều chế hợp chất 57E:

TFA (561 mg) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của tert-butyl (8-((3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)pentyl)phenyl)carbamoyl)-4-(dipropylcarbamoyl)-3*H*-benzo[b]azepin-2-yl)carbamate (hợp chất 57D, 200 mg, 0,28 mmol) trong DCM (5 mL) ở 0°C. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở 20°C, nó được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được bổ sung vào dung dịch nước NaHCO₃ (20 mL), chiết bằng DCM (5 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô để tạo ra hợp chất 2-amino-*N*8-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)pentyl)phenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-benzo[b]azepin-4,8-dicarboxamit (hợp chất 57E, 150 mg, 87,2%) dưới dạng dầu màu nâu. MS: theo lý thuyết 620 (M+H)⁺, theo thực tế 620 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất theo Ví dụ 57:

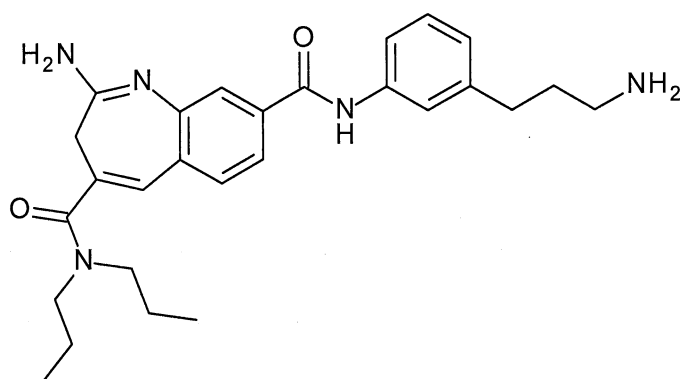
Hỗn hợp của 2-amino-*N*8-(3-(5-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)pentyl)phenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-benzo[b]azepin-4,8-dicarboxamit (hợp chất 57E, 50 mg, 0,08 mmol) trong etanolic metylamin (1,0 mL) được khuấy trong 2 giờ ở 20°C. Dung môi này được loại bỏ trong chân không ở 16°C. Phần cặn này được axit hóa bằng TFA (0,2 mL trong 1 mL EtOH), và sau đó, cô thành dầu. Dầu này được tinh chế bằng HPLC điều chế (hệ TFA) để tạo ra hợp chất 2-amino-*N*8-[3-(5-aminopentyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit ví dụ 57 (8,5 mg, 21,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm = 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,49 (br. s., 4H), 3,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,72 (qd, *J* = 7,1, 14,8 Hz, 8H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), 0,98 (br. s., 6H). MS: theo lý thuyết 490 (M+H)⁺, theo thực tế 490 (M+H)⁺.

Ví dụ 58

2-Amino-N8-[4-(5-aminopentyl)phenyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 57 bằng cách sử dụng hợp chất 4-nitrobenzaldehyt thay hợp chất 3-nitrobenzaldehyt. Hợp chất ở Ví dụ 58 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (13,5 mg). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,94 (d, $J = 1,63$ Hz, 2H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 8,41$ Hz, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 4H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,35-3,33 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 8H), 1,50-1,39 (m, 2H), 1,07-0,81 (m, 6 H) MS: theo lý thuyết 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 490 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 59

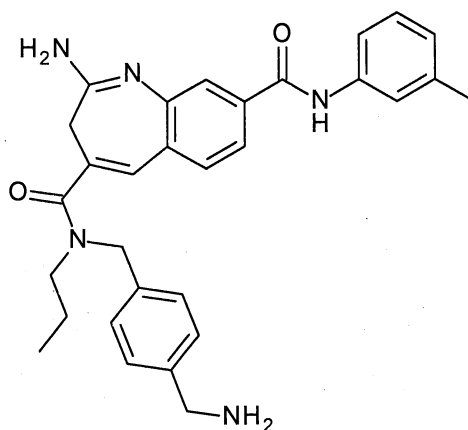
2-Amino-N8-[3-(3-aminopropyl)phenyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl (3-(3-aminophenyl)propyl)carbamate thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 59 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (49 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,82-7,97 (m, 2H), 7,60-7,76 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98-7,14 (m, 2H), 3,48 (br. s., 4H), 2,90-3,06 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,64-2,81 (m, 2H), 1,92-2,12 (m, 2H), 1,72 (sxt, J = 7,5 Hz, 4H), 0,96 ppm (d, J = 18,6 Hz, 6H). MS: theo lý thuyết $462(\text{M}+\text{H})^+$, theo thực tế $462(\text{M}+\text{H})^+$.

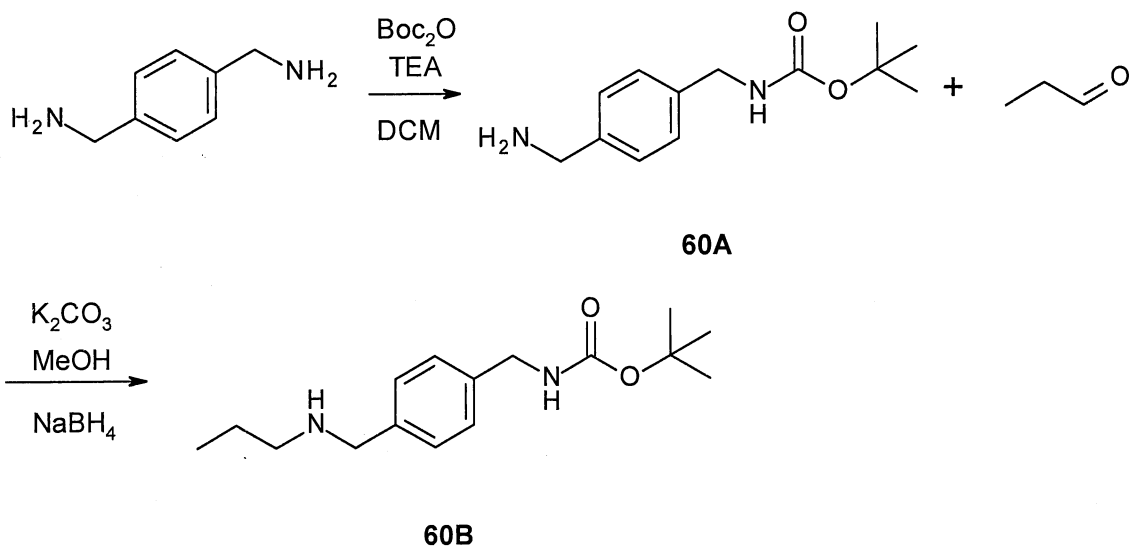
Ví dụ 60

2-Amino-*N*4-[[4-(aminometyl)phenyl]metyl]-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 26 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl *N*-[[4-(propylaminometyl)phenyl]metyl] carbamat (hợp chất 60B) thay hợp chất 3-(propylamino)-propan-1-ol. Hợp chất ở Ví dụ 60 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (9,9 mg). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,82-7,78 (m, 2H), 7,53-7,40 (m, 7H), 7,25 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,71-1,66 (m, 2H), 0,90 (br, 3H). MS: theo lý thuyết $496(\text{M}+\text{H})^+$, theo thực tế $496(\text{M}+\text{H})^+$.

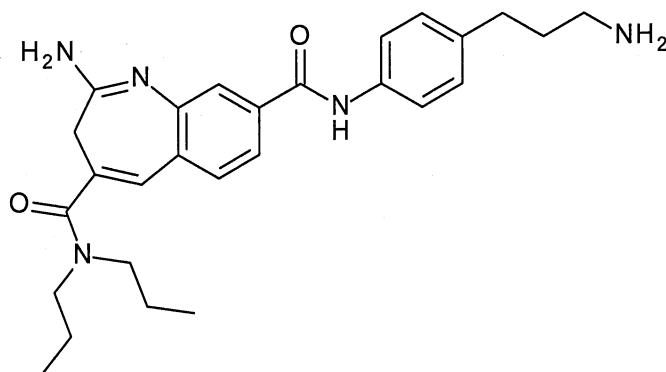
Điều chế hợp chất 60B:



Bổ sung 1,4-phenyldimetanamin (1 g, 7,34 mmol), TEA (1,11 g, 1,54 mL, 11 mmol) và DCM (10 mL) vào bình dung tích 50mL. Sau đó bổ sung từng giọt dung dịch của Boc-anhydrit (801 mg, 852 μ L, 3,67 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng 20 mL DCM và 30 mL nước. Huyền phù được tách ra và lớp nước được chiết bằng 20 mL DCM. Các lớp hữu cơ được thu gom và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra 0,5 g hợp chất tert-butyl 4-(aminometyl)benzylcarbamate (hợp chất 60A) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: theo lý thuyết 237 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 237 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

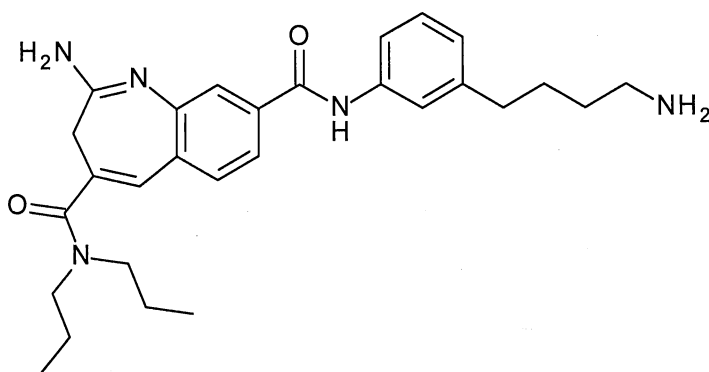
Bổ sung tert-butyl-4-(aminometyl)benzylcarbamate (0,5 g, 2,12 mmol), propionaldehyt (184 mg, 230 μ L, 3,17 mmol) và metanol (15 mL) tiếp theo là K_2CO_3 (292 mg, 2,12 mmol) vào bình ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, chất kết tủa được lọc qua xelit. Phần dịch lọc được làm lạnh bằng bể đá và bổ sung từng phần NaBH_4 (120 mg, 3,17 mmol). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp này được cô để tạo ra chất rắn dính, chất này được tinh chế thông qua combiflash (rửa giải bằng EA/PE = 0~100%) để tạo ra khoảng 123 mg hợp chất tert-butyl N-[[4-(propylaminometyl)phenyl]-metyl]-carbamate (Hợp chất 60B) dưới dạng dầu dính. MS: theo lý thuyết 279 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 279 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 61

2-Amino-N8-[4-(3-aminopropyl)phenyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl (3-(4-aminophenyl)propyl)carbamate thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 61 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (22 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,87-8,01 (m, 2H), 7,57-7,73 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,05-7,13 (m, 1H), 3,48 (br. s., 4H), 3,20 (m, 2H), 2,91-3,02 (m, 2H), 2,65-2,82 (m, 2H), 2,00 (dt, J = 15,5, 7,7 Hz, 2H), 1,72 (dq, J = 15,1, 7,5 Hz, 4H), 0,97 ppm (br. s., 6H). MS: theo lý thuyết 462($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 462($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

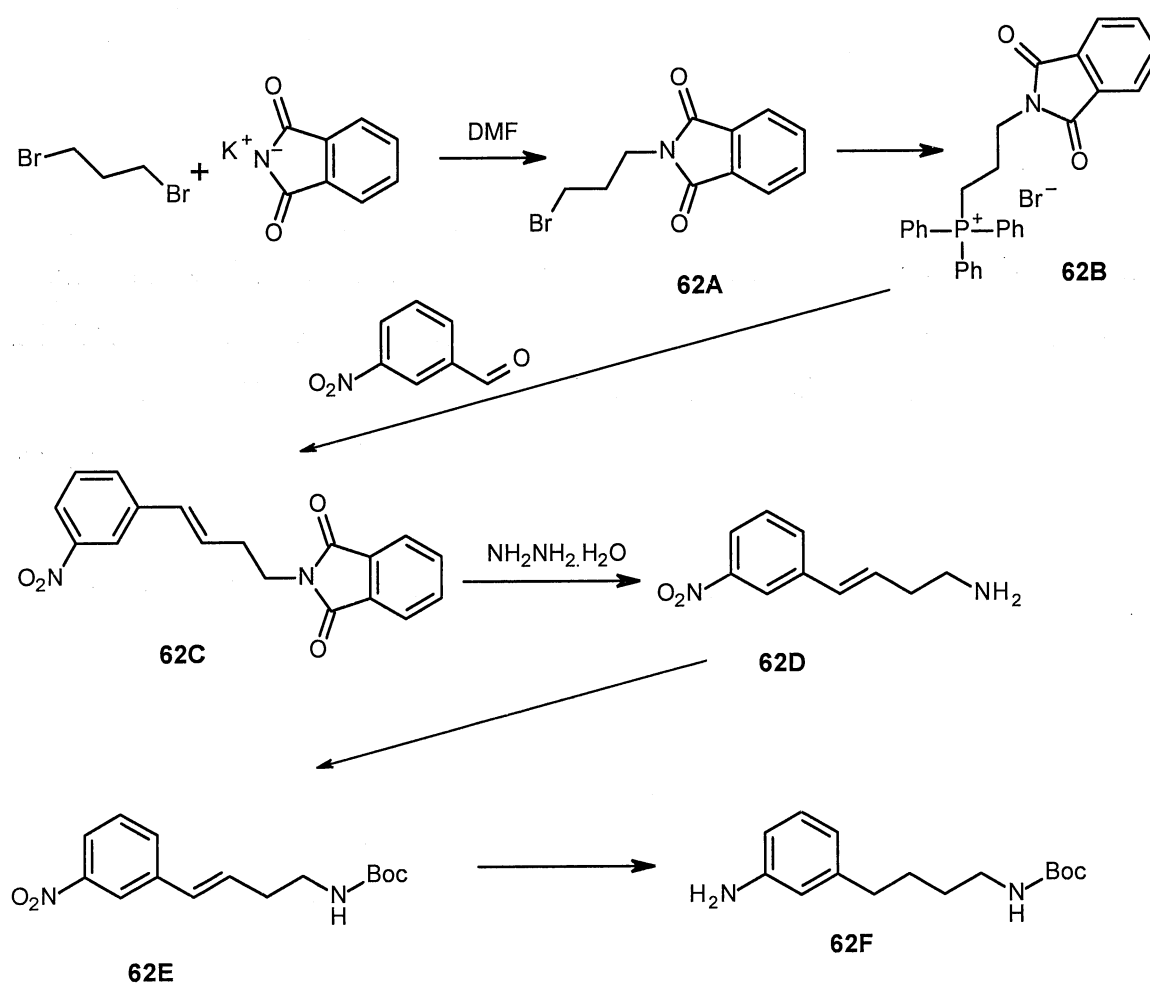
Ví dụ 62

2-Amino-N8-[4-(3-aminopropyl)phenyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl (3-(4-aminophenyl)butyl)carbamate (hợp chất 62F) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 62 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng

(21 mg). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,98-7,93 (m, 2H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 3,55-3,41 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,00-2,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,77-2,69 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,82-1,63 (m, 8H), 1,07-0,84 (m, 6 H). MS: theo lý thuyết 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất 62F:



Điều chế hợp chất 62A:

Dung dịch của 1,3-dibromopropan (16,4 g, 81,0 mmol) và kali phthalimit (5,0 g, 27,0 mmol) trong DMF (100 mL) được khuấy trong môi trường N_2 ở nhiệt độ 18°C trong 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này, và phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (30 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (20 mL), nước muối (20 mL x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô. Nghiền mịn phần cặn với PE (30 mL), lọc để tạo ra hợp chất 2-(3-bromopropyl)isoindolin-1,3-dion (hợp chất 62A, 4,3 g, 59,7%) dưới dạng chất rắn

màu trắng. MS: theo lý thuyết 268 (M+H)⁺, theo thực tế 268 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 62B:

Dung dịch của 2-(3-bromopropyl)isoindolin-1,3-dion (hợp chất 62A, 1,0 g, 4,0 mmol), triphenylphosphin (1,0 g, 4,0 mmol) trong toluen (50 mL) được khuấy trong môi trường N₂ ở 110°C trong 18 giờ. Sản phẩm này được kết tủa và được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất [3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-triphenylphosphoni bromua (hợp chất 62B, 280 mg, 13,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Điều chế hợp chất 62C:

Bổ sung kali tert-butoxit (65 mg, 0,58 mmol) vào dung dịch được khuấy của 3-nitrobenzaldehyt (80 mg, 0,53 mmol), [3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-triphenylphosphoni bromua (hợp chất 62B, 280 mg, 0,53 mmol) trong THF (5 mL) ở 0°C. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng này trong môi trường N₂ ở 70°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được cô để tạo ra phần cặn, cặn này được tinh chế bằng sắc ký silicagel (PE:EA = 20:1~10:1) để tạo ra hợp chất (E)-2-(4-(3-nitrophenyl)but-3-en-1-yl)isoindolin-1,3-dion (hợp chất 62C, 80 mg, 46,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: theo lý thuyết 323 (M+H)⁺, theo thực tế 323 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 62D:

Bổ sung từng giọt NH₂NH₂ x H₂O (25 mg, 0,50 mmol) vào dung dịch được khuấy của (E)-2-(4-(3-nitrophenyl)but-3-en-1-yl)isoindolin-1,3-dion (hợp chất 62C, 80 mg, 0,25 mmol) trong EtOH (4 mL) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 48 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này và phần cặn được pha loãng bằng DCM (30 mL) và khuấy trong 30 phút. Lọc nguyên liệu không tan và phần dịch lọc được cô để tạo ra phần cặn, cặn này được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH=20:1 hai lần) để tạo ra hợp chất (E)-4-(3-nitrophenyl)but-3-en-1-amin (hợp chất 62D, 23 mg, 47,9%) dưới dạng dầu không màu. MS: theo lý thuyết 193 (M+H)⁺, theo thực tế 193 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 62E:

Dung dịch của (E)-4-(3-nitrophenyl)but-3-en-1-amin (hợp chất 62D, 23 mg, 0,12 mmol), Et₃N (24 mg, 0,24 mmol) và Boc₂O (39 mg, 0,18 mmol) trong DCM (1 mL) được khuấy trong môi trường N₂ ở nhiệt độ 18°C trong 16 giờ. TLC (PE: EA=1:1) thể

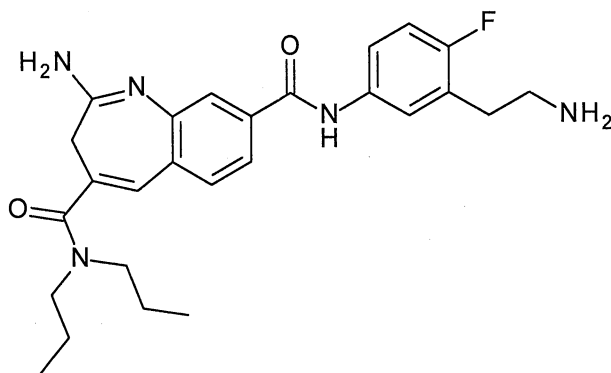
hiện (E)-4-(3-nitrophenyl)but-3-en-1-amin đã được tiêu thụ hoàn toàn. Cô hỗn hợp phản ứng này để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (PE:EA=2:1) để tạo ra hợp chất (E)-tert-butyl (4-(3-nitrophenyl)but-3-en-1-yl)carbamate (hợp chất 62E, 28 mg, 80,0%) dưới dạng dầu không màu. MS: theo lý thuyết 315 (M+Na)⁺, theo thực tế 315 (M+Na)⁺.

Điều chế hợp chất 62F:

Bổ sung Pd/C (3 mg) vào dung dịch của (E)-tert-butyl (4-(3-nitrophenyl)but-3-en-1-yl)carbamate (hợp chất 62E, 28 mg, 0,09 mmol) trong MeOH (1,5 mL). Hỗn hợp này được khử khí bằng H₂ 3 lần bằng bình cầu hydro. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong H₂ (1103 hPa) ở nhiệt độ 18°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất tert-butyl (4-(3-aminophenyl)butyl)carbamate thô (hợp chất 62F, 30 mg) dưới dạng dầu không màu. MS: theo lý thuyết 265 (M+H)⁺, theo thực tế 265 (M+H)⁺.

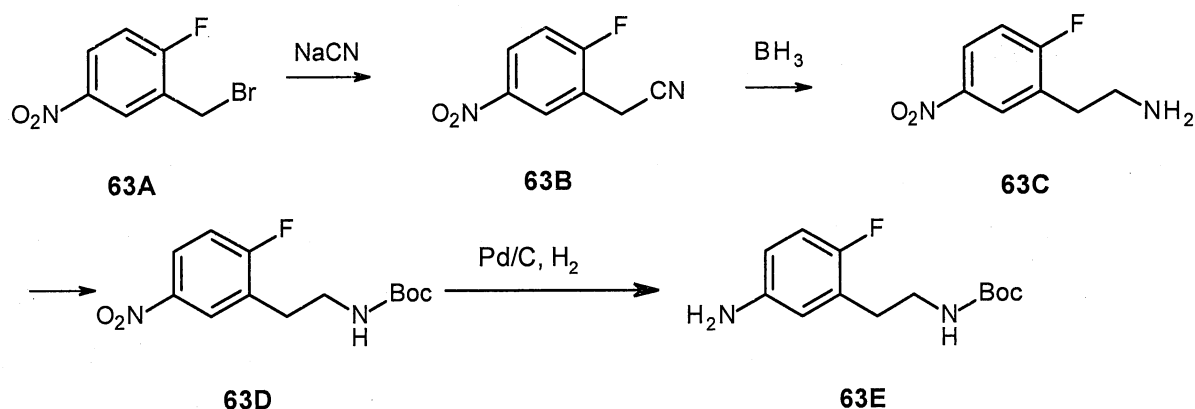
Ví dụ 63

2-Amino-N8-[3-(2-aminoethyl)-4-fluorophenyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl 5-amino-2-flophenetylcarbamate (hợp chất 63E) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 63 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (21 mg). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm = 7,93-8,00 (m, 2H), 7,82 (br. s., 1H), 7,72 (d, J = 8,66 Hz, 1H), 7,57 (br. s., 1H), 7,20 (t, J = 9,35 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,49 (d, J = 6,65 Hz, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 4H), 0,97 (d, J = 5,52 Hz, 6H). MS: theo lý thuyết 466 (M+H)⁺, theo thực tế 466 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 63E:



Điều chế hợp chất 63B:

Bổ sung từng giọt 2-(bromometyl)-1-flu-4-nitrobenzen (hợp chất 63A, 2,0 g, 8,6 mmol) trong EtOH (30 mL) vào dung dịch của NaCN (0,63 g, 12,9 mmol) trong H_2O (6,0 mL) ở nhiệt độ 20°C . Sau khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ, nó được dập tắt bằng 2 N NaOH (10 mL). Hỗn hợp này được pha loãng bằng H_2O (100 mL) và được chiết bằng EA (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (30 mL x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và được cô để tạo ra hợp chất 2-(2-flu-5-nitrophenyl)axetonitril (hợp chất 63B, 1,6 g) dưới dạng dầu màu vàng mà không cần tinh chế thêm. MS: theo lý thuyết $180 (\text{M}+\text{H})^+$, theo thực tế $180 (\text{M}+\text{H})^+$.

Điều chế hợp chất 63C:

Bổ sung BH_3/THF (1 M, 16 mL, 15,5 mmol) vào dung dịch của 2-(2-flu-5-nitrophenyl)axetonitril (hợp chất 63B, 0,7 g, 3,9 mmol) trong THF (20 mL) ở 25°C . Sau khi hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 70°C , nó được dập tắt bằng MeOH (10 mL). Hỗn hợp này được pha loãng bằng H_2O (200 mL) và được chiết bằng EA (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (30 mL x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô để tạo ra hợp chất 2-(2-flu-5-nitrophenyl)etanamin (hợp chất 63C, 700 mg) dưới dạng dầu màu vàng mà không cần tinh chế thêm. MS: theo lý thuyết $184 (\text{M}+\text{H})^+$, theo thực tế $184 (\text{M}+\text{H})^+$.

Điều chế hợp chất 63D:

Bổ sung Boc_2O (932 mg, 4,3 mmol) vào dung dịch của 2-(2-flu-5-nitrophenyl)etanamin (hợp chất 63C, 700 mg, 3,9 mmol) và DIPEA (1,5 g, 11,7 mmol) trong DCM (30 mL) ở 0°C . Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 25°C . Dung dịch

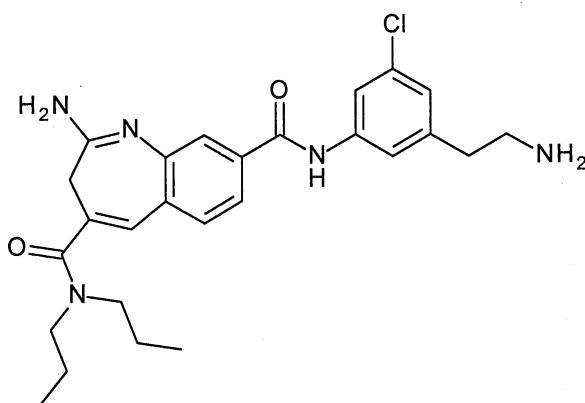
phản ứng này được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL), pha loãng bằng H_2O (100 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (20 mL x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (PE: EA = 4:1) để tạo ra hợp chất tert-butyl 2-flo-5-nitrophenethylcarbamate (hợp chất 63D, 600 mg, 54,5%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: theo lý thuyết 284 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 284 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Điều chế hợp chất 63E:

Bổ sung Pd/C (100 mg) vào dung dịch của tert-butyl 2-flo-5-nitrophenethylcarbamate (hợp chất 63D, 600 mg, 2,11 mmol) trong MeOH (15 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 18 giờ ở 25°C trong môi trường hydro. Dung dịch này được lọc và phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất tert-butyl 5-amino-2-flophenethylcarbamate (hợp chất 63E, 500 mg) dưới dạng dầu màu xanh lá cây mà không cần tinh chế thêm. MS: theo lý thuyết 254 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 254 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 64

2-Amino-N8-[3-(2-aminoethyl)-5-clo-phenyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



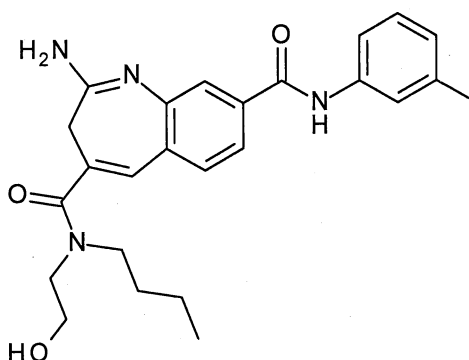
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl 3-amino-5-clophenethylcarbamate (hợp chất 64A) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 64 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (20 mg). ^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm = 7,96-7,93 (m, 2H), 7,73-7,68 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,46 (br. s., 4H), 3,37 (s, 2H), 3,22-3,20 (m, 2H), 3,00-2,96 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 4H), 0,97 (br. s., 6H). MS: theo lý thuyết 482 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 482 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 482 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Điều chế hợp chất 64A:

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 63E bằng cách sử dụng hợp chất 1-(bromometyl)-3-clo-5-nitrobenzen thay hợp chất 2-(bromometyl)-1-flu-4-nitrobenzen.

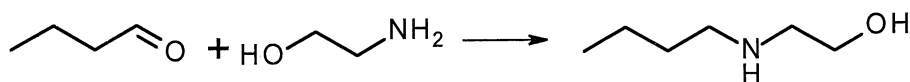
Ví dụ 65

2-Amino-N4-butyl-N4-(2-hydroxyetyl)-N8-(m-tolyl)-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 26 bằng cách sử dụng hợp chất 2-(butylamino)-etanol (hợp chất 65A) thay hợp chất 3-(propylamino)-propan-1-ol. Hợp chất ở Ví dụ 65 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (48 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,94 - 7,92 (m, 2H), 7,69-7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,02 - 7,00 (d, J = 7,2, 1H), 3,70 - 3,53 (br, 6H), 3,34 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,40 (br, 2H), 0,98 (br, 3H). MS: theo lý thuyết 435,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 435,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất 65A:



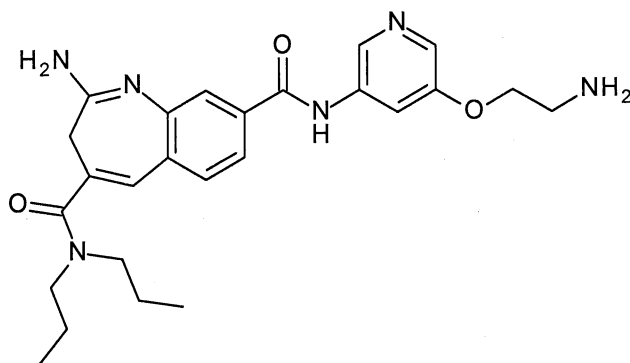
65A

Bổ sung MgSO_4 (6,65 g, 55,5 mmol) vào dung dịch của butyraldehyt (1,0 g, 13,8 mmol) và 2-aminoetanol (847 mg, 13,8 mmol) trong MeOH (20,0 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc. Bổ sung NaBH_4 (0,58 g, 15,3 mmol) trong bể đá vào phần dịch lọc. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. TLC (DCM/MeOH = 10/1) thể hiện điểm mới được hình thành. Dung

dịch phản ứng này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong nước (50 mL) và được chiết bằng DCM (100 mL $\times$ 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất 2-(butylamino)ethanol thô (hợp chất 65A, 1,3 g, 80,2%) dưới dạng dầu không màu, chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ 66

2-Amino-N8-[5-(2-aminoethoxy)-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



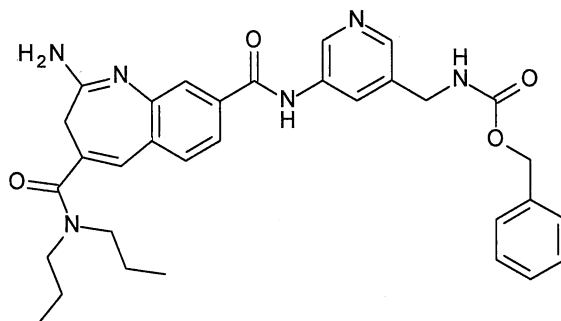
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl N-[2-[(5-amino-3-pyridyl)oxy]ethyl]carbamate (hợp chất 66C) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 66 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (9,9 mg). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm = 8,57 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 2H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,37 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,45-3,43 (m, 6H), 3,38 (s, 2H), 1,75-1,66 (m, 4H), 0,97-0,93 (br, 6H). MS: theo lý thuyết 465 (M+H)⁺, theo thực tế 465 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 66C:

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất 45C bằng cách sử dụng hợp chất 2-aminoethanol thay hợp chất 2-(2-aminoethoxy)ethanol và 5-nitropyridin-3-ol thay hợp chất 3-nitrophenol. MS: theo lý thuyết 254 (M+H)⁺, theo thực tế 254 (M+H)⁺.

Ví dụ 67

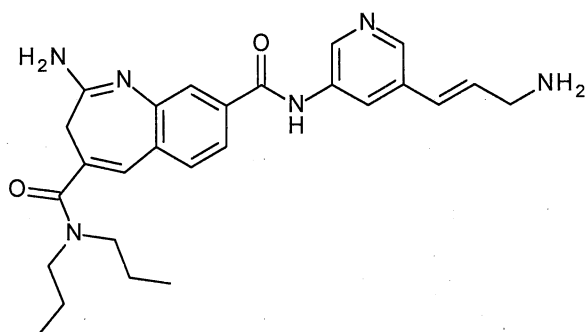
Benzyl N-[[5-[[2-amino-4-(dipropylcarbamoyl)-3H-1-benzazepin-8-carbonyl]amino]-3-pyridyl]metyl]carbamát



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất benzyl N-[(5-amino-3-pyridyl)metyl]carbamát thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 67 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (17 mg). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm = 9,12 (s, 1 H) 8,44 (d, J = 10,54 Hz, 2 H) 7,98 - 8,05 (m, 2 H) 7,75 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 7,22 - 7,42 (m, 5 H) 7,14 (s, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 3,50 (br. s., 4 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H) 1,67 - 1,79 (m, 4 H) 0,98 (d, J = 19,07 Hz, 6 H). MS: theo lý thuyết 569,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 569,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 68

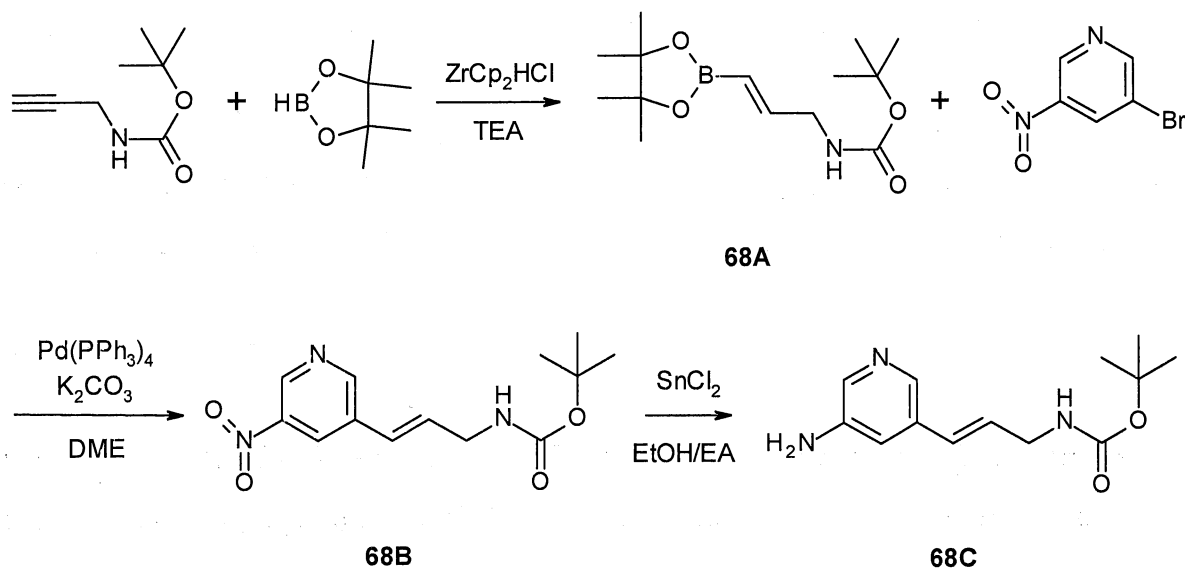
2-Amino-N8-[5-[(E)-3-aminoprop-1-enyl]-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl N-[(E)-3-(5-amino-3-pyridyl)alyl]carbamát (hợp chất 68C) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 68 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (23 mg). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,89

(d, J = 16 Hz, 1H), 6,49-6,45 (m, 1H), 3,78 (d, J = 4 Hz, 2H), 3,46-3,43 (m, 4H), 3,31 (s, 2H), 1,72-1,67 (m, 4H), 0,98-0,89 (br, 6H). MS: theo lý thuyết 461 (M+H)⁺, theo thực tế 461 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 68C:



Điều chế hợp chất 68A:

Bổ sung tert-butyl prop-2-yn-1-ylcarbamate (1 g, 6,44 mmol), bis(cyclopentadienyl)zirconium chloride hydrate (166 mg, 644 μ mol), TEA (65,2 mg, 89,8 μ l, 644 μ mol) và 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1,24 g, 1,4 ml, 9,67 mmol) vào ống được gắn kín. Ống này được gắn kín và được gia nhiệt đến 65°C (bể dầu) trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng 25 mL EA và được dừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa. Sau đó bổ sung 25 mL EA nữa và hỗn hợp này được rửa lần lượt bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô để tạo ra 2,1 g dầu dính màu vàng nhạt. Sau khi tinh chế thông qua combiflash (rửa giải bằng EA/PE=0 ~ 40%), thu được khoảng 1,1 g hợp chất (E)-tert-butyl (3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)carbamate (Hợp chất 68A) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: theo lý thuyết 284 (M+H)⁺, theo thực tế 284 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 68B:

Bỏ sung (E)-tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)alyl)carbamate (200 mg, 706 μ mol), 3-bromo-5-nitropyridine (143 mg, 706 μ mol), K_2CO_3 (293 mg, 2,12 mmol), dimethyl ether (4 mL), nước (0,5 mL) và $Pd(Ph_3P)_4$ (81,6

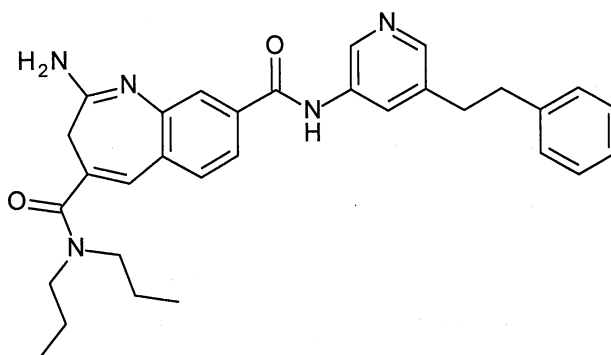
mg, 70,6 μmol) vào bình dung tích 25 mL. Sau đó, hỗn hợp này được khử khí năm lần và được gia nhiệt đến 85°C (bể dầu) trong 23 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EA và nước, lọc qua xelit. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp chứa nước được chiết bằng EA. Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra dầu màu nâu. Sau khi tinh chế thông qua combifalsh (rửa giải bằng EA/PE=0 ~ 35%), thu được khoảng 160 mg (E)-tert-butyl (3-(5-nitropyridin-3-yl)allyl)carbammat (Hợp chất 68B) dưới dạng chất rắn dạng dính màu vàng. MS: theo lý thuyết 280 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 280 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Điều chế hợp chất 68C:

Bổ sung (E)-tert-butyl (3-(5-nitropyridin-3-yl)allyl)carbammat (160 mg, 573 μmol), EtOAc (3 mL) và etanol (2 mL) vào bình. Dung dịch màu vàng nhạt được tạo thành và sau đó, được gia nhiệt đến nhiệt độ khoảng 60°C (bể dầu). Bổ sung thiếc clorua (652 mg, 165 μl , 3,44 mmol) thành các phần nhỏ. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh và pha loãng bằng 20 mL EA. Bổ sung dung dịch nước của KOH 25% trọng lượng ($\text{pH} > 7$). Chất kết tủa được lọc qua xelit và phần dịch lọc được chiết bằng EA (15 mL x 4). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra 90 mg hợp chất tert-butyl N-[(E)-3-(5-amino-3-pyridyl)allyl] carbamat (Hợp chất 68C) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 250 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 250 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 69

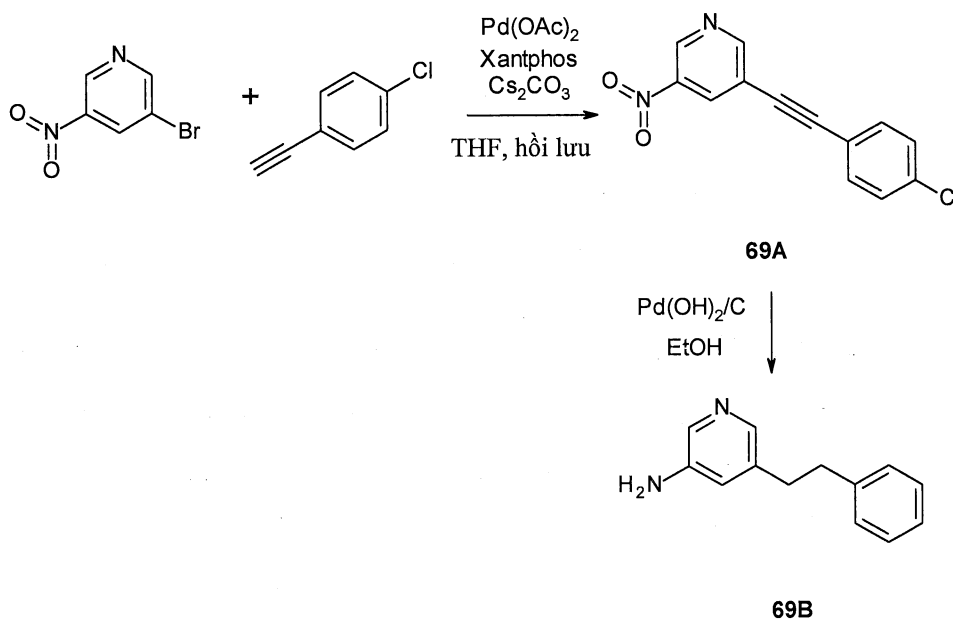
2-Amino-N8-[5-(2-phenyletyl)-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 5-(2-phenyletyl)pyridin-3-amin (hợp chất 69B) thay hợp chất

pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 69 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (45,7 mg). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,74 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,96 (d, $J = 4\text{Hz}$, 2H), 7,70 (dd, $J = 12\text{ Hz}$, 4 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 3,47 (br, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,01-2,99 (m, 4H), 1,75-1,66 (m, 4H), 0,97-0,93 (br, 6H). MS: theo lý thuyết 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất 69B:



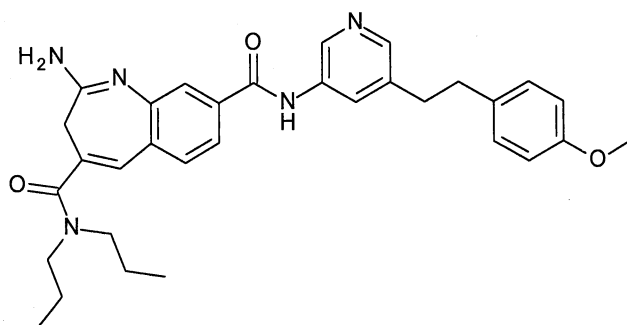
Bổ sung 3-bromo-5-nitropyridin (203 mg, 1 mmol), 1-clo-4-etynylbenzen (164 mg, 1,2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11,2 mg, 50 μmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten (57,9 mg, 100 μmol), Cs_2CO_3 (652 mg, 2 mmol) và THF (4 mL) vào bình. Huyền phù màu nâu nhạt được tạo thành. Sau đó, nó được thổi bọt bằng N_2 trong 5 phút và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu (bể dầu 70°C) trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để tạo ra dầu màu sẫm. Dầu này được tinh chế thông qua combiflash (rửa giải bằng EA/PE = 0~20%~30%). Thu được khoảng 200 mg hợp chất 3-[2-(4-clophenyl)etynyl]-5-nitro-pyridin (Hợp chất 69A) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bổ sung 3-((4-clophenyl)etynyl)-5-nitropyridin (200 mg, 773 μmol) và EtOH (15 mL) vào bình. Huyền phù màu vàng được tạo thành. Sau đó, bổ sung $\text{Pd}(\text{OH})_2$ trên cacbon (20% trọng lượng, 50% H_2O) (20 mg, 142 μmol). Sau khi hỗn hợp này được hút trong chân không và nạp đầy bằng H_2 trong 5 lần, nó được khuấy bằng bình cầu hydro ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit để loại bỏ

chất xúc tác và phân dịch lọc được cô để tạo ra khoảng 170 mg hợp chất 5-(2-phenyletyl)pyridin-3-amin (Hợp chất 69B) dưới dạng dầu màu vàng. MS: theo lý thuyết 199 (M+H)⁺, theo thực tế 199 (M+H)⁺.

Ví dụ 70

2-Amino-N8-[5-[2-(4-metoxypheyl)etyl]-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



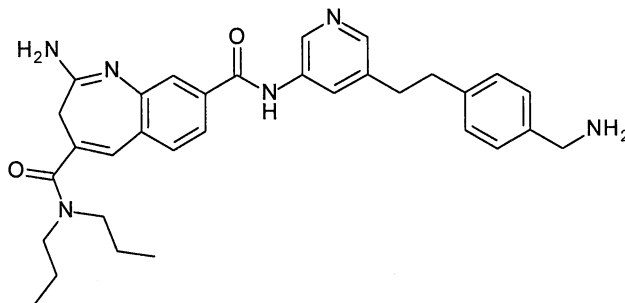
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 5-[2-(4-metoxypheyl)etyl]pyridin-3-amin (hợp chất 70B) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 70 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (50 mg). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm = 8,73 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,45 (br, 4H), 3,31 (s, 2H), 2,98-2,89 (m, 4H), 1,74-1,65 (m, 4H), 0,97-0,90 (br, 6H). MS: theo lý thuyết 540 (M+H)⁺, theo thực tế 540 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 70B:

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất 69B bằng cách sử dụng hợp chất 1-etylnyl-4-metoxy-benzen thay hợp chất 1-clo-4-etylnyl-benzen. MS: theo lý thuyết 229 (M+H)⁺, theo thực tế 229 (M+H)⁺.

Ví dụ 71

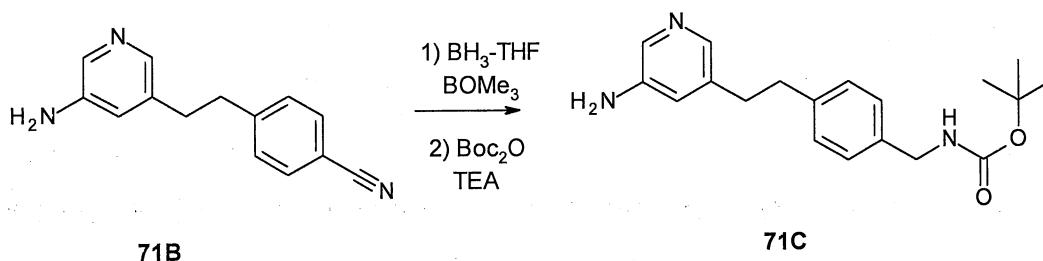
2-Amino-N8-[5-[2-[4-(aminometyl)phenyl]etyl]-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl N-[[4-[2-(5-amino-3-pyridyl)etyl]phenyl]metyl]carbamate (hợp chất 71C) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 71 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (20,9 mg). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,76 (br, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (br, 1H), 7,99-7,97 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,48 (br, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,04 (s, 4H), 1,75-1,66 (m, 4H), 1,00-0,94 (br, 6H). MS: theo lý thuyết 539 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 539 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất 71C:

Hợp chất 4-[2-(5-amino-3-pyridyl)etyl]benzonitril (hợp chất 71B) được điều chế tương tự với hợp chất 69B bằng cách sử dụng hợp chất 4-etylnylbenzonitril thay hợp chất 1-clo-4-etylnyl-benzen. MS: theo lý thuyết 224 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 224 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

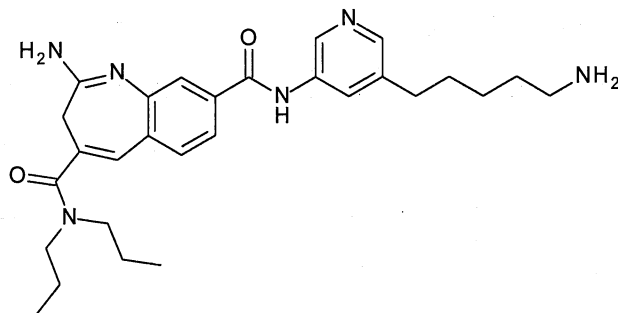


Bổ sung 4-(2-(5-aminopyridin-3-yl)etyl)benzonitril (hợp chất 71B, 223 mg, 1 mmol), trimetyl borat (935 mg, 1,01 ml, 9 mmol) và phức chất boran tetrahydrofuran (3 mL, 3 mmol) vào bình ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong khoảng 13,5 giờ, nó được dập tắt bằng 10 mL MeOH và khuấy trong 1 giờ. Sau đó, nó được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để tạo ra dầu màu

nâu. Bổ sung DCM (8 mL) và TEA (121 mg, 167 μ l, 1,2 mmol) vào dầu màu nâu này. Sau khi hỗn hợp này được làm lạnh bằng bể đá, bổ sung Boc-anhydrit (218 mg, 232 μ l, 1,0 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để tạo ra huyền phù đặc màu nâu. Sau khi tinh chế thông qua combiflash (rửa giải bằng EA/PE=0 ~ 50% ~ 100% và MeOH/EA=10%), thu được khoảng 110 mg tert-butyl N-[[4-[2-(5-amino-3-pyridyl)ethyl]phenyl]methyl]carbamate (hợp chất 71C) dưới dạng dầu dính màu vàng. MS: theo lý thuyết 328 (M+H)⁺, theo thực tế 328 (M+H)⁺.

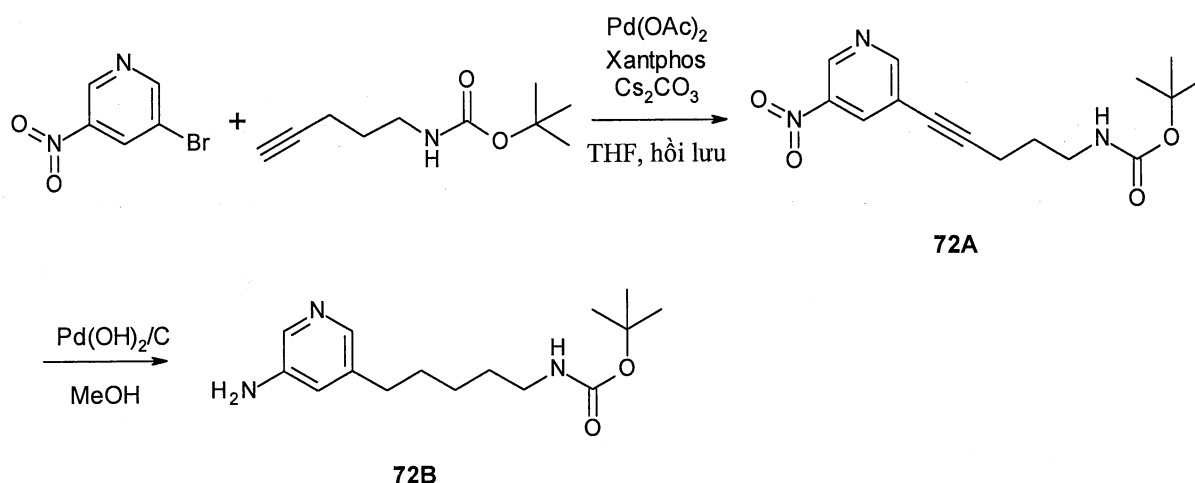
Ví dụ 72

2-Amino-N8-[5-(5-aminopentyl)-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl N-[5-(5-amino-3-pyridyl)pentyl]carbamate (hợp chất 72B) thay hợp chất pyridin-3-amin. Thu được hợp chất ở Ví dụ 72 dưới dạng chất rắn màu trắng (23,9 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8,70 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,46 (br, 4H), 3,31 (s, 2H), 2,94 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,80-1,65 (m, 8H), 1,52-1,48 (m, 2H), 0,97 - 0,88 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 491 (M+H)⁺, theo thực tế 491 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 72B:

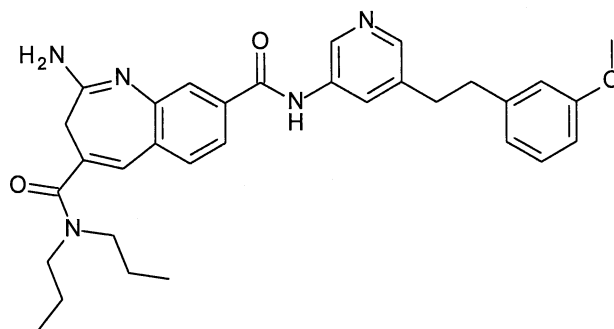


Bổ sung 3-bromo-5-nitropyridin (60 mg, 296 μmol), THF (2 mL), tert-butyl pent-4-yn-1-ylcarbamate (59,6 mg, 325 μmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,32 mg, 14,8 μmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanten (17,1 mg, 29,6 μmol) và Cs_2CO_3 (193 mg, 591 μmol) vào bình. Sau đó, hỗn hợp này được thổi khí bằng N_2 trong 5 phút và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu (bể dầu 70°C) trong khoảng 4,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô để tạo ra dầu màu nâu. Sau khi tinh chế thông qua combiflash (rửa giải bằng EA/PE=0 ~ 20% ~ 40%), thu được tert-butyl N-[5-(5-nitro-3-pyridyl)pent-4-ynyl]carbamate (Hợp chất 72A) dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

Hợp chất 72A được hòa tan trong etanol (8 mL). Sau đó bổ sung $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% trên cacbon với 50% H_2O) (10 mg, 71,2 μmol). Hỗn hợp này được khử khí trong chân không và được nạp đầy bằng H_2 trong năm lần. Sau đó, nó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng bằng bình cầu hydro trong khoảng 14 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô trực tiếp để tạo ra khoảng 55 mg hợp chất tert-butyl N-[5-(5-amino-3-pyridyl)pentyl]carbamate (hợp chất 72B) dưới dạng dầu màu nâu nhạt. MS: theo lý thuyết 280 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, theo thực tế 280 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 73

2-Amino-N8-[5-[2-(3-metoxyphenyl)etyl]-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



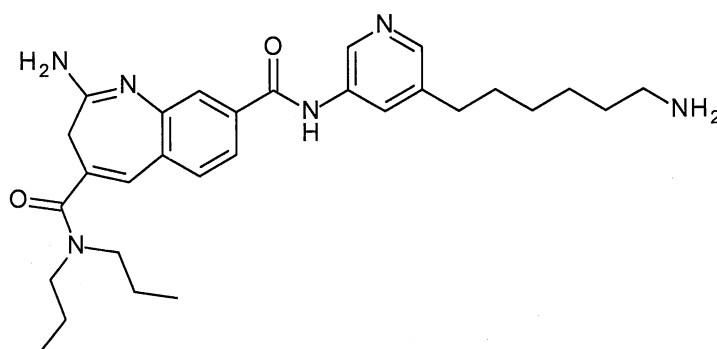
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 5-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]pyridin-3-amin (hợp chất 73B) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 73 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (29,4 mg). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,74 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,77-6,73 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,46 (br, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,02-2,94 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 4H), 0,97-0,92 (br, 6H). MS: theo lý thuyết 540 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 540 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Điều chế hợp chất 73B:

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất 69B bằng cách sử dụng hợp chất 1-etynyl-3-methoxy-benzen thay hợp chất 1-clo-4-etynyl-benzen. MS: theo lý thuyết 229 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 229 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 74

2-Amino-*N*8-[5-(6-aminohexyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl *N*-[6-(5-amino-3-pyridyl)hexyl]carbamate (hợp chất 74B) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 74 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (17,0 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,68 (s, 1H), 8,20-8,19 (m,

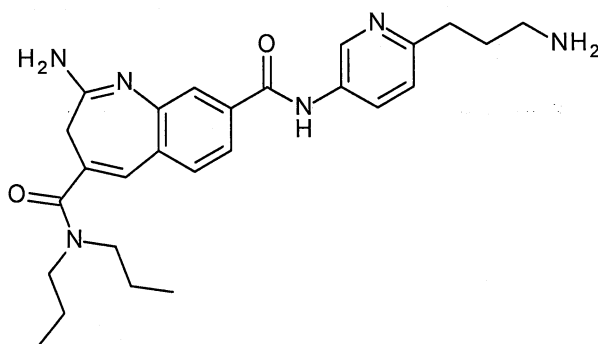
2H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,47-3,43 (br, 4H), 3,31 (s, 2H), 2,92 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 1,75-1,65 (m, 8H), 1,47-1,45 (m, 4H), 0,98 - 0,90 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 505 (M+H)⁺, theo thực tế 505 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 74B:

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất 72B bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl *N*-but-5-ynylcarbammat thay hợp chất tert-butyl *N*-pent-4-ynylcarbammat. MS: theo lý thuyết 294 (M+H)⁺, theo thực tế 294 (M+H)⁺.

Ví dụ 75

2-Amino-*N*8-[6-(3-aminopropyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

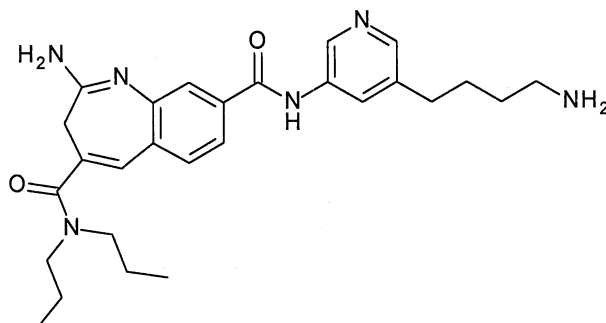


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl *N*-[3-(5-amino-2-pyridyl)propyl]carbammat (hợp chất 75B) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 75 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (33,6 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8,88 (s, 1H), 8,18 (dd, $J = 8$ Hz, 4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,46 (br, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,00 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 4H), 0,9 - 0,92 (br, 6H). MS: theo lý thuyết 463 (M+H)⁺, theo thực tế 463 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 75B:

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất 72B bằng cách sử dụng hợp chất 2-bromo-5-nitro-pyridin thay hợp chất 3-bromo-5-nitro-pyridin và hợp chất tert-butyl *N*-prop-2-ynylcarbammat thay hợp chất tert-butyl *N*-pent-4-ynylcarbammat. MS: theo lý thuyết 252 (M+H)⁺, theo thực tế 252 (M+H)⁺.

Ví dụ 76

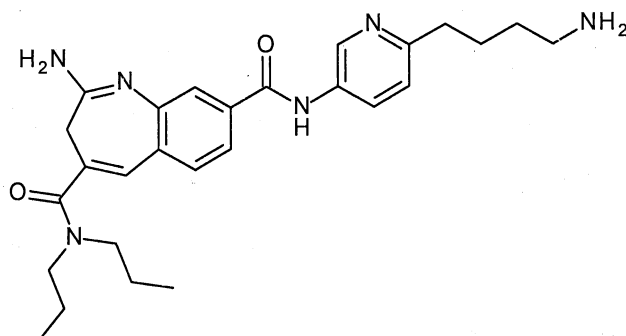
2-Amino-N8-[5-(4-aminobutyl)-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl *N*-[4-(5-amino-3-pyridyl)butyl]carbamate (hợp chất 76B) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 76 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (51,7 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8,91 (s, 1H), 8,35-8,31 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,48 (br, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,98 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,83-1,66 (m, 8H), 0,99 - 0,92 (br, 6H). MS: theo lý thuyết 477 (M+H)⁺, theo thực tế 477 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 76B:

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất 72B bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl *N*-but-3-ynylcarbamate thay hợp chất tert-butyl *N*-pent-4-ynylcarbamate. MS: theo lý thuyết 266 (M+H)⁺, theo thực tế 266 (M+H)⁺.

Ví dụ 77

2-Amino-N8-[6-(4-aminobutyl)-3-pyridyl]-N4,N4-dipropyl-3H-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit

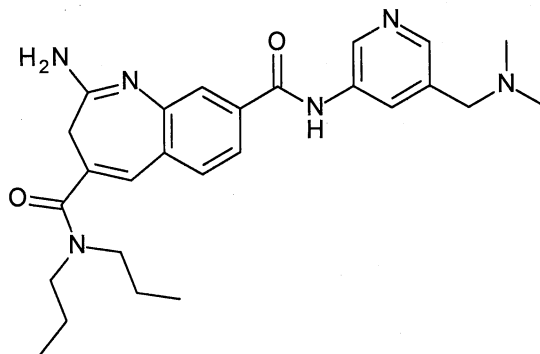
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl *N*-[4-(5-amino-2-pyridyl)butyl]carbamate (hợp chất 77B) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 77 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (51,6 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 9,10 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,48 (br, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,01-2,94 (m, 4H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,78-1,69 (m, 6H), 0,99 - 0,92 (br, 6H). MS: theo lý thuyết 477 (M+H)⁺, theo thực tế 477 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 77B:

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất 72B bằng cách sử dụng hợp chất 2-bromo-5-nitro-pyridin thay hợp chất 3-bromo-5-nitro-pyridin và hợp chất tert-butyl *N*-but-3-ynylcarbamate thay hợp chất tert-butyl *N*-pent-4-ynylcarbamate. MS: theo lý thuyết 266 (M+H)⁺, theo thực tế 266 (M+H)⁺.

Ví dụ 78

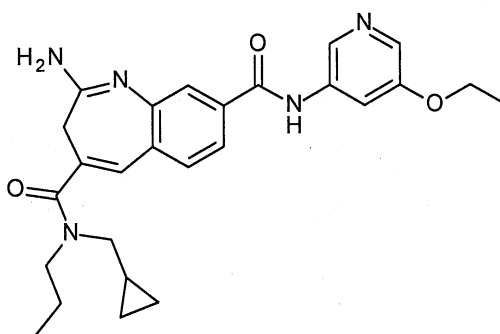
2-Amino-*N*8-[5-[(dimethylamino)methyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamid



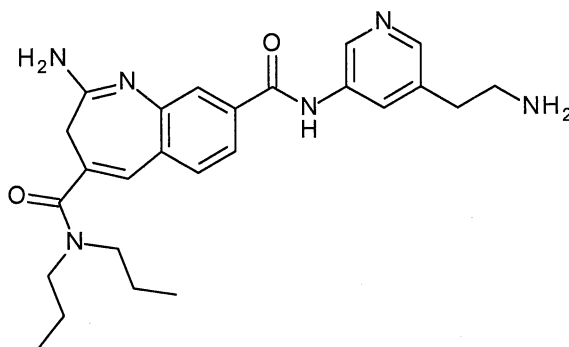
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất 5-[(dimethyl-amino)methyl]pyridin-3-amin thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 78 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (16 mg). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8,99 (br. s., 1H), 8,65 (br. s., 1H), 8,52 (br. s., 1H), 7,98-8,09 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,14 (br. s., 1H), 4,48 (br. s., 2H), 3,49 (br. s., 4H), 3,40 (br. s., 2H), 2,96 (br. s., 6H), 1,72 (d, J = 6,40 Hz, 4H), 0,88-1,08 (m, 6H). MS: theo lý thuyết 463 (M+H)⁺, theo thực tế 463 (M+H)⁺.

Ví dụ 79

2-Amino-*N*4-(cyclopropylmethyl)-*N*8-(5-etoxy-3-pyridyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-

benzazepin-4,8-dicarboxamit

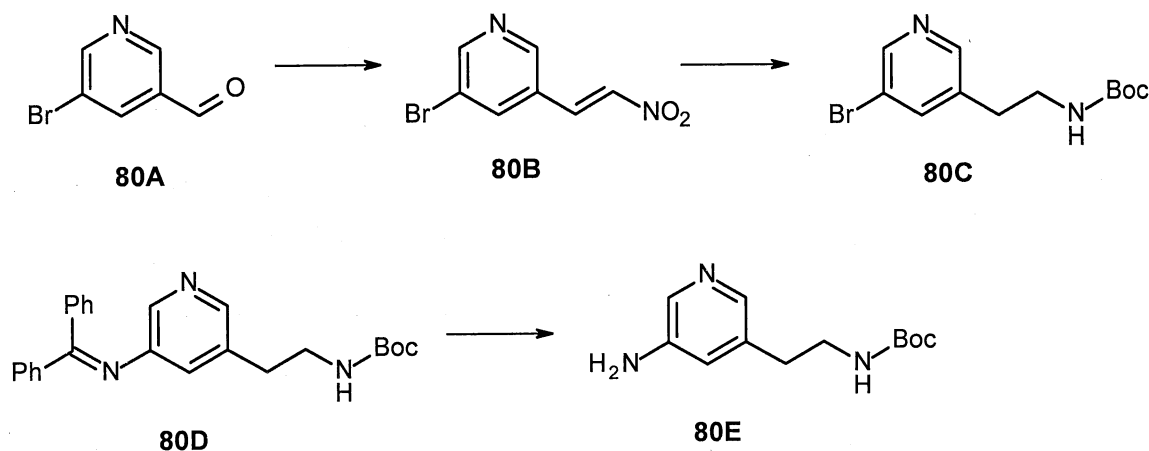
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 26 bằng cách sử dụng hợp chất 5-etoxy-pyridin-3-amin thay hợp chất m-toluidin và *N*-(xyclopropylmetyl)propan-1-amin thay hợp chất 3-(propylamino)propan-1-ol. Hợp chất ở Ví dụ 79 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (16,5 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,74 (br, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,25-4,20 (m, 2H), 3,58 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,42 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,48 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,11 (brs, 1H), 0,96 (br s, 3H), 0,63-0,61 (br, 2H), 0,31 (br s, 2H). MS: theo lý thuyết 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, theo thực tế 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 80**2-Amino-*N*8-[5-(2-aminoethyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit**

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất ở Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất tert-butyl *N*-[2-(5-amino-3-pyridyl)etyl]carbamate (hợp chất 80E) thay hợp chất pyridin-3-amin. Hợp chất ở Ví dụ 80 thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (63 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9,02 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 - 7,98 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,73 - 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,47 (br. s., 4H), 3,37 (s, 2H), 3,31-3,28 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 2H), 1,73-1,67 (m,

4H), 0,96 (br. s., 6H). MS: theo lý thuyết 449,4 (M+H)⁺, theo thực tế 449,4 (M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 80E:



Điều chế hợp chất 80B:

Bổ sung Et₃N (5,46 g, 54,1 mmol) và CH₃NO₂ (8,2 g, 135,1 mmol) vào dung dịch của 5-bromonicotinaldehyt (5,0 g, 27,0 mmol) trong DCM (100 mL). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ 20°C trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (6,7 g) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được hòa tan trong DCM (100 mL). Sau đó bổ sung DMAP (3,63 g, 29,7 mmol) và anhydrit axetic (3,58 g, 35,1 mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy dung dịch ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ, nó được rót vào nước (200 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (500 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (200 mL) và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế thông qua sắc ký cột (PE/EtOAc=10/1) để tạo ra hợp chất (E)-3-bromo-5-(2-nitrovinyl)pyridin (hợp chất 80B, 4,1 g, hiệu suất 66,5% trong hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) = 8,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 - 7,92 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 7,63-7,59 (d, J = 18,4 Hz, 1H).

Điều chế hợp chất 80C:

Bổ sung LiAlH₄ (1,33 g, 35,1 mmol) thành các phần vào dung dịch của (E)-3-bromo-5-(2-nitrovinyl)pyridin (hợp chất 80B, 2,0 g, 8,7 mmol) trong THF (60 mL) ở -30°C. Sau đó, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ -10°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng này được dập tắt bằng nước và sau đó bổ sung Boc₂O (2,3 g, 10,5 mmol). Sau khi khuấy dung dịch ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ, nó được rót vào nước (50 mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (100 mL × 2). Các lớp hữu cơ được thu gom được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn

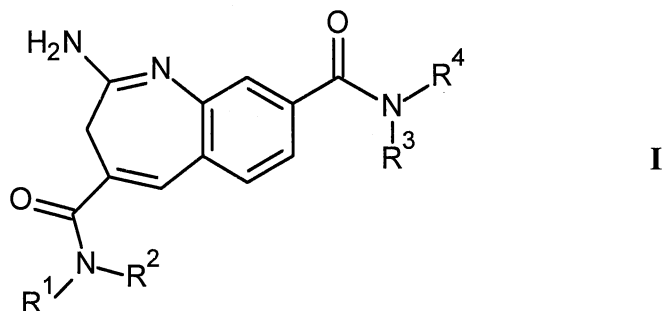
(mẻ khác nữa từ 1,0 g hợp chất 80B) được tinh chế thông qua sắc ký cột (DCM/MeOH = 100/1 ~ 30/1) để tạo ra hợp chất tert-butyl (2-(5-bromopyridin-3-yl)ethyl)carbammat (hợp chất 80C, 1,1 g, hiệu suất 28,0% trong hai mẻ từ 3,0 g hợp chất 80B) dưới dạng dầu màu vàng. MS: theo lý thuyết 301 (M+H)⁺, theo thực tế 301,1 ({79Br}M+H)⁺, 303,1 ({81Br}M+H)⁺.

Điều chế hợp chất 80D:

Bổ sung diphenylmetanimin (482 mg, 2,67 mmol), Xant-phos (463 mg, 0,80 mmol) và Cs₂CO₃ (2,61 g, 8,01 mmol) vào dung dịch của tert-butyl (2-(5-bromopyridin-3-yl)ethyl)carbammat (hợp chất 80C, 800 mg, 2,67 mmol) trong dioxan (20 mL). Hỗn hợp này được khử khí ba lần và sau đó bổ sung Pd₂(dba)₃ (244 mg, 0,267 mmol). Hỗn hợp này được khử khí tiếp ba lần và khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và sau đó rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tert-butyl (2-(5-((diphenylmetylen)amino)pyridin-3-yl)ethyl)carbammat thô (hợp chất 80D, 1,07 g) dưới dạng dầu màu vàng, dầu này được hòa tan trong MeOH (30 mL) tiếp theo là bổ sung AcONa (1,09 g, 13,35 mmol) và NH₂OH x HCl (278 mg, 4,0 mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ, nó được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước (50 mL) và sau đó chiết bằng DCM (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄, cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế (mẻ khác nữa từ 0,3 g hợp chất 80C) thông qua sắc ký cột (DCM/MeOH = 100/1 ~ 20/1) để tạo ra hợp chất tert-butyl (2-(5-aminopyridin-3-yl)ethyl)carbammat (hợp chất 80E, 230 mg, hiệu suất 26,4% từ tổng số 1,1 g hợp chất 80C) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: theo lý thuyết 238 (M+H)⁺, theo thực tế 238 (M+H)⁺.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



trong đó:

R^1 là C_{3-7} -alkyl,

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, C_{2-7} -alkenyl, C_{3-7} -alkinyl, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{3-7} -xycloalkyl- C_{1-7} -alkyl và phenyl- C_{1-7} -alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng amino- C_{1-7} -alkyl;

R^3 là hydro;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm:

phenyl, phenyl này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-7} -alkyl, halogen, halogen- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkoxy, hydroxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkyl-amino- C_{1-7} -alkyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{2-7} -alkenyl, C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkenyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkenyl, amino- C_{2-7} -alkinyl, C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkinyl, di- C_{1-7} -alkyl-amino- C_{2-7} -alkinyl, benzyloxycarbonylamino- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, amino- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkoxy- C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -alkylsulfonyl, heteroxyclylcarbonyl và phenyl- C_{1-7} -alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng C_{1-7} -alkoxy hoặc amino- C_{1-7} -alkyl, hoặc,

heteroaryl, heteroaryl này là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S được chọn từ nhóm bao gồm imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyridyl, pyridazinyl và pyrimidinyl và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao

gồm C₁₋₇-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy, hydroxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₂₋₇-alkenyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkenyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkenyl, amino-C₂₋₇-alkinyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkinyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkinyl, benzyloxycarbonylamino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylsulfonyl, heteroxyclylcarbonyl và phenyl-C₁₋₇-alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₇-alkoxy hoặc amino-C₁₋₇-alkyl,

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, trong đó R¹ là propyl hoặc butyl.

3. Hợp chất có công thức I theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R² được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-alkinyl, halogen-C₁₋₇-alkyl, C₃₋₇-xycloalkyl-C₁₋₇-alkyl và hydroxy-C₁₋₇-alkyl.

4. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R² là C₁₋₇-alkyl.

5. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R⁴ là vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy, hydroxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₂₋₇-alkenyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkenyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkenyl, amino-C₂₋₇-alkinyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkinyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkinyl, benzyloxycarbonylamino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylsulfonyl, heteroxyclylcarbonyl và phenyl-C₁₋₇-alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₇-alkoxy hoặc amino-C₁₋₇-alkyl.

6. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R⁴ là vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S và được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, halogen, C₁₋₇-alkoxy, hydroxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₂₋₇-alkenyl, amino-C₂₋₇-alkinyl, benzyloxycarbonylamino-C₁₋₇-alkyl,

amino-C₁₋₇-alkoxy và phenyl-C₁₋₇-alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₇-alkoxy hoặc amino-C₁₋₇-alkyl.

7. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh là pyridyl.

8. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R⁴ là phenyl, phenyl này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy, hydroxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₂₋₇-alkenyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkenyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkenyl, amino-C₂₋₇-alkinyl, C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkinyl, di-C₁₋₇-alkyl-amino-C₂₋₇-alkinyl, benzyloxycarbonylamino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylsulfonyl, heterocyclylcarbonyl và phenyl-C₁₋₇-alkyl, trong đó phenyl không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₇-alkoxy hoặc amino-C₁₋₇-alkyl.

9. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 8, trong đó R⁴ là phenyl, phenyl này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylsulfonyl và heterocyclylcarbonyl.

10. Hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc 8 đến 9, trong đó R⁴ là phenyl được thế bằng một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₇-alkyl, halogen, halogen-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, amino-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkoxy-C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkylsulfonyl và heterocyclylcarbonyl.

11. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-(3-pyridyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-pyrimidin-5-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-(4-pyridyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

- 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-phenyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[6-(aminometyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[5-(hydroxymetyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[6-(hydroxymetyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-(3-metylsulfonylphenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-thiazol-5-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-(4-clophenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-thiazol-2-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-(3-metylimidazol-4-yl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-(4-flophenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-[3-(pyrolidin-1-carbonyl)phenyl]-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-[5-(pyrolidin-1-carbonyl)-3-pyridyl]-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[3-(2-aminoetyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-(5-metyl-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-(3-flophenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-(5-flo-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-(2-metyl-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-(6-metyl-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(3,5-dimethylphenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-[4-(aminomethyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-[4-(2-aminoethyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4-(3-hydroxypropyl)-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(*o*-tolyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-(*p*-tolyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(3-ethylphenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(3-methoxyphenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(3-chlorophenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-[5-(aminomethyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-pyridazin-4-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(6-ethoxy-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-[3-(aminomethyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(1-methylpyrazol-3-yl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-oxazol-2-yl-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4-(3-hydroxypropyl)-*N*4-propyl-*N*8-(3-pyridyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(5-methoxy-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-*N*4-prop-2-ynyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
 2-amino-*N*4,*N*4-dibutyl-*N*8-(*m*-tolyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[3-(aminometyl)-5-metyl-phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(5-etoxy-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[3-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(5-aminopentoxy)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[3-[2-(2-aminoetoxy)etoxymetyl]phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(3-aminoprop-1-ynyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-[3-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]propyl]-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(3-aminopropyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-*N*4-(3,3,3-triflopropyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-[(*E*)-3-aminoprop-1-enyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-(xyclopropylmetyl)-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

và các muối được dụng của nó.

12. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

2-amino-*N*8-[3-(2-aminoetyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-isobutyl-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

- 2-amino-*N*4-[3-(3-aminopropoxy)propyl]-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[3-(5-aminopentyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[4-(5-aminopentyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[3-(3-aminopropyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*4-[[4-(aminometyl)phenyl]metyl]-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[4-(3-aminopropyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[4-(3-aminopropyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[3-(2-aminoetyl)-4-*flo*-phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[3-(2-aminoetyl)-5-*clo*-phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*4-butyl-*N*4-(2-hydroxyetyl)-*N*8-(*m*-tolyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[5-(2-aminoetoxy)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- benzyl-*N*-[[5-[[2-amino-4-(dipropylcarbamoyl)-3*H*-1-benzazepin-8-carbonyl]amino]-3-pyridyl]metyl]carbamat,
- 2-amino-*N*8-[5-[(*E*)-3-aminoprop-1-enyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[5-(2-phenyletyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,
- 2-amino-*N*8-[5-[2-(4-metoxyphenyl)etyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-[2-[4-(aminometyl)phenyl]etyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(5-aminopentyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-[2-(3-metoxyphenyl)etyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(6-aminohexyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[6-(3-aminopropyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(4-aminobutyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[6-(4-aminobutyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-[(dimetylamino)metyl]-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-(xyclopropylmetyl)-*N*8-(5-etoxy-3-pyridyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(2-aminoetyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

và các muối được dụng của nó.

13. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-(3-pyridyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-pyrimidin-5-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(4-clophenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-[3-(pyrrolidin-1-carbonyl)phenyl]-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(6-metyl-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(3,5-dimetylphenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-(3-hydroxypropyl)-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-(*p*-tolyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(3-etylphenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(3-metoxyphephenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(3-clophenyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[5-(aminometyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4,*N*4-dipropyl-*N*8-pyridazin-4-yl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(6-etoxy-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(5-metoxy-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(5-etoxy-3-pyridyl)-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[3-[2-(2-aminoetoxy)etoxymetyl]phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-*N*4-(3,3,3-triflopropyl)-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-(xyclopropylmetyl)-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

và các muối được dụng của nó.

14. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

2-amino-*N*8-[3-(2-aminoetyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*4-isobutyl-*N*8-(*m*-tolyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

2-amino-*N*8-[3-(3-aminopropyl)phenyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

benzyl-*N*-[[5-[[2-amino-4-(dipropylcarbamoyl)-3*H*-1-benzazepin-8-carbonyl]amino]-3-pyridyl]methyl]carbamate,

2-amino-*N*8-[5-(2-phenylethyl)-3-pyridyl]-*N*4,*N*4-dipropyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

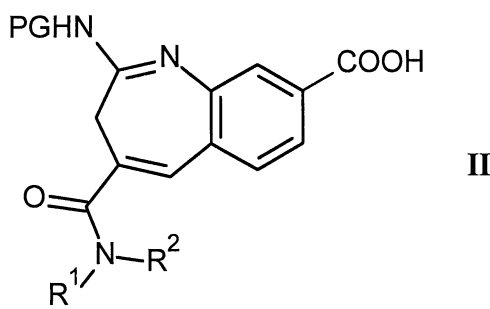
2-amino-*N*4-(cyclopropylmethyl)-*N*8-(5-etoxy-3-pyridyl)-*N*4-propyl-3*H*-1-benzazepin-4,8-dicarboxamit,

và các muối được dùng của nó.

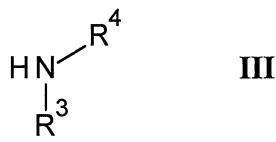
15. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 và chất mang và/hoặc chất phụ trợ được dùng.

16. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I như được xác định trong điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm bước:

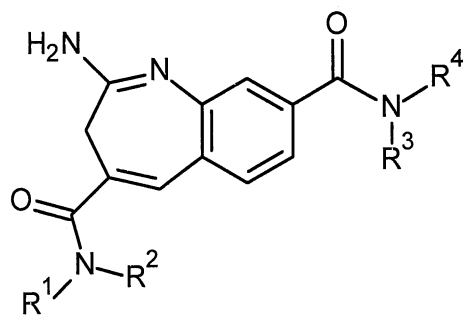
a) cho hợp chất có công thức II:



trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trong điểm 1 và PG là nhóm bảo vệ, liên hợp với hợp chất có công thức III:



trong đó R^3 và R^4 là như được xác định trong điểm 1, trong các điều kiện bazơ với sự có mặt của tác nhân kết hợp và loại bỏ nhóm bảo vệ PG trong điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức I:



I

,

trong đó R^1 đến R^4 là như được xác định trong điểm 1, và, nếu muốn, chuyển hóa hợp chất thu được thành muối được dụng.