(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0028156**

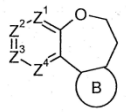
(51)[7] **C07D 498/04**; A61K 31/4188; A61K 31/4196; C07D 519/00; C07D 498/14; A61K 31/4162; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2018-02649 (22) 27/09/2010
(62) 1-2012-01193
(86) PCT/EP2010/064208 27/09/2010 (87) WO 2011/036280 31/03/2011
(30) 61/246,381 28/09/2009 US; 61/330,685 03/05/2010 US
(45) 25/05/2021 398 (43) 27/10/2014 319A
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel, Switzerland
(72) BLAQUIERE, Nicole (CA); DO, Steven (US); DUDLEY, Danette (US); FOLKES, Adrian J. (GB); HEALD, Robert (GB); HEFFRON, Timothy (US); JONES, Mark (GB); KOLESNIKOV, Aleksandr (US); NDUBAKU, Chudi (US); OLIVERO, Alan G. (US); PRICE, Stephen (GB); STABEN, Steven (US); WANG, Lan (CA).
(74) Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH)

(54) HỢP CHẤT BENZOXAZEPIN CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ PHOSPHOINOSITIT 3-KINAZA (PI3K)

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất benzoxazepin có công thức I:



I

bao gồm cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân dị hình, các tautome, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó: Z^1 là CR^1 hoặc N; Z^2 là CR^2 hoặc N; Z^3 là CR^3 hoặc N; Z^4 là CR^4 hoặc N; và trong đó B là vòng pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl ngưng tụ với vòng benzoxazepin, các hợp chất này có hoạt tính chống ung thư và đặc biệt hơn là ức chế hoạt tính PI3 kinaza.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nhìn chung, sáng chế đề cập đến các hợp chất có hoạt tính chống ung thư và đặc biệt hơn đề cập đến các hợp chất ức chế hoạt tính PI3 kinaza. Các hợp chất này dùng để chuẩn đoán hoặc điều trị các tế bào của động vật có vú *in vitro*, *in situ*, và *in vivo*, hoặc các tình trạng bệnh lý liên quan đến nó. Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất benzoxazepin, và các dược phẩm chứa chúng, các dược phẩm này hữu dụng để điều trị các bệnh, các tình trạng bệnh và/hoặc các rối loạn điều biến được bằng PI3 kinaza.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tài liệu có liên quan đến sáng chế bao gồm: Meng et al., "Synthesis", vol. 11, 2007, trang 1629- 1634; Wang et al., "Synthetic communications", 32 (9), 2002, trang 1327- 1335; Database Registry, đăng ký số 464201- 67- 0; Meier et al., "Helvetica Chimica Acta", 69 (4), 1986, trang 927- 940; Meier et al., "He Helvetica Chimica Acta", 68(5), 1985, 1283- 1300, Tuy nhiên, các hợp chất được bộc lộ trong các tài liệu này không thuộc phạm vi của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế này.

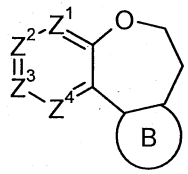
WO 2007/141491 có thể được coi là có bản chất gần giống nhất với sáng chế này, trong đó tài liệu này bộc lộ oxazepin ba vòng để sử dụng làm tác nhân tạo ảnh in vivo, cụ thể là đối với các điều kiện tạo ảnh trong đó PBR (cơ quan cảm nhận benzodiazepin ngoại vi) được cho là điều biến dương, ví dụ, bệnh ung thư. Trên thực tế, sáng chế liên quan đến việc cung cấp chất ức chế PI3 kinaza cho việc điều trị bệnh ung thư, do đó sáng chế hiện tại liên quan đến lĩnh vực kỹ thuật khác, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực

kỹ thuật sẽ không đạt được sáng chế bắt đầu từ nguyên lý của WO 2007/141491,

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính chống ung thư và đặc biệt hơn đề cập đến các hợp chất ức chế hoạt tính PI3 kinaza.

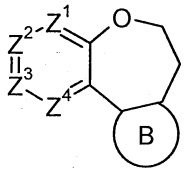
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



I

bao gồm cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân dị hình, các tautome, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó: Z^1 là CR^1 hoặc N; Z^2 là CR^2 hoặc N; Z^3 là CR^3 hoặc N; Z^4 là CR^4 hoặc N; và trong đó B là vòng pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl ngưng tụ với vòng benzoxazepin. Các nhóm thế khác nhau là như được xác định ở đây.

Đặc biệt hơn, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



I

các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân dị hình, các tautome, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó:

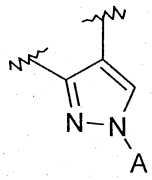
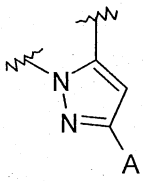
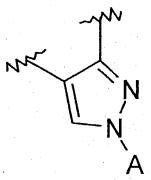
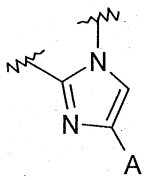
Z^1 là CR^1 hoặc N;

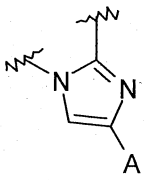
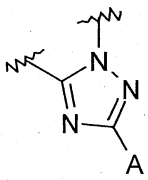
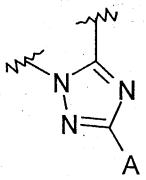
Z^2 là CR^2 hoặc N;

Z^3 là CR^3 hoặc N;

Z^4 là CR^4 hoặc N;

B là vòng pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl ngưng tụ với vòng benzoxepin và được chọn từ các nhóm có công thức cấu trúc:

 (a),  (b),  (c),  (d),

 (e),  (f),  (g)

R^1, R^2, R^3, và R^4 được chọn độc lập từ H, F, Cl, Br, I, –CN, $–COR^{10}$, $–CO_2R^{10}$,

$-C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $–C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NO_2$, $–NR^{10}R^{11}$,

$-NR^{12}C(=O)R^{10}$, $–NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $–NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(=O)(C_1–C_{12}alkylen)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}(C_1–C_{12}$ alkylen$)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}(C_1–C_{12}alkylen)OR^{10}$,

$-NR^{12}(C_1–C_{12}$ alkylen$)C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–OR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $–C(=O)NR^{10}(C_1–C_{12}alkylen)NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}(C_1–C_{12}$ alkylen$)NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $–C(=O)NR^{10}(C_1–C_{12}$ alkylen$)NR^{10}C(=O)R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}(C_1–C_{12}$ alkylen$)R^{10}$, $C_1–C_{12}$ alkyl, $C_2–C_8$ alkenyl, $C_2–C_8$ alkynyl, $C_3–C_{12}$ carboxyclyl, $C_2–C_{20}$ heteroxyclyl, $C_6–C_{20}$ aryl, $C_1–C_{20}$ heteroaryl, $–(C_3–C_{12}$ carboxyclyl$)–(C_1–C_{12}$ alkyl$)$, $–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl$)–(C_1–C_{12}$ alkyl$)$, $–(C_6–C_{20}$ aryl$)–(C_1–C_{12}$ alkyl$)$, $–(C_1–C_{20}$ heteroaryl$)–(C_1–C_{12}$ alkyl$)$, $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_3–C_{12}$ carboxyclyl$)$, $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl$)$, $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl$)–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl$)$, $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl$)–(C_3–C_{12}$ carboxyclyl$)$, $–(C_1–C_{12}$

alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–C(=O)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_1–C_{20} heteroaryl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_6–C_{20} aryl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_1–C_{20} heteroaryl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–C(=O)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)C(=O)OR^{10}, –(C_1–C_{12} alkylen)–$NR^{10}R^{11}$, –(C_1–C_{12} alkylen)$NR^{12}C(=O)R^{10}$, –(C_1–C_{12} alkylen)OR^{10},

–(C_1–C_{12} alkylen)–NR^{10}–(C_1–C_{12} alkylen)–(C_1–C_{20} heteroaryl), –(C_1–C_{12} alkylen)–NR^{10}–(C_1–C_{12} alkylen)–(C_1–C_{20} heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–NR^{10}–(C_1–C_{12} alkylen)–NHC(=O)–(C_1–C_{20} heteroaryl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–$NR^{10}R^{11}$, và –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–(C_1–C_{12} alkyl)–$NR^{10}R^{11}$,

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, R^{10}, $–SR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $–S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(O)R^{10}$, $–CO_2R^{10}$,

$–C(O)R^{10}$, $–CONR^{10}R^{11}$, oxo, và $–OR^{10}$;

A được chọn từ $–C(=O)NR^5R^6$, $–NR^5R^6$, C_6–C_{20} aryl, C_2–C_{20} heteroxyclyl và C_1–C_{20} heteroaryl trong đó aryl, heteroxyclyl và heteroaryl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, –CN, $–COR^{10}$, $–CO_2R^{10}$,

$–C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $–C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NO_2$, $–NR^{10}R^{11}$,

$–NR^{12}C(=O)R^{10}$, $–NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $–NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(=O)(C_1–C_{12}alkylen)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}(C_1–C_{12}$ alkylen)$NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}(C_1-C_{12}alkylen)OR^{10}$,

-$NR^{12}(C_1$-C_{12}alkylen)$C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{10}$ (C_1–C_{12} alkylen)$NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(C_1–C_{12} alkylen)$NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(C_1–C_{12} alkylen)$NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}$(C_1–C_{12} alkylen) R^{10}, C_1–C_{12} alkyl, C_2–C_8 alkenyl, C_2–C_8 alkynyl, C_3–C_{12} carboxyclyl, C_2–C_{20} heteroxyclyl, C_6–C_{20} aryl, C_1–C_{20} heteroaryl, –(C_3–C_{12} carboxyclyl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_6–C_{20} aryl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_1–C_{20} heteroaryl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_3–C_{12} carboxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–(C_3–C_{12} carboxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–C(=O)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_1–C_{20} heteroaryl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_6–C_{20} aryl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_1–C_{20} heteroaryl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–C(=O)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)$C(=O)OR^{10}$, –(C_1–C_{12} alkylen)–$NR^{10}R^{11}$, –(C_1–C_{12} alkylen)$NR^{12}C(=O)R^{10}$, –(C_1–C_{12} alkylen)OR^{10},

-(C_1-C_{12} alkylen)–NR^{10}–(C_1–C_{12} alkylen)–(C_1–C_{20} heteroaryl), –(C_1–C_{12} alkylen)–NR^{10}–(C_1–C_{12} alkylen)–(C_1–C_{20} heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–NR^{10}–(C_1–C_{12} alkylen)–NHC(=O)–(C_1–C_{20} heteroaryl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–$NR^{10}R^{11}$, và –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–(C_1–C_{12} alkyl)–$NR^{10}R^{11}$,

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, R^{10}, $-SR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$,

-$CONR^{10}R^{11}$, và $-OR^{10}$;

R^5 được chọn từ H, và C_1–C_{12} alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, –CN, $–CO_2H$, $–CONH_2$, $–CONHCH_3$, $–NH_2$, $–NO_2$, $–N(CH_3)_2$, $–NHCOCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$, và $–S(O)_2CH_3$;

R^6 được chọn từ C_1–C_{12} alkyl, C_3–C_{12} carboxyclyl, C_2–C_{20} heteroxyclyl, C_1–C_{20} heteroaryl, và C_6–C_{20} aryl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, $–CH_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2C_6H_5$, –CN, $–CF_3$, $–CO_2H$,

$–C(O)CH_3$, $–NH_2$, $–NO_2$, $–N(CH_3)_2$, $–NHCOCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, –OH, oxo, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$, $–S(O)_2CH_3$, $–C(=O)NR^{10}(C_1–C_{12}$ alkylen$)NR^{10}R^{11}$, phenyl, pyridinyl, tetrahydro-furan-2-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-2-yl, 1-isopropyl-pyrolidin-3-ylmetyl, morpholin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrolidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, S-dioxothiomorpholin-4-yl, $-C≡CR^{13}$,

$-CH=CHR^{13}$, và $–C(=O)NR^{10}R^{11}$; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết vào tạo ra C_2–C_{20} heteroxyclyl hoặc C_1–C_{20} heteroaryl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ F, Cl, Br, I, CH_3, $C(CH_3)_3$, $–CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $–CH_2C_6H_5$, pyridin-2-yl,

6-metyl-pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, tetrahydrofuran-cacbonyl, 2-metoxy-phenyl, benzoyl, xyclopropylmetyl, (tetrahydrofuran-2-yl)metyl, 2,6-dimetyl-morpholin-4-yl, 4-metyl-piperazin-cacbonyl, pyrolidin-1-cacbonyl, xyclopropancacbonyl, 2,4-diflo-phenyl, pyridin-2-ylmetyl, morpholin-4-yl, –CN, $–CF_3$, $–CO_2H$, $–CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-COCF_3$, $-COCH_3$,

-$COCH(CH_3)_2$, -NO_2, $NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$N(CH_2CH_3)_2$, –$NHCOCH_3$, –NCH_3COCH_3, -$NHS(O)_2CH_3$, –OH, –OCH_3, –OCH_2CH_3, -CH_2OCH_3, -$CH_2CH_2OCH_3$,

–$CH_2S(O)_2NHCH_3$, –$CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, –$S(O)_2NHCH_3$, –$S(O)_2CH_2CH_3$, -$S(O)_2NH_2$,

-$S(O)_2N(CH_3)_2$ và –$S(O)_2CH_3$;

R^{10}, R^{11} và R^{12} được chọn độc lập từ H, C_1-C_{12} alkyl, -(C_1-C_{12} alkylen)-(C_2-C_{20} heteroxyclyl), -(C_1-C_{12} alkylen)-(C_6-C_{20} aryl), -(C_1-C_{12} alkylen)-(C_3-C_{12} carboxyclyl), C_2–C_8 alkenyl, C_2–C_8 alkynyl, C_3–C_{12} carboxyclyl, C_2–C_{20} heteroxyclyl, C_6–C_{20} aryl, và C_1–C_{20} heteroaryl, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -CH_2CH_2OH, -$C(CH_3)_2OH$, -$CH_2C(CH_3)_2OH$, -$CH_2CH(CH_3)OH$,

-CH_2CO_2H, -$CH_2CO_2CH_3$, -CH_2NH_2, -$(CH_2)_2N(CH_3)_2$, -$CH_2C_6H_5$, -CN, -CF_3, -CO_2H,

-$C(O)CH_3$, -$C(O)CH(OH)CH_3$, -CO_2CH_3, -$CONH_2$, -$CONHCH_3$, -$CON(CH_3)_2$,

-$C(CH_3)_2CONH_2$, -NH_2, -NO_2, -$N(CH_3)_2$, -$N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$,

-$N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, -$NHCOCH_3$, -$NHS(O)_2CH_3$, =O (oxo), -OH, -$OCH_3$,

-OCH_2CH_3, –OCH_2CH_2OH, –$OP(O)(OH)_2$, –SCH_3, –$S(O)_2CH_3$, –$S(O)_2NH_2$,

-$S(O)_2N(CH_3)_2$, -$CH_2S(O)_2NHCH_3$, –$CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, –$S(O)_2NHCH_3$,

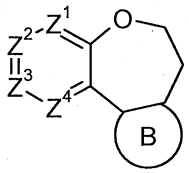
-$S(O)_2CH_2CH_3$, pyrolidin-1-yl, 2-oxopyrolidin-1-yl, xyclopropyl, xyclopentyl, oxetanyl, 4-metylpiperazin-1-yl, và 4-morpholinyl; hoặc

R^{10} và R^{11} khi được gắn vào nguyên tử nitơ thì cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng C_2–C_{20} heteroxyclyl hoặc C_1–C_{20} heteroaryl, mỗi vòng trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, $–CH_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2C_6H_5$, –CN, $–CF_3$, $–CO_2H$, $–CONH_2$, $–CONHCH_3$, $–NO_2$,

$–N(CH_3)_2$, $–NHCOCH_3$, $–NHS(O)_2CH_3$, –OH, oxo, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, $–S(O)_2NH_2$, $–S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$ và $-C(CH_3)_2OH$; và

R^{13} được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, –CN, $–CF_3$, $–CH_2N(CH_3)_2$, $–CH_2OH$, $–CO_2H$, $–CONH_2$, $–CON(CH_3)_2$, $–NO_2$, và $–S(O)_2CH_3$,

Đặc biệt hơn, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



I

các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân dị hình, các tautome, hoặc các muối dược dụng của chúng, trong đó:

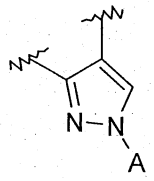
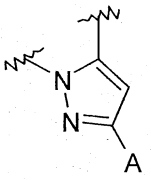
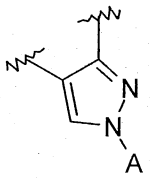
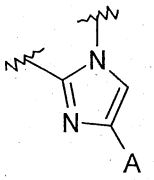
Z^1 là CR^1 hoặc N;

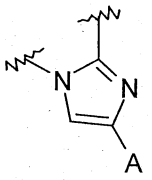
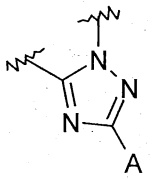
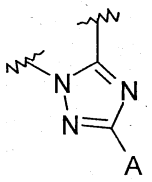
Z^2 là CR^2 hoặc N;

Z^3 là CR^3 hoặc N;

Z^4 là CR^4 hoặc N;

B là vòng pyrazolyl, imidazolyl, hoặc triazolyl ngưng tụ với vòng benzoxepin và được chọn từ các vòng có cấu trúc:

 (a),  (b),  (c),  (d),

 (e),  (f),  (g)

R^1, R^2, R^3, và R^4 được chọn độc lập từ H, F, Cl, Br, I, –CN, $–COR^{10}$, $–CO_2R^{10}$, $–C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $–C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NO_2$, $–NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(=O)R^{10}$, $–NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $–NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}C(=O)(C_1–C_{12}\text{alkylen})NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}(C_1–C_{12}$ alkylen$)NR^{10}R^{11}$, $–NR^{12}(C_1–C_{12}\text{alkylen})OR^{10}$, $-NR^{12}(C_1–C_{12}$ alkylen$)C(=O)NR^{10}R^{11}$, $–OR^{10}$, $–S(O)_2R^{10}$, $–C(=O)NR^{10}(C_1–C_{12}$ alkylen$)NR^{10}R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}(C_1–C_{12}$ alkylen$)NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $–C(=O)NR^{10}(C_1–C_{12}$ alkylen$)NR^{10}C(=O)R^{11}$, $–C(=O)NR^{10}(C_1–C_{12}$ alkylen$)R^{10}$, $C_1–C_{12}$ alkyl, $C_2–C_8$ alkenyl, $C_2–C_8$ alkynyl, $C_3–C_{12}$ carboxyclyl, $C_2–C_{20}$ heteroxyclyl, $C_6–C_{20}$ aryl, $C_1–C_{20}$ heteroaryl, $–(C_3–C_{12}$ carboxyclyl$)–(C_1–C_{12}$ alkyl), $–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl$)–(C_1–C_{12}$ alkyl), $–(C_6–C_{20}$ aryl$)–(C_1–C_{12}$ alkyl), $–(C_1–C_{20}$ heteroaryl$)–(C_1–C_{12}$ alkyl), $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_3–C_{12}$ carboxyclyl), $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl), $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl$)–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl), $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl$)–(C_3–C_{12}$ carboxyclyl), $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl$)–C(=O)–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl), $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_1–C_{20}$ heteroaryl), $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl$)–(C_1–C_{12}$ alkyl), $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_6–C_{20}$ aryl$)–(C_1–C_{12}$ alkyl), $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–(C_1–C_{20}$ heteroaryl$)–(C_1–C_{12}$ alkyl), $–(C_1–C_{12}$ alkylen$)–C(=O)–(C_2–C_{20}$ heteroxyclyl),

$-(C_1-C_{12}$ alkylen)$C(=O)OR^{10}$, $-(C_1-C_{12}$ alkylen)$-NR^{10}R^{11}$, $-(C_1-C_{12}$ alkylen)$NR^{12}C(=O)R^{10}$, $-(C_1-C_{12}$ alkylen)OR^{10}, $-(C_1-C_{12}$ alkylen)$-NR^{10}-(C_1-C_{12}$ alkylen)$-(C_1-C_{20}$ heteroaryl), $-(C_1-C_{12}$ alkylen)$-NR^{10}-(C_1-C_{12}$ alkylen)$-(C_1-C_{20}$ heteroxyclyl), $-(C_1-C_{12}$ alkylen)$-NR^{10}-(C_1-C_{12}$ alkylen)$-NHC(=O)-(C_1-C_{20}$ heteroaryl), $-(C_1-C_{12}$ alkylen)$-(C_2-C_{20}$ heteroxyclyl)$-NR^{10}R^{11}$, và $-(C_1-C_{12}$ alkylen)$-(C_2-C_{20}$ heteroxyclyl)$-(C_1-C_{12}$ alkyl)$-NR^{10}R^{11}$,

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, R^{10}, $-SR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-CONR^{10}R^{11}$, oxo, và $-OR^{10}$;

A được chọn từ $-C(=O)NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, C_6-C_{20} aryl, C_2-C_{20} heteroxyclyl và C_1-C_{20} heteroaryl trong đó aryl, heteroxyclyl và heteroaryl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, $-CN$, $-COR^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})OR^{11}$, $-C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)R^{10}$, $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}C(=O)(C_1-C_{12}$ alkylen)$NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}(C_1-C_{12}$ alkylen)$NR^{10}R^{11}$, $-NR^{12}(C_1-C_{12}$ alkylen)OR^{10}, $-NR^{12}(C_1-C_{12}$ alkylen)$C(=O)NR^{10}R^{11}$, $-OR^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}$ alkylen)$NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}$ alkylen)$NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}$ alkylen)$NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}$ alkylen)R^{10}, C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_{12} carboxyclyl, C_2-C_{20} heteroxyclyl, C_6-C_{20} aryl, C_1-C_{20} heteroaryl, $-(C_3-C_{12}$ carboxyclyl$)-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(C_2-C_{20}$ heteroxyclyl$)-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(C_6-C_{20}$ aryl$)-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(C_1-C_{20}$ heteroaryl$)-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(C_1-C_{12}$ alkylen$)-(C_3-C_{12}$ carboxyclyl), $-(C_1-C_{12}$ alkylen$)-(C_2-C_{20}$ heteroxyclyl), $-(C_1-C_{12}$ alkylen$)-(C_2-C_{20}$ heteroxyclyl$)-(C_2-C_{20}$

heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–(C_3–C_{12} carboxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–C(=O)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_1–C_{20} heteroaryl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_6–C_{20} aryl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_1–C_{20} heteroaryl)–(C_1–C_{12} alkyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–C(=O)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)C(=O)OR^{10}, –(C_1–C_{12} alkylen)–$NR^{10}R^{11}$, –(C_1–C_{12} alkylen)$NR^{12}C(=O)R^{10}$, –(C_1–C_{12} alkylen)OR^{10}, –(C_1–C_{12} alkylen)–NR^{10}–(C_1–C_{12} alkylen)–(C_1–C_{20} heteroaryl), –(C_1–C_{12} alkylen)–NR^{10}–(C_1–C_{12} alkylen)–(C_1–C_{20} heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–NR^{10}–(C_1–C_{12} alkylen)–NHC(=O)–(C_1–C_{20} heteroaryl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–$NR^{10}R^{11}$, và –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–(C_1–C_{12} alkyl)–$NR^{10}R^{11}$,

trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, R^{10}, –SR^{10}, –$S(O)_2R^{10}$, –$NR^{10}R^{11}$, –$NR^{12}C(O)R^{10}$, –CO_2R^{10}, –$C(O)R^{10}$, –$CONR^{10}R^{11}$, và –OR^{10};

R^5 được chọn từ H, và C_1–C_{12} alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, –CN, –CO_2H, –$CONH_2$, –$CONHCH_3$, –NH_2, –NO_2, –$N(CH_3)_2$, –$NHCOCH_3$, –$NHS(O)_2CH_3$, –OH, –OCH_3, –OCH_2CH_3, –$S(O)_2NH_2$, và –$S(O)_2CH_3$;

R^6 được chọn từ C_1–C_{12} alkyl, C_3–C_{12} carboxyclyl, C_2–C_{20} heteroxyclyl, C_1–C_{20} heteroaryl, và C_6–C_{20} aryl, mỗi loại tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, –CH_3, –CH_2OH, –$CH_2C_6H_5$, –CN, –CF_3, –CO_2H, –$C(O)CH_3$, –NH_2, –NO_2, –$N(CH_3)_2$, –$NHCOCH_3$, –$NHS(O)_2CH_3$, –OH, oxo, –OCH_3, –OCH_2CH_3, –$S(O)_2NH_2$, –$S(O)_2CH_3$, –$C(=O)NR^{10}$(C_1–C_{12} alkylen)$NR^{10}R^{11}$, phenyl, pyridinyl,

tetrahydro-furan-2-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-2-yl, 1-isopropyl-pyrolidin-3-ylmetyl, morpholin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrolidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, S-dioxothiomorpholin-4-yl, -C≡CR^{13}, -CH=CHR^{13}, và –C(=O)N$R^{10}R^{11}$; hoặc

R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra C_2–C_{20} heteroxyclyl hoặc C_1–C_{20} heteroaryl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ F, Cl, Br, I, CH_3, $C(CH_3)_3$, –CH_2OH, -CH_2CH_2OH, –$CH_2C_6H_5$, pyridin-2-yl, 6-metyl-pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyrimidin-2-yl, pyrazin-2-yl, tetrahydrofuran-cacbonyl, 2-metoxy-phenyl, benzoyl, xyclopropylmetyl, (tetrahydrofuran-2-yl)metyl, 2,6-dimetyl-morpholin-4-yl, 4-metyl-piperazin-cacbonyl, pyrolidin-1-cacbonyl, xyclopropancacbonyl, 2,4-diflo-phenyl, pyridin-2-ylmetyl, morpholin-4-yl, –CN, –CF_3, –CO_2H, –$CONH_2$, -$CONHCH_3$, -$CON(CH_3)_2$, -$COCF_3$, -$COCH_3$, -$COCH(CH_3)_2$, -NO_2, $NHCH_3$, –$N(CH_3)_2$, –$N(CH_2CH_3)_2$, –$NHCOCH_3$, –NCH_3COCH_3, –$NHS(O)_2CH_3$, –OH, –OCH_3, –OCH_2CH_3, -CH_2OCH_3, -$CH_2CH_2OCH_3$, –$CH_2S(O)_2NHCH_3$, –$CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, –$S(O)_2NHCH_3$, –$S(O)_2CH_2CH_3$, –$S(O)_2NH_2$, -$S(O)_2N(CH_3)_2$ và –$S(O)_2CH_3$;

R^{10}, R^{11} và R^{12} được chọn độc lập từ H, C_1–C_{12} alkyl, –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_2–C_{20} heteroxyclyl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_6–C_{20} aryl), –(C_1–C_{12} alkylen)–(C_3–C_{12} carboxyclyl), C_2–C_8 alkenyl, C_2–C_8 alkynyl, C_3–C_{12} carboxyclyl, C_2–C_{20} heteroxyclyl, C_6–C_{20} aryl, và C_1–C_{20} heteroaryl, mỗi nhóm trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, –CH_3, –CH_2CH_3, –$CH(CH_3)_2$, –CH_2OH, –CH_2OCH_3, –CH_2CH_2OH, –$C(CH_3)_2OH$, –$CH_2C(CH_3)_2OH$, -$CH_2CH(CH_3)OH$, -CH_2CO_2H, –$CH_2CO_2CH_3$, –CH_2NH_2, –$(CH_2)_2N(CH_3)_2$, –$CH_2C_6H_5$, –CN, –CF_3, –CO_2H, –$C(O)CH_3$, –$C(O)CH(OH)CH_3$, –CO_2CH_3, –$CONH_2$, -$CONHCH_3$, –$CON(CH_3)_2$, –$C(CH_3)_2CONH_2$, –NH_2, –NO_2, –$N(CH_3)_2$,

$-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, =O (oxo), $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2S(O)_2NHCH_3$, $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, pyrolidin-1-yl, 2-oxopyrolidin-1-yl, xyclopropyl, xyclopentyl, oxetanyl, 4-metylpiperazin-1-yl, và 4-morpholinyl; hoặc

R^{10} và R^{11} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng C_2–C_{20} heteroxyclyl hoặc C_1–C_{20} heteroaryl, mỗi vòng trong số đó là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$,

$-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$,

$-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, oxo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$,

$-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$ và $-C(CH_3)_2OH$; và

R^{13} được chọn từ H, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CON(CH_3)_2$, $-NO_2$, và $-S(O)_2CH_3$.

Mô tả chi tiết sáng chế

Việc tham khảo sẽ được thực hiện chi tiết đối một vài phương án của sáng chế, các ví dụ về chúng được minh hoạ trong các cấu trúc và các công thức đi kèm. Trong khi sáng chế sẽ được mô tả cùng với các phương án được liệt kê thì cần hiểu rằng sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương án đó. Ngược lại, sáng chế được dự tính bao gồm tất cả các thay đổi, các cải biến, và phương án tương đương mà bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế như được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ. Người có hiểu biết trung bình trong

lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra nhiều phương pháp và các chất tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và các chất được mô tả ở đây, chúng có thể được sử dụng để thực hiện sáng chế. Sáng chế hoàn toàn không bị giới hạn ở các phương pháp và các chất được mô tả ở đây. Trong trường hợp mà một hoặc nhiều tài liệu chuyên ngành kết hợp, các patent, và các tài liệu tương tự khác với hoặc trái với sáng chế này, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các thuật ngữ đã xác định, thì việc sử dụng thuật ngữ, các kỹ thuật mô tả, hoặc các yếu tố tương tự sẽ do sáng chế này điều chỉnh.

Thuật ngữ "alkyl" như được sử dụng ở đây đề cập đến gốc hydro-cacbon hoá trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hoà có từ một đến mười hai nguyên tử cacbon (C_1–C_{12}), trong đó gốc alkyl có thể tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế mô tả dưới đây. Theo một phương án khác, gốc alkyl là có từ một đến tám nguyên tử cacbon (C_1–C_8), hoặc một đến sáu nguyên tử cacbon (C_1–C_6). Các ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (Me, -CH_3), etyl (Et, -CH_2CH_3), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, -$CH(CH_3)_2$), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl,

-$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, -$C(CH_3)_3$), 1-pentyl (n-pentyl, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$),

3-pentyl (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl (-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl

(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-1-butyl

(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexyl

(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexyl (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl

(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-pentyl (-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metyl-2-pentyl (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl

(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetyl-2-butyl (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$, 1-heptyl, 1-octyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkylen" như được sử dụng ở đây đề cập đến gốc hydrocacbon hoá trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hoà có từ một đến mười hai nguyên tử cacbon (C_1–C_{12}), trong đó gốc alkylen có thể tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả dưới đây. Theo một phương án khác, gốc alkylen là gốc có một đến tám nguyên tử cacbon (C_1–C_8), hoặc một đến sáu nguyên tử cacbon (C_1–C_6). Các ví dụ về các nhóm alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen (-CH_2-), etylen (-CH_2CH_2-), propylen (-$CH_2CH_2CH_2$-), và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl" đề cập đến gốc hydrocacbon hoá trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ hai đến tám nguyên tử cacbon (C_2–C_8) với ít nhất một vị trí không bão hoà, tức là cacbon-cacbon, liên kết đôi sp^2, trong đó gốc alkenyl có thể tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây, và bao gồm các gốc có các định hướng "cis" và "trans", hoặc theo cách khác, các định hướng "E" và "Z". Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etylenyl hoặc vinyl (-$CH=CH_2$), alyl (-$CH_2CH=CH_2$), và các loại tương tự.

Thuật ngữ "alkenylen" đề cập đến gốc hydrocacbon hoá trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ hai đến tám nguyên tử cacbon (C_2–C_8) với ít nhất một vị trí không bão hoà, tức là cacbon-cacbon, liên kết kép sp^2, trong đó gốc alkenyl có thể được thế tuỳ ý, và bao gồm các gốc có các định hướng "cis" và "trans", hoặc theo cách khác, các định hướng "E" và "Z". Các ví dụ

bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etylenylen hoặc vinylen (-CH=CH-), alyl (-CH_2CH=CH-), và các loại tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl" đề cập đến gốc hydrocacbon hoá trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ hai đến tám nguyên tử cacbon (C_2–C_8) với ít nhất một vị trí không bão hoà, tức là cacbon-cacbon, liên kết ba sp, trong đó gốc alkynyl có thể tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế mô tả ở đây. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl (-C≡CH), propynyl (propargyl, -CH_2C≡CH), và các loại tương tư.

Thuật ngữ "alkynylen" đề cập đến gốc hydrocacbon hoá trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ hai đến tám nguyên tử cacbon (C_2–C_8) với ít nhất một vị trí không bão hoà, tức là cacbon-cacbon, liên kết ba sp, trong đó gốc alkynyl có thể là tuỳ ý. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynylen (-C≡C-), propynylen (propargylen, -CH_2C≡C-), và các gốc tương tự.

Các thuật ngữ "vòng cacbon", "carboxyclyl", "vòng cacbon" và "xycloalkyl" đề cập dến vòng không bão hoà một phần hoặc bão hòa, không thơm hoá trị một có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon (C_3–C_{12}) làm đơn vòng hoặc từ 7 đến 12 nguyên tử cacbon làm vòng đôi. Các vòng cacbon kép có từ 7 đến 12 nguyên tử có thể được sắp xếp, ví dụ như hệ bixyclo [4,5], [5,5], [5,6] hoặc [6,6], và các vòng cacbon kép có 9 hoặc 10 các nguyên tử trên vòng có thể được sắp xếp thành hệ bixyclo [5,6] hoặc [6,6], hoặc các hệ liên kết cầu như bixyclo[2,2,1]heptan, bixyclo[2,2,2]octan và bixyclo[3,2,2]nonan. Các ví dụ về các vòng cacbon đơn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, 1-xyclopent-1-enyl, 1-xyclopent-2-enyl, 1-xyclopent-3-enyl, xyclohexyl, 1-xyclohex-1-enyl, 1-xyclohex-2-enyl, 1-xyclohex-3-enyl, xyclohexadienyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl, xyclodecyl, xycloundecyl, xyclododecyl, và các loại tương tự.

"Aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm hoá trị một có 6-20 nguyên tử cacbon (C_6–C_{20}) thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro khỏi nguyên tử cacbon đơn của hệ vòng thơm gốc. Một số nhóm aryl được thể hiện trong các cấu trúc minh họa như "Ar". Aryl bao gồm các gốc hai vòng gồm có vòng thơm ngưng tụ với vòng bão hoà, không bão hoà một phần, hoặc vòng cacbon thơm. Các nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc thu được từ benzen (phenyl), các benzen được thế, naphtalen, antraxen, biphenyl, indenyl, indanyl, 1,2-dihydronaphtalen, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, và các loại tương tự. Các nhóm aryl là tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây.

"Arylen" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm hoá trị hai có 6-20 nguyên tử cacbon (C_6–C_{20}) thu được bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro khỏi hai nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm gốc. Một số nhóm arylen được thể hiện trong các cấu trúc minh họa như "Ar". Arylen bao gồm các gốc hai vòng bao gồm vòng thơm ngưng tụ với vòng bão hoà, không bão hoà một phần, hoặc vòng cacbon thơm. Các nhóm arylen điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc thu được từ benzen (phenylen), các benzen được thế, naphtalen, antraxen, biphenylen, indenylen, indanylen, 1,2-dihydronaphtalen, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, và các loại tương tự. Các nhóm arylen được thế tuỳ ý.

Các thuật ngữ "dị vòng", "heteroxyclyl" và "vòng dị vòng" được sử dụng thay thế cho nhau ở đây và đề cập đến gốc vòng cacbon bão hòa hoặc không bão hoà một phần (tức là có một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc ba trong vòng) có từ 3 đến khoảng 20 nguyên tử trên vòng trong đó ít nhất một nguyên tử trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, phospho và lưu huỳnh, các nguyên tử trên vòng còn lại là C, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử trên vòng tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả dưới đây. Dị vòng có thể là đơn vòng có 3 đến 7 nguyên tử trên vòng (2 đến 6 nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ

N, O, P, và S) hoặc hai vòng có 7 đến 10 nguyên tử trên vòng (4 đến 9 nguyên tử cacbon và 1 đến 6 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, P, và S), ví dụ hệ bixyclo [4,5], [5,5], [5,6], hoặc [6,6]. Các dị vòng được mô tả trong Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), đặc biệt là các chương 1, 3, 4, 6, 7, và 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), đặc biệt các tập 13, 14, 16, 19, và 28; và J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566, "Heteroxyclyl" còn bao gồm các gốc trong đó các gốc dị vòng được ngưng tụ với vòng bão hòa, không bão hoà một phần, hoặc vòng cacbon thơm hoặc nhân dị vòng. Các ví dụ về các nhân dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, morpholin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-one, piperazin-4-yl-3-one, pyrolidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, S-dioxothiomorpholin-4-yl, azocan-1-yl, azetidin-1-yl, octahydropyrido[1,2-a] pyrazin-2-yl, [1,4]diazepan-1-yl, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazinyl, homopiperazinyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl-imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyco[3,1,0]hexanyl, 3-azabixyclo[4,1,0]heptanyl, azabixyclo[2,2,2] hexanyl, 3H-indolyl quinolizinyl và các N-pyridyl ure. Các gốc vòng (spiro) cũng nằm trong phạm vi của định nghĩa này. Các ví dụ về nhóm dị vòng trong đó 2 nguyên tử trên vòng được thế bằng các gốc oxo (=O) là pyrimidinonyl và 1,1-dioxo-thiomorpholinyl. Ở đây các nhóm dị vòng là tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "heteroaryl" đề cập đến gốc thơm hoá trị một của các vòng 5-, 6-, hoặc 7 cạnh, và bao gồm các hệ vòng ngưng tụ (ít nhất một trong số đó

là thơm) có 5-20 nguyên tử, chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Các ví dụ về các nhóm heteroaryl là pyridinyl (bao gồm, ví dụ 2-hydroxypyridinyl), imidazolyl, imidazopyridinyl, pyrimidinyl (bao gồm, ví dụ 4-hydroxypyrimidinyl), pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, và furopyridinyl. Các nhóm heteroaryl tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây.

Các nhóm dị vòng hoặc heteroaryl có thể là cacbon (cacbon-liên kết), hoặc nitơ (nitơ-liên kết) được liên kết nếu có thể. Ví dụ và không giới hạn, các dị vòng hoặc heteroaryl liên kết cacbon được liên kết tại vị trí 2, 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridin, vị trí 3, 4, 5, hoặc 6 của pyridazin, vị trí 2, 4, 5, hoặc 6 của pyrimidin, vị trí 2, 3, 5, hoặc 6 của pyrazin, vị trí 2, 3, 4, hoặc 5 của furan, tetrahydrofuran, thiofuran, thiophen, pyrol hoặc tetrahydropyrol, vị trí 2, 4, hoặc 5 của oxazol, imidazol hoặc thiazol, vị trí 3, 4, hoặc 5 của isoxazol, pyrazol, hoặc isothiazol, vị trí 2 hoặc 3 của aziridin, vị trí 2, 3, hoặc 4 của azetidin, vị trí 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của quinolin hoặc vị trí 1, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 của isoquinolin.

Ví dụ và không giới hạn, các dị vòng hoặc các heteroaryl liên kết nitơ được liên kết tại vị trí 1 của aziridin, azetidin, pyrol, pyrolidin, 2-pyrolin, 3-pyrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolin, 3-imidazolin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, vị trí 2 của isoindol, hoặc isoindolin, vị trí 4 của morpholin, và vị trí 9 của carbazol, hoặc β-carbolin.

Các thuật ngữ "điều trị" và "việc điều trị" đề cập đến cả việc điều trị chữa bệnh và các biện pháp phòng bệnh hoặc ngăn ngừa, trong đó đối tượng cần được ngăn ngừa hoặc làm chậm xuống (làm giảm đi) sự thay đổi hoặc rối loạn sinh lý không mong muốn, như sự phát triển hoặc lan tỏa của bệnh ung thư. Đối với các mục đích của sáng chế này, các kết quả có ích hoặc lâm sàng mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm giảm bớt các triệu chứng, thu nhỏ phạm vi của bệnh, làm ổn định (tức là không làm xấu hơn) tình trạng của bệnh, làm trì hoãn hoặc làm chậm tiến trình của bệnh, cải thiện hoặc làm dịu tình trạng bệnh, và làm thuyên giảm (hoặc một phần hoặc toàn bộ), hoặc có thể phát hiện hoặc không thể phát hiện. "Việc điều trị" còn có nghĩa là kéo dài sự sống so với sự sống mong đợi nếu không được điều trị. Các đối tượng cần sự điều trị đó bao gồm các đối tượng đã mắc tình trạng hoặc rối loạn cũng như các đối tượng dễ bị mắc tình trạng hoặc rối loạn hoặc các đối tượng trong đó tình trạng hoặc rối loạn cần được ngăn ngừa.

Nhóm từ "lượng trị liệu hữu hiệu" có nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế mà (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn cụ thể, (ii) làm yếu đi, cải thiện, hoặc loại trừ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn cụ thể hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc làm trì hoãn sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Đối với trường hợp là bệnh ung thư thì lượng trị liệu hữu hiệu của dược chất có thể làm giảm số lượng của các tế bào ung thư; làm giảm cỡ khối u; ức chế (tức là làm chậm tới một mức độ nhất định và tốt hơn là làm ngừng) sự thâm nhập của tế bào ung thư vào các cơ quan ngoại vi; ức chế (tức là làm chậm tới một mức độ nhất định và tốt hơn là làm ngừng) sự di căn khối u; ức chế, tới một mức độ nhất định, sự phát triển của khối u; và/hoặc làm nhẹ bớt tới một mức độ nhất định một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư. Đến một mức độ dược chất có thể ngăn ngừa sự phát triển và/hoặc giết các tế bào ung thư hiện hữu, nó có thể là kìm hãm tế bào và/hoặc gây độc tế bào. Đối với liệu pháp ung thư, hiệu quả có thể được

xác định, ví dụ bằng cách đánh giá thời gian so với sự tiến triển của bệnh (TTP) và/hoặc xác định tỷ lệ đáp ứng (RR).

Các thuật ngữ "bệnh ung thư" đề cập đến hoặc mô tả tình trạng sinh lý ở động vật có vú mà thường đặc trưng bởi sự phát triển tế bào không điều hòa được. "Khối u" bao gồm một hoặc nhiều tế bào ung thư. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, caxinom, u lym phô, u nguyên bào, sacôm, và bệnh bạch cầu hoặc các ung thư ác tính dạng bạch huyết. Các ví dụ cụ thể hơn về các bệnh ung thư này bao gồm bệnh ung thư tế bào có vảy (ví dụ bệnh ung thư tế bào biểu mô vảy), bệnh ung thư phổi bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ ("NSCLC"), ung thư tuyến phổi và caxinom có vảy phổi, bệnh ung thư màng bụng, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư môn vị hoặc dạ dày bao gồm bệnh ung thư dạ dày-ruột, bệnh ung thư tụy, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư ruột kết trực tràng, caxinom nội mạc tử cung hoặc dạ con, caxinom tuyến nước bọt, bệnh ung thư thận hoặc thuộc thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư âm hộ, bệnh ung thư tuyến giáp, caxinom gan, caxinom hậu môn, caxinom dương vật, cũng như bệnh ung thư đầu và cổ.

"Tác nhân hóa trị liệu" là hợp chất hóa học hữu dụng để điều trị bệnh ung thư, bất kể cơ chế tác động. Các loại tác nhân hóa trị liệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các tác nhân alkyl hóa, các chất chống chuyển hóa, các alkaloit thực vật độc hại hình thoi, các chất kháng sinh độc/chống ung thư, các chất ức chế topoisomeraza, các kháng thể, các chất cảm quang, và các chất ức chế kinaza. Các tác nhân hóa trị liệu bao gồm các hợp chất được sử dụng trong "liệu pháp đích" và hóa liệu pháp thông thường. Các ví dụ về các tác nhân hóa trị liệu bao gồm: erlotinib (TARCEVA®, Genen-tech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (flouraxil, 5-flouraxil, CAS No. 51-21-8), gemxitabin (GEMZAR®, Lilly),

PD-0325901 (CAS No. 391210-10-9, Pfizer), cisplatin (cis-diamin, dicloplatin(II), CAS No. 15663-27-1), carboplatin (CAS No. 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomit (4-metyl-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabixyclo [4,3,0] nona-2,7,9-trien-9-carboxamit, CAS No. 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifen ((*Z*)-2-[4-(1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]-*N*,*N*-dimetyletanamin, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), và doxorubixin (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD, và rapamyxin.

Các ví dụ khác nữa về các tác nhân hóa trị liệu bao gồm: oxaliplatin (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sutent (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinib mesylat (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (chất ức chế MEK, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (chất ức chế MEK, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (chất ức chế PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (chất ức chế PI3K, Novartis), XL-147 (chất ức chế PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorin (axit folinic), rapamyxin (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (không chứa Cremophor), các chế phẩm hạt nano được biến đổi di truyền bằng albumin chứa paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Il), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), cloranmbuxil, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamit (TELCYTA®, Telik), thiotepa và xyclosphosphamit (CYTOXAN®, NEOSAR®); các alkyl sulfonat như

busulfan, improsulfan và piposulfan; các aziridin như benzodopa, carboquon, meturedopa, và uredopa; các etylenimin và các metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenthiophosphoramit và trimetylomelamin; các axetogenin (đặc biệt là bullataxin và bullataxinon); camptothexin (bao gồm topotecan tương tự tổng hợp); bryostatin; callystatin; CC-1065 (bao gồm các chất tương tự tổng hợp adozelesin, carzelesin và bizelesin); các cryptophyxin (đặc biệt là cryptophyxin 1 và Cryptophyxin 8); dolastatin; duocarmyxin (bao gồm các chất tương tự tổng hợp, KW-2189 và CB1-TM1); eleutherobin; pancratistatin; sarcodictyin; spongistatin; hơi cay nitơ như clorambuxil, clornaphazin, clophosphamit, estramustin, ifosfamit, mecloretamin, mecloretamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenestein, prednimustin, trofosfamit, uraxil mù tạc; các nguồn nitơ như carmustin, clozotoxin, fotemustin, lomustin, nimustin, và ranimnustin; các thuốc kháng sinh như các thuốc kháng enediyn (ví dụ calicheamixin, calicheamixin gama1I, calicheamixin omegaI1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dynemixin, dynemixin A; các bisphosphonat, như clodronat; esperamixin; cũng như nhóm mang màu neocarzinostatin và các nhóm mang màu kháng sinh enediyn protein màu liên quan), các aclacinomysin, actinomyxin, authramyxin, azaserin, các bleomyxin, cactinomyxin, carabixin, carminomyxin, carzinophilin, chromomycinis, dactinomyxin, daunorubixin, detorubixin, 6-diazo-5-oxo-L-norleuxin, morpholino-doxorubixin, xyanomorpholino-doxorubixcin, 2-pyrrolino-doxorubixin và deoxydoxorubixin), epirubixin, esorubixin, idarubixin, nemorubixin, marcellomyxin, các mitomycin như mitomyxin C, axit mycophenolic, nogalamyxin, các olivomycin, peplomyxin, porfiromyxin, puromyxin, quelamyxin, rodorubixin, streptonigrin, streptozoxin, tuberxidin, ubenimex, zinostatin, zorubixin; các chất chống chuyển hóa như metotrexat và 5-flouraxil (5-FU); các chất tương tự axit folic như denopterin, metotrexat, pteropterin, trimetrexat; các chất tương tự purin như fludarabin, 6-mercaptopurin, thiamiprin, thioguanin; các chất tương tự pyrimidin như

anxitabin, azacitidin, 6-azauridin, carmofur, xytarabin, dideoxyuridin, doxifluridin, enocitabin, floxuridin; các androgen như calusteron, dromostanolon propionat, epitiostanol, mepitiostan, testolacton; các chất kháng hormon tuyến thượng thận như aminoglutethimit, mitotan, trilostan; chất độn axit folic như axit frolinic; axeglaton; aldophosphamit glycosit; axit aminolevulinic; eniluraxil; amsacrin; bestrabuxil; bisantren; edatraxat; defofamin; demecolxin; diaziquon; elfornithin; elliptini axetat; epothilon; etoglucit; gali nitrat; hydroxyure; lentinan; lonidainin; các maytansinoit như maytansin và các samitocin; mitoguazon; mitoxantron; mopidanmol; nitraerin; pentostatin; phenamet; pirarubixin; losoxantron; axit podophyllinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; hệ phức polysacarit PSK® (các sản phẩm tự nhiên JHS, Eugene, OR); razoxan; rhizoxin; sizofiran; spirogermani; axit tenuazonic; triaziquon; 2,2',2"-triclotrietylamin; trichothexen (đặc biệt là T-2 toxin, verracurin A, roridin A và guidin); uretan; vindesin; dacarbazin; mannomustine; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gaxytosin; arabinosit ("Ara-C"); xyclophosphamit; thiotepa; 6-thioguanin; mercaptopurin; metotrexat; các chất tương tự platin như cisplatin và carboplatin; vinblastin; etoposit (VP-16); ifosfamit; mitoxantron; vincristin; vinorelbin (NAVELBINE®); novantron; teniposit; edatrexat; daunomyxin; aminopterin; capexitabin (XELODA®, Roche); ibandronat; CPT-11; chất ức chế topoisomeraza RFS 2000; diflometylornithin (DMFO); các retinoit như axit retinoic; và các muối dược dụng, các axit và các dẫn xuất của loại bất kỳ trong số các loại nêu trên.

Cũng nằm trong định nghĩa về "tác nhân hóa trị liệu" là: các tác nhân kháng hormon có tác dụng để điều hòa hoặc ức chế hoạt động của hormon đối với các khối u như các kháng estrogen và các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERMs), bao gồm, ví dụ tamoxifen (bao gồm NOLVADEX®; tamoxifen xitrat), raloxifen, droloxifen, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY117018, onapriston, và FARESTON® (toremifin

xitrat); (ii) các chất ức chế aromataza để ức chế enzym aromataza mà điều hòa quá trình sản sinh estrogen trong các tuyến thượng thận như, ví dụ các 4(5)-imidazol, aminoglutethimit, MEGASE® (megestrol axetat), AROMASIN® (exemestan; Pfizer), formestani, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), và ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) các kháng androgen như flutamit, nilutamit, bicalutamit, leuprolit, và goserelin; cũng như troxaxitabin (chất tương tự 1,3-dioxolan nucleosit xytosin); (iv) các chất ức chế protein kinaza như các chất ức chế MEK (WO 2007/044515); (v) các chất ức chế lipit kinaza; (vi) các oligonucleotit đối nghĩa, đặc biệt là các loại có thể ức chế biểu hiện của các gen trong các chu trình truyền tín hiệu liên quan đến quá trình tăng sinh tế bào khác thường, ví dụ PKC-alpha, Raf và H-Ras, như oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) các ribozym như các chất ức chế biểu hiện VEGF (ví dụ ANGIOZYME®) và các chất ức chế biểu hiện HER2; (viii) các vacxin như các vacxin liệu pháp gen, ví dụ ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, và VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; các chất ức chế topoisomeraza 1 như LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) các tác nhân chống tạo mạch như bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); và các muối dược dụng, các axit và các dẫn xuất của loại bất kỳ trong số các loại nêu trên.

Cũng nằm trong định nghĩa về "tác nhân hóa trị liệu" là các kháng thể chữa bệnh như alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia), và thể tiếp hợp dược chứa kháng thể, gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG®, Wyeth).

Các kháng thể đơn dòng được làm giống như của người với hiệu quả chữa bệnh như các tác nhân hóa trị liệu trong tổ hợp với các chất ức chế PI3K theo sáng chế bao gồm: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatuzumab mertansine, cantuzumab mertansine, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, tmiệngizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleukin, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, và visilizumab.

"Chất chuyển hóa" là sản phẩm được tạo ra bởi sự trao đổi chất trong cơ thể của hợp chất cụ thể hoặc muối của chúng. Các chất chuyển hóa của hợp chất có thể được nhận dạng bằng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và các hoạt tính của chúng được xác định nhờ sử dụng các thử nghiệm như các thử nghiệm được mô tả ở đây. Các sản phẩm này có thể thu được, ví dụ từ quá trình oxy hóa, quá trình khử, thủy phân, amit hóa, khử amit hóa, este hóa, khử este hóa, phân giải enzym, và các quá trình xử lý tương tự của hợp chất được sử dụng. Vì vậy, sáng chế bao gồm các chất chuyển hóa của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các hợp chất được tạo ra bằng quy trình bao gồm cho hợp chất theo sáng chế này tiếp xúc với động vật có vú trong một khoảng thời gian đủ để thu được sản phẩm chuyển hóa của chúng.

Thuật ngữ "tài liệu hướng dẫn để trong đồ chứa" dùng để chỉ các tờ hướng dẫn thường được để trong các bao gói thương phẩm chữa bệnh được bán trên thị trường, tài liệu đó chứa thông tin về các chỉ định, cách dùng, liều lượng, đường dùng, các chống chỉ định và/hoặc các cảnh báo liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm chữa bệnh này.

Thuật ngữ "không đối xứng" đề cập đến các phân tử mà có đặc tính không chồng ảnh của phần ảnh gương, trong khi thuật ngữ "đối xứng" đề cập đến các phân tử có thể chồng khít lên phần ảnh gương của chúng.

Thuật ngữ "các chất đồng phân lập thể" đề cập đến các hợp chất mà có cấu tạo hóa học giống nhau, nhưng khác nhau về sự sắp xếp của nguyên tử hoặc các nhóm trong không gian.

"Chất đồng phân không đối quang" đề cập đến chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng và các phân tử của chúng không là ảnh gương của phân tử khác. Các chất đồng phân không đối quang có các đặc tính vật lý khác nhau, ví dụ các điểm nóng chảy, các điểm sôi, các đặc tính quang phổ, và các hoạt tính phản ứng. Các hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang có thể được tách ra trong các quy trình phân tích độ phân giải cao như phép điện di và phép sắc ký.

"Các chất đồng phân đối ảnh" đề cập đến hai chất đồng phân lập thể của hợp chất mà là các ảnh gương không thể chồng lên nhau.

Các định nghĩa hóa học lập thể và các định chuẩn được sử dụng ở đây thường theo S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các tâm không đối xứng hoặc bất đối xứng và vì vậy tồn tại dưới các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Dự tính rằng tất cả các dạng đồng phân lập thể của các hợp chất theo

sáng chế, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân quay hạn chế (atropisomer), cũng như các hỗn hợp gồm chúng như hỗn hợp raxemic, tạo ra một phần của sáng chế. Nhiều hợp chất hữu cơ tồn tại dưới các dạng quay quang, tức là chúng có khả năng quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực phẳng. Trong phần mô tả, hợp chất quay quang, các tiền tố D và L, hoặc *R* và S, được sử dụng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử xung quanh các tâm không đối xứng của nó. Các tiền tố d và l hoặc (+) và (-) được sử dụng để chỉ định dấu hiệu chiều quay của ánh sáng phân cực phẳng bởi hợp chất, với (-) hoặc l có nghĩa là hợp chất quay trái. Hợp chất có tiền tố (+) hoặc d là hợp chất quay phải. Đối với cấu trúc hóa học cụ thể, các chất đồng phân lập thể là giống nhau ngoại trừ rằng chúng là các ảnh gương của nhau. Chất đồng phân lập thể cụ thể có thể còn được đề cập như chất đồng phân đối ảnh, và hỗn hợp gồm các chất đồng phân này thường được gọi là hỗn hợp đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh với tỷ lệ 50:50 được đề cập đến dưới dạng hỗn hợp raxemic hoặc raxemat, chúng có thể xuất hiện khi không có sự lựa chọn lập thể hoặc tính lập thể đặc thù trong phản ứng hoặc quy trình hóa học. Các thuật ngữ "hỗn hợp raxemic" và "raxemat" đề cập đến hỗn hợp đẳng mol của hai loại chất đồng phân đối ảnh, không có tính quay quang.

Thuật ngữ "tautome" hoặc "dạng tautome" đề cập đến các chất đồng phân cấu trúc có năng lượng khác nhau mà có thể chuyển hóa lẫn nhau qua hàng rào năng lượng thấp. Ví dụ các tautome proton (còn được biết là các tautome dị biến proton) bao gồm các hiện tượng chuyển hóa lẫn nhau nhờ sự di chuyển của proton, như các sự đồng phân hóa keto-enol và imin-enamin. Các tautome hóa trị bao gồm các hiện tượng chuyển hóa lẫn nhau bởi sự sắp xếp lại của một số điện tử gắn kết.

Cụm từ "muối dược dụng" như được sử dụng ở đây, đề cập đến các muối hữu cơ hoặc vô cơ dược dụng của các hợp chất theo sáng chế. Các muối làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các muối sulfat, xitrat, axetat,

oxalat, clorua, bromua, iođua, nitrat, bisulfat, phosphat, axit phosphat, isonicotinat, lactat, salixylat, axit xitrat, tartrat, oleat, tannat, pantothenat, bitartrat, ascorbat, sucxinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucuronat, sacarat, fomat, benzoat, glutamat, metansulfonat "mesylat", etansulfonat, benzensulfonat, *p*-toluensulfonat, và pamoat (tức là 1,1'-metylen-bis(2-hydroxy-3-naphthoat)). Muối dược dụng có thể bao gồm thể vùi của phân tử khác như axetat ion, sucxinat ion hoặc ion trái dấu khác. Ion trái dấu có thể là gốc hữu cơ hoặc vô cơ bất kỳ mà làm ổn định điện tích của hợp chất gốc. Ngoài ra, muối dược dụng có thể có nhiều hơn một nguyên tử có điện tích trong cấu trúc của nó. Ví dụ khi nhiều nguyên tử có điện tích là một phần của muối dược dụng có thể có nhiều ion trái dấu. Do đó, muối dược dụng có thể có một hoặc nhiều nguyên tử có điện tích và/hoặc một hoặc nhiều ion trái dấu.

Nếu hợp chất theo sáng chế là bazơ thì muối dược dụng mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ xử lý bazơ tự do bằng axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit metansulfonic, axit phosphoric và các axit tương tự, hoặc với axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit sucxinic, axit mandelic, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salicylic, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha hydroxy, như axit xitric hoặc axit tartric, axit amin, như axit aspartic hoặc axit glutamic, axit thơm, như axit benzoic hoặc axit xinamic, axit sulfonic, như axit p-toluensulfonic hoặc axit etansulfonic, hoặc các axit tương tự.

Nếu hợp chất theo sáng chế là axit thì muối dược dụng mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ xử lý axit bằng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, như amin (bậc một, bậc hai hoặc bậc ba), hydroxit kim loại kiềm hoặc hydroxit kim loại kiềm thổ, hoặc các loại tương tự. Các ví dụ minh họa về các muối thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối hữu cơ thu được từ các axit amin, như glyxin và arginin, amoniac,

các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, và các amin vòng, như piperidin, morpholin và piperazin, và các muối vô cơ thu được từ natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm và lithi.

Nhóm từ "dược dụng" có nghĩa là chất nền hoặc chế phẩm phải tương hợp về mặt hóa học và/hoặc độc chất học, với các thành phần khác cấu thành nên chế phẩm và/hoặc động vật có vú cần được điều trị bằng chúng.

Thuật ngữ "solvat" đề cập đến sự kết hợp hoặc hệ phức của một hoặc nhiều phân tử dung môi với hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các dung môi để tạo ra các solvat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etylaxetat, axit axetic, và etanolamin.

Các thuật ngữ "hợp chất theo sáng chế này," và "các hợp chất theo sáng chế" và "các hợp chất có công thức I" bao gồm các hợp chất có công thức I và các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân dị hình, các tautome, các solvat, các chất chuyển hóa, và các muối dược dụng và các tiền dược chất của chúng.

Công thức hoặc cấu trúc bất kỳ đã cho ở đây, bao gồm các hợp chất có công thức I, cũng được dùng để chỉ các hydrat, các solvat, và các chất đa hình của các hợp chất này, và các hỗn hợp gồm chúng.

Công thức hoặc cấu trúc bất kỳ đã cho ở đây, bao gồm các hợp chất có công thức I, cũng được dùng để chỉ các dạng không đánh dấu và các dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất. Các hợp chất đánh dấu đồng vị có các cấu trúc được mô tả bởi các công thức nêu ở đây ngoại trừ rằng một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được chọn lọc. Các ví dụ về các chất đồng vị mà có thể đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, carbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, như nhưng không chỉ giới hạn ở 2H (đơteri, D), 3H (triti), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl, và 125I. Các hợp chất

đánh dấu đồng vị khác nhau theo sáng chế, ví dụ các loại mà chất đồng vị phóng xạ như 3H, 13C, và 14C được đưa vào. Các hợp chất đánh dấu đồng vị này có thể được sử dụng trong các thử nghiệm chuyển hoá, các thử nghiệm động lực phản ứng, các kỹ thuật tạo ảnh và phát hiện, như phép chụp x quang phát xạ positron (PET) hoặc phép chụp cắt lớp vi tính phát xạ photon đơn (SPECT) bao gồm các thử nghiệm phân bổ trong mô dược chất hoặc chất nền, hoặc điều trị cho các bệnh nhân bằng phóng xạ. Các hợp chất chữa bệnh được thế hoặc đánh dấu đoteri theo sáng chế có thể có các đặc tính DMPK được cải thiện (các đặc tính chuyển hoá dược chất và dược động lực), liên quan đến sự phân bố, chuyển hoá, và tiết xuất (ADME). Việc thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đoteri có thể mang lại một số lợi ích chữa bệnh do tính ổn định chuyển hoá tốt hơn, ví dụ chu kỳ bán rã in vivo tăng hoặc nhu cầu liều lượng giảm. Hợp chất đánh dấu 18F có thể hữu dụng cho các thử nghiệm PET hoặc SPECT. Các hợp chất đánh dấu đồng vị theo sáng chế này và các tiền dược chất của chúng thường có thể được điều chế bằng cách tiến hành các quy trình được thể hiện trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và các quy trình điều chế dưới đây bằng cách thay thế chất phản ứng đánh dấu đồng vị có bán trên thị trường thay cho chất phản ứng không đánh dấu đồng vị. Ngoài ra, việc thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn, cụ thể là đoteri (tức là 2H hoặc D) có thể mang lại một số lợi ích chữa bệnh do tính ổn định chuyển hoá tốt hơn, ví dụ chu kỳ bán rã in vivo tăng hoặc nhu cầu liều lượng giảm hoặc nâng cao chỉ số chữa bệnh. Cần hiểu rằng đoteri trong phạm vi này được xem như là nhóm thế trong hợp chất có công thức (I). Nồng độ của chất đồng vị nặng hơn này, đặc biệt là đoteri, có thể được xác định bằng nhân tố làm giàu đồng vị. Trong các hợp chất theo sáng chế này, nguyên tử bất kỳ không được chỉ ra một cách cụ thể làm chất đồng vị cụ thể có nghĩa là thể hiện chất đồng vị ổn định bất kỳ của nguyên tử đó. Trừ khi có chỉ định khác, nếu vị trí được chỉ định một cách cụ thể là "H" hoặc "hydro", thì vị trí này cần được hiểu là có hydro ở tại chế phẩm đồng vị tiềm tang trong tự nhiên

của nó. Vì vậy, trong các hợp chất theo sáng chế này thì nguyên tử bất kỳ được chỉ định cụ thể làm đơteri (D) có nghĩa là thể hiện đơteri.

CÁC HỢP CHẤT BENZOXEPIN

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó Z^1 là CR^1; Z^2 là CR^2; Z^3 là CR^3; và Z^4 là CR^4,

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó Z^1 là N; Z^2 là CR^2; Z^3 là CR^3; và Z^4 là CR^4,

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó Z^1 là CR^1; Z^2 là N; Z^3 là CR^3; và Z^4 là CR^4,

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó Z^1 là CR^1; Z^2 là CR^2; Z^3 là N; và Z^4 là CR^4,

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó Z^1 là CR^1; Z^2 là CR^2; Z^3 là CR^3; và Z^4 là N.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó B là có công thức (a).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó B là có công thức (b).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó B là có công thức (c).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó B là có công thức (d).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó B là có công thức (e).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó B là có công thức (f).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I là các hợp chất trong đó B là có công thức (g).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó Z^1 là CR^1; Z^2 là CR^2; Z^3 là CR^3; và Z^4 là CR^4 và B là có công thức (a), (b), (d), (e), (f) hoặc (g).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó Z^1 là CR^1; Z^2 là CR^2; Z^3 là CR^3; và Z^4 là CR^4 và B là có công thức (a), (b), (d) hoặc (g).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó Z^1 là CR^1; Z^2 là CR^2; Z^3 là CR^3; và Z^4 là CR^4 và B là có công thức (a) hoặc (d).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó A là $-C(=O)NR^5R^6$.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó R^5 là CH_3.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó R^6 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, morpholin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrolidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, S-dioxothiomorpholin-4-yl, $-C\equiv CR^{13}$, và $-CH=CHR^{13}$.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó R^5 và R^6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết vào tạo

ra morpholin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-one, piperazin-4-yl-3-on, pyrolidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, S-dioxothiomorpholin-4-yl, azocan-1-yl, azetidin-1-yl, octahydropyrido[1,2-a]pyrazin-2-yl, [1,4]diazepan-1-yl, hoặc indolinyl.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó A là $-C(=O)NR^5R^6$ trong đó R^5 là CH_3 và R^6 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F, Cl, Br, I, $-CH_2OH$, $-CH_2C_6H_5$, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, morpholin-4-yl, piperidin-1-yl, piperazinyl, piperazin-4-yl-2-on, piperazin-4-yl-3-on, pyrolidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, S-dioxothiomorpholin-4-yl, $-C\equiv CR^{13}$, và $-CH=CHR^{13}$,

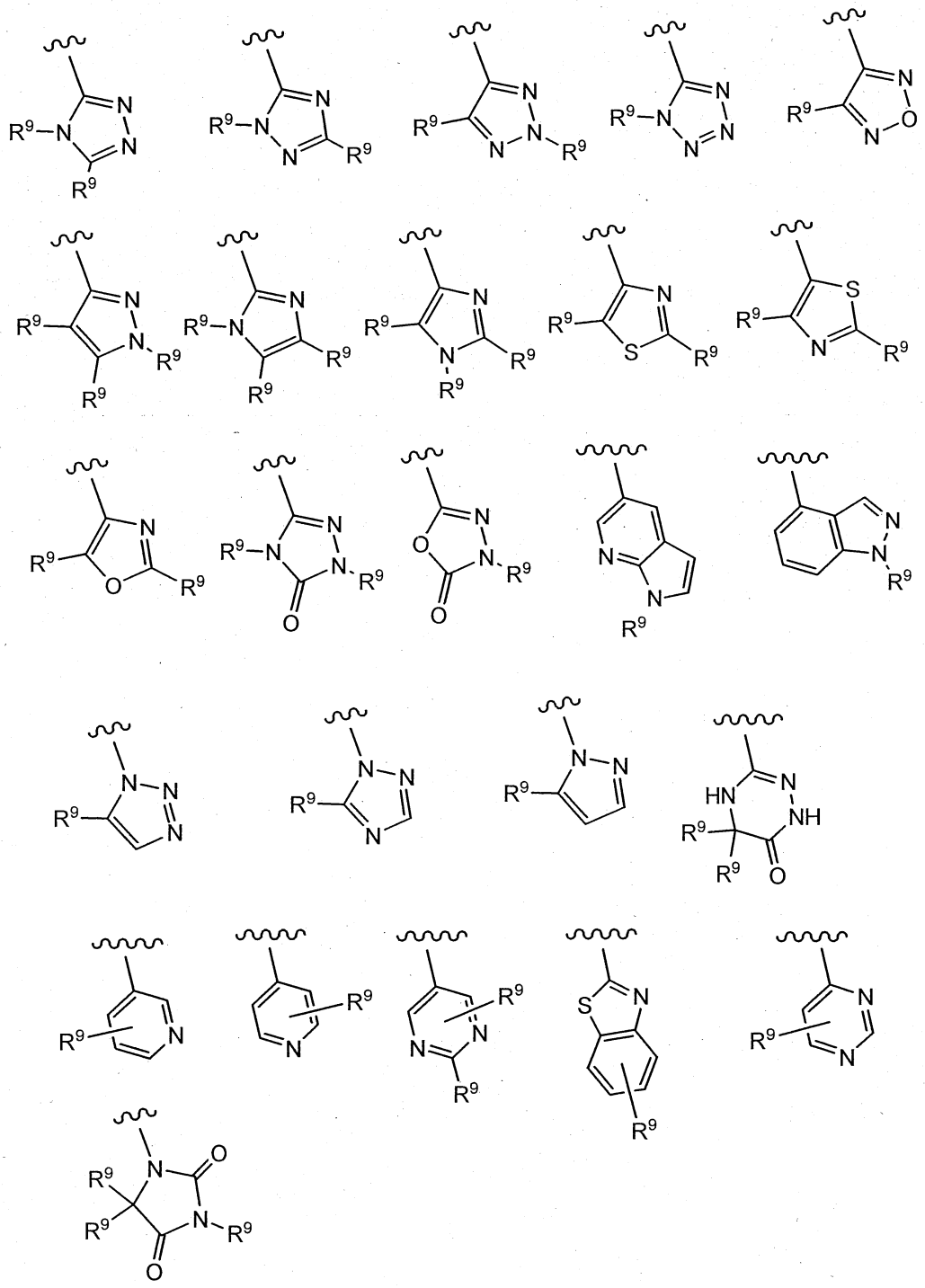
Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó A là $-C(=O)NR^5R^6$ trong đó R^5 là CH_3 và R^6 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều F.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó A là C_2–C_{20}heteroxyclyl hoặc C_1–C_{20} heteroaryl được thế bằng $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, 1-metylpiperid-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, 4-morpholinyl, (4-metylpiperazin-1yl)carboxamit, $-CH_2$(1H-1,2,4-triazol-5-yl), xyclopropyl, xyclopropylmetyl, hoặc xyclobutyl.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó A là C_1–C_{20} heteroaryl được chọn từ pyridyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, oxazolyl, oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on, furanyl, thienyl, 1,2,3-

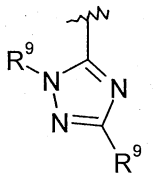
triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-triazol-5(4H)-on, 4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6(1H)-on, tetrazolyl, pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, indazolyl, 3,4-dihydroquinolinyl, và benzo[d]thiazol.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó A được chọn từ các nhóm có công thức cấu trúc:



trong đó R^9 được chọn độc lập từ H, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, 1-metylpiperid-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, 4-morpholinyl, morpholin-4-yl-etyl, benzyl, và phenyl, trong đó benzyl và phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ F, Cl, Br, I, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CN$, $-CH_2NH_2$, $-CH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, 1-metylpiperid-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, và 4-morpholinyl; và trong đó đường gợn sóng biểu thị vị trí gắn kết.

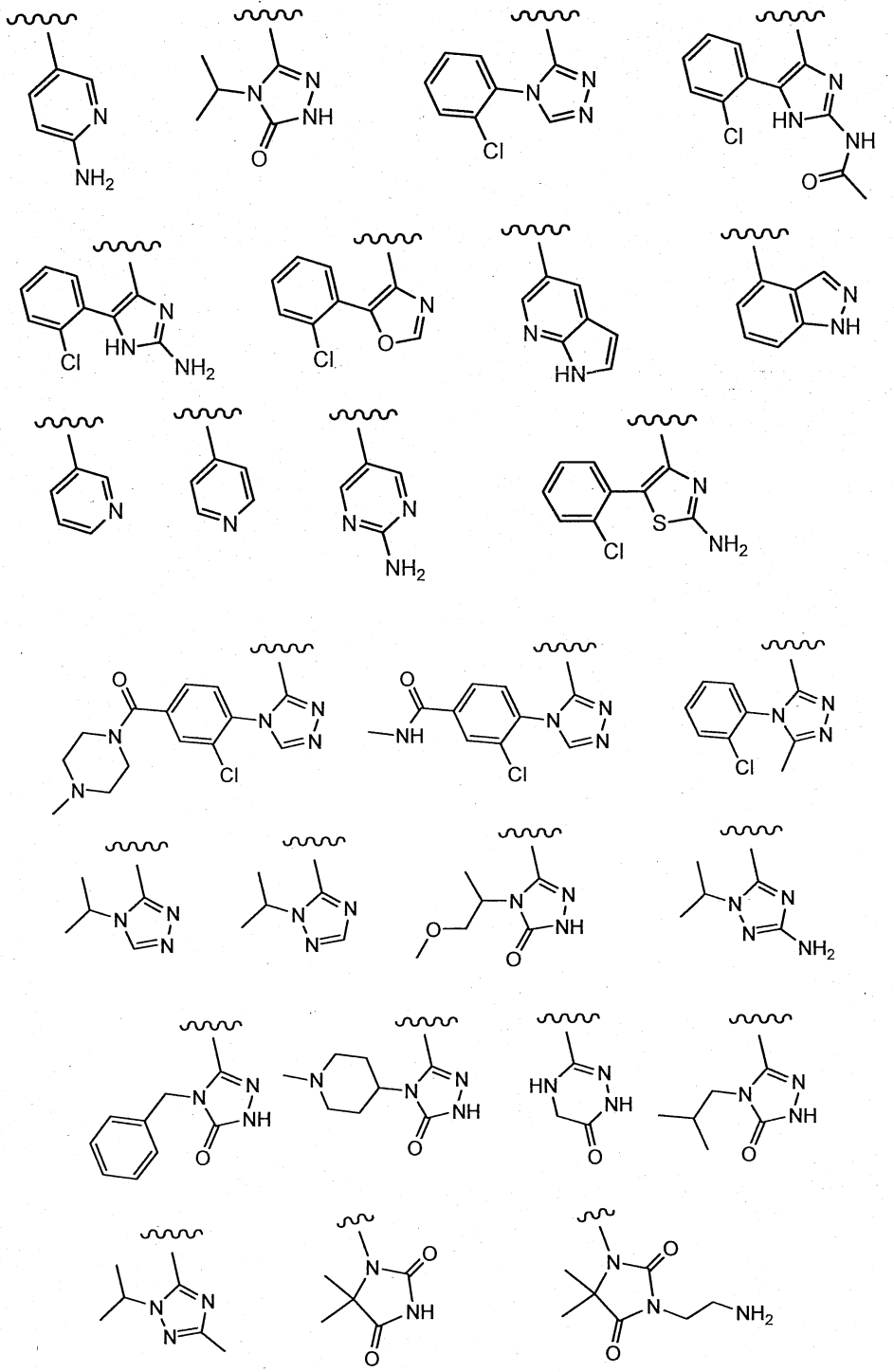
Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó A là nhóm có công thức (i):

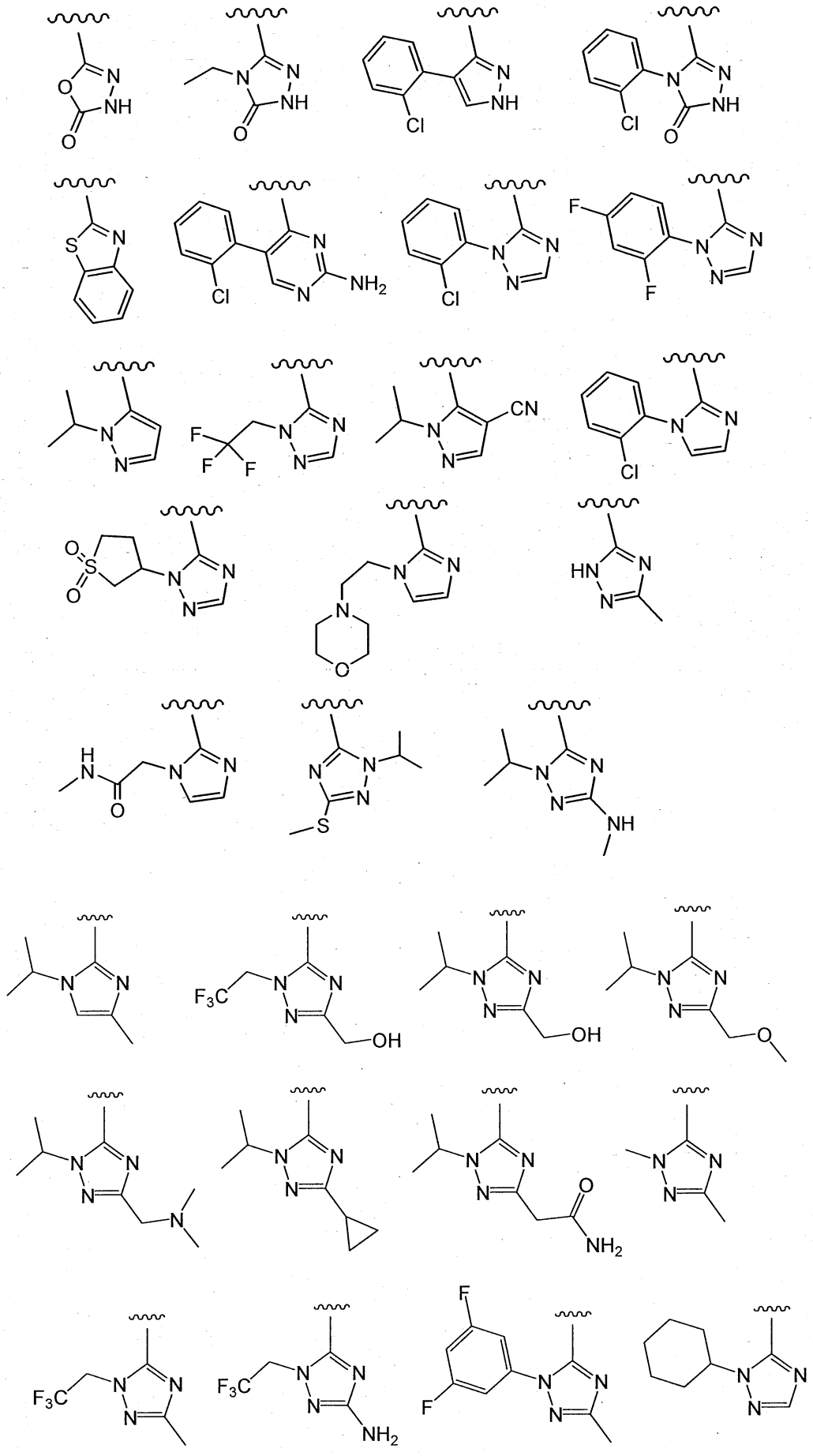

(i)

trong đó R^9 được chọn độc lập từ H, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, $-CN$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, 1-metylpiperid-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, 4-morpholinyl, morpholin-4-yl-etyl, benzyl, và phenyl, trong đó benzyl và phenyl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ F, Cl, Br, I, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-CN$, $-CH_2NH_2$, $-CH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)NHCH_3$, $-CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-NH_2$, $-OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, 1-metylpiperid-4-yl, 4-metylpiperazin-1-yl, và 4-morpholinyl; và trong đó đường gợn sóng biểu thị vị trí gắn kết.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó A là nhóm có công thức (i) trong đó R^9 được chọn độc lập từ $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-NH_2$ và phenyl, trong đó phenyl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ F và Cl.

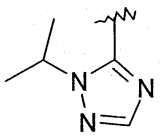
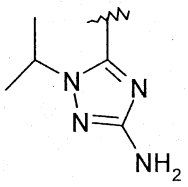
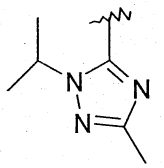
Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó A được chọn từ các nhóm có công thức cấu trúc:

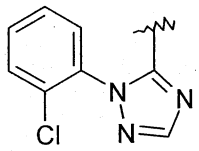
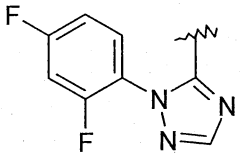




trong đó đường gợn sóng biểu thị vị trí gắn kết.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó A là nhóm có công thức (ii), (iii), (iv), (v) hoặc (vi):


(ii),

(iii),

(iv),


(v),

(vi)

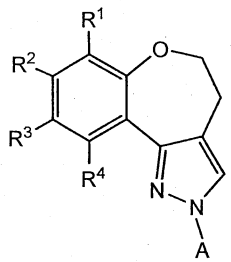
Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó A là nhóm có công thức (ii) hoặc (vi).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó Z^1 là CR^1; Z^2 là CR^2; Z^3 là CR^3; và Z^4 là CR^4; B là có công thức (a) hoặc (d) và A là nhóm có công thức (ii) hoặc (vi).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó Z^1 là CR^1; Z^2 là CR^2; Z^3 là CR^3; và Z^4 là CR^4; B là có công thức (a) và A là nhóm có công thức (vi).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất trong đó Z^1 là CR^1; Z^2 là CR^2; Z^3 là CR^3; và Z^4 là CR^4; B là có công thức (d) và A là nhóm có công thức (vi).

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức Ih:


Ih

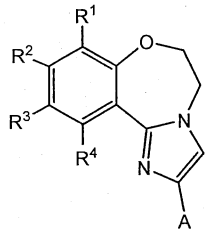
trong đó R^1, R^2, R^3, và R^4 và A có nghĩa như được xác định đối với các hợp chất có công thức I nêu trên.

Các phương án minh họa về hợp chất có công thức Ih bao gồm các loại:

trong đó R^1, R^2, R^3, và R^4 được chọn độc lập từ H, Br, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, C_2–C_{20} heteroxyclyl, hoặc –(C_2–C_{20} heteroxyclyl)–(C_1–C_{12} alkyl), trong đó alkyl tùy ý được thế bằng $-S(O)_2R^{10}$; A được chọn từ C_1–C_{20} heteroaryl trong đó heteroaryl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều –(C_6–C_{20} aryl); trong đó aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ F và Cl; và R^{10} và R^{11} được chọn độc lập từ hydro và C_1–C_{12} alkyl.

Các phương án minh họa về hợp chất có công thức Ih bao gồm các loại trong đó R^1 là hydro, R^2 là hydro, Br, -$C(O)NH_2$ hoặc 1-(2-metansulfonyl-etyl)-azetidin-3-yl, R^3 là hydro hoặc piperidin-4-yl, R^4 là hydro và A là 2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl hoặc 2-clophenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức Ii:



Ii

trong đó R^1, R^2, R^3, và R^4 và A có các nghĩa như được xác định ở trên đối với các hợp chất có công thức I.

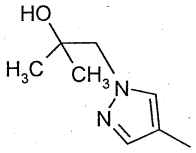
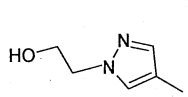
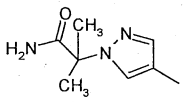
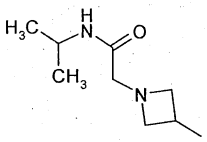
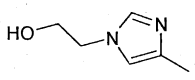
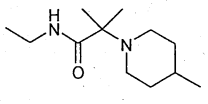
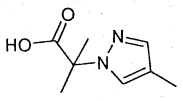
Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức Ii là các hợp chất trong đó R^1, R^2, R^3, và R^4 được chọn độc lập từ H, F, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, –(C_2–C_{20}heteroxyclyl)–(C_1–C_{12}alkyl), –(C_1–C_{20}heteroaryl)–(C_1–C_{12}alkyl), trong đó alkyl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc

lập từ $-NR^{10}R^{11}$, oxo và $-OR^{10}$; A là C_1-C_{20} heteroaryl trong đó heteroaryl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ $-NR^{10}R^{11}$, C_1-C_{12}alkyl và C_6-C_{20} aryl; trong đó aryl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Cl; và R^{10} và R^{11} được chọn độc lập từ H và C_1-C_{12} alkyl.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức Ii là các hợp chất trong đó:

R^1 là hydro;

R^2 là hydro, F hoặc nhóm có công thức:

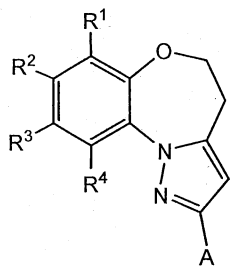

,

,

,

,

,

hoặc

;

R^3 là hydro hoặc -C(O)NH_2;

R^4 là hydro và

A là 1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-5-yl, 1-isopropyl-3-metyl-1H-[1,2,4]triazol-5-yl, 1-isopropyl-3-amino-1H-[1,2,4]triazol-5-yl hoặc 1-(2-clophenyl-1H-[1,2,4]triazol-5-yl.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức Ij:


Ij

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4 và A có nghĩa như được mô tả ở trên đối với các hợp chất có công thức I.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức Ij là các hợp chất trong đó R^1, R^2, R^3, và R^4 được chọn độc lập từ H và

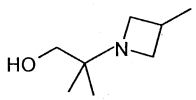
$-(C_2-C_{20}\text{heteroxyclyl})-(C_1-C_{12}\text{alkyl})$; trong đó heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều $-OR^{10}$; A được chọn từ $-C(=O)NR^5R^6$ và C_1-C_{20} heteroaryl trong đó heteroaryl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_1-C_{12} alkyl; R^5 là C_1-C_{12} alkyl; R^6 là C_6-C_{20} aryl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều F; và R^{10} là H.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức Ij là các hợp chất trong đó:

R^1 là hydro,

R^2 là hydro,

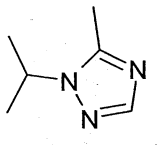
R^3 là hydro hoặc nhóm có công thức:



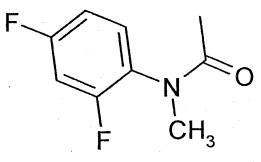
,

R^4 là hydro và

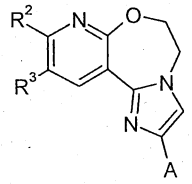
A là nhóm có công thức:



hoặc

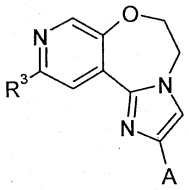


Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức Ik:



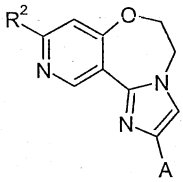
(Ik)

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức Im:



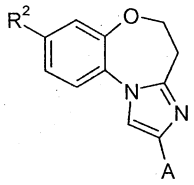
(Im)

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức In:



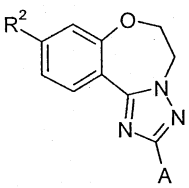
(In)

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức Ip:



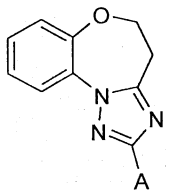
(Ip)

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức Iq:



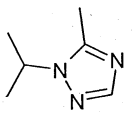
(Iq)

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức I bao gồm các hợp chất có công thức Ir:


(Ir)

trong đó A có nghĩa như được mô tả ở trên đối với các hợp chất có công thức I.

Các phương án minh họa về các hợp chất có công thức Ir là các hợp chất trong đó A là C_1–C_{20} heteroaryl trong đó heteroaryl là tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ C_1–C_{12} alkyl, ví dụ A là nhóm có công thức:



Sáng chế nói chung đề cập đến các hợp chất benzoxazepin có công thức I có hoạt tính chống ung thư và đặc biệt hơn đề cập đến các hợp chất ức chế hoạt tính PI3 kinaza. Một số rối loạn tăng sinh quá mức được đặc trưng bởi quá trình điều biến chức năng PI3 kinaza, vi dụ bởi các đột biến hoặc biểu hiện quá mức của các protein. Vì vậy, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị các rối loạn tăng sinh quá mức như bệnh ung thư. Các hợp chất này có thể ức chế sự phát triển của khối u ở động vật có vú và có thể hữu dụng để điều trị cho các bệnh nhân bị ung thư.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất benzoxazepin có công thức I dùng để chuẩn đoán hoặc để điều trị các tế bào của động vật có vú, các sinh vật *in vitro*, *in situ*, và *in vivo*, hoặc các tình trạng bệnh lý liên quan.

Khía cạnh khác của sáng chế là mô tả phương pháp ức chế hoạt tính PI3 kinaza bao gồm cho PI3 kinaza tiếp xúc với một lượng chất ức chế hữu hiệu của hợp chất có công thức I.

Việc đánh giá hoạt tính PI3 kinaza của hợp chất có công thức I có thể được thực hiện bằng một số phương pháp phát hiện trực tiếp và gián tiếp. Một vài hợp chất ví dụ được mô tả ở đây được thử nghiệm về p110α của chúng (alpha), và isoform khác, hoạt tính gắn kết PI3K (Ví dụ 601) và hoạt tính *in vitro* đối với các tế bào ung thư (Ví dụ 602). Một vài hợp chất làm ví dụ theo sáng chế có các trị số IC_{50} hoạt tính gắn kết PI3K nhỏ hơn 10 nM. Một vài hợp chất theo sáng chế có các trị số EC_{50} hoạt tính trên tế bào ung thư nhỏ hơn 100 nM.

Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoặc điều biến hoạt tính lipit kinaza bao gồm bước cho lipit kinaza tiếp xúc với một lượng ức chế hữu hiệu của hợp chất như được xác định ở đây. Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoặc điều biến hoạt tính PI3K, bao gồm cho PI3K tiếp xúc với một lượng ức chế hữu hiệu của hợp chất như được xác định ở đây. Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoặc điều biến hoạt tính cấu trúc dưới phân tử PI3K p110 alpha, bao gồm cho cấu trúc dưới phân tử PI3K p110 alpha tiếp xúc với một lượng ức chế hữu hiệu của hợp chất như được xác định ở đây.

Theo một khía cạnh sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoặc điều biến hoạt tính lipit kinaza, ví dụ hoạt tính PI3K ở động vật có vú, bao gồm cho động vật có vú dùng một liều hữu hiệu trị liệu của hợp chất như được xác định ở đây.

Hoạt tính gây độc tế bào hoặc kìm hãm tế bào của các hợp chất có công thức I được xác định bằng: đưa dòng tế bào u động vật có vú tăng sinh vào môi trường nuôi cấy tế bào, bổ sung hợp chất có công thức I, nuôi cấy các tế bào trong khoảng 6 giờ đến khoảng 5 ngày; và xác định khả năng sống

được của tế bào (Ví dụ 902). Các thử nghiệm *in vitro* dựa vào tế bào được sử dụng để xác định khả năng sinh tồn, tức là quá trình tăng sinh (IC_{50}), tính gây độc tế bào (EC_{50}), và kích thích sự chết tế bào theo chương trình (quá trình hoạt hóa caspaza).

Hiệu quả *in vitro* của các hợp chất có công thức I được xác định bằng thử nghiệm tăng sinh tế bào, thử nghiệm khả năng sống được của tế bào phát quang CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, được Promega Corp., Madison, WI (Ví dụ 902) bán trên thị trường. Phương pháp thử nghiệm đồng nhất này dựa vào quá trình biểu hiện tái tổ hợp của luxiferaza *Coleoptera* (US 5583024; US 5674713; US 5700670) và xác định số lượng các tế bào có thể sống được trong môi trường dựa vào quá trình định lượng ATP có mặt, chất chỉ thị các tế bào hoạt hóa bằng cách chuyển hóa (Crouch và các đồng tác giả (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; US 6602677). Thử nghiệm CellTiter-Glo® được tiến hành trong định dạng đĩa 96 hoặc 384 giếng, cho phép nó có thể được kiểm nghiệm theo cách sàng lọc công suất cao tự động (HTS) (Cree và các đồng tác giả (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). Quy trình thử nghiệm đồng nhất bao gồm bổ sung chất phản ứng đơn (CellTiter-Glo® Reagent) trực tiếp vào các tế bào được nuôi cấy trong môi trường có bổ sung huyết thanh. Các bước rửa tế bào, loại bỏ môi trường và hút bằng ống hút là không cần đến. Hệ phát hiện chỉ được 15 tế bào/giếng trong định dạng 384 giếng trong 10 phút sau khi bổ sung chất phản ứng và trộn.

Dạng đồng nhất "khối vật liệu bổ sung-hỗn hợp" tạo ra sự phân giải tế bào và phát ra tín hiệu phát quang tỷ lệ thuận với lượng ATP có mặt. Lượng ATP tỷ lệ trực tiếp với số lượng các tế bào có mặt trong dịch nuôi cấy. Thử nghiệm CellTiter-Glo® phát ra tín hiệu phát quang "kiểu rực rỡ", được tạo ra bởi phản ứng luxiferaza, có thời gian bán tồn thường lớn hơn năm giờ, tùy thuộc vào loại tế bào và môi trường sử dụng. Các tế bào có thể sống được phản ánh bằng các đơn vị phát quang tương đối (RLU). Chất nền, Beetle

Luciferin, được loại nhóm carboxyl bằng cách oxy hóa bằng luxiferaza con đom đóm tái tổ hợp với quá trình chuyển hóa đồng thời ATP thành AMP và phát sinh các photon. Thời gian bán tồn kéo dài loại trừ sự cần thiết phải sử dụng các bơm phun chất phản ứng và tạo ra tính linh hoạt cho quy trình xử lý liên tiếp hoặc theo mẻ của nhiều đĩa. Thử nghiệm tăng sinh tế bào này có thể được sử dụng với các định dạng nhiều giếng khác nhau, ví dụ dạng 96 hoặc 384 giếng. Dữ liệu này có thể được ghi lại bằng quang kế hoặc thiết bị tạo ảnh máy ảnh CCD. Hiệu suất phát quang được thể hiện là các đơn vị ánh sáng tương đối (RLU), được xác định theo thời gian.

Các hiệu quả chống tăng sinh của các hợp chất có công thức I được xác định bằng thử nghiệm CellTiter-Glo® (Ví dụ 902) đối với một vài dòng tế bào ung thư. Các trị số hiệu quả EC_{50} được xác định đối với các hợp chất thử nghiệm. Giới hạn phạm vị các hoạt tính hiệu quả tế bào in vitro nằm trong khoảng từ 100 nM đến 10 μM. Một vài hợp chất thử nghiệm có các trị số EC_{50} nhỏ hơn 1 micromol (1 μM) để làm ngừng quá trình tăng sinh của một vài dòng tế bào ung thư.

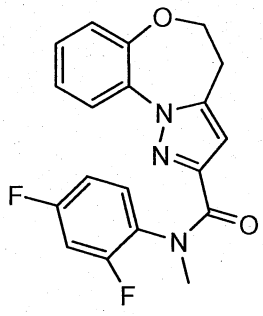
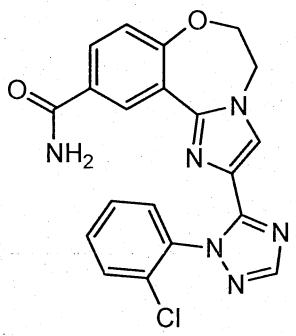
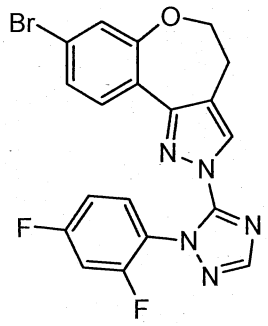
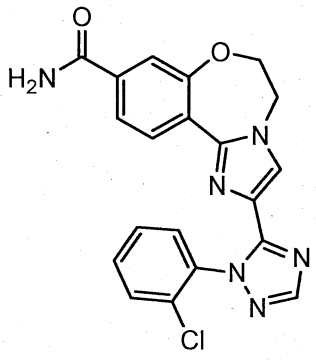
Một vài đặc tính ADME được xác định đối với một vài hợp chất được lấy làm ví dụ bằng các thử nghiệm bao gồm: Độ thấm Caco-2 (Ví dụ 903), hệ số thanh lọc tế bào gan (Ví dụ 904), ức chế sắc tố tế bào P450 (Ví dụ 905), kích thích sắc tố tế bào P450 (Ví dụ 906), gắn kết protein huyết tương (Ví dụ 907), và phong bế kênh HERG (Ví dụ 908).

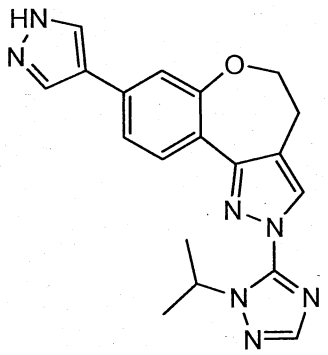
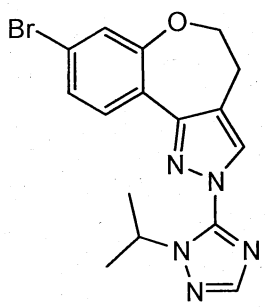
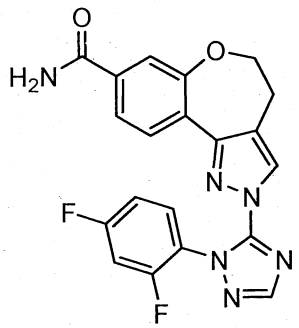
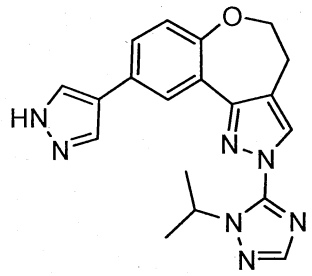
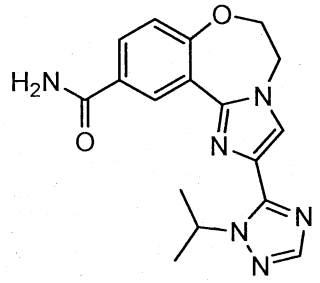
Một số hợp chất được lấy làm ví dụ được thử nghiệm về hiệu quả nhờ các thử nghiệm liều bậc thang bằng cách cho các loại chuột trụi lông Taconic ghép khác loài khối u dùng các hợp chất này(Ví dụ 909). Mẫu chuột có dòng tế bào ung thư vú MDA-MB-361,1 được cung cấp một số hợp chất được lấy làm ví dụ có công thức I cùng với chất dẫn (MCT, đối chứng âm tính). Việc làm chậm sự phát triển của khối u được xác định khi liều sử dụng qua đường miệng hàng ngày trong 21 ngày ở 50 và 100 mg/kg. Thay đổi trọng lượng cơ

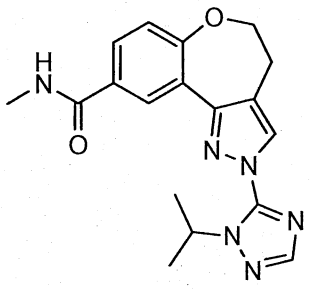
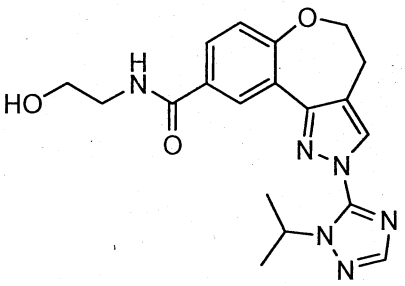
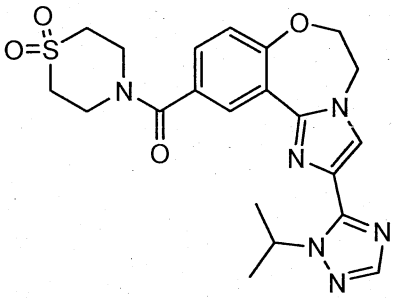
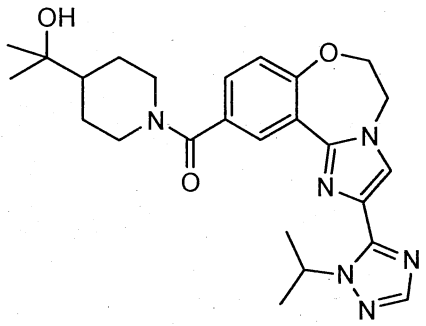
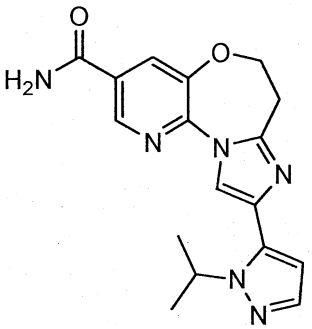
thể trong tiến trình điều trị được xác định như là một chỉ thị về độ an toàn. Việc điều trị cho chuột MDA-MB-361,1 bằng một số hợp chất có công thức I có thể làm ngừng sự phát triển khối u, ức chế hoặc thoái lui nếu sử dụng liều dùng qua đường miệng hàng ngày trong 21 ngày.

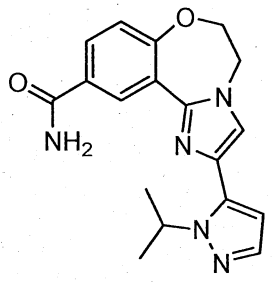
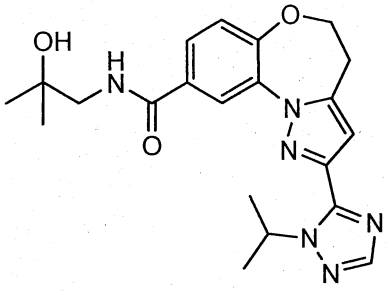
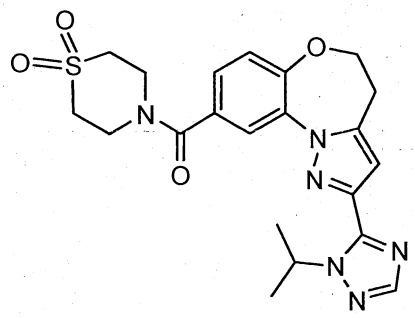
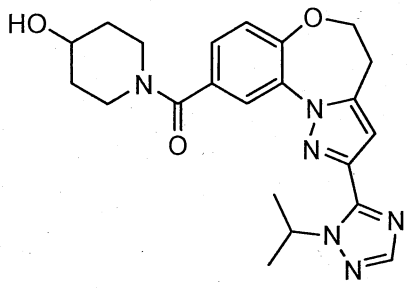
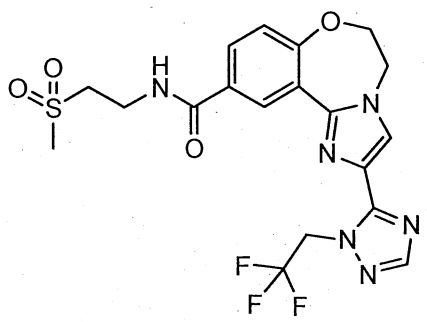
Các hợp chất có công thức I số 101-294 trong Bảng 1, số 295-533 trong Bảng 2, và số 534-570 trong Bảng 3 được tạo ra, được mô tả, và thử nghiệm về sự ức chế PI3K alpha (IC_{50} p110 alpha ít hơn 1 micromol, μM) và tính chọn lọc theo các phương pháp của sáng chế này, và có các cấu trúc dưới đây và các tên tương ứng (ChemDraw Ultra, Version 9,0,1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA). Ví dụ, hợp chất **101** có IC_{50} bằng 0,77 micromol; hợp chất **102** có IC_{50} bằng 0,003 micromol; hợp chất **103** có IC_{50} bằng 0,058 micromol; hợp chất **154** có IC_{50} bằng 0,0091 micromol; hợp chất **170** có IC_{50} bằng 0,022 micromol; hợp chất **171** có IC_{50} bằng 0,00066 micromol; hợp chất **180** có IC_{50} bằng 0,00018 micromol; hợp chất **200** có IC_{50} bằng 0,0020 micromol; và hợp chất **248** có IC_{50} bằng 0,00037 micromol; hợp chất 251 có IC_{50} bằng 0,0014 micromol; hợp chất 253 có IC_{50} bằng 0,0044 micromol; và hợp chất 2**80** có IC_{50} bằng 0,20 micromol.

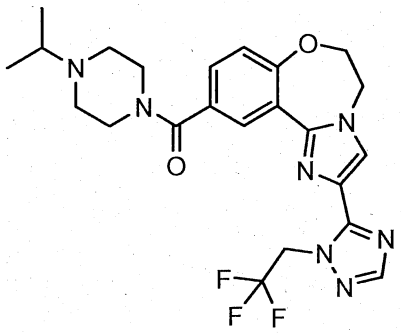
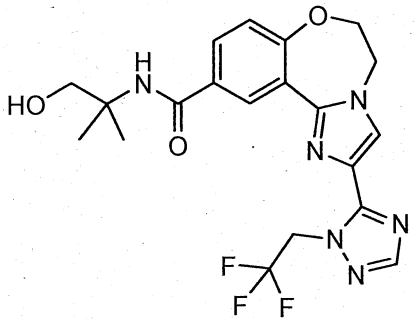
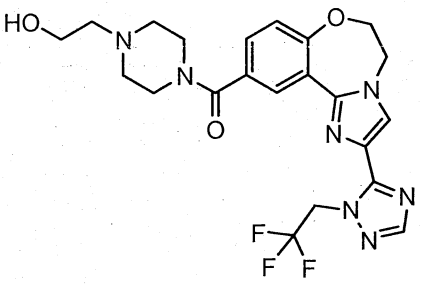
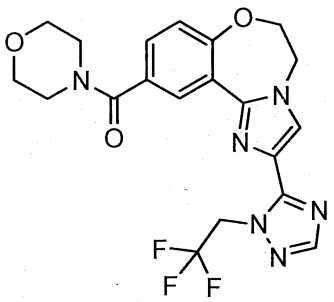
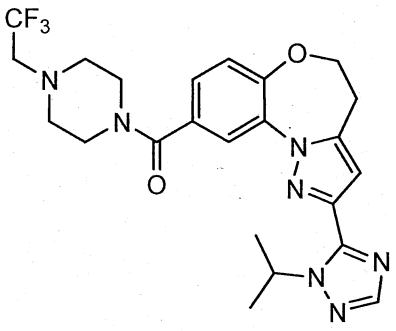
Bảng 1

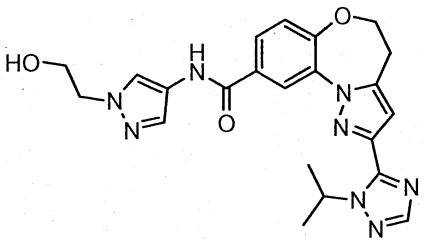
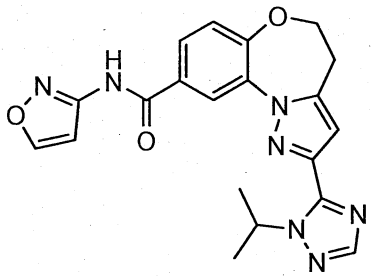
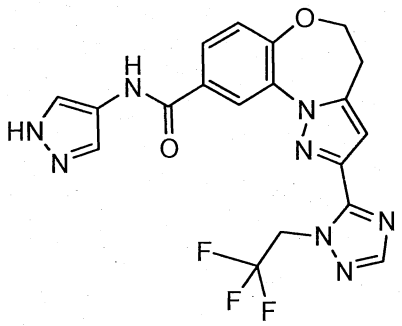
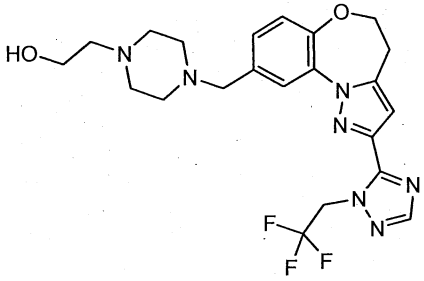
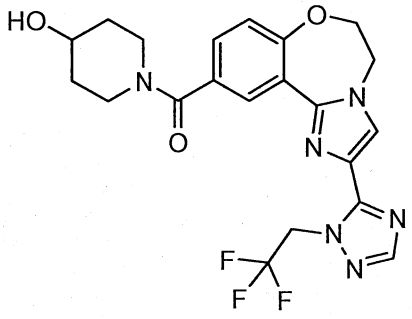
Số	Cấu trúc	Tên
101		N-(2,4-diflophenyl)-N-metyl-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-2-carboxamit
102		2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit
103		2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-bromo-4,5-dihydrobenzo -2H-oxepino[4,5-d]pyrazol
104		2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-9-carboxamit

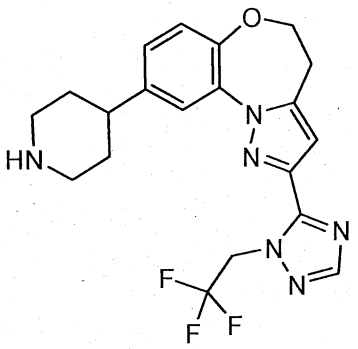
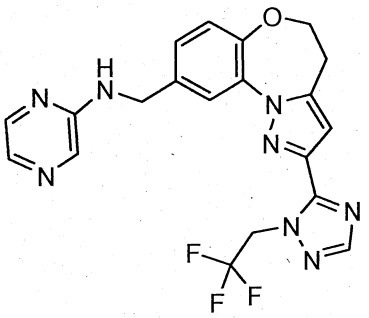
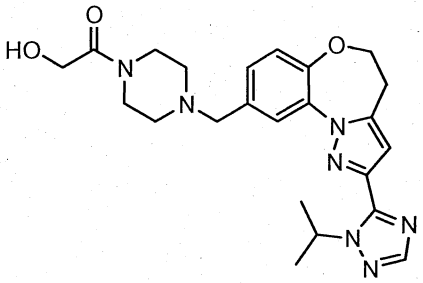
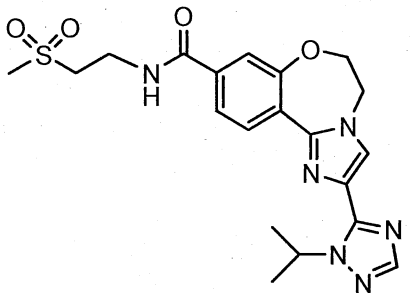
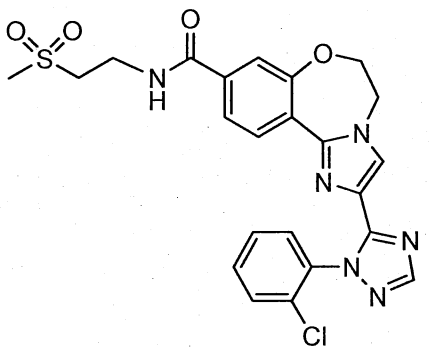
105		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-(pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol
106		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-bromo-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino [4,5-d]pyrazol
107		2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-8-carboxamit
108		2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrazol-4yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol
109		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit

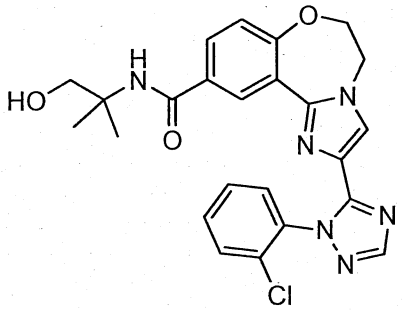
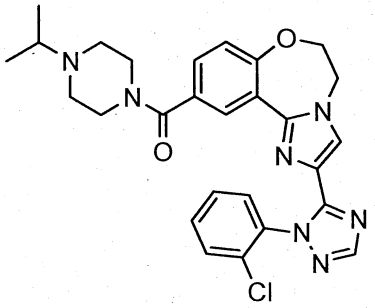
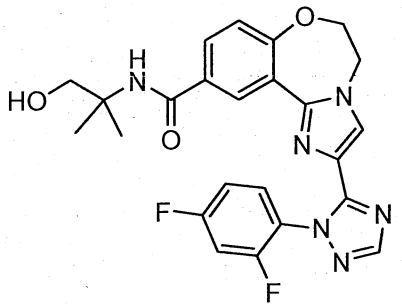
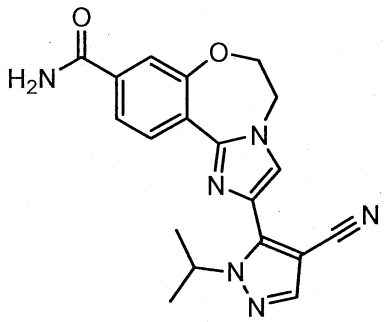
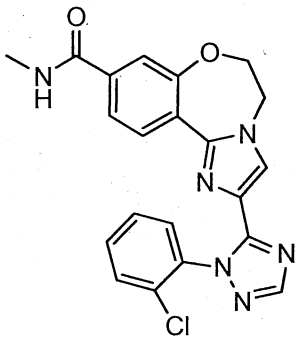
110		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-metyl-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-carboxamit
111		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-(2-hydroxyetyl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-carboxamit
112		(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)(S-dioxothiomorpholino) metanon
113		(4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl)(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)metanon
114		9-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-b][1,4]oxazepin-3-carboxamit

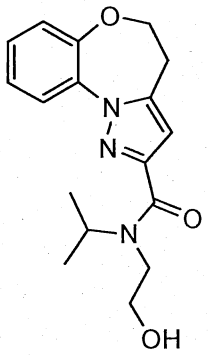
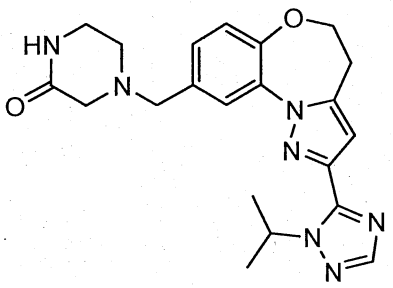
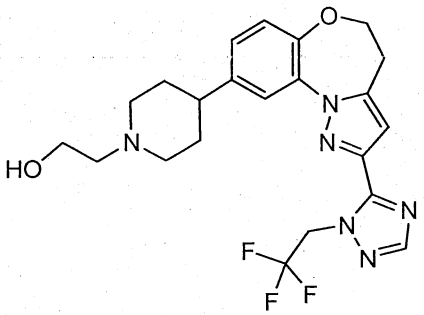
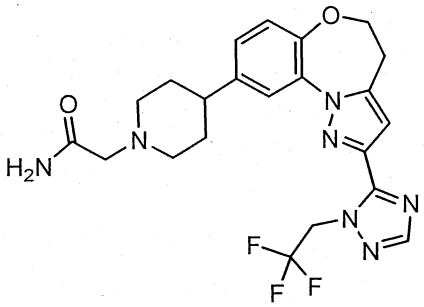
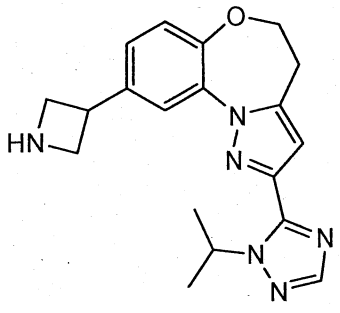
115		2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-10-carboxamit
116		N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-9-carboxamit
117		(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)(S-dioxothiomorpholino)metanon
118		(4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-9-yl)metanon
119		N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-10-carboxamit

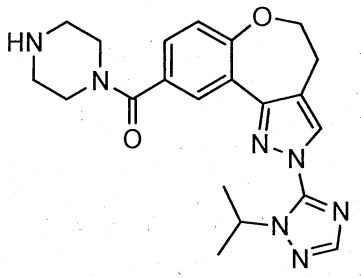
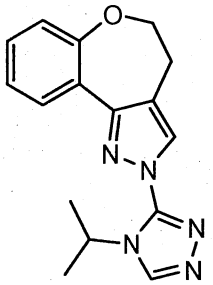
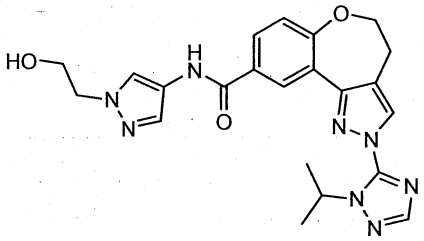
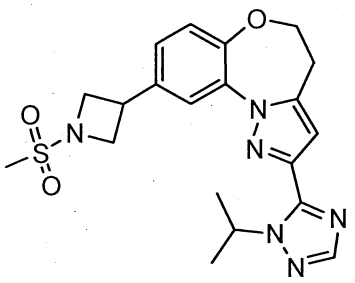
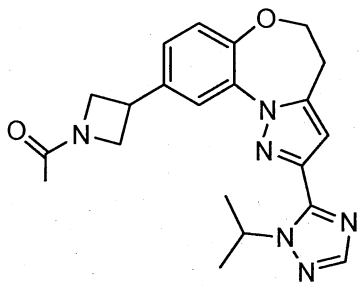
120		(4-isopropylpiperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)metanon
121		N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit
122		(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)metanon
123		morpholino(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)metanon
124		(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)(4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl)metanon

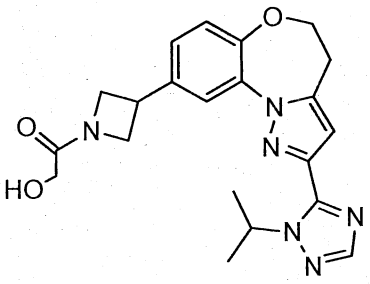
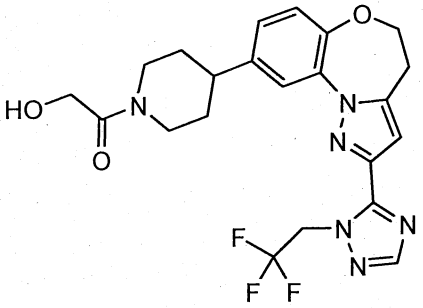
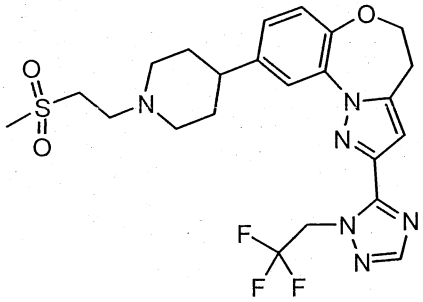
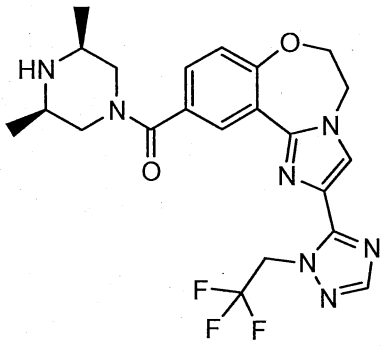
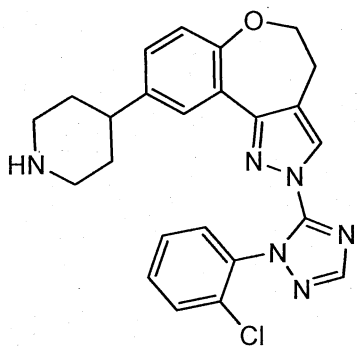
125		N-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit
126		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-4,5-dihydrobenzo [b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit
127		N-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-9-carboxamit
128		2-(4-((2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)piperazin-1-yl)etanol
129		(4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-10-yl)metanon

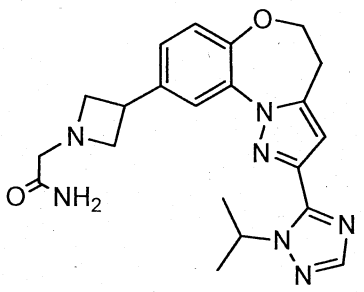
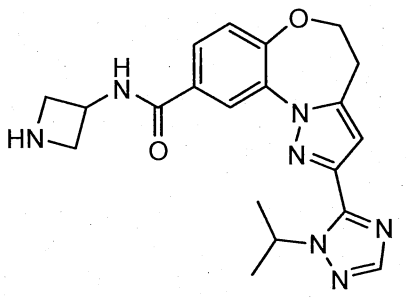
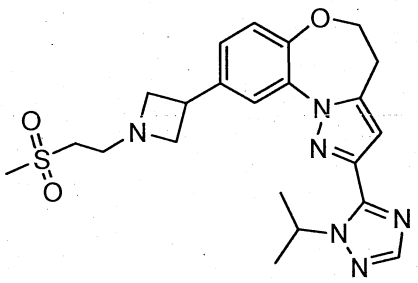
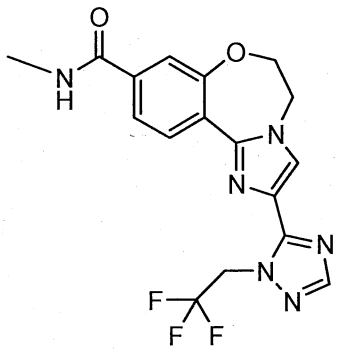
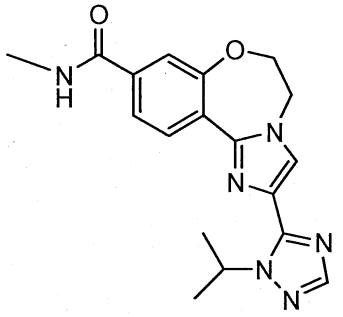
130		9-(piperidin-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin
131		N-((2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)pyrazin-2-amin
132		2-hydroxy-1-(4-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo [b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)piperazin-1-yl)etanon
133		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit
134		2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

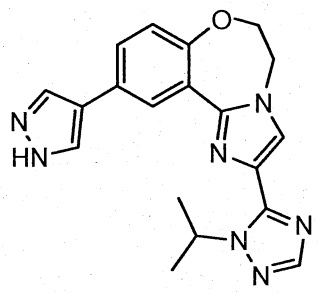
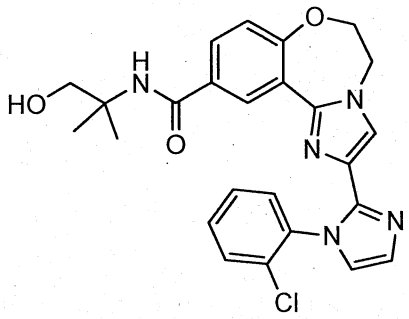
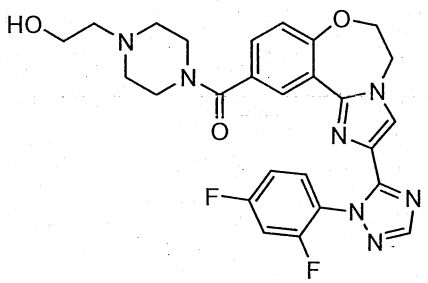
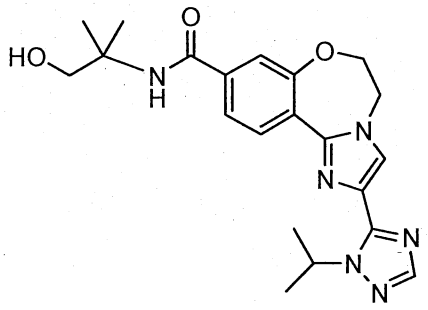
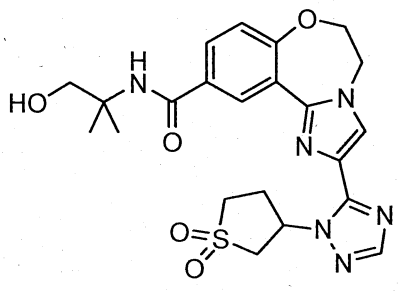
135		2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit
136		(2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)metanon
137		2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit
138		2-(4-cyano-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit
139		2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

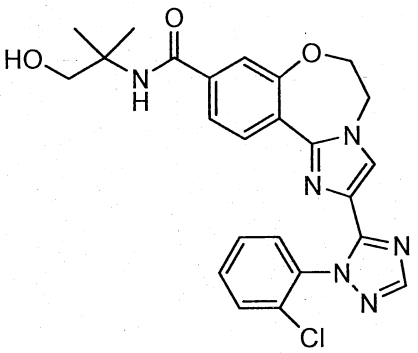
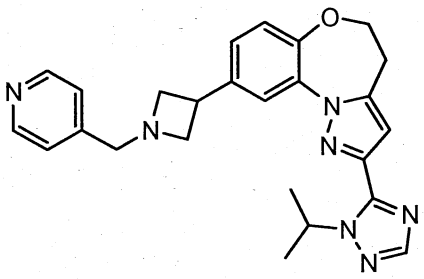
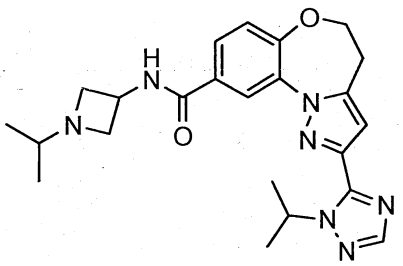
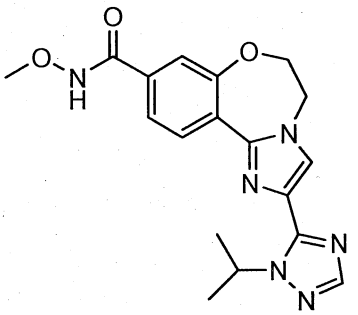
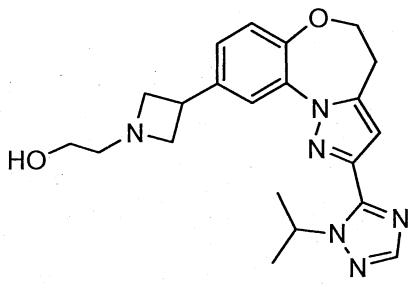
140		N-(2-hydroxyetyl)-N-isopropyl-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-2-carboxamit
141		4-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)piperazin-2-on
142		2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol
143		2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit
144		9-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin

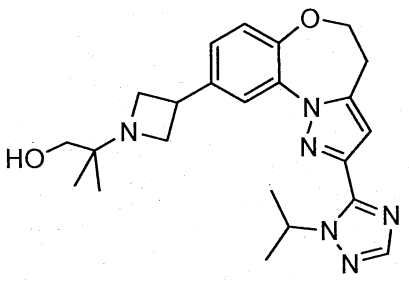
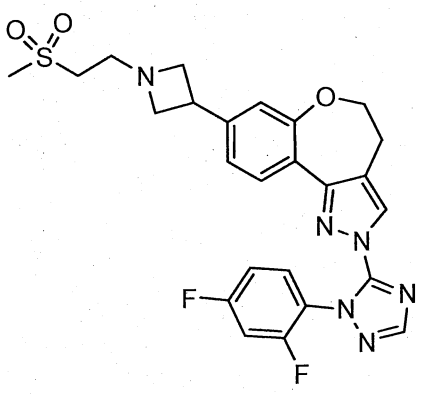
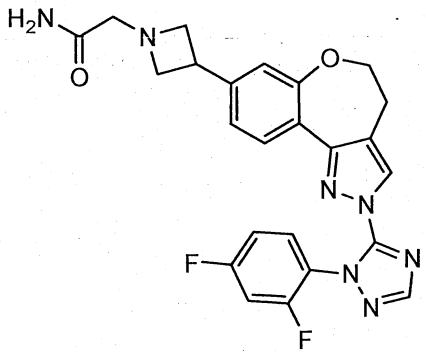
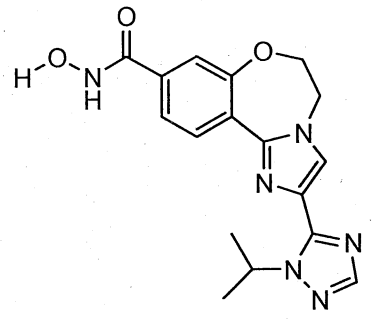
145		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(piperazin-1-cacbonyl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d] pyrazol
146		2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol
147		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-carboxamit
148		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin
149		1-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo [1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanon

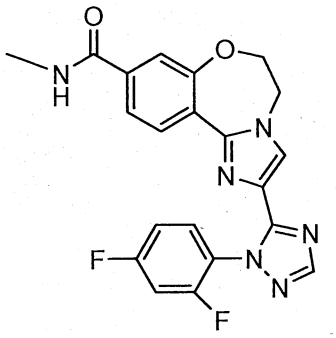
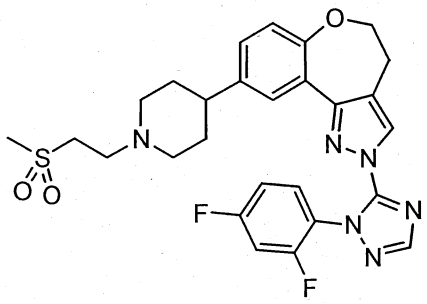
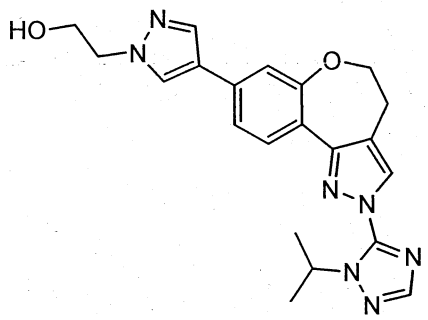
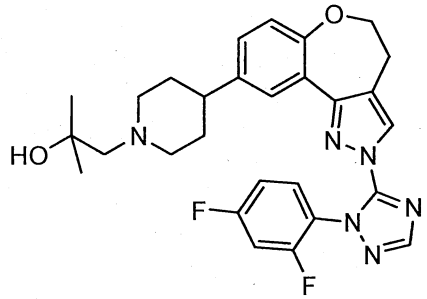
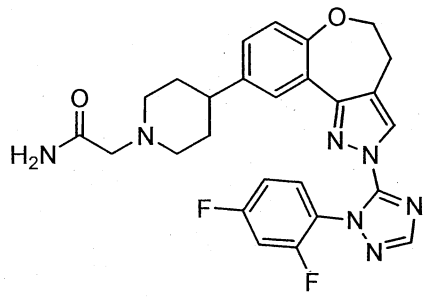
150		2-hydroxy-1-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl) azetidin-1-yl)etanon
151		2-hydroxy-1-(4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanon
152		9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)piperidin-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin
153		((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)metanon
154		2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-piperid-4-yl-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol

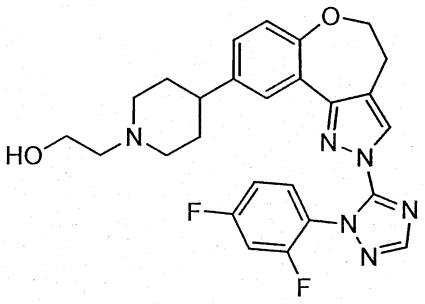
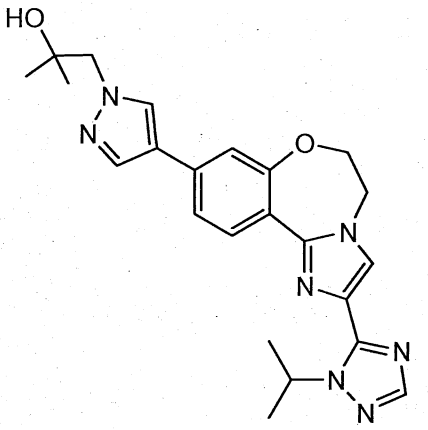
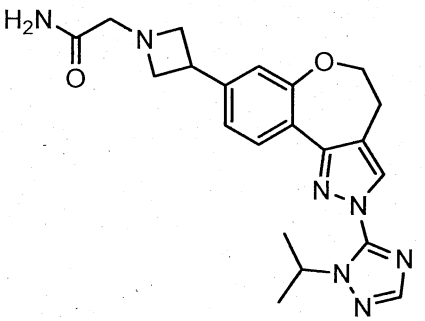
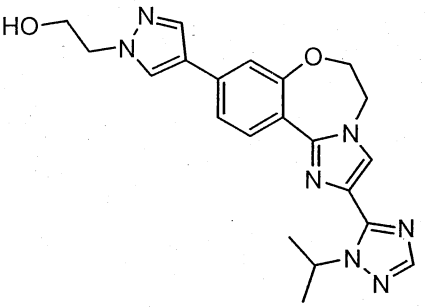
155		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo [1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)axetamit
156		N-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit
157		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin
158		N-metyl-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit
159		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

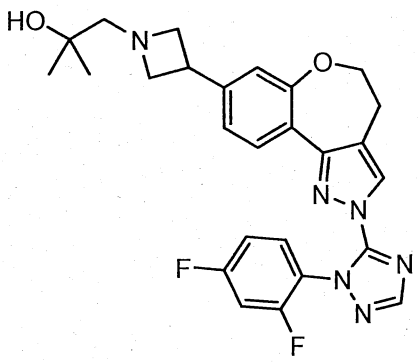
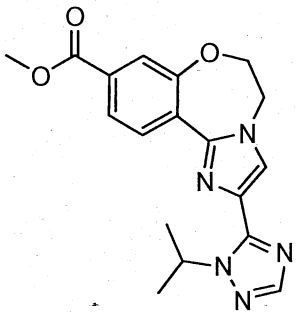
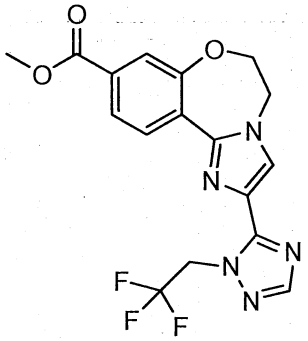
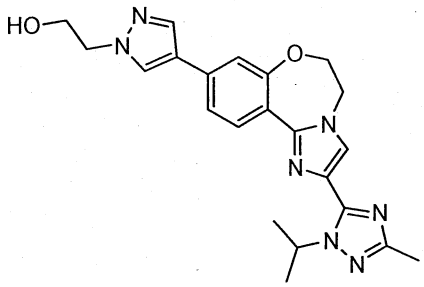
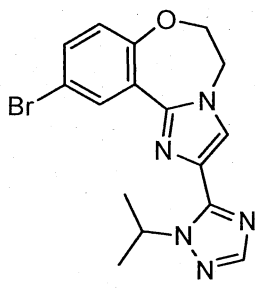
160		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
161		2-(1-(2-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit
162		(2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metanon
163		N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-9-carboxamit
164		N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-(*S*-dioxo-tetrahydrothiophen-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-10-carboxamit

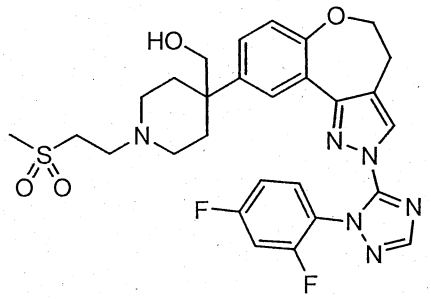
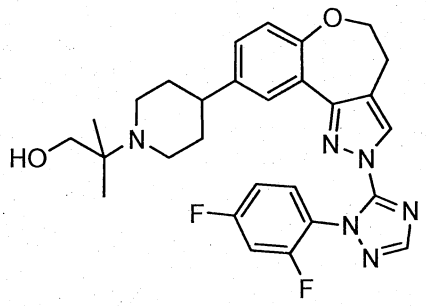
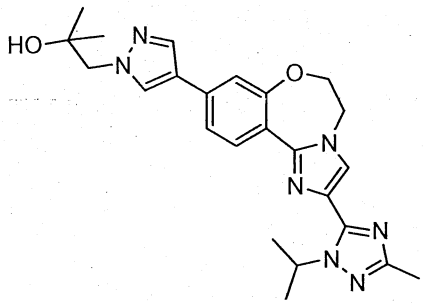
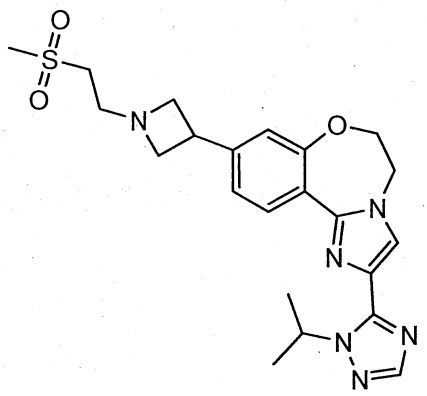
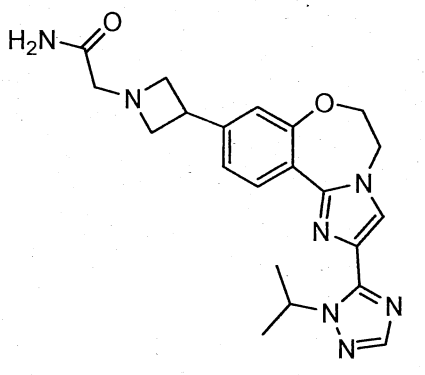
165		2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit
166		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(pyridin-4-ylmetyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin
167		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-isopropylazetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit
168		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metoxy-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit
169		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanol

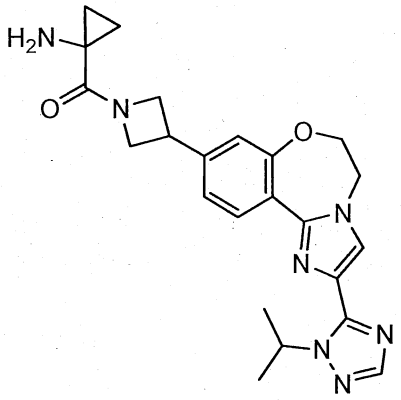
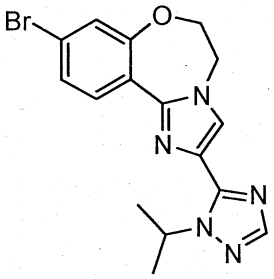
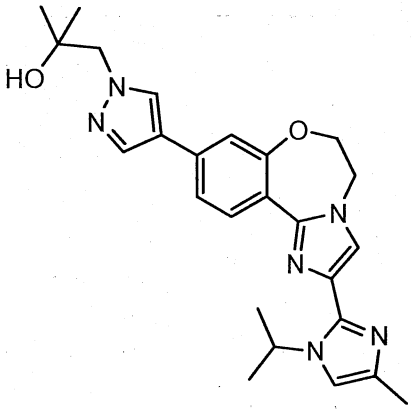
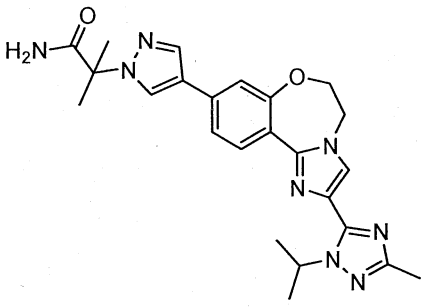
170		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo [1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol
171		2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-(1-(2-(metylsulfonyl) etyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol
172		2-(3-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-axetamit
173		N-hydroxy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

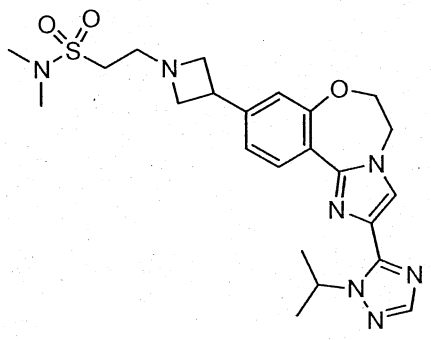
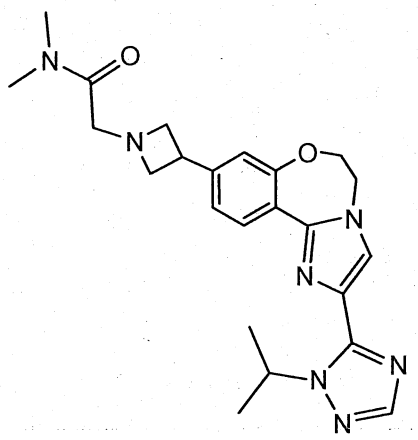
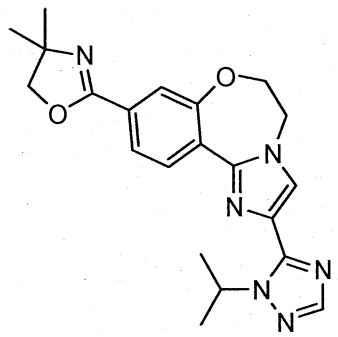
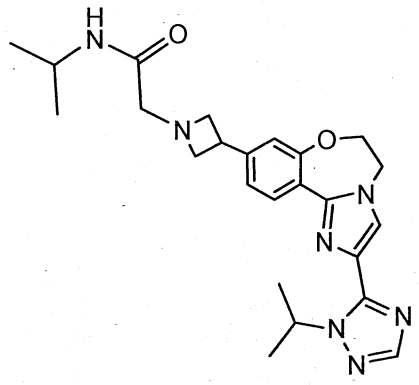
174		2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxamit
175		2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4] triazol-3-yl]-9-[1-(2-metansulfonyl-etyl)-piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen
176		2-{4-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-pyrazol-1-yl}-etanol
177		1-(4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol
178		2-(4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-axetamit

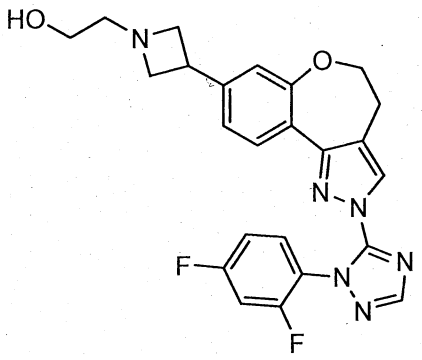
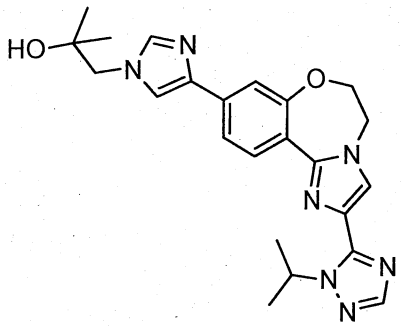
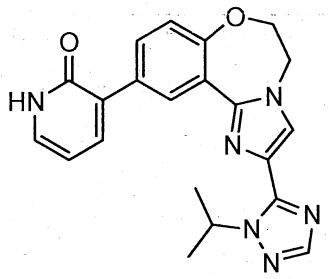
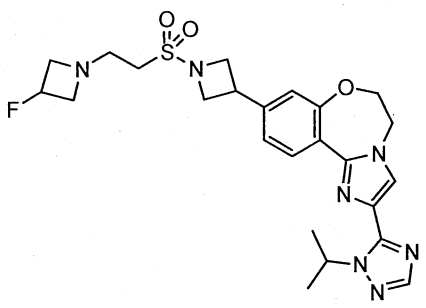
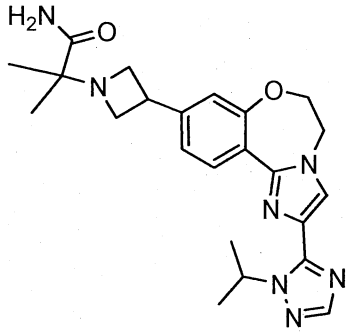
179		2-(4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-etanol
180		1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
181		2-{3-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-yl}-axetamit
182		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol

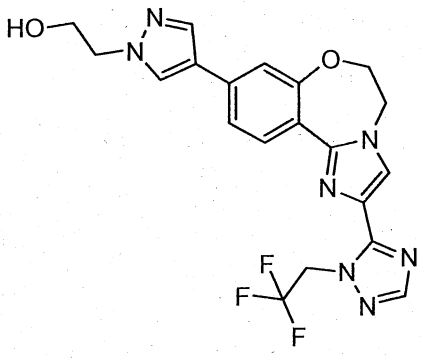
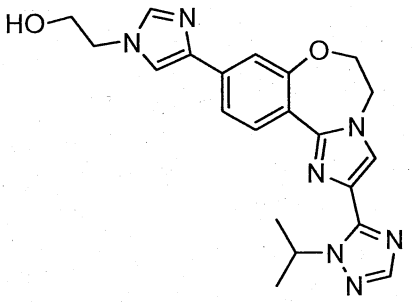
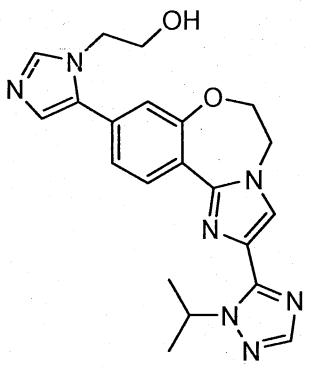
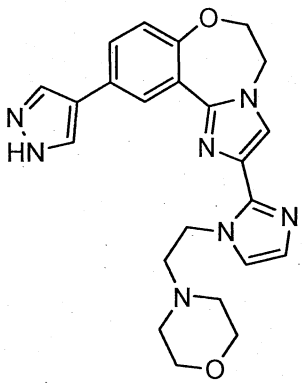
183		1-(3-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol
184		metyl 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat
185		metyl 2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat
186		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol
187		10-bromo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

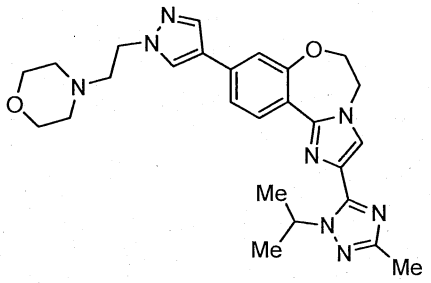
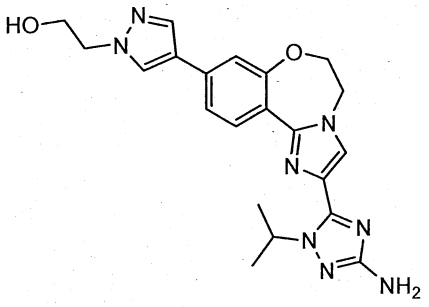
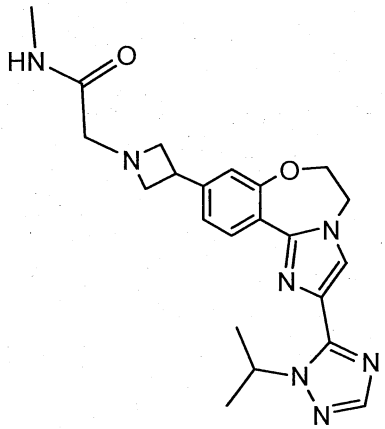
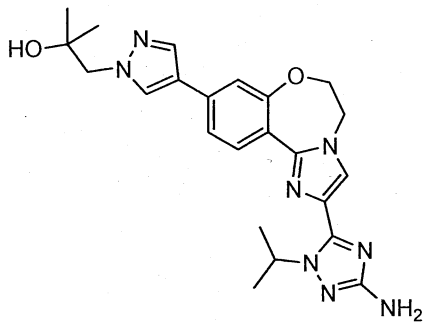
188		[4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-1-(2-metansulfonyl-etyl)-piperidin-4-yl]-metanol
189		2-(4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-metyl-propan-1-ol
190		1-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
191		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
192		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl) axetamit

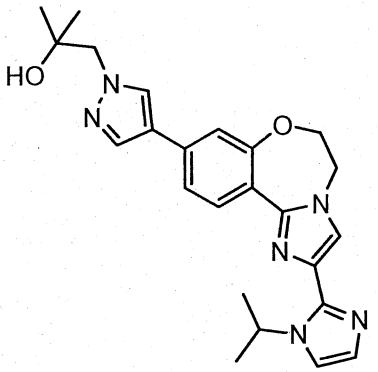
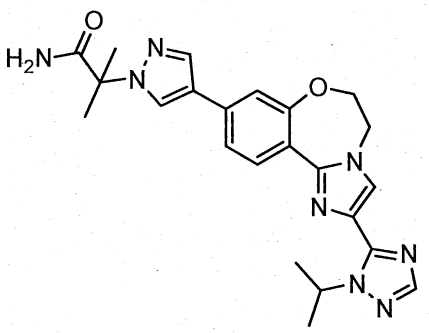
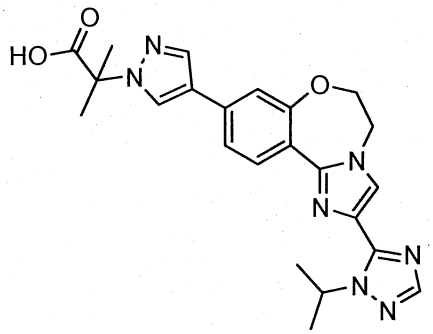
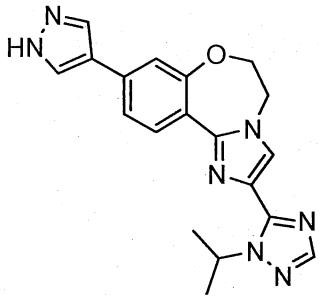
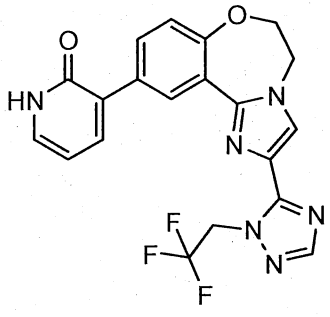
193		(1-aminoxycloprop yl)(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)metanon
194		9-bromo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
195		1-(4-(2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
196		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamit

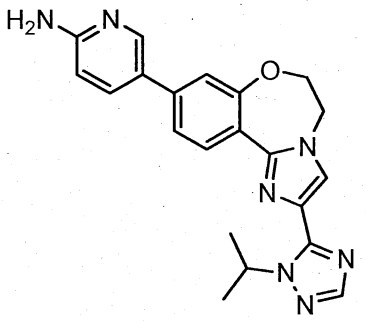
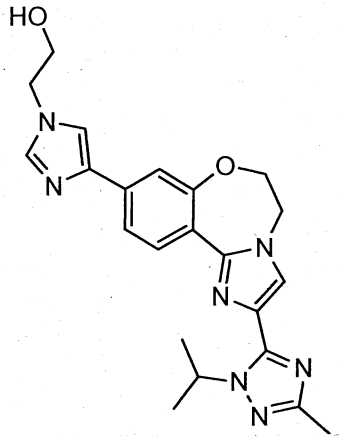
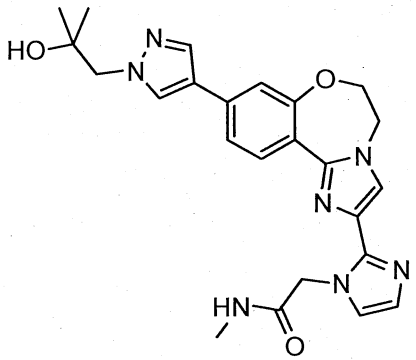
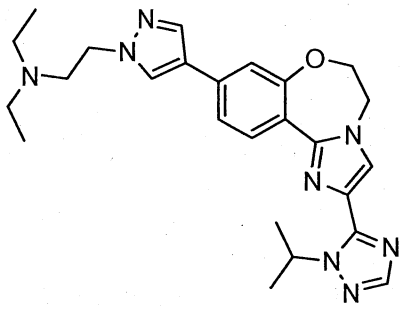
197		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimetyletansulfonamit
198		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit
199		9-(4,4-dimetyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
200		N-isopropyl-2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) azetidin-1-yl)axetamit

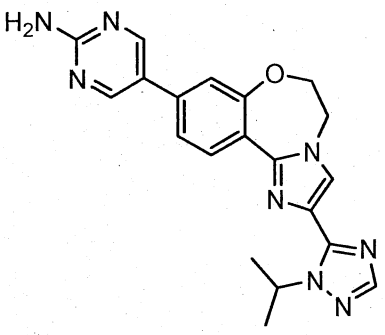
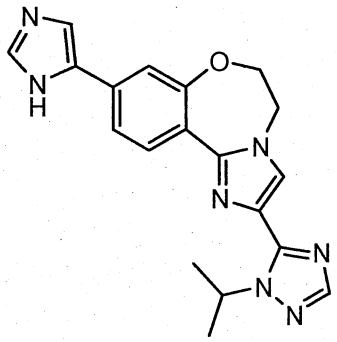
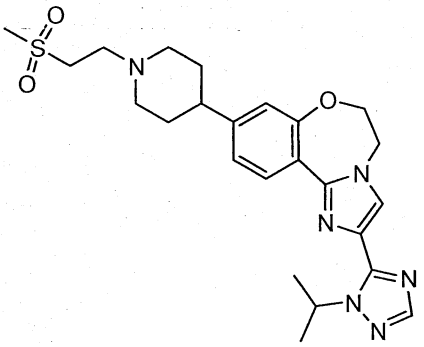
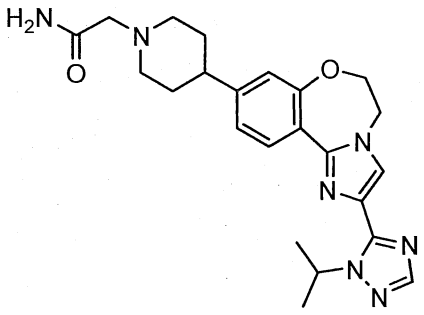
201		2-(3-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-etanol
202		1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
203		3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
204		9-(1-(2-(3-floazetidin-1-yl) etylsulfonyl)azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
205		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropanamit

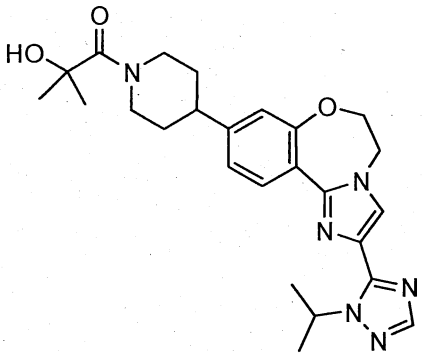
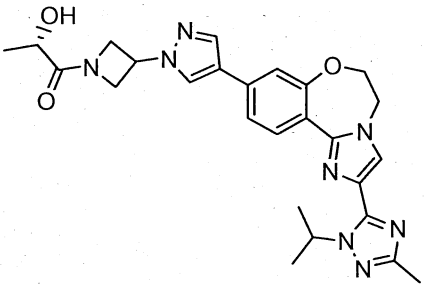
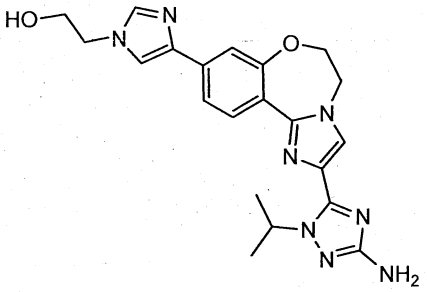
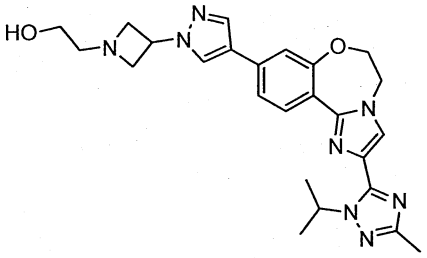
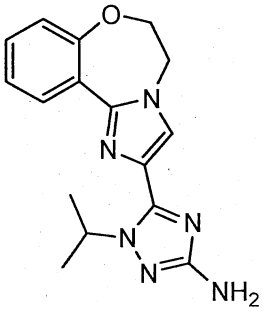
206		2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol
207		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol
208		2-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol
209		2-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-imidazol-2-yl)-10-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

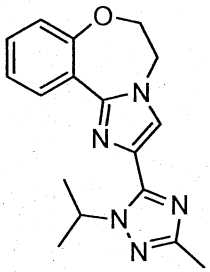
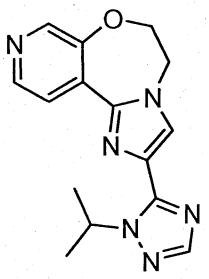
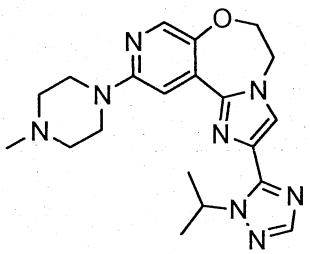
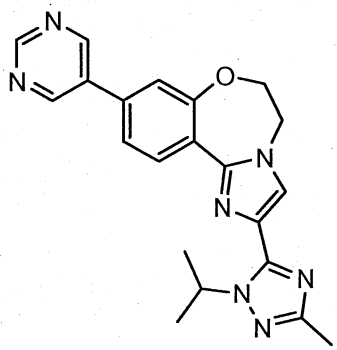
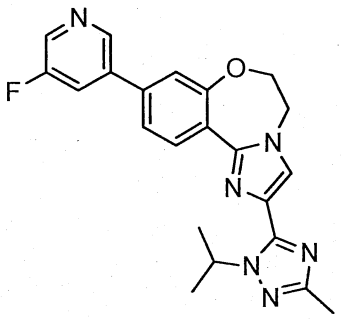
210		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
211		2-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol
212		2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N-metylaxetamit
213		1-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

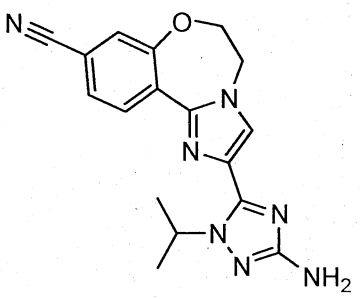
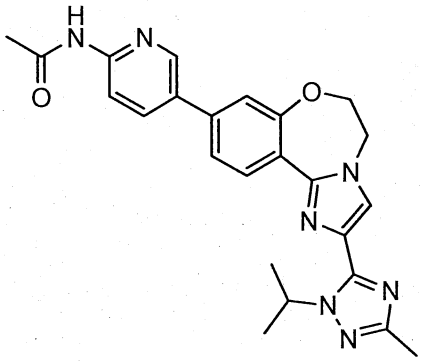
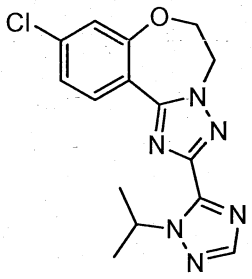
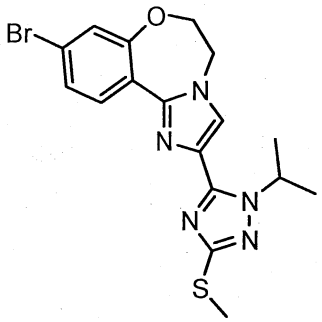
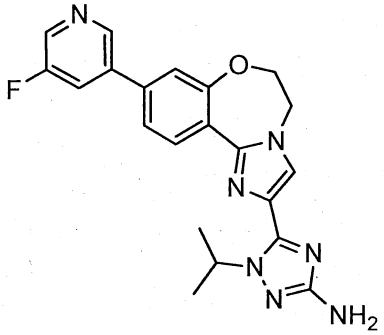
214		1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
215		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamit
216		Axit 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoic
217		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
218		3-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl) pyridin-2(1H)-on

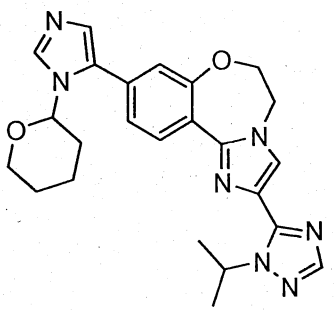
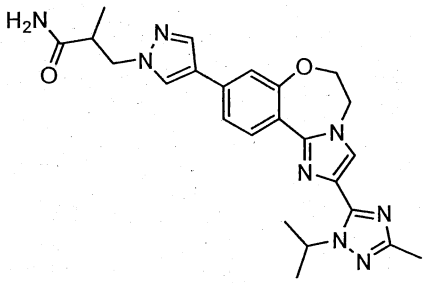
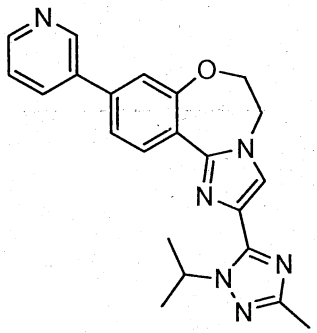
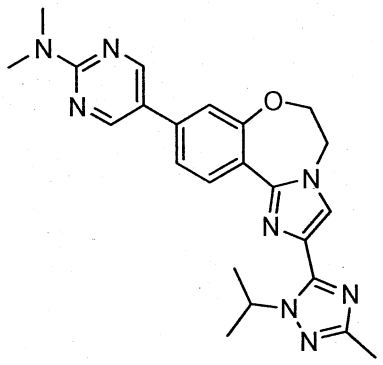
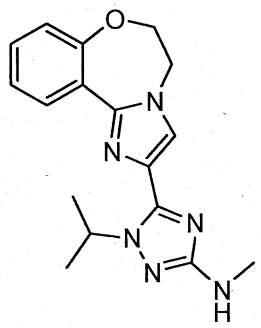
219		5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyridin-2-amin
220		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol
221		2-(2-(9-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N-metylaxetamit
222		N,N-dietyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin

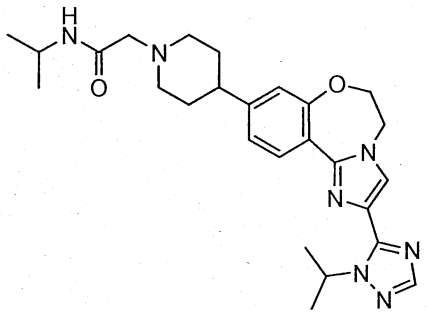
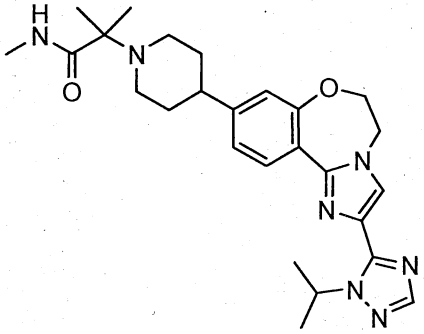
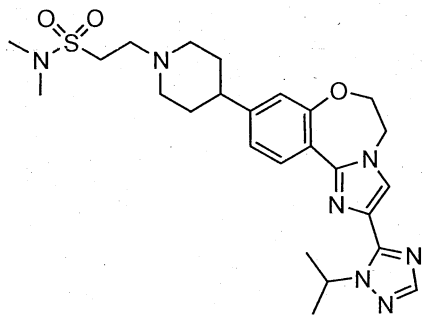
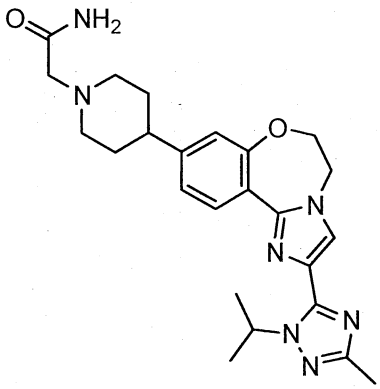
223		5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrimidin-2-amin
224		9-(1H-imidazol-5-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
225		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
226		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit

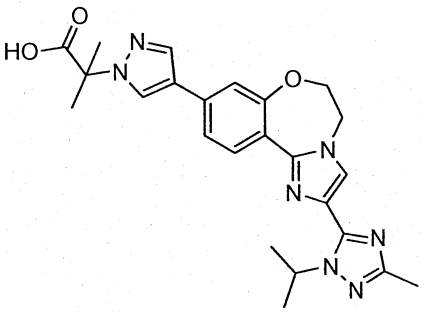
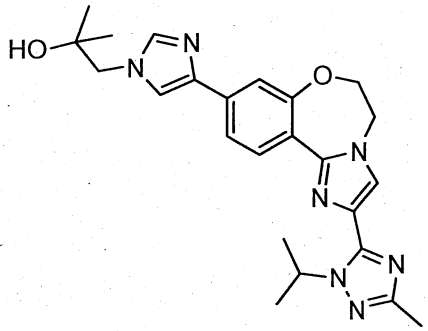
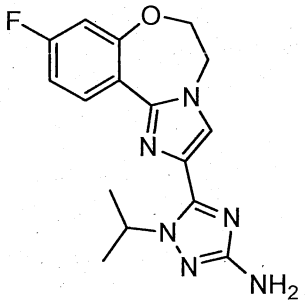
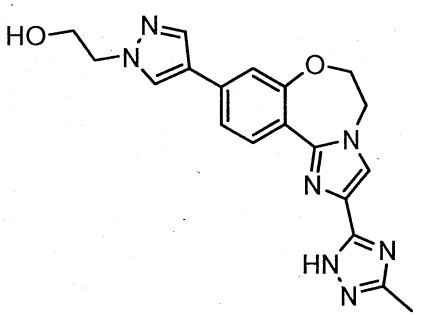
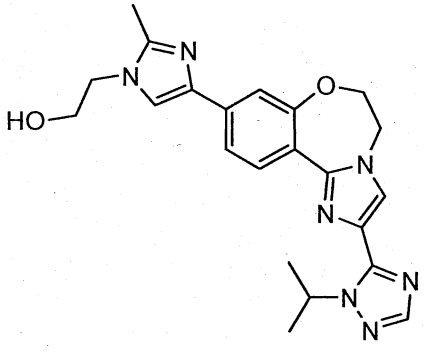
227		2-hydroxy-1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on
228		(2S)-2-hydroxy-1-(3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)propan-1-on
229		2-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol
230		2-(3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)etanol
231		5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

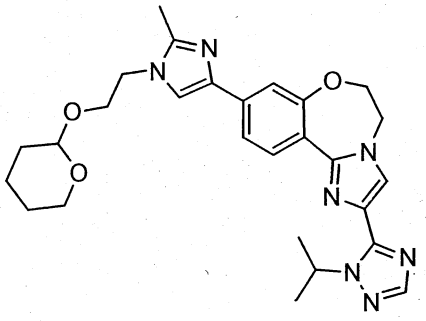
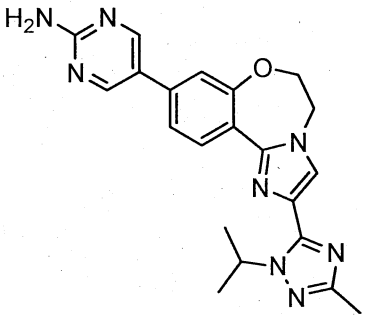
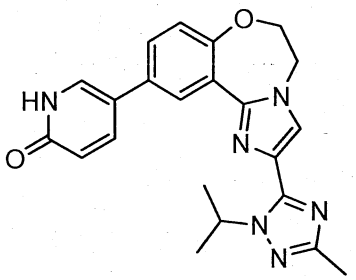
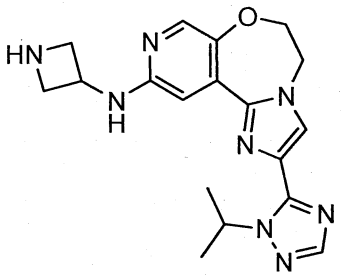
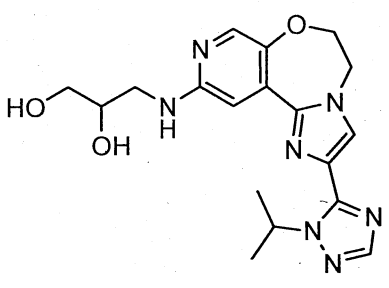
232		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
233		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin
234		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(4-metylpiperazin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin
235		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
236		9-(5-flopyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

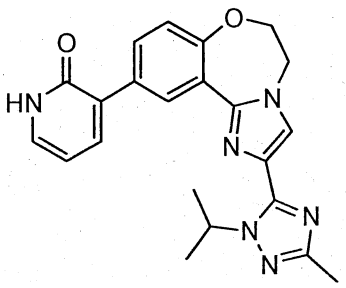
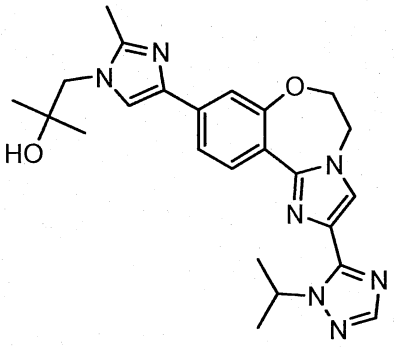
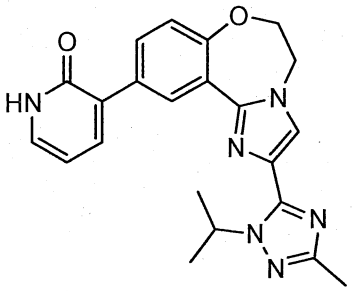
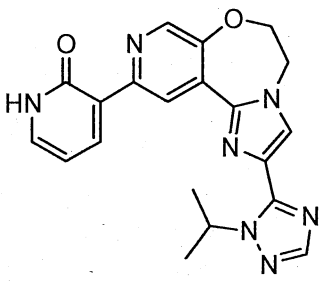
237		2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carbonitril
238		N-(5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyridin-2-yl)axetamit
239		9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin
240		9-bromo-2-(1-isopropyl-3-(metylthio)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
241		5-(9-(5-flopyridin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

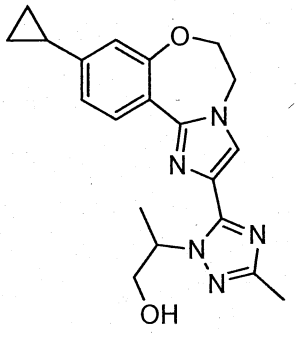
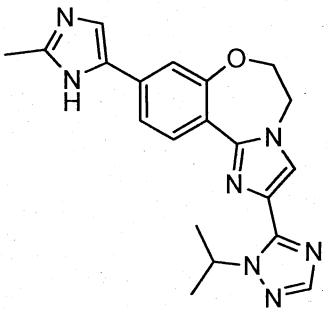
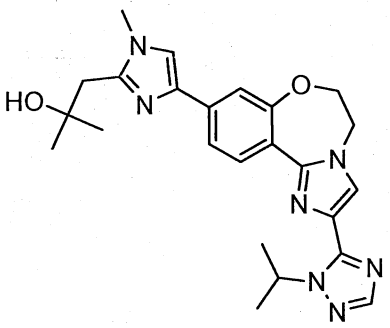
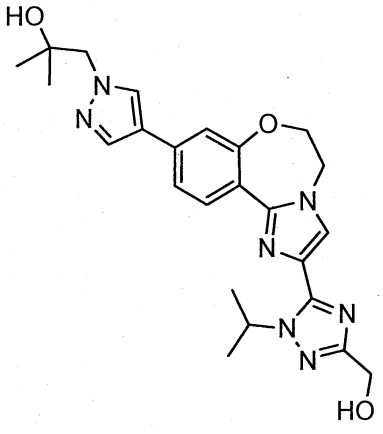
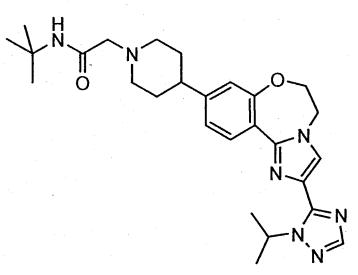
242		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
243		3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamit
244		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
245		5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin
246		5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-N-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

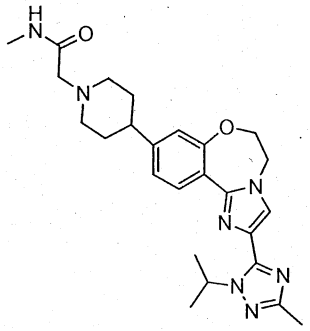
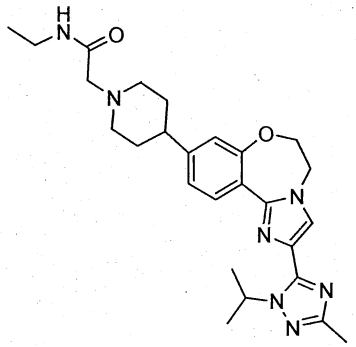
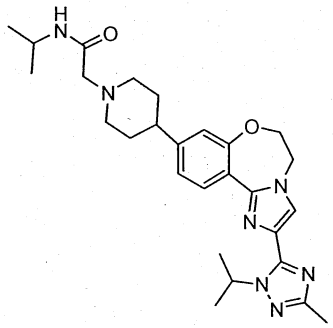
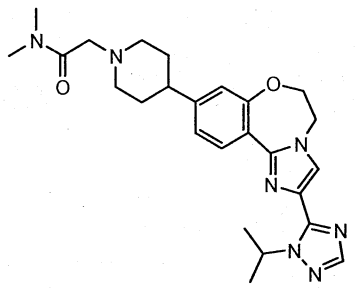
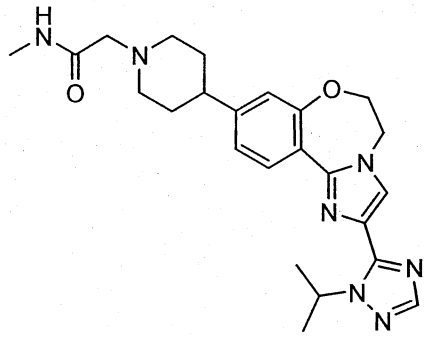
247		N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) piperidin-1-yl)axetamit
248		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamit
249		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetyletansulfonamit
250		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit

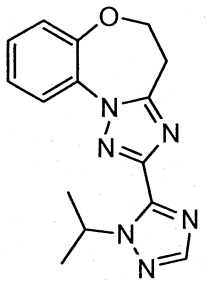
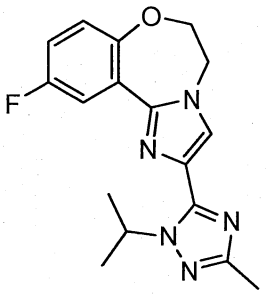
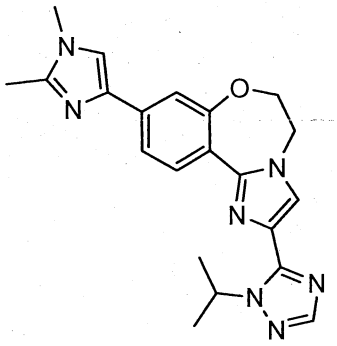
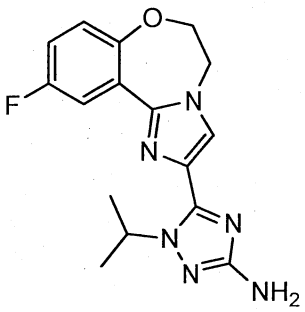
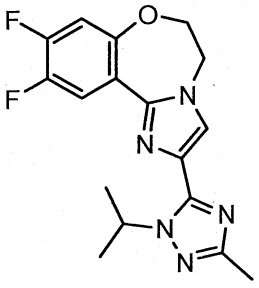
251		axit 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoic
252		1-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
253		5-(9-flo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl -1H-1,2,4-triazol-3-amin
254		2-(4-(2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol
255		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etanol

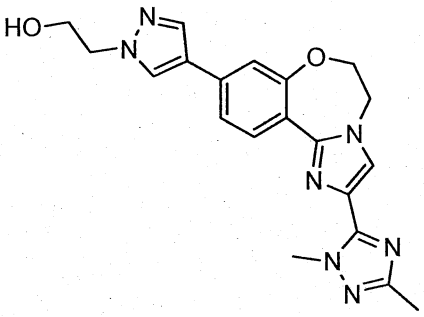
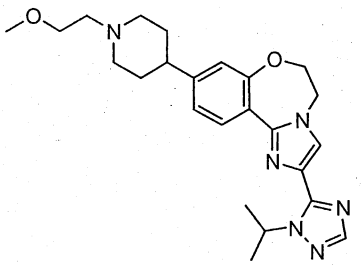
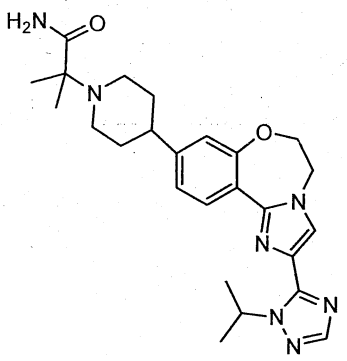
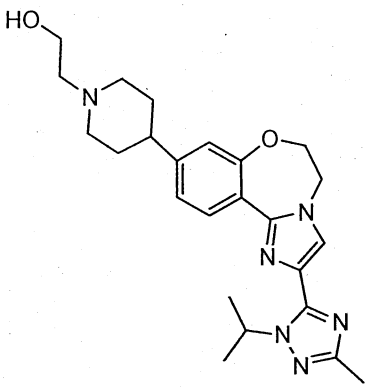
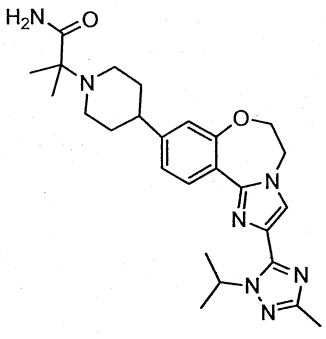
256		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
257		5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) pyrimidin-2-amin
258		5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
259		
260		
261		N-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-amin
262		3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-ylamino)propan-1,2-diol

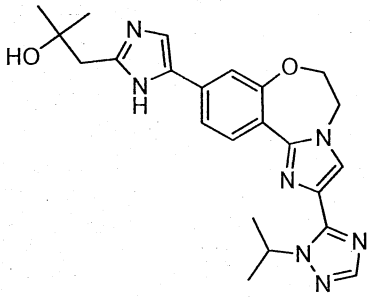
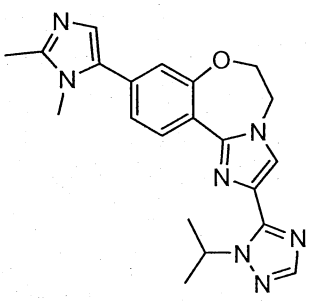
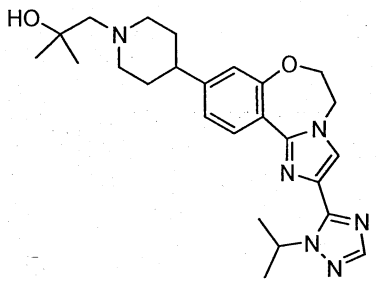
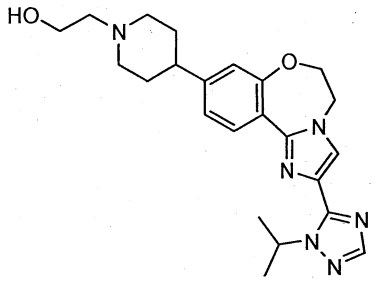
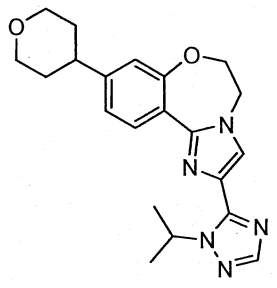
263		3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
264		
265		1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
266		
267		
268		3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
269		3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [4,3-f][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on

270		2-(5-(9-xyclopropyl-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1-ol
271		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-metyl-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
272		1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol
273		1-(4-(2-(3-(hydroxymetyl)-1-isopropyl -1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
274		N-tert-butyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit

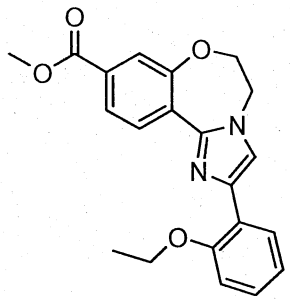
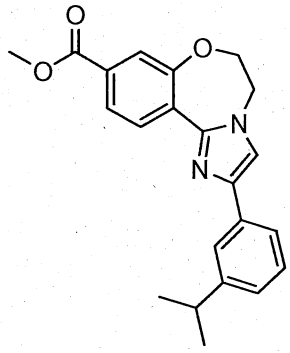
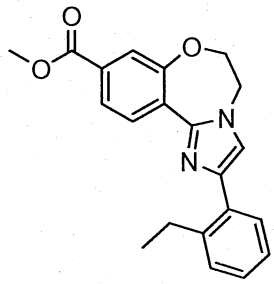
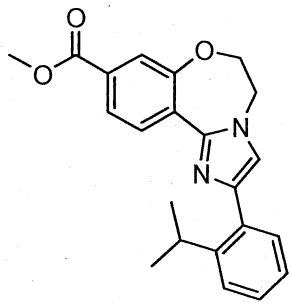
275		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N-metylaxetamit
276		N-etyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit
277		N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit
278		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit
279		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N-metylaxetamit

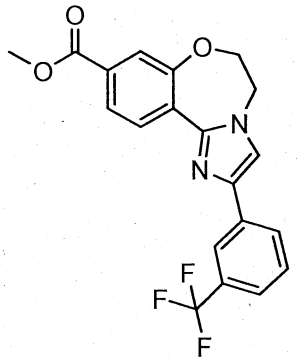
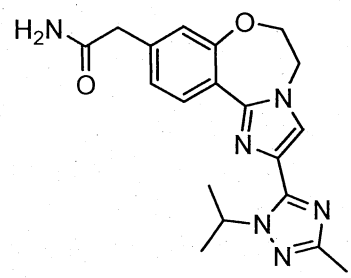
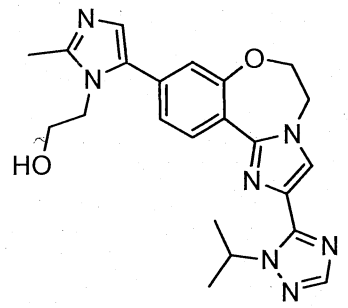
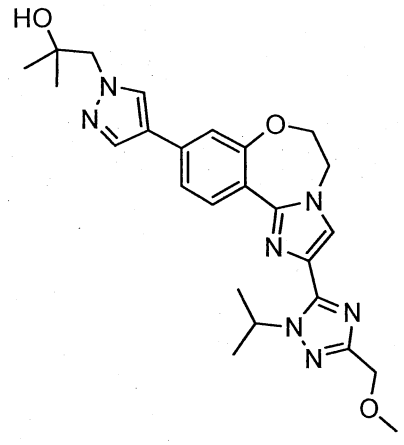
280		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin
281		10-flo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
282		9-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
283		5-(10-flo-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin
284		9,10-diflo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

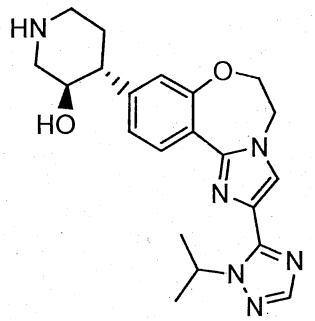
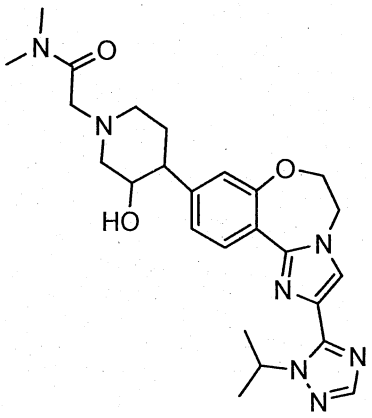
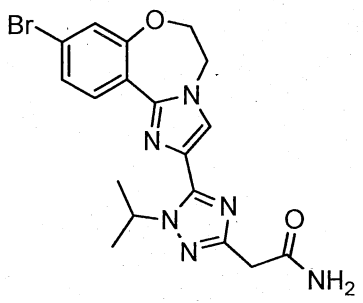
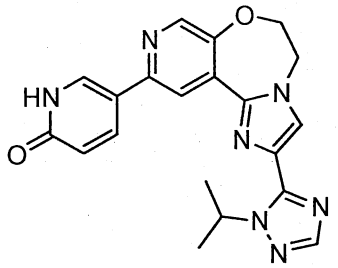
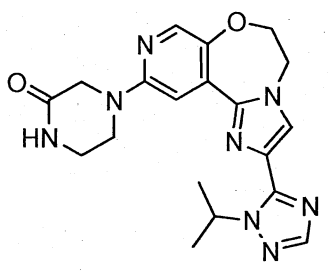
285		2-(4-(2-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol
286		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
287		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropanamit
288		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) piperidin-1-yl)etanol
289		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropanamit

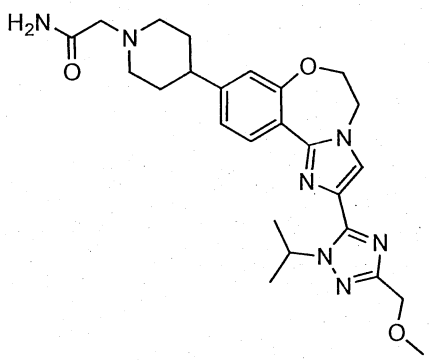
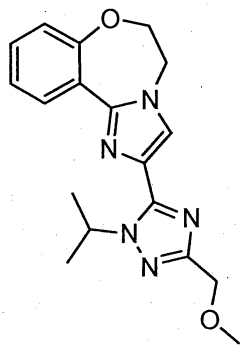
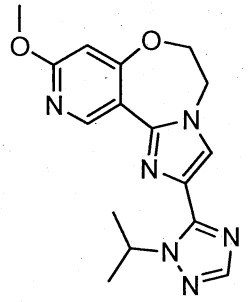
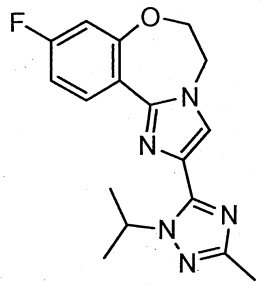
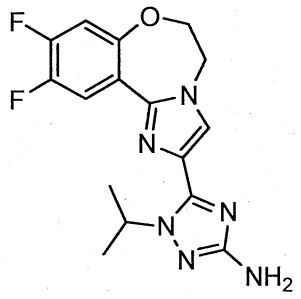
290		1-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol
291		9-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
292		1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
293		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol
294		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

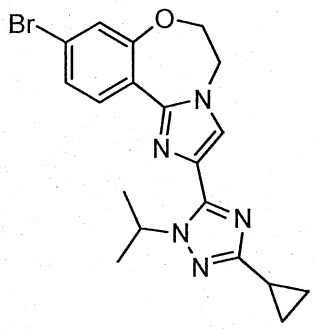
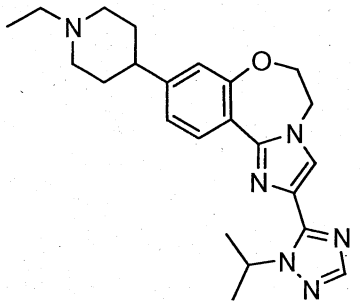
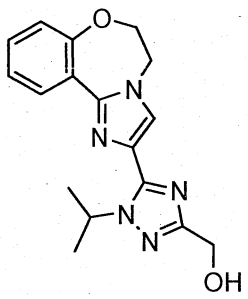
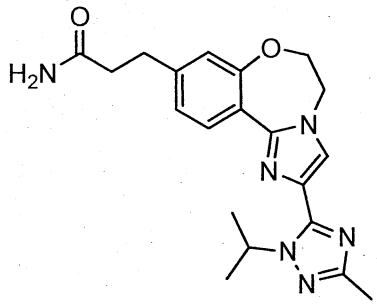
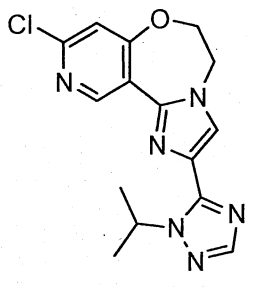
Bảng 2

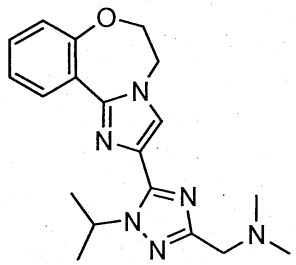
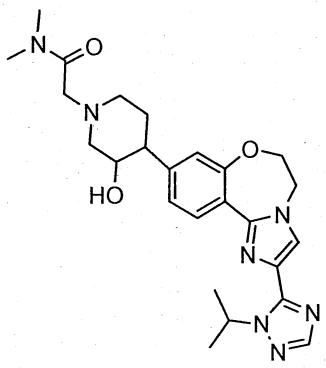
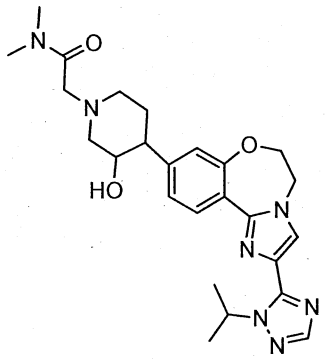
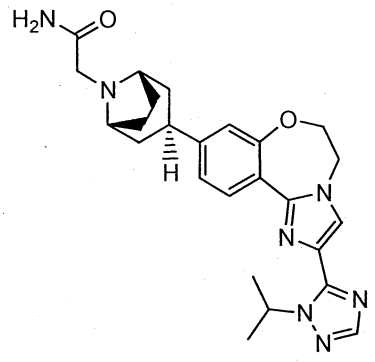
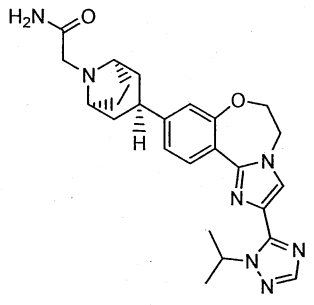
No.	Cấu trúc	Tên
295		metyl 2-(2-etoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxylat
296		metyl 2-(3-isopropylphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxylat
297		metyl 2-(2-etylphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxylat
298		metyl 2-(2-isopropylphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat

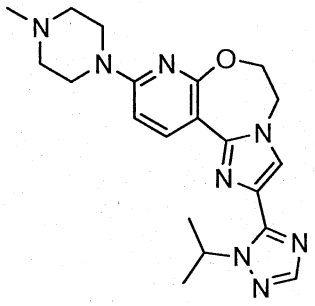
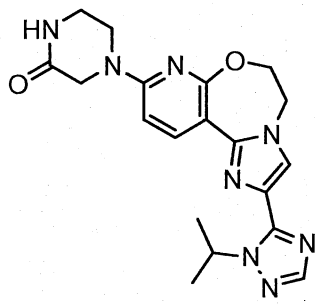
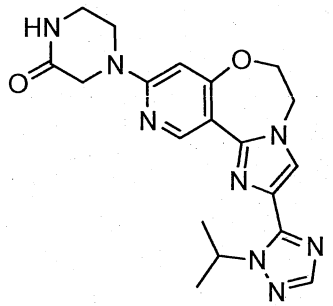
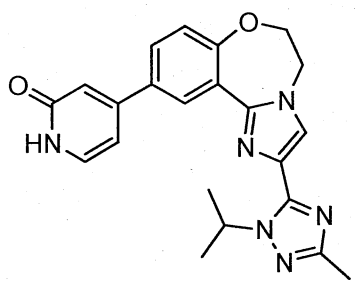
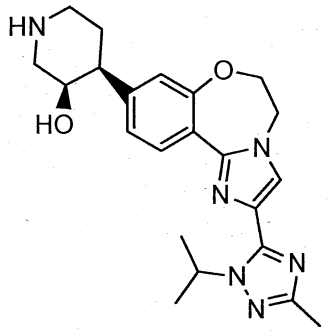
299		metyl 2-(3-(triflometyl)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxylat
300		2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) axetamit
301		2-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etanol
302		1-(4-(2-(1-isopropyl-3-(metoxymetyl) -1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

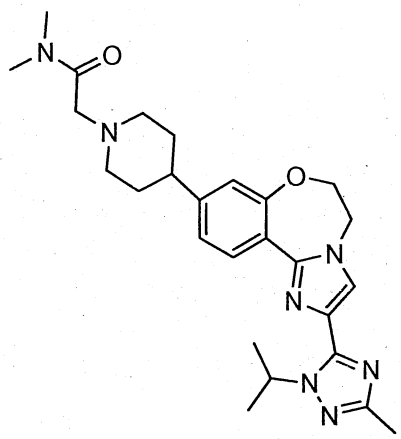
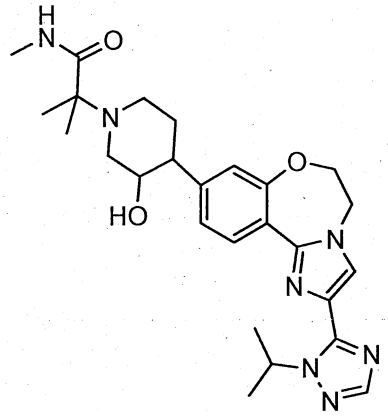
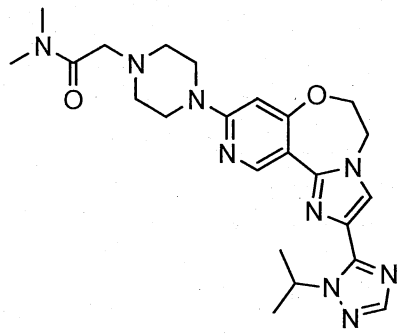
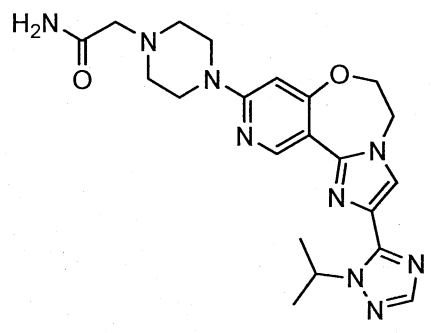
303		(3R,4R)-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-3-ol
304		raxemic-cis/trans-2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit
305		2-(5-(9-bromo-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl) axetamit
306		5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [4,3-f][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
307		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [4,3-f][1,4]oxazepin-10-yl)piperazin-2-on

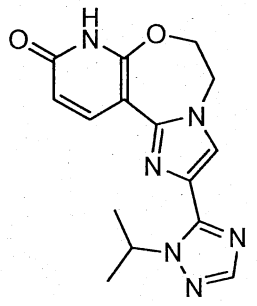
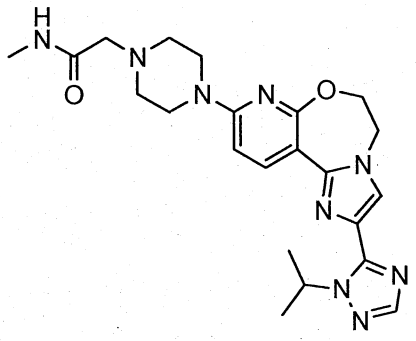
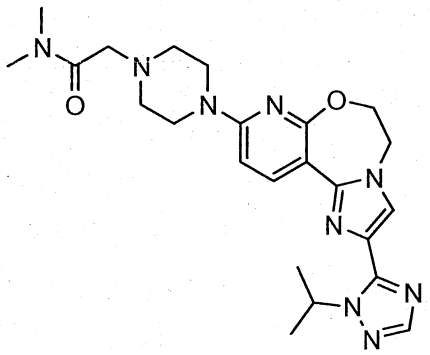
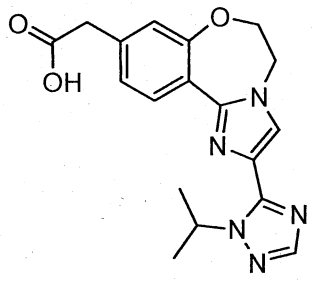
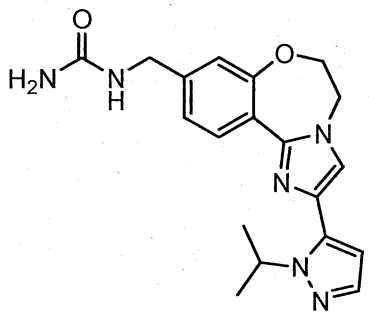
308		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit
309		2-(1-isopropyl-3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
310		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metoxy-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin
311		9-flo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
312		5-(9,10-diflo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

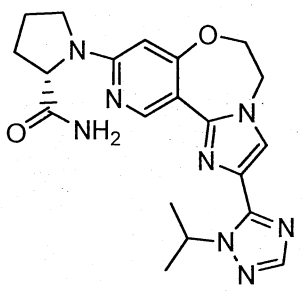
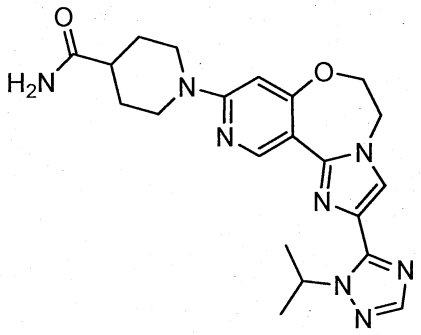
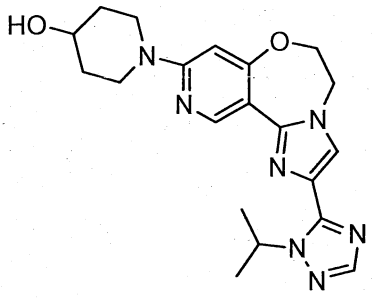
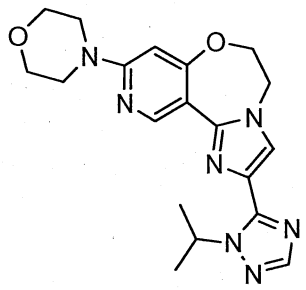
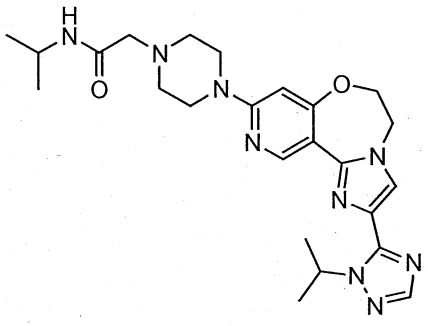
313		9-bromo-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
314		9-(1-etylpiperidin-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
315		(5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol
316		3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanamit
317		9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin

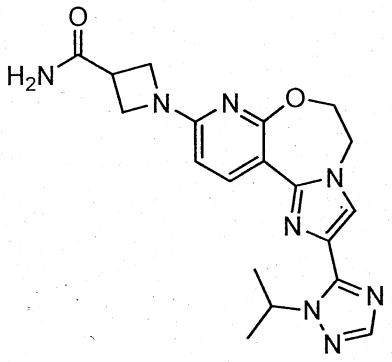
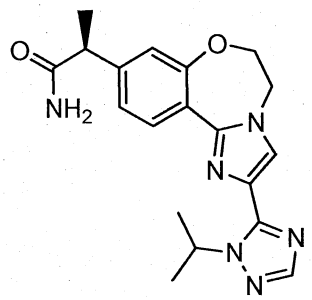
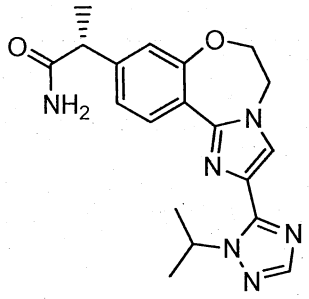
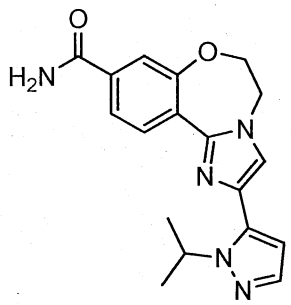
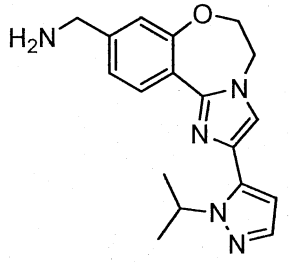
318		1-(5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin
319		raxemic-cis-2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit
320		raxemic-trans-2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit
321		2-((1R,3r,5S)-3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl) axetamit
322		2-((1R,3S,5S)-3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]octan-8-yl) axetamit

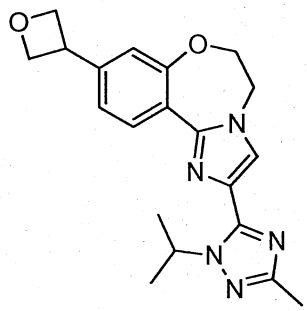
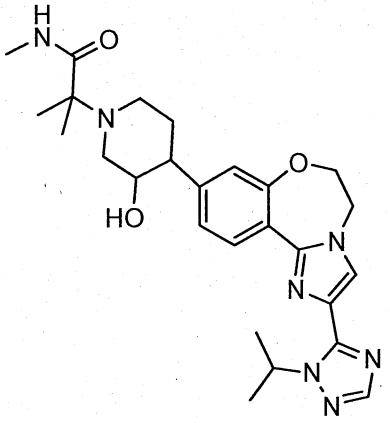
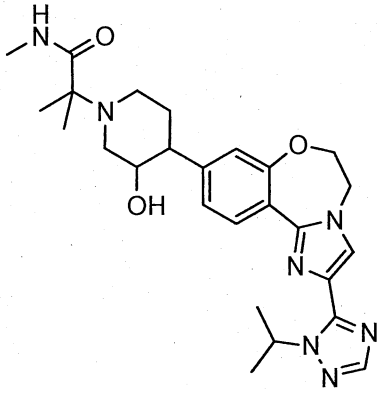
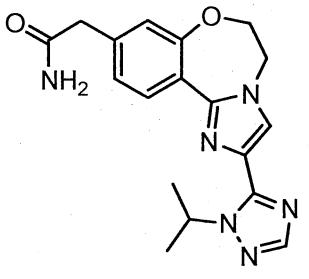
323		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4-metylpiperazin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin
324		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-2-on
325		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-2-on
326		
327		4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on
328		(3R,4S)-4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-3-ol

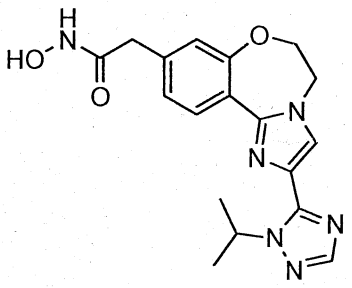
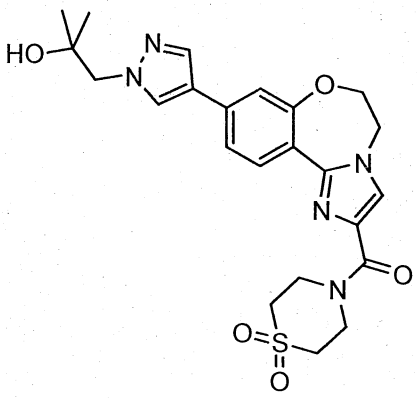
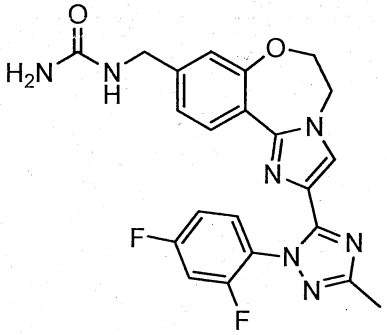
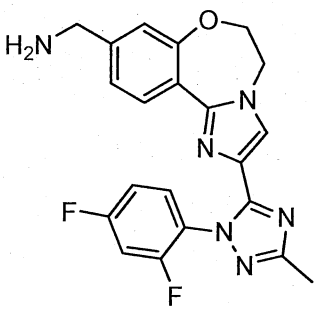
329		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit
330		2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamit
331		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit
332		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)axetamit

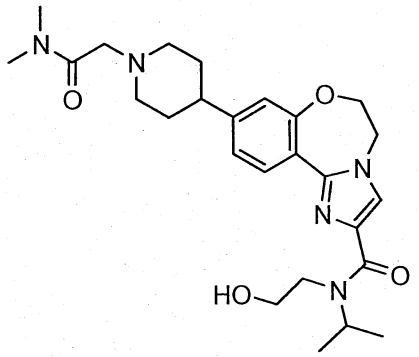
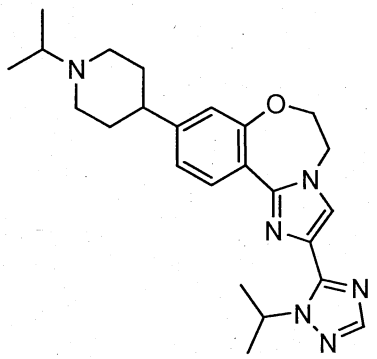
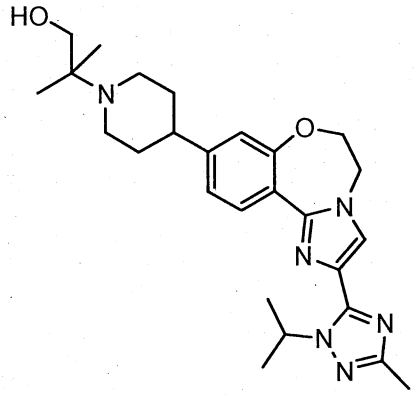
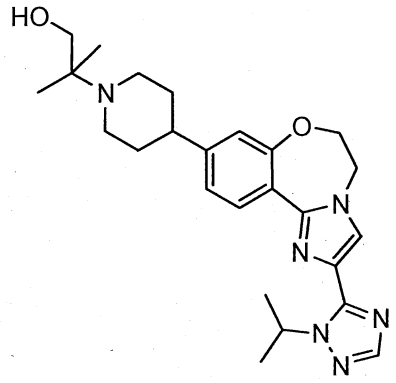
333		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9(8H)-on
334		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N-metylaxetamit
335		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl) piperazin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit
336		Axit 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetic
337		1-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)ure

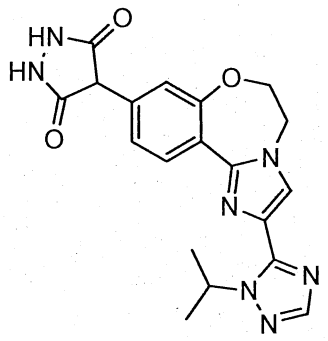
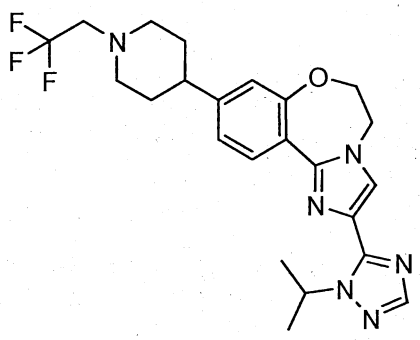
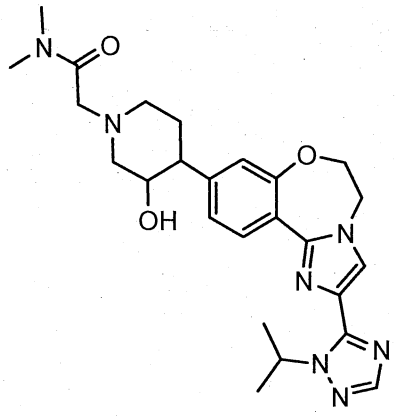
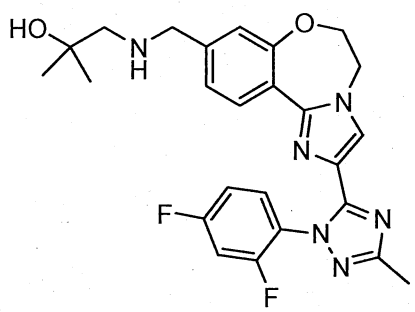
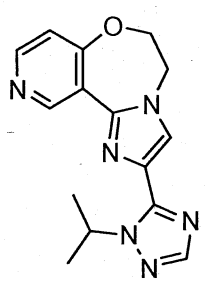
338		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
339		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-4-carboxamit
340		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-4-ol
341		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-morpholino-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin
342		N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)axetamit

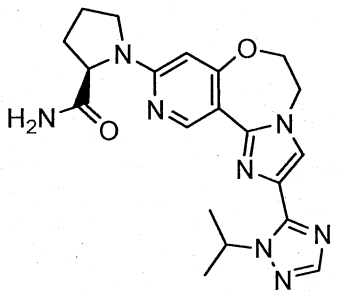
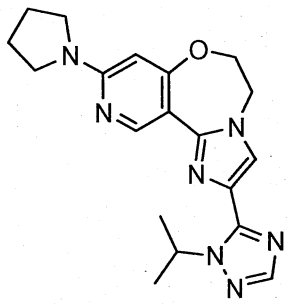
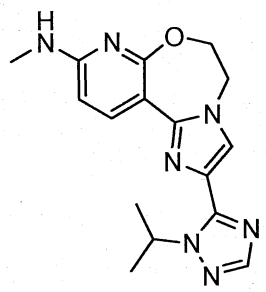
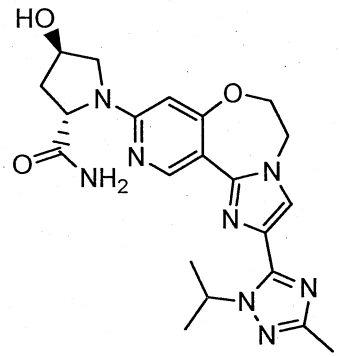
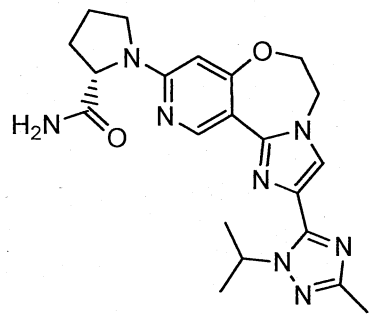
343		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-3-carboxamit
344		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanamit
345		(2R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanamit
346		2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxamit
347		(2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)metanamin

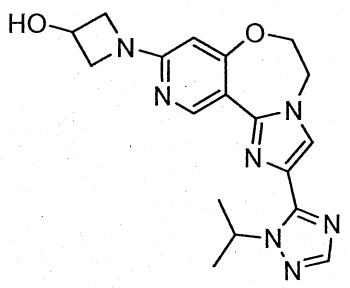
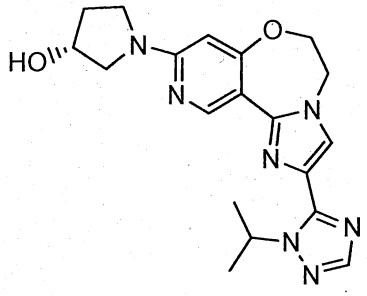
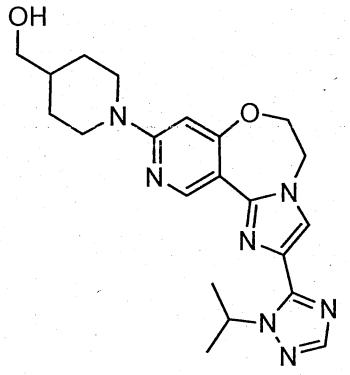
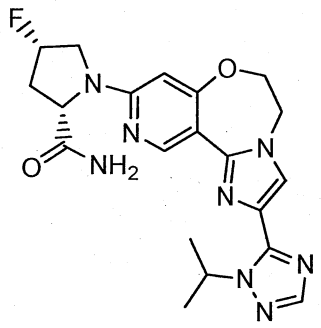
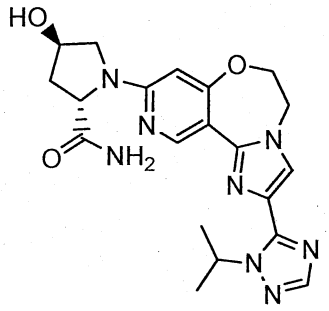
348		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
349		2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamit
350		2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamit
351		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetamit

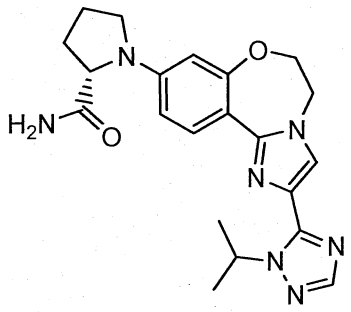
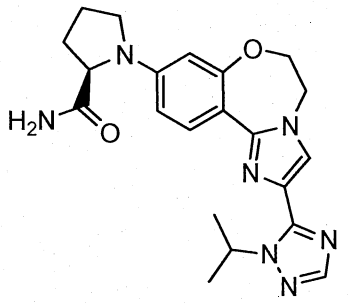
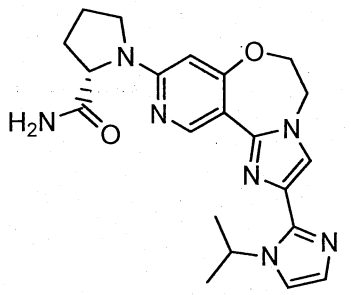
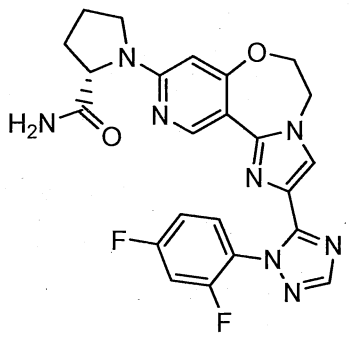
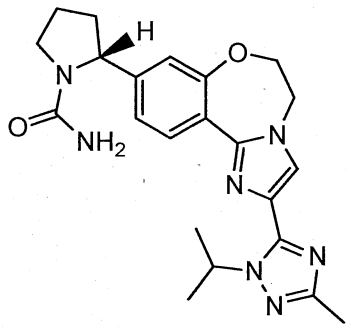
352		N-hydroxy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetamit
353		(9-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)(S-dioxothiomorpholino)metanon
354		1-((2-(1-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)ure
355		(2-(1-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metanamin

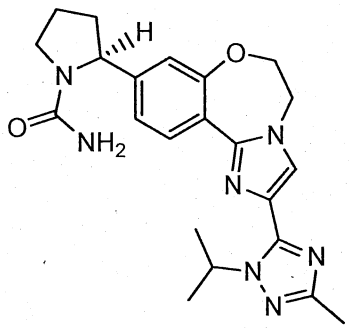
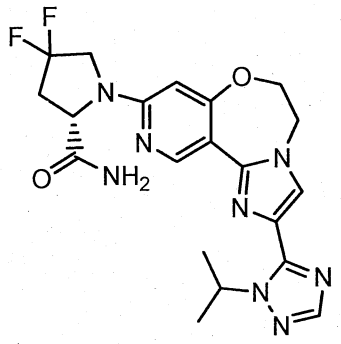
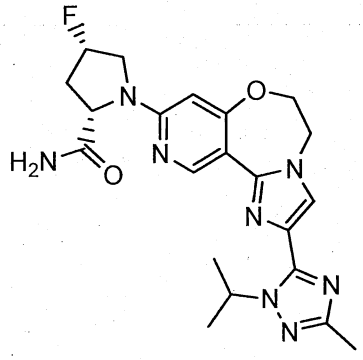
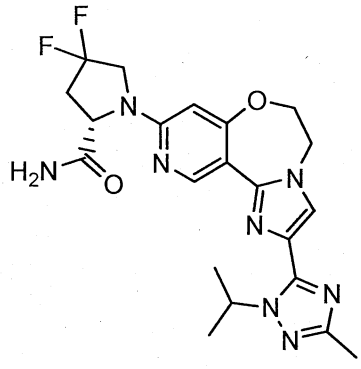
356		9-(1-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl) piperidin-4-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-N-isopropyl-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carboxamit
357		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
358		2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol
359		2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol

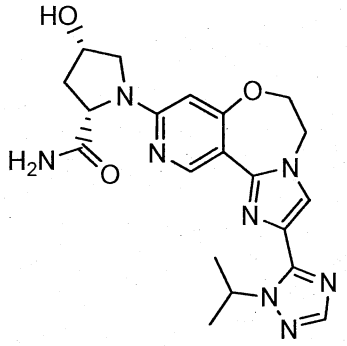
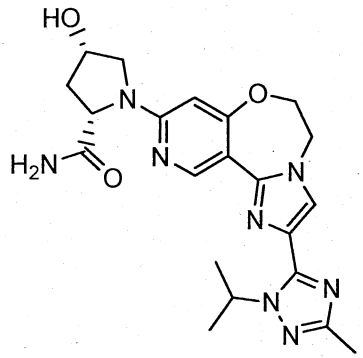
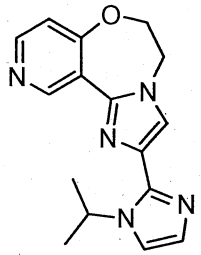
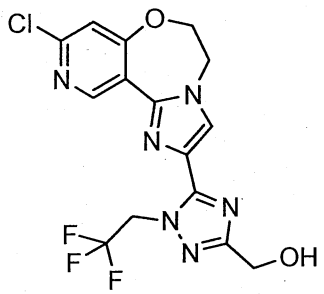
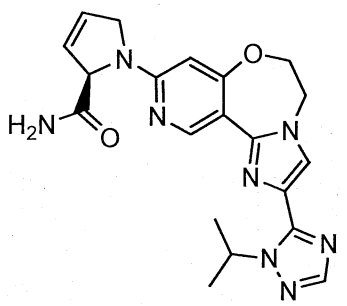
360		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrazolidine-3,5-dion
361		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
362		2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit
363		1-((2-(1-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metylamino)-2-metylpropan-2-ol
364		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin

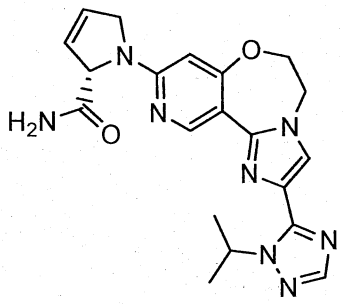
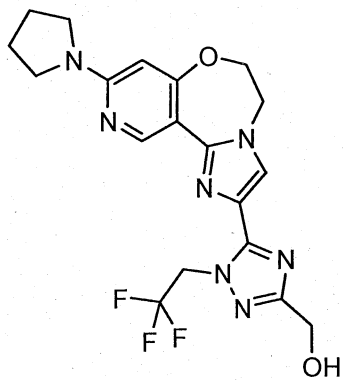
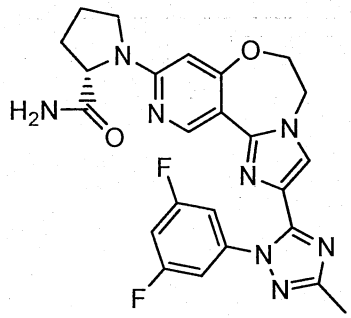
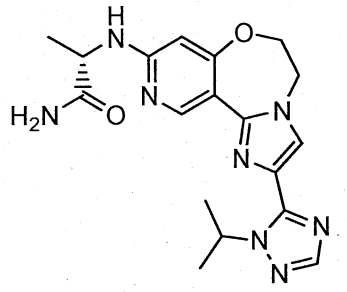
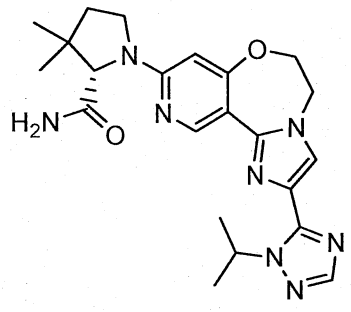
365		(2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
366		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin
367		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-amin
368		(2S,4R)-4-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
369		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

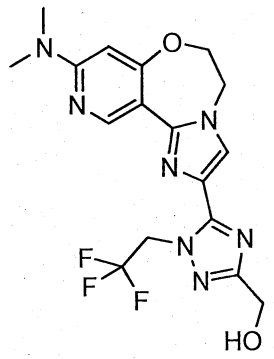
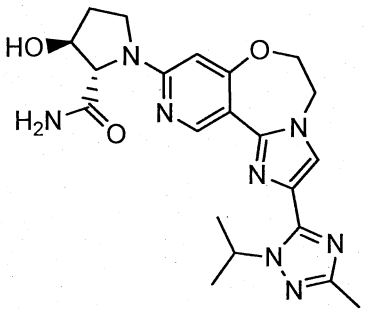
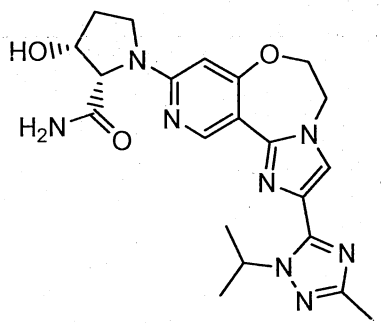
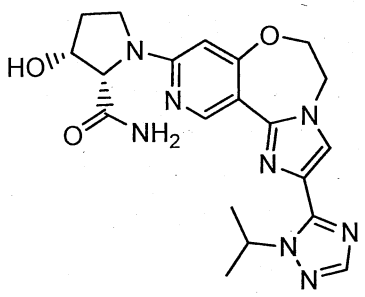
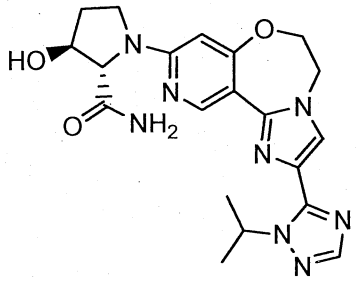
370		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-3-ol
371		(3R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3;4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-3-ol
372		(1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-4-yl)metanol
373		(2S,4S)-4-flo-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
374		(2S,4R)-4-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

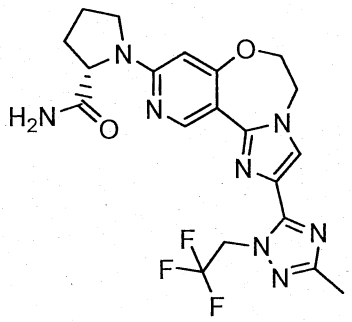
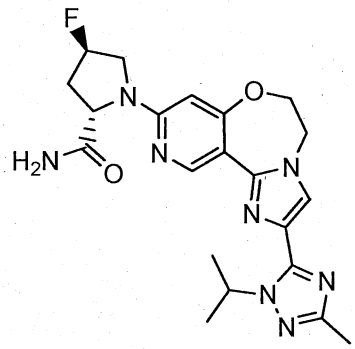
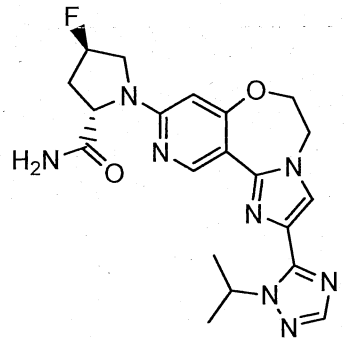
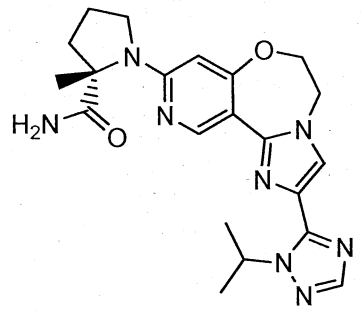
375		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
376		(2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
377		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
378		(2S)-1-(2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
379		(2R)-2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-1-carboxamit

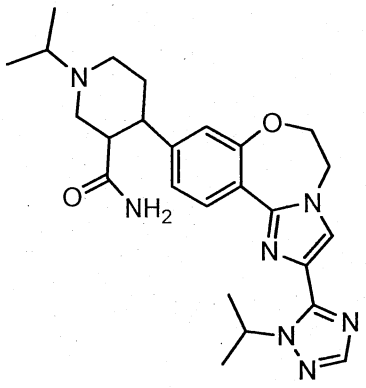
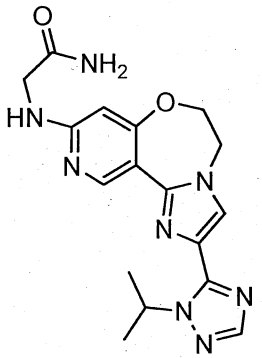
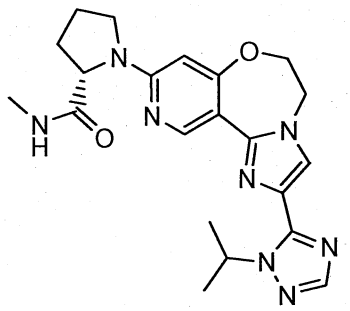
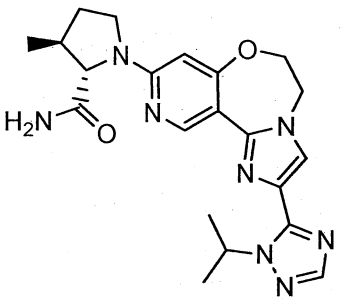
380		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-1-carboxamit
381		(2S)-4,4-diflo-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
382		(2S,4S)-4-flo-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
383		(2S)-4,4-diflo-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

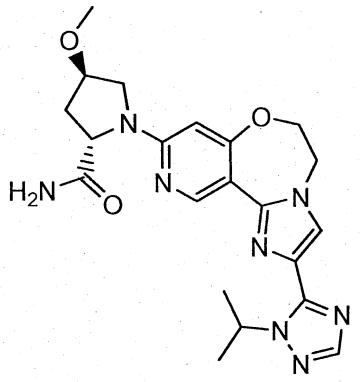
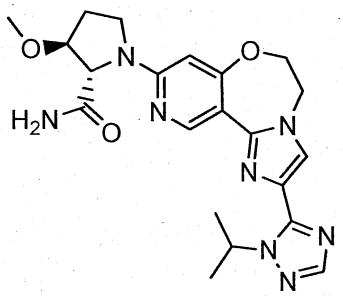
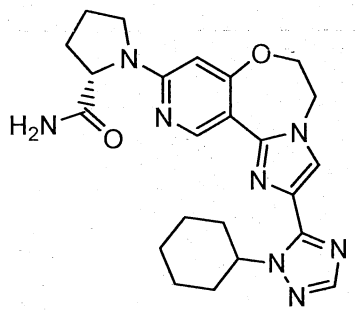
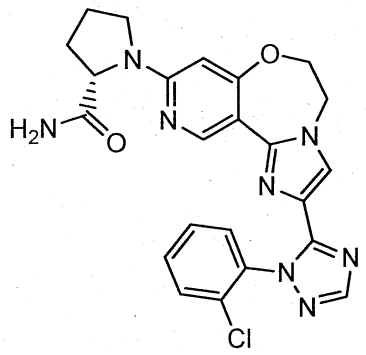
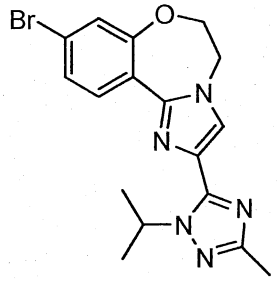
384		(2S,4S)-4-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
385		(2S,4S)-4-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
386		2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin
387		(5-(9-clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol
388		(2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2-carboxamit

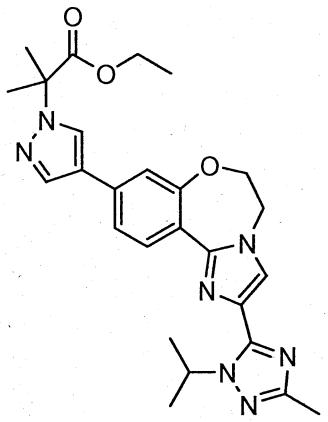
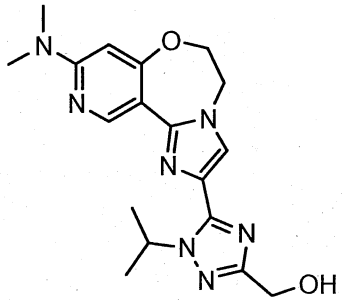
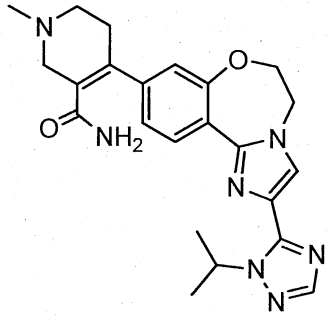
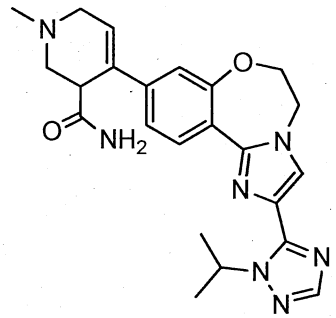
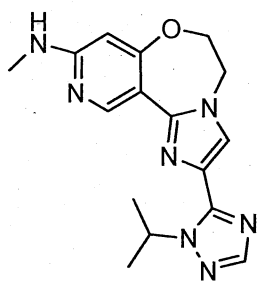
389		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2-carboxamit
390		(5-(9-(pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol
391		(2S)-1-(2-(1-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
392		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)propanamit
393		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-3,3-dimetylpyrolidin-2-carboxamit

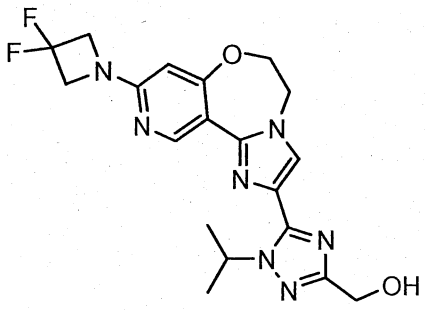
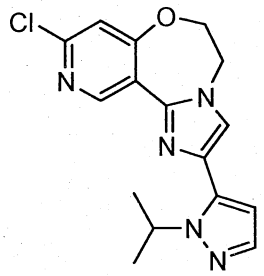
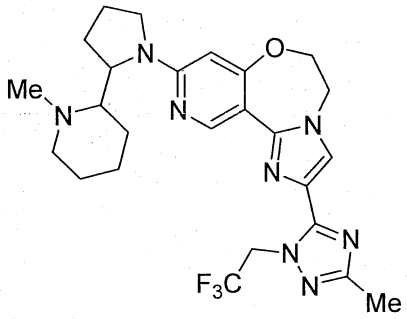
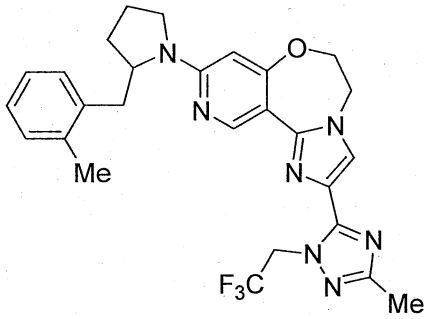
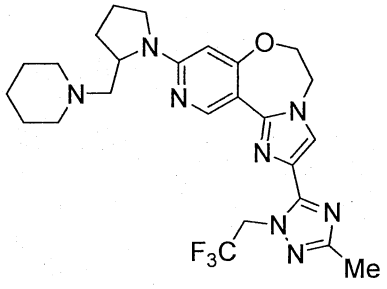
394		(5-(9-(dimetylamino)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol
395		(2S,3S)-3-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
396		(2S,3R)-3-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
397		(2S,3R)-3-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
398		(2S,3S)-3-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

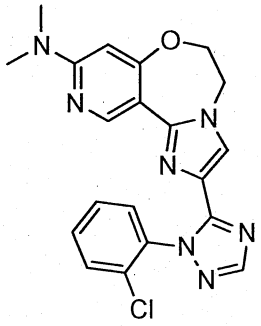
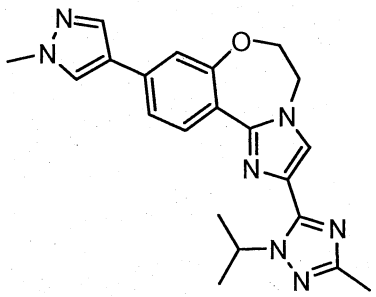
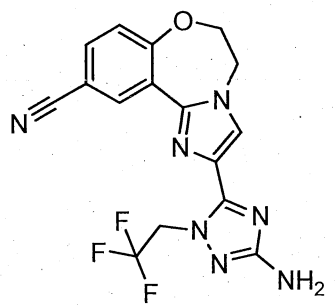
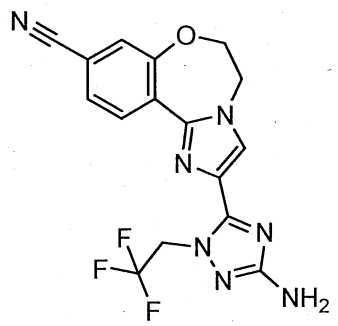
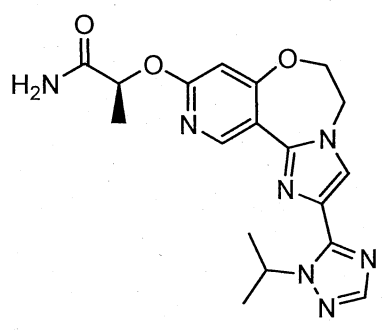
399		(2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
400		(2S,4R)-4-flo-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
401		(2S,4R)-4-flo-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
402		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit

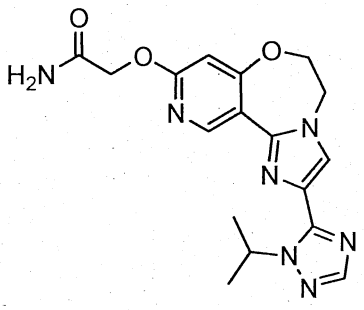
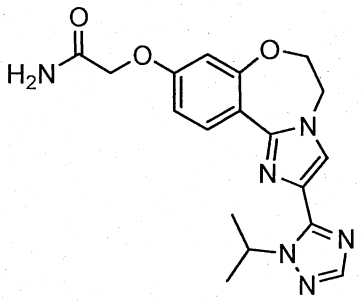
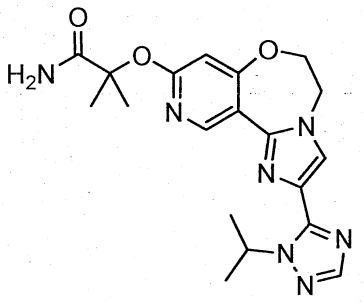
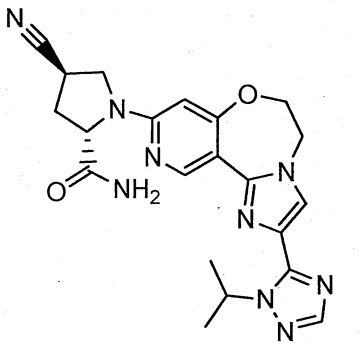
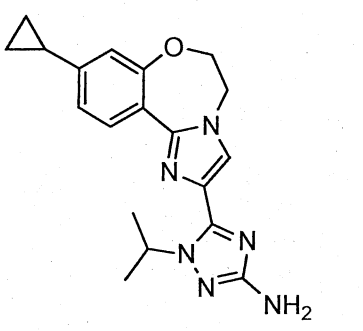
403		1-isopropyl-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-3-carboxamit
404		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino) axetamit
405		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-N-metylpyrolidin-2-carboxamit
406		(2S,3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-3-metylpyrolidin-2-carboxamit

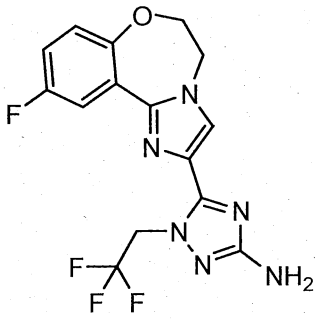
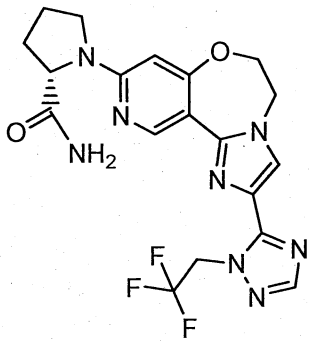
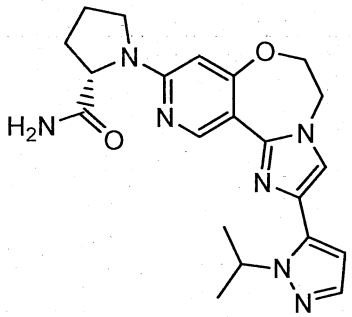
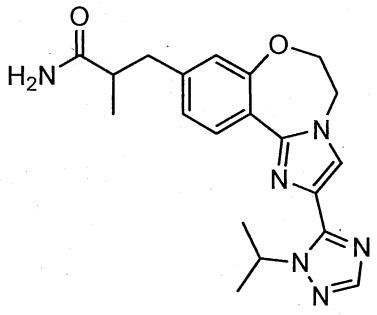
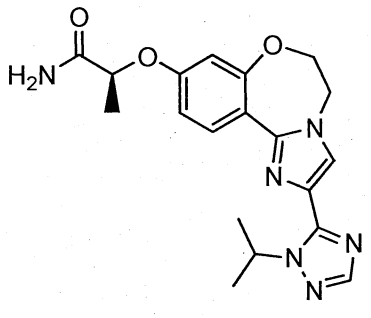
407		(2S,4R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-4-metoxypyrolidin-2-carboxamit
408		(2S,3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-3-metoxypyrolidin-2-carboxamit
409		(2S)-1-(2-(1-xyclohexyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl) pyrolidin-2-carboxamit
410		(2S)-1-(2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl) pyrolidin-2-carboxamit
411		9-bromo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

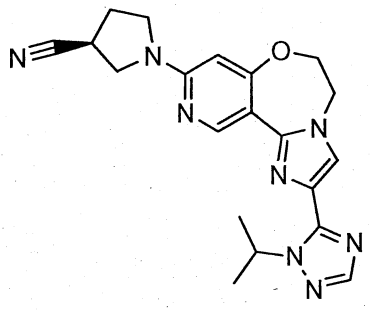
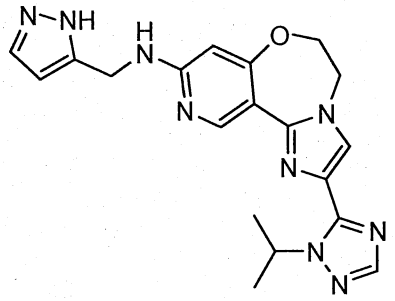
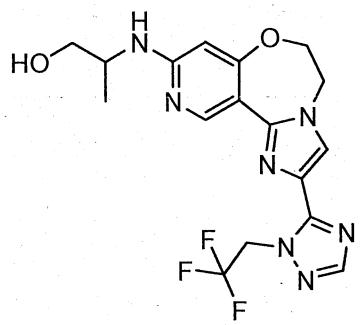
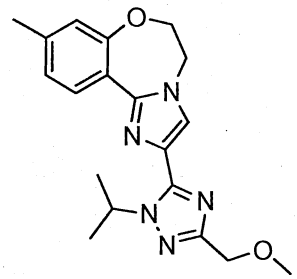
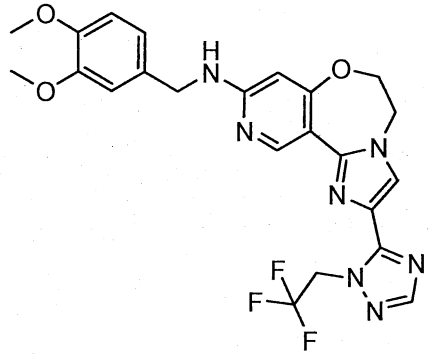
412		etyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat
413		(5-(9-(dimetylamino)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol
414		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit
415		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit
416		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

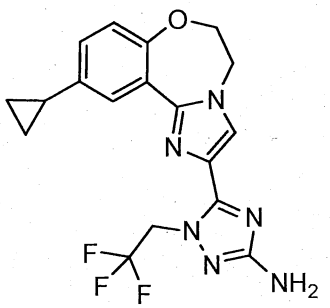
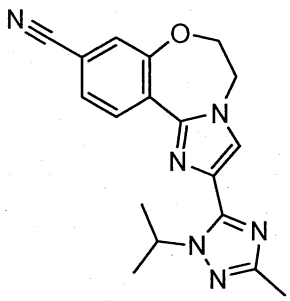
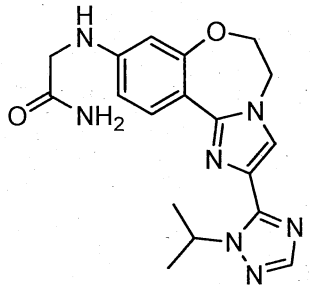
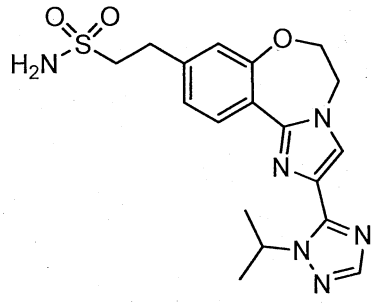
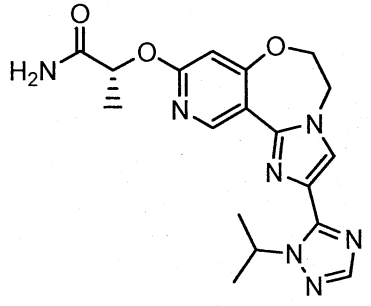
417		(5-(9-(3,3-difloazetidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol
418		9-clo-2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin
419		2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(1-metylpiperidin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin
420		2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(2-metylbenzyl)pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f] [1,4]oxazepin
421		2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(piperidin-1-ylmetyl)pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin

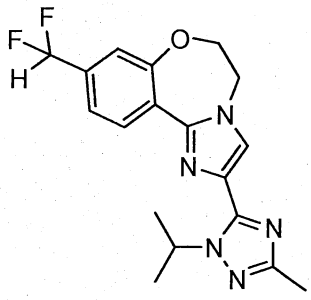
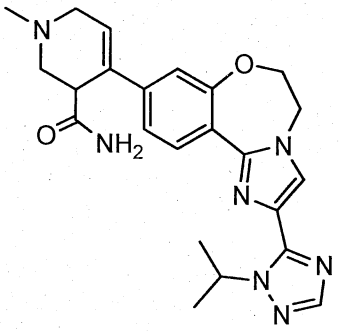
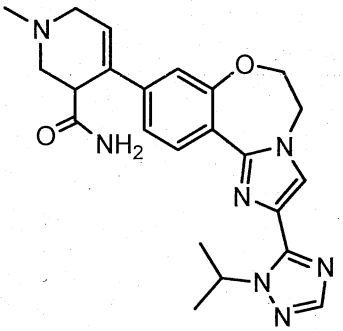
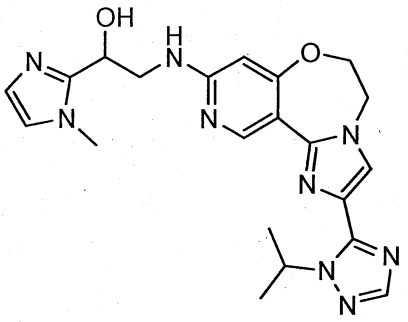
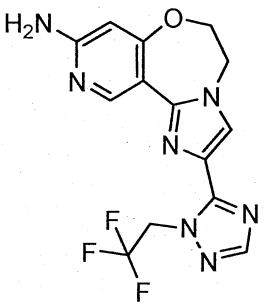
422		2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N,N-dimetyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin
423		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
424		2-(3-amino-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carbonitril
425		2-(3-amino-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carbonitril
426		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

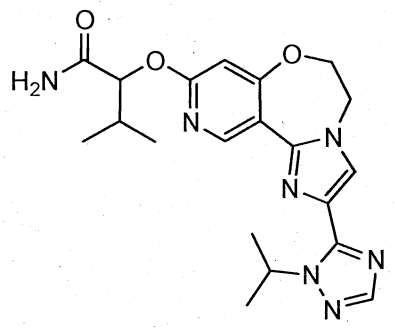
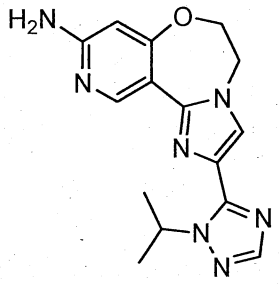
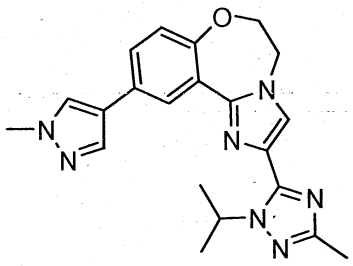
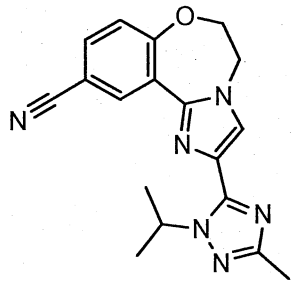
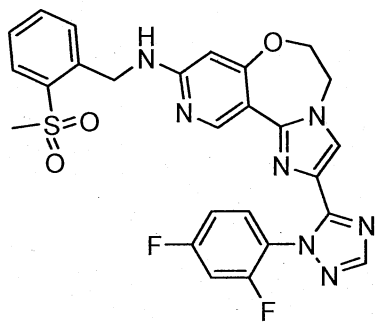
427		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yloxy) axetamit
428		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)axetamit
429		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yloxy)-2-metylpropanamit
430		(2S,4R)-4-cyano-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
431		5-(9-xyclopropyl-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

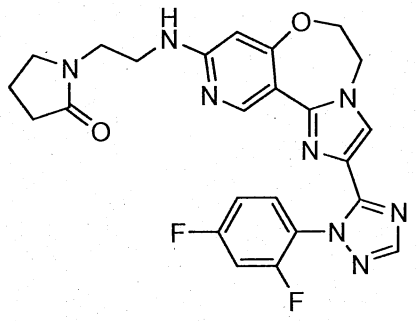
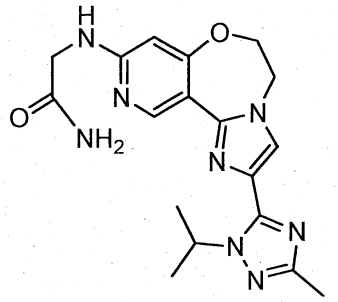
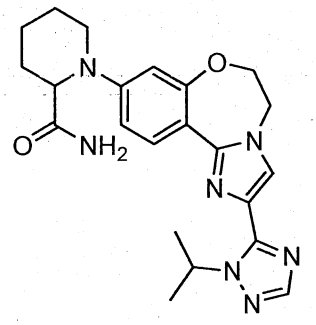
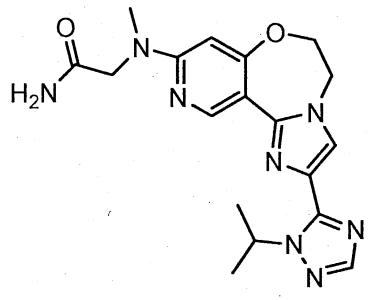
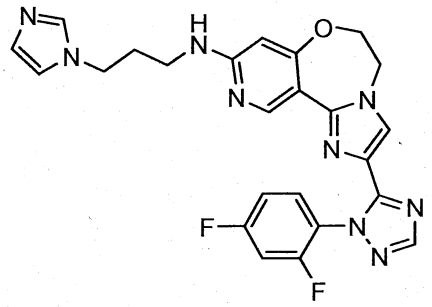
432		5-(10-flo-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
433		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
434		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
435		3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-2-metylpropanamit
436		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

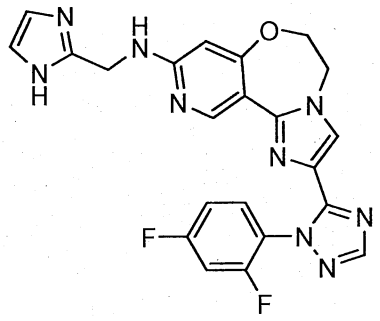
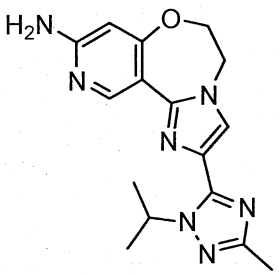
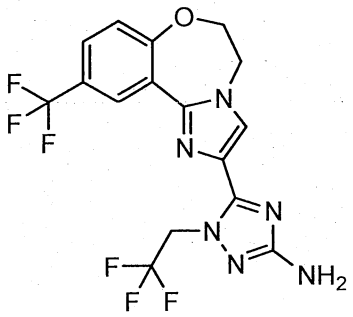
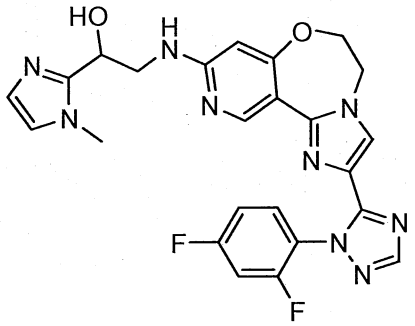
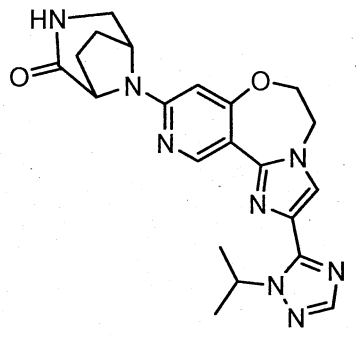
437		(3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-3-carbonitril
438		N-((1H-pyrazol-5-yl)metyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin
439		2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)propan-1-ol
440		2-(1-isopropyl-3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
441		N-(3,4-dimetoxybenzyl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

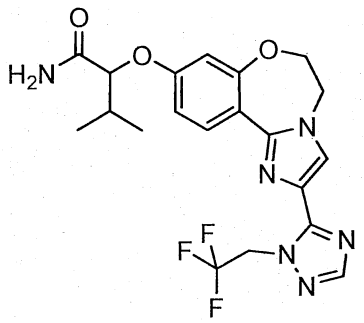
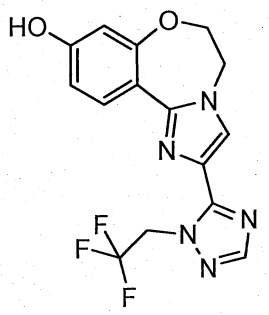
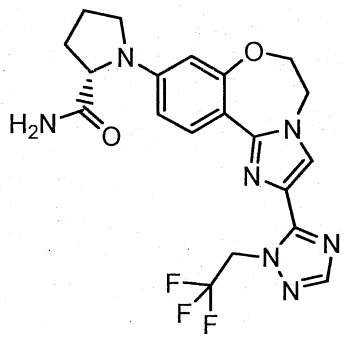
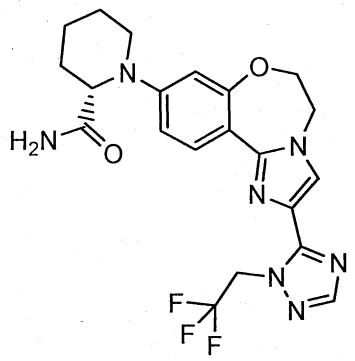
442		5-(10-xyclopropyl-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
443		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carbonitril
444		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylamino)axetamit
445		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)etansulfonamit
446		(R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

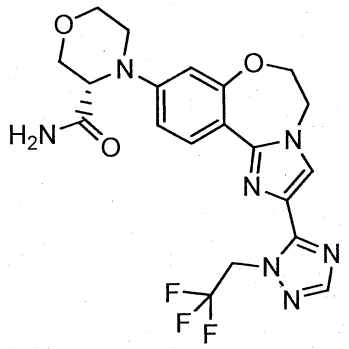
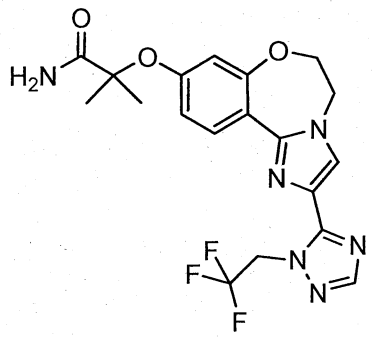
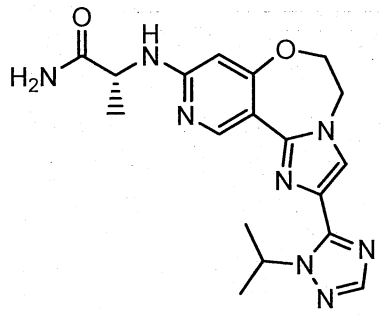
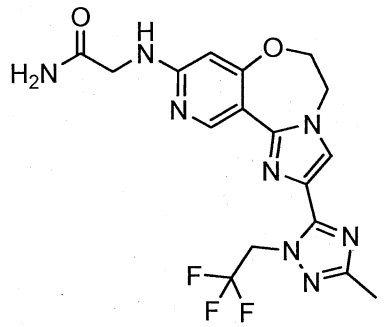
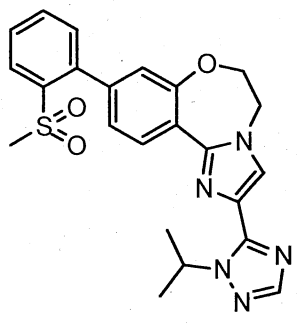
447		9-(diflometyl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
448		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit
449		4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit
450		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)-1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)etanol
451		2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol -5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

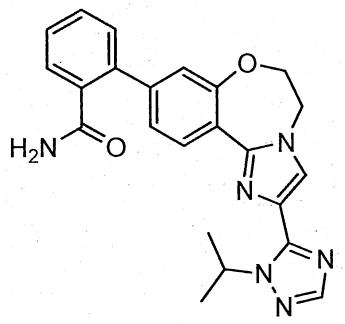
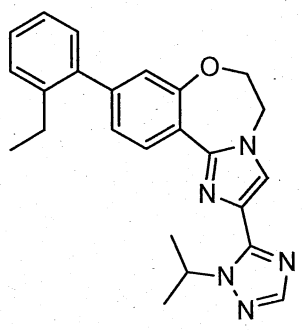
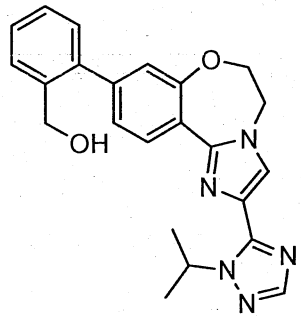
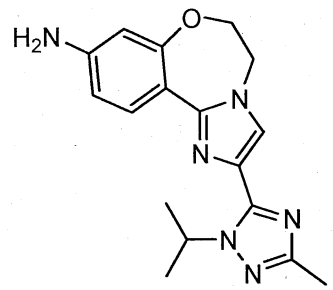
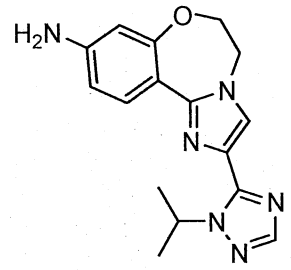
452		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yloxy)-3-metylbutanamit
453		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin
454		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin
455		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carbonitril
456		2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl) benzyl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

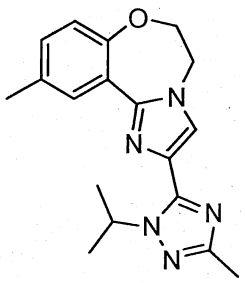
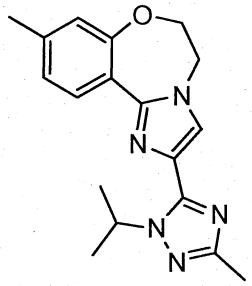
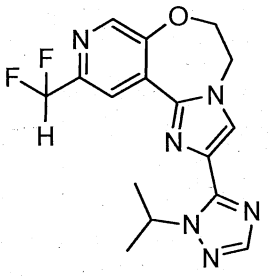
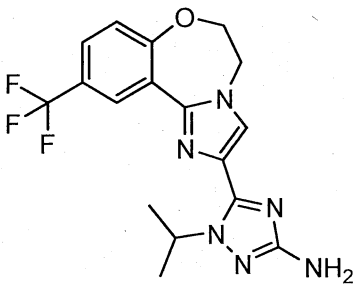
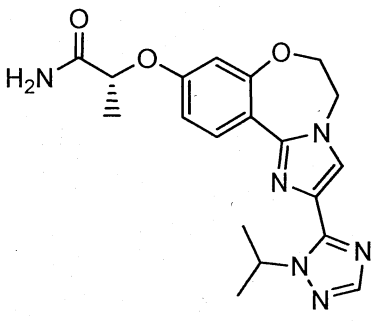
457		1-(2-(2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)etyl) pyrolidin-2-on
458		2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)axetamit
459		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-2-carboxamit
460		2-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)(metyl) amino)axetamit
461		N-(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)-2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

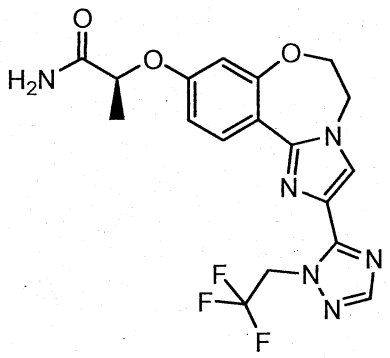
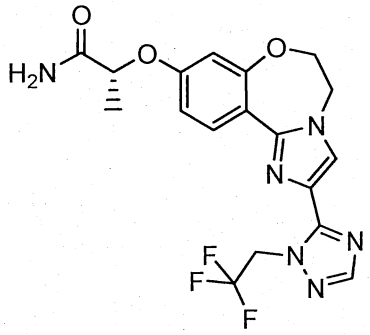
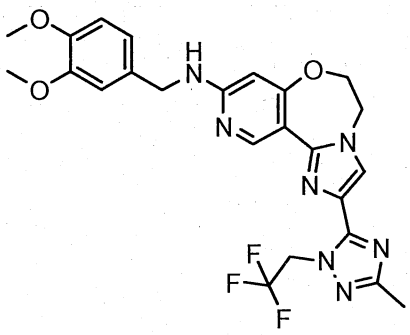
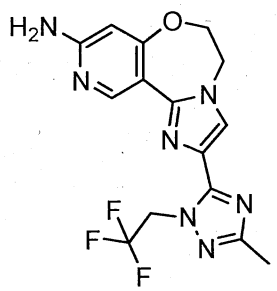
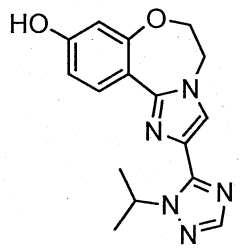
462		N-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin
463		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin
464		1-(2,2,2-trifloetyl)-5-(10-(triflometyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
465		2-(2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)-1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)etanol
466		8-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-2-on

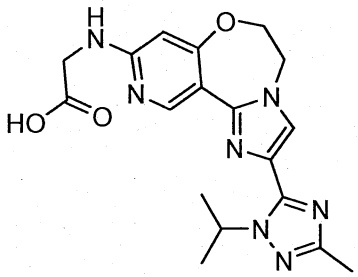
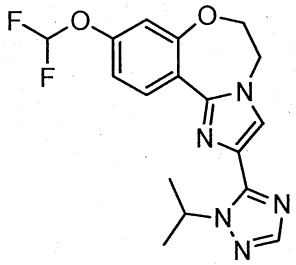
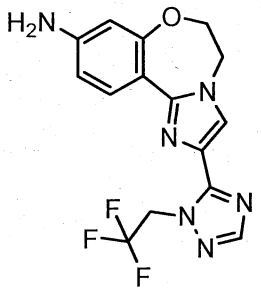
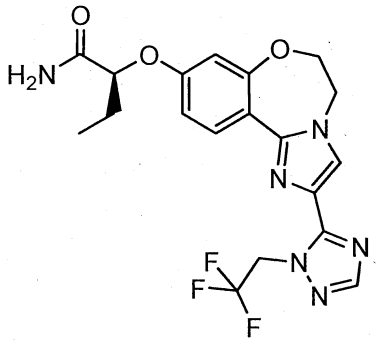
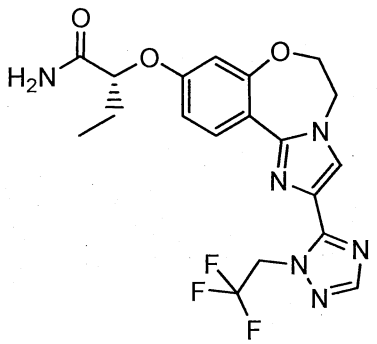
467		3-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)butanamit
468		2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ol
469		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
470		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-2-carboxamit

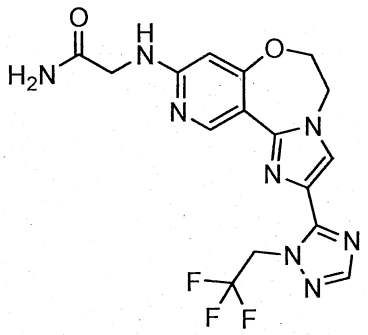
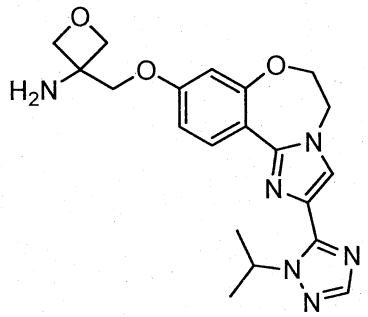
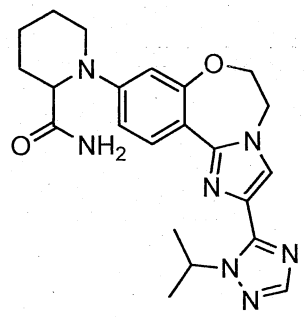
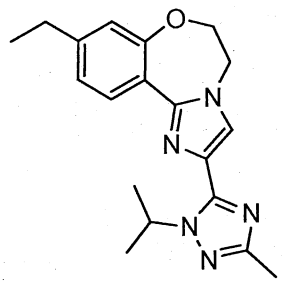
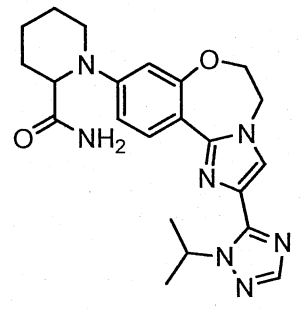
471		(3S)-4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)morpholine-3-carboxamit
472		2-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit
473		(2R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)propanamit
474		2-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)axetamit
475		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(metylsulfonyl)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

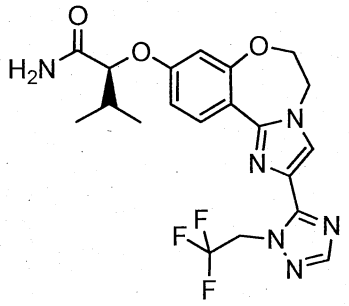
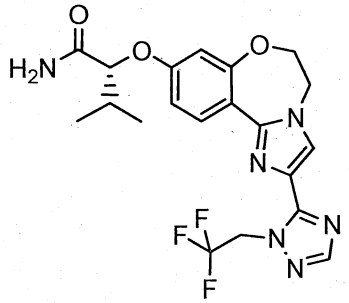
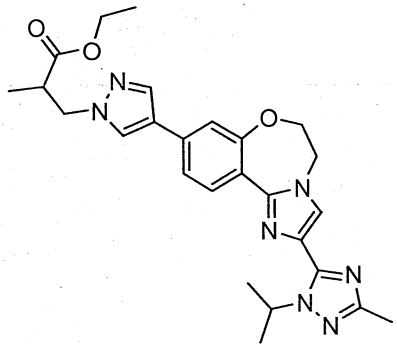
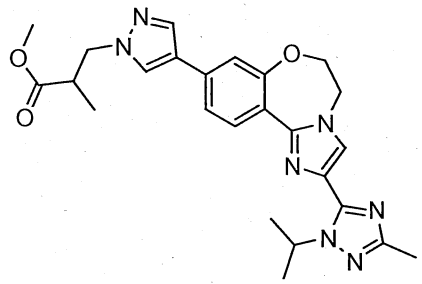
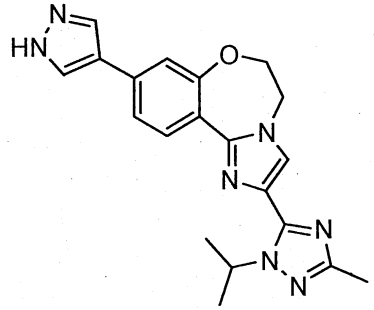
476		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)benzamit
477		9-(2-etylphenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
478		(2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)phenyl)metanol
479		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-amin
480		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-9-amin

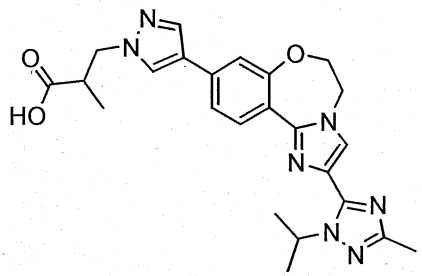
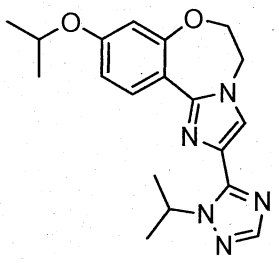
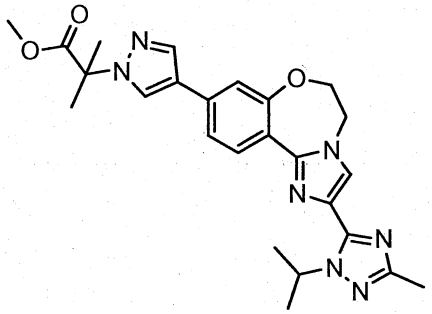
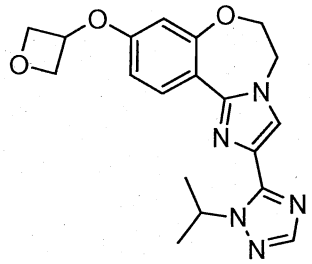
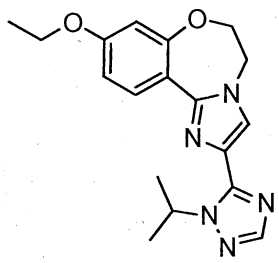
481		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
482		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
483		10-(diflometyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin
484		1-isopropyl-5-(10-(triflometyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
485		(2R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

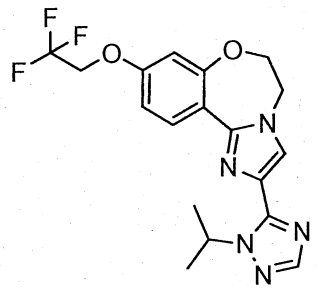
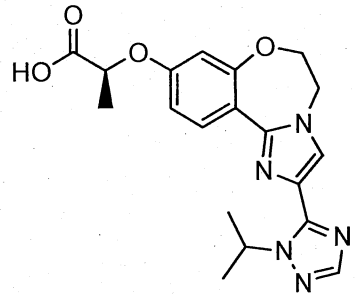
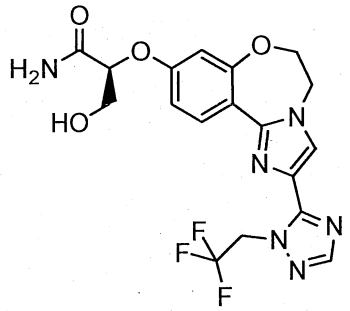
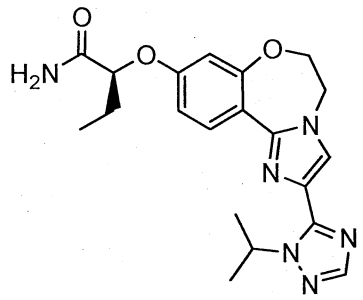
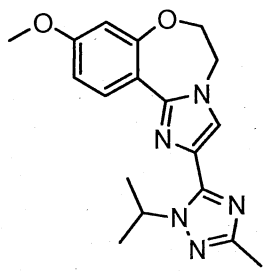
486		(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit
487		(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit
488		N-(3,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin
489		2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin
490		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ol

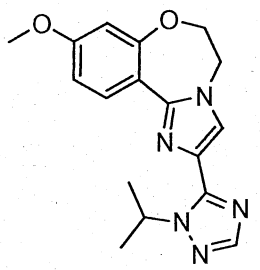
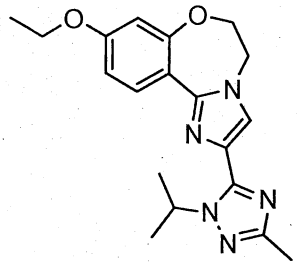
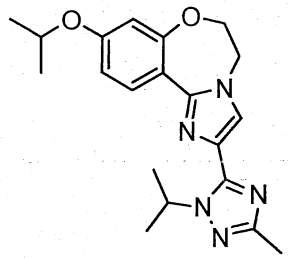
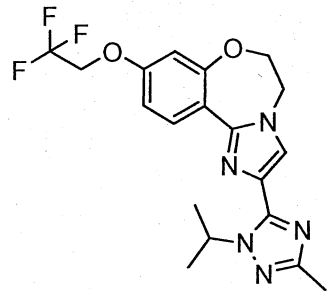
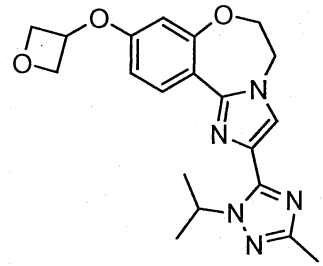
491		axit 2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino) axetic
492		9-(diflometoxy)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
493		2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-amin
494		(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)butanamit
495		(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)butanamit

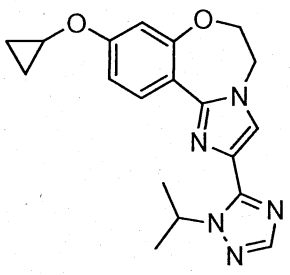
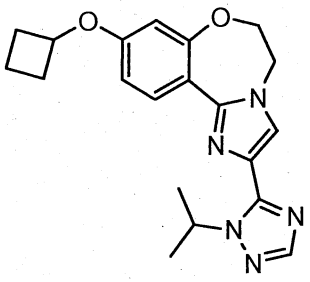
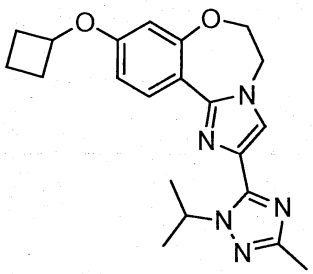
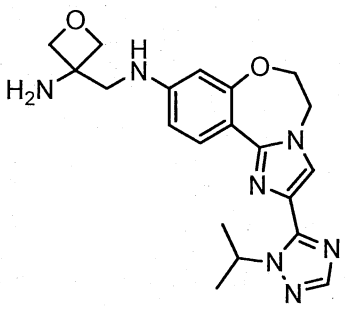
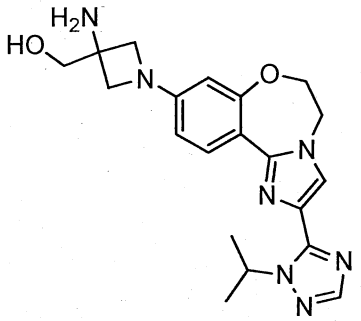
496		2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)axetamit
497		3-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)metyl) oxetan-3-amin
498		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-2-carboxamit
499		9-etyl-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
500		1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-2-carboxamit

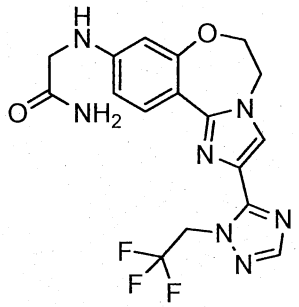
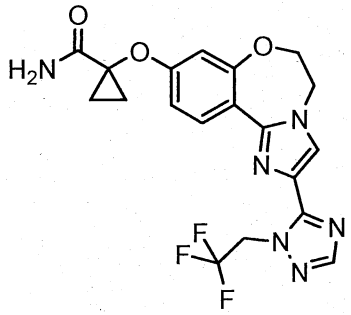
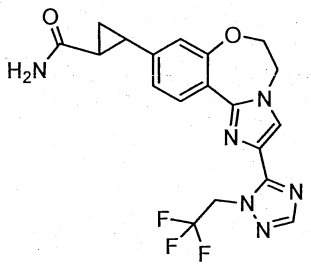
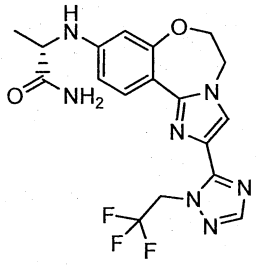
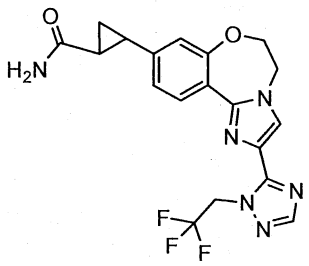
501		(2S)-3-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)butanamit
502		(2R)-3-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)butanamit
503		etyl 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat
504		metyl 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat
505		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

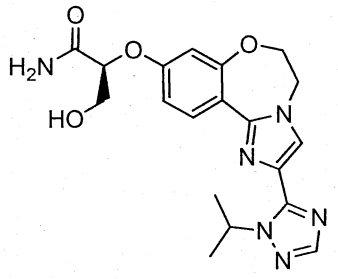
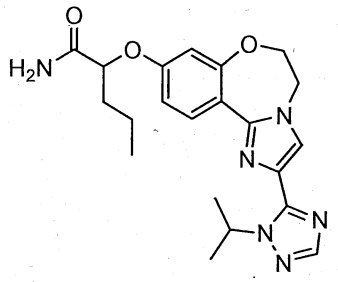
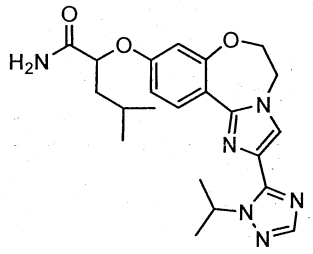
506		Axit 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoic
507		9-isopropoxy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
508		metyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat
509		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yloxy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
510		9-etoxy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

511		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2,2,2-trifloetoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
512		Axit (2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanoic
513		(2S)-3-hydroxy-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yloxy)propanamit
514		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yloxy)butanamit
515		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metoxy-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

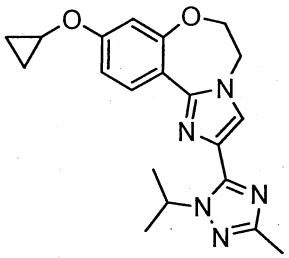
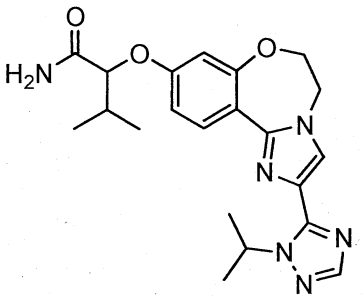
516		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metoxy-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
517		9-etoxy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
518		9-isopropoxy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
519		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2,2,2-trifloetoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
520		2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yloxy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

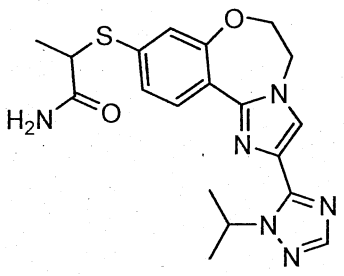
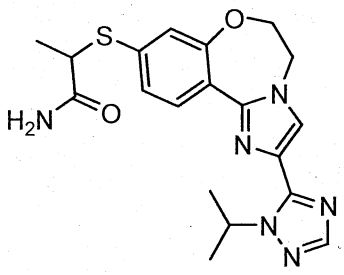
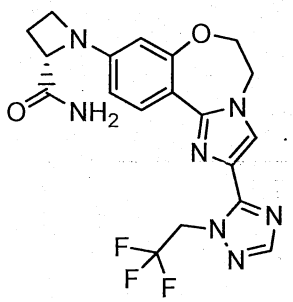
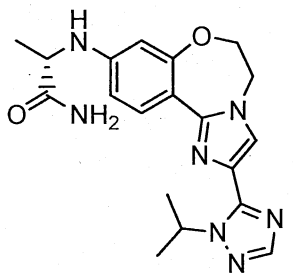
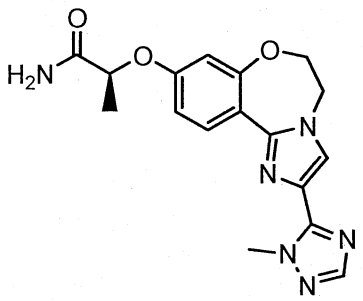
521		9-xyclopropoxy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
522		9-xyclobutoxy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
523		9-xyclobutoxy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
524		N-((3-aminooxetan-3-yl)metyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-amin
525		(3-amino-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-3-yl)metanol

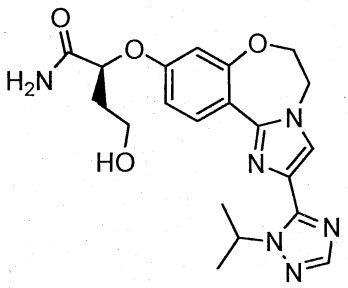
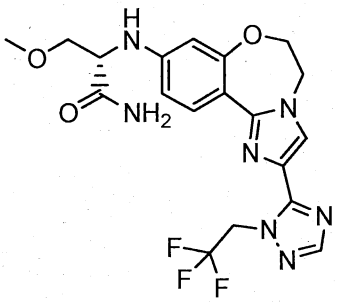
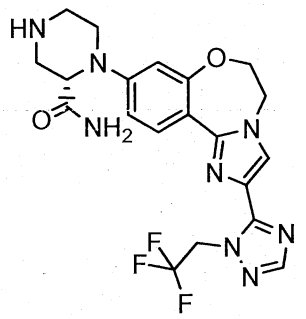
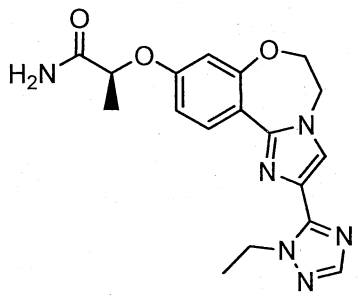
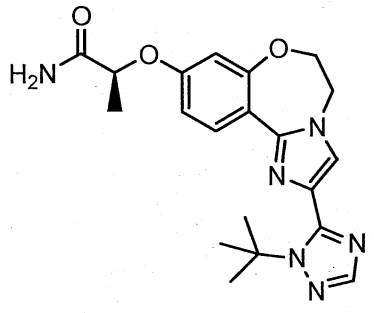
526		2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylamino)axetamit
527		1-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)xyclopropancarboxamit
528		2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)xyclopropancarboxamit
529		(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylamino)propanamit
530		2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)xyclopropancarboxamit

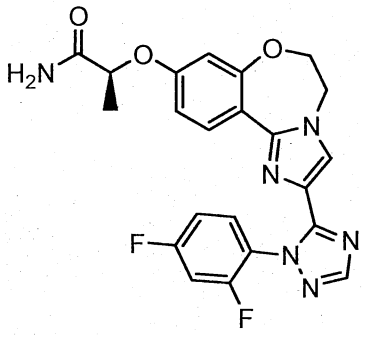
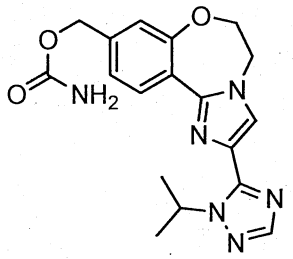
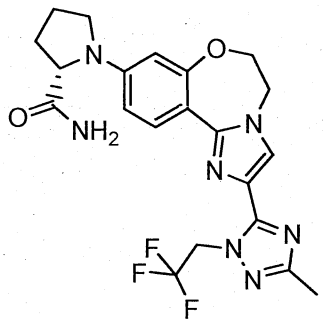
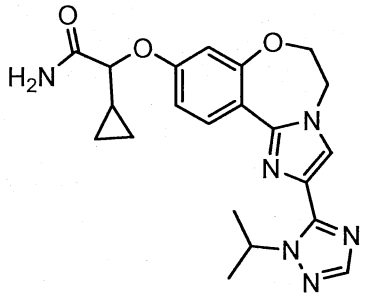
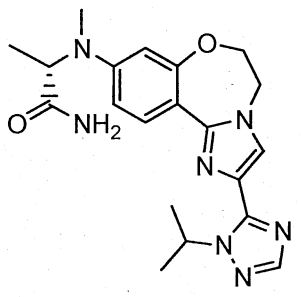
531		(2S)-3-hydroxy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yloxy)propanamit
532		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)pentanamit
533		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)-4-metylpentanamit

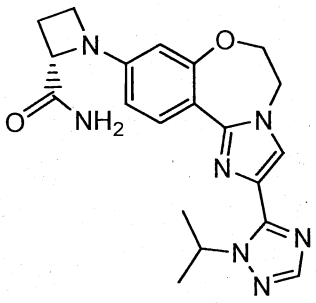
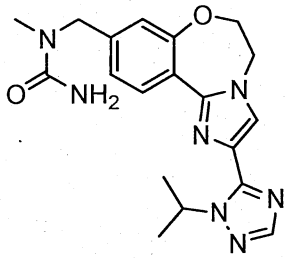
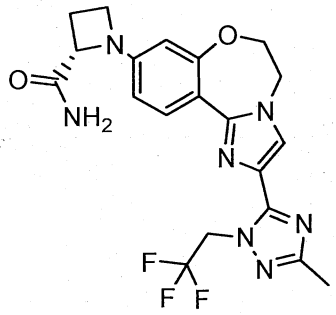
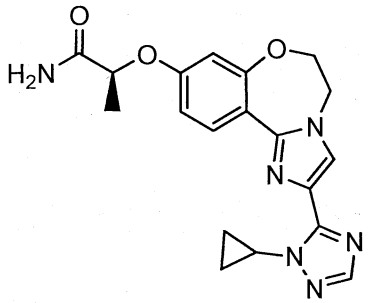
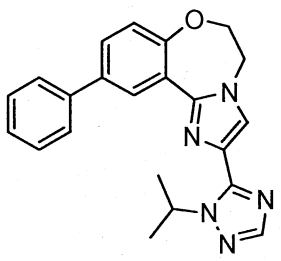
Bảng 3

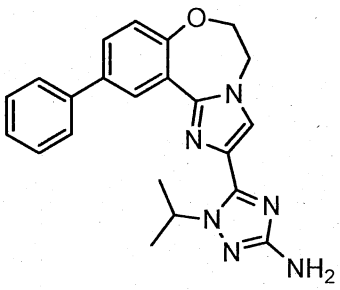
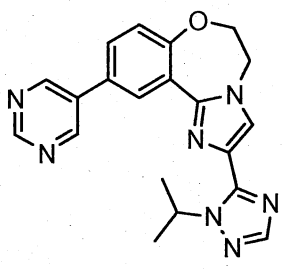
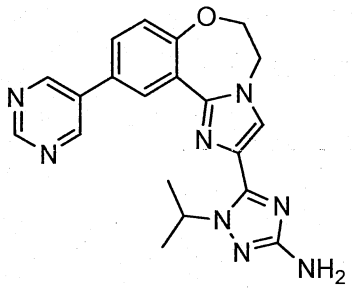
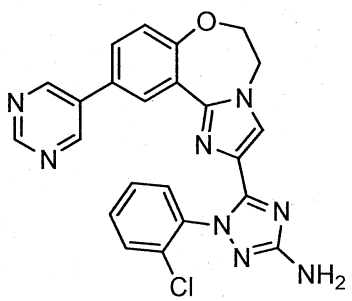
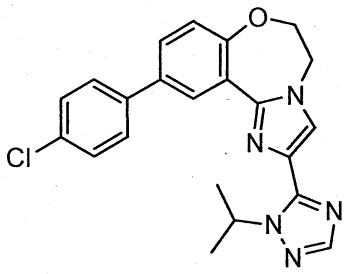
No.	Cấu trúc	Tên
534		9-xyclopropoxy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
535		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)-3-metylbutanamit

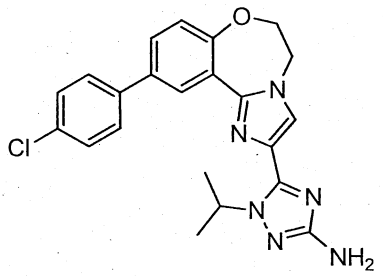
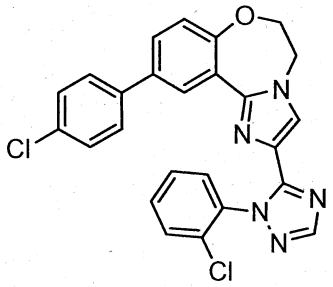
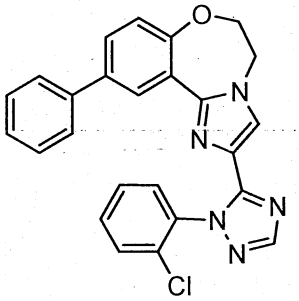
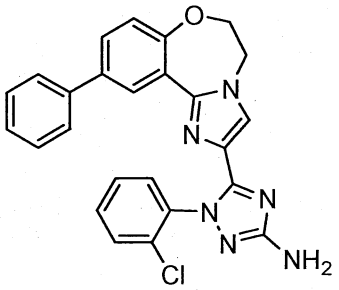
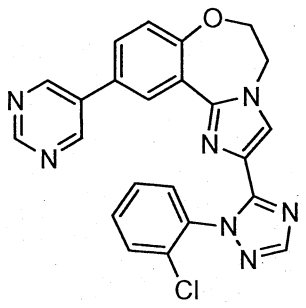
536		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylthio)propanamit
537		2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylthio)propanamit
538		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-2-carboxamit
539		(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylamino)propanamit
540		(2S)-2-(2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

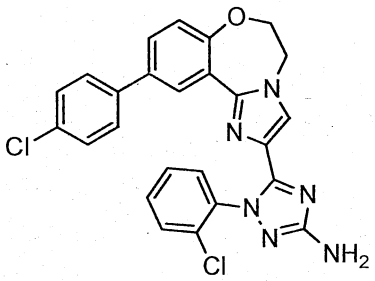
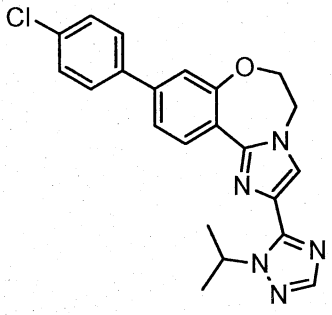
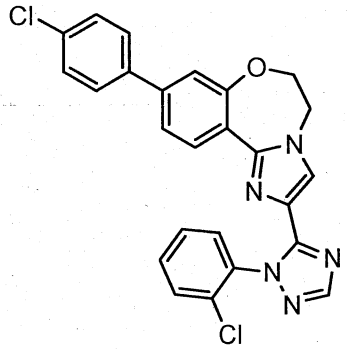
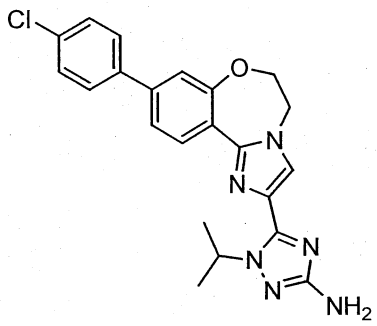
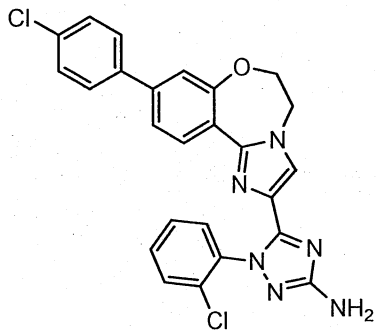
541		(2S)-4-hydroxy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)butanamit
542		(2S)-3-metoxy-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylamino)propanamit
543		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-2-carboxamit
544		(2S)-2-(2-(1-etyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit
545		(2S)-2-(2-(1-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

546		(2S)-2-(2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit
547		(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-9-yl)metyl carbamat
548		(2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit
549		2-xyclopropyl-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)axetamit
550		(2S)-2-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)(metyl)amino)propanamit

551		(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-2-carboxamit
552		1-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)-1-metylure
553		(2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)azetidin-2-carboxamit
554		(2S)-2-(2-(1-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit
555		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-phenyl-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

556		1-isopropyl-5-(10-phenyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
557		2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
558		1-isopropyl-5-(10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
559		1-(2-clophenyl)-5-(10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
560		10-(4-clophenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

561		5-(10-(4-clophenyl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin
562		10-(4-clophenyl)-2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin
563		2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-phenyl-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
564		1-(2-clophenyl)-5-(10-phenyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
565		2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

566		1-(2-clophenyl)-5-(10-(4-clophenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin
567		9-(4-clophenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
568		9-(4-clophenyl)-2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin
569		5-(9-(4-clophenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin
570		1-(2-clophenyl)-5-(9-(4-clophenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin

Các hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể được dùng bằng cách bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh cần điều trị. Các đường dùng thích hợp bao gồm dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hoá (bao gồm sử dụng dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong da, trong vỏ và gây tê ngoài màng cứng), sử dụng qua da, qua trực tràng, qua mũi, dùng khu trú (bao gồm trong má và dưới lưỡi), trong âm đạo, trong bụng, trong phổi và trong mũi. Để điều trị ức chế miễn dịch khu trú, các hợp chất có thể được được cho dùng bằng cách sử dụng trong thương tổn, bao gồm rắc lên hoặc theo cách khác cho tiếp xúc mô ghép với chất ức chế trước khi ghép. Sẽ hiển nhiên rằng cách sử dụng ưu tiên có thể thay đổi, ví dụ theo tình trạng bệnh của người nhận. Nếu hợp chất được dùng qua đường miệng, nó có thể được bào chế dưới dạng viên tròn, viên nang, viên nén, v.v.. với chất mang hoặc tá dược dược dụng. Nếu hợp chất được dùng ngoài đường tiêu hoá, nó có thể được bào chế với chất dẫn sử dụng ngoài đường tiêu hoá dược dụng và dưới dạng liều đơn vị thuốc tiêm, như được nêu chi tiết dưới đây.

Liều để điều trị cho các bệnh nhân có thể nằm trong khoảng từ 10 mg đến 1000 mg hợp chất có công thức I. Liều thông thường có thể nằm trong khoảng từ 100 mg đến 300 mg hợp chất. Liều có thể sử dụng ngày một lần (QID), ngày hai lần (BID), hoặc tần suất nhiều hơn, tuỳ thuộc vào các đặc tính dược động học và dược liệu học, bao gồm độ hấp thụ, sự phân bổ, sự trao đổi chất, và sự tiết xuất của hợp chất cụ thể. Ngoài ra, các nhân tố độ độc có thể tác động đến liều và chế độ điều trị. Nếu sử dụng qua đường miệng, viên tròn, viên nang, viên nén có thể được sử dụng hàng ngày hoặc tần suất ít hơn trong khoảng thời gian chỉ định. Chế độ sử dụng có thể được lặp lại đối với một số chu trình điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp ngăn ngừa và điều trị bệnh tăng sinh quá mức hoặc rối loạn được điều biến bởi P13 kinaza, phương pháp này bao gồm cho động vật có vú cần sự điều trị đó dùng một liều hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức I. Các ví dụ về các bệnh hoặc

tình trạng tăng sinh quá mức này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp ngăn ngừa và điều trị bệnh tăng sinh quá mức hoặc rối loạn bao gồm cho động vật có vú cần sự điều trị đó dùng một liều hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức I, riêng rẽ hoặc trong tổ hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác có các đặc tính chống tăng sinh quá mức.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế này để điều trị bệnh hoặc tình trạng tăng sinh quá mức điều biến được bởi các PI3 kinaza ở động vật có vú.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh ung thư điều biến được bởi các PI3 kinaza ở động vật có vú.

Các hợp chất có công thức I theo sáng chế là hữu dụng trong điều trị các bệnh, các tình trạng và/hoặc các rối loạn tăng sinh quá mức bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dạng được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của các lipit kinaza, ví dụ PI3 kinaza. Vì vậy, theo một khía cạnh, sáng chế này mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh hoặc các tình trạng bệnh mà có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa bằng cách ức chế các lipit kinaza, bao gồm PI3. Theo một phương án, phương pháp này bao gồm cho động vật có vú cần sự điều trị đó dùng một liều hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân dị hình, tautome, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, người bệnh được điều trị bằng hợp chất có công thức I và chất mang, tá dược, hoặc chất dẫn dược dụng, trong đó hợp chất có công thức I đã nêu có mặt với lượng để ức chế rõ nét hoạt tính PI3 kinaza.

Các hợp chất có công thức I cũng có thể hữu dụng để điều trị các bệnh tăng sinh quá mức được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của các protein kinaza như các loại được mã hoá bởi PIM; các gen im-1, Pim-2, và Pim-3 (Proviral Insertion, Moloney) mà liên quan đến sự phát triển u lympho và khối u rắn (Cuypers và các đồng tác giả. (1984) Cell, vol. 37 (1) pp. 141-50; Selten và các đồng tác giả. (1985) EMBO J. vol. 4 (7) pp. 1793-8; van der Lugt và các đồng tác giả. (1995) EMBO J. vol. 14 (11) pp. 2536-44; Mikkers và các đồng tác giả. (2002) Nature Genetics, vol. 32 (1) pp. 153-9; van Lohuizen và các đồng tác giả. (1991) Cell, vol. 65 (5) pp. 737-52,

Các bệnh ung thư mà có thể điều trị theo phương pháp của sáng chế này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vú, buồng trứng, cổ tử cung, tuyến tiền liệt, tinh hoàn, cơ quan sinh dục-niệu, thực quản, thanh quản, u nguyên bào xốp, u nguyên bào thần kinh, dạ dày, da, u sừng gai, phổi, caxinom biểu bì, caxinom tế bào lớn, caxinom phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), caxinom tế bào nhỏ, ung thư tuyến phổi, xương, ruột kết, u tuyến, u tuyến tuỵ, ung thư tuyến, ung thư tuyến giáp, caxinom có nang, caxinom không phân hoá, caxinom hình nhú, u tinh seminom, u ác tính, sacôm, caxinom bàng quang, caxinom gan và ung thư đường mật, caxinom thận, các rối loạn tuỷ, các rối loạn dạng bạch huyết, các tế bào tóc, ung thư khoang má và họng (miệng), môi, luỡi, miệng, họng, ruột non, ruột kết-trực tràng, ruột già, trực tràng, não và hệ thần kinh trung ương, Hodgkin's và bệnh bạch cầu.

Các hợp chất có công thức I có thể được dùng trong chuẩn đoán hoặc điều trị các tế bào của động vật có vú, các sinh vật *in vitro*, *in situ*, và *in vivo*, hoặc các tình trạng bệnh lý liên quan, như viêm nhiễm toàn thân và khu trú, các bệnh viêm nhiễm miễn dịch như dạng viêm khớp mãn tính, ức chế miễn dịch, thải bỏ cơ quan cấy ghép, dị ứng, viêm ruột kết, bệnh Crohn, chứng viêm da, bệnh hen, luput ban đỏ toàn thân, hội chứng Sjögren, đa xơ cứng, xơ cứng da/xơ cứng toàn thân, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), viêm mạch các kháng thể bào chất kháng bạch cầu trung tính (ANCA), bệnh tắc

nghẽn phổi mãn tính (COPD), bệnh vảy nến, và để tác động bảo vệ khớp chung.

Các hợp chất có công thức I có thể được dùng để điều trị các tình trạng của não và hệ thần kinh trung ương cần đến sự vận chuyển qua hàng rào máu não. Một số hợp chất có công thức I có các đặc tính có ích cho việc phân phối tới não. Các rối loạn não có thể được điều trị hữu hiệu bằng các hợp chất có công thức I bao gồm các khối u não di căn và nguyên phát, như u nguyên bào xốp và u hắc sắc tố.

Các hợp chất có công thức I có thể được dùng để điều trị các rối loạn mắt bằng cách phân phối khu trú tới mắt. Một số hợp chất có công thức I có các đặc tính có ích cho việc phân phối tới mắt.

Khía cạnh khác của sáng chế này là đề xuất hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh hoặc các tình trạng được mô tả ở đây cho động vật có vú, ví dụ người, mắc các bệnh hoặc các tình trạng đó. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất sử dụng hợp chất này để bào chế thuốc điều trị các bệnh hoặc các tình trạng mô tả ở đây cho động vật máu nóng, như động vật có vú, ví dụ người mắc các rối loạn này.

Để sử dụng hợp chất có công thức I chữa bệnh (bao gồm điều trị phòng ngừa) cho động vật có vú bao gồm người, nó thường được bào chế theo thông lệ về dược chuẩn dưới dạng dược phẩm. Theo khía cạnh này, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế này kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Khía cạnh khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất benzoxazepin có công thức I và chất mang dược dụng. Dược phẩm có thể còn bao gồm một hoặc nhiều tác nhân chữa bệnh.

Chế phẩm thông thường được bào chế bằng cách trộn hợp chất có công thức I và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược. Các chất mang, các chất

pha loãng và các tá dược thích hợp là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các chất như các hydrat cacbon, các sáp, các polyme tan trong nước và/hoặc trương nở được, các chất ưa nước và kỵ nước, gelatin, dầu, các dung môi, nước và các chất tương tự. Chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược cụ thể được sử dụng sẽ tuỳ thuộc vào cách và mục đích mà đối với nó hợp chất theo sáng chế được áp dụng. Các dung môi thường được lựa chọn dựa vào các dung môi được chấp nhận bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này là an toàn (GRAS) khi cung cấp cho động vật có vú. Nói chung, các dung môi an toàn là các dung môi hệ nước không độc như nước và các dung môi không độc khác mà có thể hoà tan hoặc có thể trộn lẫn trong nước. Các dung môi hệ nước thích hợp bao gồm nước, etanol, propylen glycol, các polyetylen glycol (ví dụ PEG 400, PEG 300),v.v.. và các hỗn hợp gồm chúng. Các chế phẩm này còn bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, các chất làm ổn định, các chất hoạt động bề mặt, các chất làm ướt, các chất làm trơn, các chất nhũ tương, các chất tạo huyền phù, các chất bảo quản, các chất chống oxy hoá, các chất làm mờ đục, các chất gây trượt, các chất hỗ trợ xử lý, các chất tạo màu, các chất làm ngọt, các chất tạo mùi, các chất tạo hương vị và chất phụ gia đã biết khác để tạo ra hình thức đẹp của thuốc (tức là hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm của chúng) hoặc hỗ trợ để sản xuất sản phẩm dược (tức là thuốc).

Các chế phẩm có thể được bào chế nhờ sử dụng các quy trình trộn và hoà tan thông thường. Ví dụ dược chất (tức là hợp chất theo sáng chế hoặc dạng ổn định của hợp chất có công thức I (ví dụ phức chất với dẫn xuất xyclodextrin hoặc tác nhân tạo phức đã biết khác) được hòa tan trong dung môi thích hợp với sự có mặt của một hoặc nhiều tá dược mô tả ở trên. Thông thường hợp chất theo sáng chế được bào chế thành các dạng liều dược để tạo ra một liều thuốc có thể dễ dàng kiểm soát và có thể tạo được sự ưng thuận của bệnh nhân với chế độ quy định.

Dược phẩm (hoặc chế phẩm) để sử dụng có thể được bao gói theo nhiều cách khác nhau tuỳ thuộc vào phương pháp sử dụng để cung cấp dược chất. Nói chung, vật dụng để phân phối bao gồm hộp chứa có dược phẩm trong đó dưới dạng thích hợp. Các hộp chứa thích hợp là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các vật liệu như chai (chất dẻo và thuỷ tinh), các túi nhỏ, các ống thuốc tiêm, các túi chất dẻo, các xi lanh kim loại, và các loại tương tự. Hộp chứa có thể còn bao gồm một bộ chống giả mạo để ngăn ngừa sự thâm nhập vô ý tới lượng chứa trong bao gói. Ngoài ra, hộp chứa còn được dán trên đó một nhãn mô tả lượng của hộp chứa. Nhãn này có thể còn bao gồm các cảnh báo thích hợp.

Các dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế cho nhiều phương thức và đường dùng khác nhau. Ví dụ hợp chất có công thức I có mức độ tinh khiết mong muốn có thể tuỳ ý được trộn với các chất pha loãng, các chất mang, các tá dược hoặc các chất làm ổn định dược dụng (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.), dưới dạng chế phẩm đông khô nhanh, bột nghiền nhỏ, hoặc dung dịch nước. Chế phẩm có thể còn được tiến hành bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường với độ pH thích hợp, và mức độ tinh khiết mong muốn, với các chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là các chất mang không độc cho người sử dụng với các liều và các nồng độ sử dụng. Độ pH của chế phẩm phụ thuộc chủ yếu vào cách sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng có thể nằm trong khoảng từ 3 đến 8, Chế phẩm trong chất đệm axetat với độ pH=5 là phương án thích hợp.

Tốt hơn nếu hợp chất theo sáng chế được dùng ở đây là tiệt trùng. Đặc biệt, các chế phẩm để sử dụng *in vivo* phải tiệt trùng. Quá trình làm tiệt trùng này có thể dễ dàng thực hiện bằng cách lọc qua các màng lọc tiệt trùng.

Hợp chất thường được lưu giữ dưới dạng chế phẩm rắn, chế phẩm đông khô nhanh hoặc dung dịch nước.

Các dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có công thức I sẽ được bào chế, định liều và cung cấp theo cách, tức là lượng, nồng độ, lịch trình, tiến trình, quá trình, chất dẫn và đường dùng, phù hợp với thông lệ y khoa an toàn. Các nhân tố cần cân nhắc trong phạm vi này bao gồm rối loạn cụ thể cần điều trị, động vật có vú cụ thể cần điều trị, tình trạng lâm sàng của riêng từng bệnh nhân, nguyên nhân của bệnh, vị trí phân bổ tác nhân, phương phá pcung cấp thuốc, chế độ sử dụng, và các nhân tố đã biết khác đối với những người hành nghề chữa bệnh. "Lượng trị liệu hữu hiệu" của hợp chất cần được dùng sẽ bị tác động bởi các cân nhắc này, và là lượng cần thiết tối thiểu để ngăn ngừa, cải thiện, hoặc điều trị rối loạn do nhân tố làm đông tụ gây ra. Tốt hơn nếu lượng này dưới lượng gây độc cho vật chủ làm cho vật chủ dễ bị chảy máu nhiều hơn đáng kể.

Liên quan đến một gợi ý chung, lượng trị liệu hữu hiệu ban đầu của chất ức chế được cung cấp ngoài đường tiêu hoá cho một liều sẽ nằm trong khoảng từ 0,01-100 mg/kg, cụ thể là khoảng 0,1 đến 20 mg/kg trọng lượng cơ thể cho một ngày, với giới hạn ban đầu thông thường của hợp chất được sử dụng là 0,3 đến 15 mg/kg/ngày.

Các chất pha loãng, các chất mang, các tá dược và các chất làm ổn định dược dụng là không độc đối với người nhận với các liều và các nồng độ được sử dụng, và bao gồm các chất đệm như phosphat, xitrat và các axit hữu cơ khác; các chất chống oxy hoá bao gồm axit ascorbic và metionin; các chất bảo quản (như octadexyldimetylbenzyl amoni clorua; hexamethoni clorua; benzalkoni clorua, benzethoni clorua; phenol, butyl hoặc rượu benzyl; các alkyl paraben như metyl hoặc propyl paraben; catechol; resorxinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); các polypeptit phân tử lượng thấp (ít hơn khoảng 10 gốc); các protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc các globulin miễn dịch; các polyme ưa nước như polyvinylpyrolidone; các axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, histidin, arginin, hoặc lysin; các monosacarit, các disacarit và các hydrat cacbon khác bao gồm glucoza,

mannoza, hoặc các dextrin; các tá nhân tạo chelat như EDTA; các đường như sucroza, manitol, trehaloza hoặc sorbitol; các ion trái dấu tạo muối như natri; các phức chất kim loại (ví dụ các phức chất Zn-protein); và/hoặc các chất hoạt động bề mặt không ion như TWEEN™, PLURONICS™ hoặc polyetylen glycol (PEG). Các thành phần dược chất có thể cũng được giữ trong các viên vi nang đã bào chế, ví dụ bằng các kỹ thuật tạo giọt tụ hoặc quá trình polyme hoá bề mặt, ví dụ các viên vi nang hydroxymetylxenluloza hoặc gelatin và các viên vi nang poly-(metylmetaxylat) tương ứng, trong hệ phân phối dược chất keo (ví dụ các liposom, các vi cầu albuphút, các vi nhũ tương, các hạt nano và các viên nang nano) hoặc trong các nhũ tương lớn. Các kỹ thuật này được bộc lộ trong Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980).

Các chế phẩm giải phóng kéo dài chứa hợp chất có công thức I có thể được bào chế. Các ví dụ thích hợp về các chế phẩm giải phóng kéo dài bao gồm các chất nền bán thấm của các polyme rắn kỵ nước chứa hợp chất có công thức I, các chất nền này có dạng các hạt được tạo hình, ví dụ các màng mỏng, hoặc các vi nang. Các ví dụ về các chất nền giải phóng kéo dài bao gồm các polyeste, các hydrogel (ví dụ poly(2-hydroxyetyl-metacrylat), hoặc poly(rượu vinyl)), các polylactit (patent Mỹ số 3,773,919), các copolyme của axit L-glutamic và gama-etyl-L-glutamat, etylen-vinyl axetat không thể thoái biến, các copolyme của axit lactic-axit glycolic có thể thoái biến như LUPRON DEPOT™ (các vi cầu có thể tiêm bao gồm các copolyme của axit lactic-axit glycolic và leuprolit axetat) và axit poly-D-(-)-3-hydroxybutyric.

Các chế phẩm bao gồm các loại thích hợp cho các đường dùng nêu chi tiết dưới đây. Các chế phẩm có thể được thể hiện một cách thuận tiện dưới dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật dược phẩm. Các kỹ thuật và các chế phẩm thường được thấy trong *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Các phương pháp này bao gồm bước đưa hoạt chất kết hợp

với chất mang mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Nói chung, các chế phẩm được bào chế bằng cách trộn đồng đều và nhuần nhuyễn hoạt chất với các chất mang dạng lỏng hoặc các chất mang rắn được nghiền nhỏ hoặc cả hai sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm.

Các chế phẩm chứa hợp chất có công thức I thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể được điều chế dưới dạng các đơn vị riêng biệt như viên tròn, viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi viên chứa một lượng định trước của hợp chất có công thức I.

Các viên nén có thể được bào chế bằng cách ép bằng máy thích hợp hoạt chất dưới dạng chảy tự do như bột hoặc các hạt, tuỳ ý trộn với chất kết dính, chất làm trơn, chất pha loãng trơ, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán. Các viên nén được dập khuôn có thể được tạo ra bằng cách dập khuôn bằng máy thích hợp hỗn hợp gồm hoạt chất bột ẩm bằng chất pha loãng lỏng trơ. Các viên nén có thể tuỳ ý được bao hoặc được rạch và tuỳ ý được bào chế để tạo ra sự giải phóng chậm hoặc có kiểm soát hoạt chất từ viên nén.

Các viên nén, viên thuốc dẹt, viên thuốc hình thoi, các huyền phù hệ nước hoặc dầu, các bột có thể phân tán hoặc các hạt, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, ví dụ các viên nang gelatin, xiro hoặc cồn ngọt có thể được bào chế để sử dụng qua đường miệng. Các chế phẩm chứa hợp chất có công thức I dự tính để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật để bào chế các dược phẩm và các dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất bao gồm các chất làm ngọt, các chất tạo hương vị, các chất tạo màu và các chất bảo quản, để tạo ra chế phẩm có thể chấp nhận được. Các viên nén chứa hoạt chất kết hợp với tá dược dược dụng không độc mà thích hợp để bào chế các viên nén là có thể chấp nhận được. Các tá dược này có thể, ví dụ là các chất pha loãng trơ, như canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, canxi hoặc natri phosphat; các chất tạo hạt

và gây rã, như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất kết dính, như tinh bột, gelatin hoặc acacia; và các chất làm trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Các viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao bằng các kỹ thuật đã biết bao gồm quá trình tạo vi nang để làm chậm quá trình phân huỷ và hấp phụ trong dạ dày ruột và nhờ đó tạo ra tác dụng kéo dài trong khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ chất làm chậm thời gian glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với sáp.

Để điều trị mắt hoặc các mô bên ngoài khác, ví dụ miệng và da, tốt hơn nếu các chế phẩm được cung cấp dưới dạng thuốc mỡ sử dụng khu trú hoặc kem chứa (các) hoạt chất với lượng, ví dụ bằng 0,075 đến 20% khối lượng/khối lượng. Nếu được bào chế thành thuốc mỡ, các hoạt chất có thể được sử dụng cùng với chất nền thuốc mỡ có thể trộn lẫn với nước hoặc parafin. Theo cách khác, các hoạt chất có thể được bào chế thành kem cùng với chất nền kem dầu trong nước.

Nếu muốn, pha nước của chất nền kem có thể bao gồm rượu polyhydric, tức là rượu có hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như propylen glycol, butan 1,3-diol, manitol, sorbitol, glyxerol và polyetylen glycol (bao gồm PEG 400) và các hỗn hợp gồm chúng. Các chế phẩm sử dụng khu trú có thể mong muốn bao gồm hợp chất tăng cường sự hấp thụ hoặc thấm của hoạt chất qua da hoặc các vùng bị ảnh hưởng khác. Các ví dụ về các chất tăng cường thấm qua da này bao gồm dimetyl sulfoxit và các chất tương tự liên quan.

Pha dầu của các nhũ tương theo sáng chế này có thể được cấu thành từ các thành phần đã biết theo cách đã biết. Nếu pha này có thể bao gồm chỉ chất nhũ hoá, nó mong muốn bao gồm hỗn hợp gồm ít nhất một chất nhũ hoá với chất béo hoặc dầu hoặc với cả chất béo hoặc dầu. Tốt hơn là chất nhũ hoá ưa nước được bao gồm cùng với chất nhũ hoá ưa chất béo mà có tác dụng

như chất làm ổn định. Cũng có thể ưu tiên là bao gồm cả dầu và chất béo. Cùng nhau, (các) chất nhũ hoá có hoặc không có (các) chất làm ổn định tạo ra chất được gọi là sáp nhũ hoá, và sáp cùng với dầu và chất béo tạo ra nền thuốc mỡ nhũ hoá mà chất nền này tạo ra pha phân tán trong dầu của các chế phẩm dạng kem. Các chất nhũ hoá và các chất làm ổn định nhũ tương thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm Tween® 60, Span® 80, rượu xetostearyl, rượu benzyl, rượu myristyl, glyxeryl mono-stearat và natri lauryl sulfat.

Huyền phù hệ nước của các hợp chất có công thức I chứa các chất hoạt tính kết hợp với các tá dược thích hợp để bào chế huyền phù hệ nước. Các tá dược này bao gồm chất tạo huyền phù, như natri carboxymetylxenluloza, croscarmenloa, povidon, metylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrolidon, gôm gum tragacan và gôm acacia, và các chất phân tán hoặc các chất làm ướt như phosphatit có trong tự nhiên (ví dụ lexithin), sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với axit béo (ví dụ polyoxy-etylen stearat), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài (ví dụ heptadecaetylenoxycetanol), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần thu được từ axit béo và hexitol anhydrit (ví dụ polyoxyaetylen sorbitan mononoleat). Huyền phù hệ nước có thể còn chứa một hoặc nhiều chất bảo quản như etyl hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo hương vị và một hoặc nhiều chất làm ngọt, như sucroza hoặc sacarin.

Các dược phẩm chứa các hợp chất có công thức I có thể có dạng chế phẩm tiệt trùng có thể tiêm được, như huyền phù hệ dầu hoặc hệ nước tiệt trùng có thể tiêm được. Huyền phù này có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết nhờ sử dụng các chất phân tán hoặc làm ướt thích hợp và các chất tạo huyền phù đã được nêu trên. Chế phẩm tiệt trùng có thể tiêm được cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù tiệt trùng có thể tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi có thể chấp nhận ngoài đường tiêu hoá không độc, như

dung dịch trong 1,3-butanediol hoặc được điều chế dưới dạng bột đông khô nhanh. Trong số các chất dẫn và các dung môi có thể chấp nhận mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi tiệt trùng có thể thường được sử dụng làm môi trường dung môi hoặc huyền phù. Đối với mục đích này, dầu không bay hơi nhạt có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể cũng được sử dụng trong chế phẩm để tiêm.

Lượng hoạt chất mà có thể được kết hợp với chất mang để tạo ra dạng liều đơn sẽ tuỳ thuộc vào vật chủ điều trị và đường dùng cụ thể. Ví dụ, chế phẩm giải phóng theo thời gian dự tính để sử dụng qua đường miệng cho người có thể chứa từ 1 đến 1000 mg hoạt chất được trộn với một lượng thích hợp và thuận tiện của chất mang mà có thể nằm trong khoảng từ 5 đến 95% tổng chế phẩm (khối lượng:khối lượng). Dược phẩm có thể được điều chế để dễ dàng cung cấp một lượng định trước để sử dụng. Ví dụ dung dịch nước dự tính để truyền trong tĩnh mạch có thể chứa từ 3 đến 500 µg hoạt chất trên mililít dung dịch để truyền một thể tích thích hợp với tốc độ khoảng 30 mL/giờ có thể xảy ra.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hoá bao gồm các dung dịch tiêm dạng nước hoặc không chứa nước tiệt trùng mà có thể chứa các chất chống oxy hoá, các chất đệm, các chất kìm hãm vi khuẩn và các chất hoà tan làm cho chế phẩm đẳng trương với máu của người tiếp nhận chế phẩm; và các huyền phù hệ nước hoặc không phải hệ nước mà có thể chứa các chất tạo huyền phù và các chất làm đặc.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng khu trú cho mắt còn bao gồm thuốc nhỏ mắt trong đó hoạt chất được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong chất mang thích hợp, đặc biệt là dung môi nước cho hoạt chất. Tốt hơn là hoạt chất có mặt trong các chế phẩm này với nồng độ nằm trong khoảng từ

0,5 đến 20% khối lượng/khối lượng, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% khối lượng/khối lượng, ví dụ khoảng 1,5% khối lượng/khối lượng.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng khu trú trong miệng bao gồm các viên thuốc hình thoi chứa hoạt chất trong chất nền có mùi vị, thường là sucroza và acacia hoặc tragacan; các viên kẹo có mùi thơm chứa hoạt chất trong chất nền trơ như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và acacia; và nước xúc miệng chứa hoạt chất trong chất mang lỏng thích hợp.

Các chế phẩm để sử dụng trong trực tràng có thể có mặt dưới dạng viện thuốc đạn với chất nền thích hợp chứa , ví dụ, bơ cacao hoặc salixylat.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng trong phổi hoặc mũi có cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 micromet (bao gồm các cỡ hạt nằm trong khoảng 0,1 và 500 micron với các lượng gia micromet là 0,5, 1, 30 micromet, 35 micromet,.v.v..), chế phẩm này được sử dụng bằng cách hít nhanh qua đường mũi hoặc bằng cách xông qua miệng để vào tới túi phổi. Các chế phẩm thích hợp bao gồm các dung dịch nước hoặc dầu chứa hoạt chất. Các chế phẩm thích hợp để dùng dưới dạng sol khí hoặc bột khô có thể được điều chế theo các phương pháp thông thường và có thể được phân phối cùng với các hoạt chất chữa bệnh khác như các hợp chất cho đến nay đã sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn như được mô tả dưới đây.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng trong âm đạo có thể có mặt dưới dạng viên thuốc đặt trong âm đạo, băng vệ sinh, kem, gel, bột nhão, bọt hoặc các chế phẩm dạng phun chứa, ngoài các hoạt chất, các chất mang thích hợp mà đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này .

Các chế phẩm có thể được đóng gói dưới dạng các hộp chứa liều đơn hoặc đa liều, ví dụ các ống thuốc tiêm hoặc lọ nhỏ gắn kín, và có thể được bảo quản trong điều kiện được đông khô (làm đông khô nhanh) chỉ cần bổ sung duy nhất chất mang lỏng tiệt trùng, ví dụ nước, để tiêm ngay lập tức

trước khi sử dụng. Các dung dịch và huyền phù tiêm ngay tức thì được bào chế từ các bột, các hạt và các viên nén tiệt trùng thuộc loại đã được mô tả ở trên. Các chế phẩm liều đơn vị được ưu tiên là các loại chứa hoạt chất với liều hàng ngày hoặc dưới liều đơn vị hàng ngày, như nêu trên, hoặc một phần thích hợp của chúng.

Sáng chế còn đề xuất các thuốc thú y chứa ít nhất một hoạt chất như đã xác định ở trên cùng với các chất mang dùng cho thú y của chúng. Các chất mang dùng cho thú y là các chất hữu dụng đối với mục đích cung cấp chế phẩm và có thể là các chất rắn, lỏng hoặc khí mà theo cách khác là trơ hoặc có thể chấp nhận trong lĩnh vực thú y và tương hợp với hoạt chất. Các thuốc thú y đó có thể được cung cấp ngoài đường tiêu hoá, qua đường miệng hoặc bằng cách bất kỳ mong muốn khác.

Các hợp chất có công thức I có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các chất chữa bệnh khác để điều trị bệnh hoặc rối loạn được mô tả ở đây, như rối loạn tăng sinh quá mức (ví dụ bệnh ung thư). Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được kết hợp trong chế phẩm tổ hợp, hoặc chế độ dùng liều dưới dạng liệu pháp kết hợp, với hợp chất thứ hai mà có các đặc tính chống tăng sinh quá mức hoặc được sử dụng để điều trị rối loạn tăng sinh quá mức (ví dụ bệnh ung thư). Tốt hơn là hợp chất thứ hai của tổ hợp dược phẩm hoặc chế độ dùng liều có các hoạt tính bổ trợ cho hợp chất có công thức I sao cho chúng không có tác động có hại lẫn nhau. Các hợp chất này thích hợp là có mặt trong tổ hợp với lượng có hiệu quả đối với mục đích dự tính. Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế này chứa hợp chất có công thức I, kết hợp với tác nhân hóa trị liệu như được mô tả ở đây.

Liệu pháp kết hợp có thể được cung cấp theo chế độ đồng thời hoặc liên tiếp. Khi được sử dụng liên tiếp, tổ hợp có thể được cung cấp hai hoặc nhiều lần. Việc sử dụng tổ hợp bao gồm cùng sử dụng, sử dụng các chế phẩm riêng rẽ hoặc chế phẩm dược đơn, và sử dụng liên tiếp một trong hai loại đó,

trong đó tốt hơn là có khoảng thời gian mà cả hai hoạt chất (hoặc tất cả) các hoạt chất cùng phát huy các hoạt tính sinh học của chúng.

Các liều thích hợp cho tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân cùng sử dụng nêu trên là các liều hiện được sử dụng và có thể liều thấp hơn do tác động kết hợp (hiệp đồng) của tác nhân mới được nhận dạng và các tác nhân hóa trị liệu hoặc các cách điều trị khác.

Liệu pháp kết hợp có thể tạo ra "tính hiệp đồng" và chứng tỏ "hiệp đồng", tức là hiệu quả đạt được khi các hoạt chất được sử dụng cùng nhau lớn hơn tổng các hiệu quả đem lại khi sử dụng từng hợp chất riêng biệt. Hiệu quả hiệp đồng có thể đạt được nếu các hoạt chất là: (1) cùng bào chế và sử dụng hoặc phân phối đồng thời trong chế phẩm tổ hợp, liều đơn vị; (2) phân phối xen kẽ hoặc song song như các chế phẩm riêng biệt; hoặc (3) bằng một số chế độ khác. Nếu phân phối theo liệu pháp xen kẽ, tác dụng hiệp đồng có thể đạt được nếu các hợp chất được cung cấp hoặc phân phối liên tiếp, ví dụ bằng các lần tiêm khác nhau với các bơm tiêm riêng biệt, các viên tròn hoặc các viên nang riêng biệt hoặc các lần truyền riêng biệt. Nói chung, trong liệu pháp xen kẽ, liều hữu hiệu của mỗi hoạt chất được cung cấp liên tiếp, tức là từng đợt, trong khi trong liệu pháp kết hợp, các liều hữu hiệu của hai hoặc nhiều hoạt chất được sử dụng cùng nhau.

Theo một phương án đặc biệt của liệu pháp chống ung thư, hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân dị hình, tautome, solvat, chất chuyển hoá, hoặc muối dược dụng hoặc dược chất của chúng, có thể được kết hợp với các tác nhân hoá liệu pháp, hormon hoặc kháng thể khác như các loại được mô tả ở đây, hoặc được kết hợp với liệu pháp phẫu thuật và liệu pháp bức xạ. Vì vậy, các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm cung cấp ít nhất một hợp chất có công thức I, hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân dị hình, tautome, solvat, chất chuyển hoá, hoặc muối dược dụng hoặc dược chất của chúng, và sử dụng ít nhất một phương pháp

điều trị ung thư khác. Các lượng của (các) hợp chất có công thức I và (các) tác nhân hóa trị liệu khác có hoạt tính dược khác và các thời điểm quyết định sử dụng liên quan sẽ được chọn để đạt hiệu quả chữa bệnh kết hợp mong muốn.

Cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này là các sản phẩm chuyển hoá *in vivo* có công thức I mô tả ở đây. Các sản phẩm này có thể được tạo ra từ quá trình oxy hoá, quá trình khử, quá trình thuỷ phân, quá trình amit hóa, quá trình loại nhóm amit hóa, quá trình este hoá, quá trình khử este hoá, phân cắt enzym, và các quá trình tương tự, của hợp chất sử dụng. Vì vậy, sáng chế bao gồm các chất chuyển hóa của các hợp chất có công thức I, bao gồm các hợp chất được tạo ra bằng quy trình bao gồm cho hợp chất theo sáng chế tiếp xúc với động vật có vú trong khoảng thời gian đủ để thu được sản phẩm chuyển hóa của chúng.

Các sản phẩm chuyển hoá thường được nhận dạng bởi cách điều chế chất đồng vị đánh dấu phóng xạ (ví dụ ^{14}C hoặc ^{3}H) của hợp chất theo sáng chế, cách cung cấp nó ngoài đường tiêu hoá với liều có thể phát hiện được (ví dụ lớn hơn khoảng 0,5 mg/kg) cho động vật như chuột, chuột nhắt, chuột lang, khỉ hoặc cho người, cho phép đủ thời gian để việc chuyển hoá xuất hiện (thường là khoảng 30 giây đến 30 giờ) và tách các sản phẩm chuyển hóa của nó từ các mẫu nước tiểu, máu hoặc các mẫu sinh học khác. Các sản phẩm đó dễ dàng được tách ra khi chúng được đánh dấu (các loại khác được tách ra bằng cách sử dụng các kháng thể có khả năng gắn kết các epitop vẫn còn trong chất chuyển hoá). Các cấu trúc chuyển hoá được xác định theo cách thông thường, ví dụ bằng cách phân tích MS, LC/MS hoặc NMR. Nói chung, việc phân tích các chất chuyển hoá được tiến hành theo cách tương tự như các nghiên cứu cơ chế chuyển hoá thuốc thông thường đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các sản phẩm chuyển hoá, miễn là chúng không được thấy theo cách khác *in vivo*, có thể

được sử dụng trong các thử nghiệm chẩn đoán để định liều điều trị của các hợp chất theo sáng chế.

Theo một phương án khác của sáng chế, vật phẩm, hoặc "kit" chứa các chất hữu dụng để điều trị các bệnh và các rối loạn mô tả ở trên được đề xuất. Kit bao gồm một hộp chứa hợp chất có công thức I. Kit còn bao gồm một nhãn hoặc tài liệu hướng dẫn để trong đồ chứa, trên hoặc cùng với hộp chứa. Thuật ngữ "tài liệu hướng dẫn để trong đồ chứa" được dùng để chỉ các hướng dẫn thường có trong các bao gói thương phẩm chứa các sản phẩm chữa bệnh, các hướng dẫn này chứa thông tin về các chỉ định, việc sử dụng, liều lượng, đường dùng, các chống chỉ định và/hoặc các cảnh báo liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm chữa bệnh này. Các hộp chứa thích hợp là, ví dụ, các chai, các lọ nhỏ, các bơm tiêm, các vỉ đóng gói, v.v.. Hộp này có thể được tạo ra từ nhiều loại vật liệu khác nhau như thuỷ tinh hoặc chất dẻo. Hộp này có thể chứa hợp chất có công thức I hoặc II hoặc chế phẩm của chúng mà có tác dụng để điều trị bệnh và có thể có một lỗ thông tiệt trùng (ví dụ hộp có thể là một túi chứa dung dịch sử dụng trong tĩnh mạch hoặc một lọ nhỏ có một nắp có thể chọc thủng bằng một kim tiêm dưới da). Ít nhất một hoạt chất trong chế phẩm là hợp chất có công thức I. Nhãn hoặc tài liệu hướng dẫn để trong đồ chứa cho biết chế phẩm được sử dụng để điều trị bệnh lựa chọn, như bệnh ung thư. Ngoài ra, nhãn hoặc tài liệu hướng dẫn để trong đồ chứa có thể cho biết rằng bệnh nhân cần điều trị là người bị rối loạn như rối loạn tăng sinh quá mức, thoái hoá thần kinh, phì đại tim, bệnh hoặc trường hợp đau nửa đầu hoặc tổn thương thần kinh. Theo một phương án, nhãn hoặc tài liệu hướng dẫn để trong đồ chứa cho biết rằng chế phẩm chứa hợp chất có công thức I có thể được sử dụng để điều trị rối loạn do sự phát triển tế bào bất thường gây ra. Nhãn hoặc tài liệu hướng dẫn để trong đồ chứa còn chỉ dẫn rằng chế phẩm có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn khác. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, vật phẩm có thể còn bao gồm hộp chứa thứ hai chứa chất đệm chấp nhận được về mặt dược, như nước kìm hãm vi khuẩn để tiêm (BWFI), nước muối

đệm phosphat, dung dịch Ringer, và dung dịch dextroza. Nó có thể còn bao gồm các chất khác mong muốn theo quan điểm thương mại và của người sử dụng, bao gồm các chất đệm khác, các chất pha loãng, bộ lọc, kim tiêm, và bơm tiêm.

Kit có thể còn bao gồm các hướng dẫn để sử dụng hợp chất có công thức I, và nếu có, dược phẩm thứ hai. Ví dụ nếu kit chứa chế phẩm thứ nhất gồm có hợp chất có công thức I, và dược phẩm thứ hai, kit có thể còn bao gồm các hướng dẫn để sử dụng đồng thời, liên tiếp hoặc riêng biệt các chế phẩm thứ nhất và thứ hai cho bệnh nhân cần sự điều trị đó.

Theo một phương án khác, các kit là thích hợp để phân phối các dạng rắn dùng qua đường miệng chứa hợp chất có công thức I hoặc II, như viên nén hoặc các viên nang. Tốt hơn nếu kit này bao gồm rất nhiều liều đơn vị. Kit này có thể còn bao gồm một thẻ có các liều định hướng theo thứ tự sử dụng dự tính của chúng. Ví dụ về kít này là "bao vỉ đóng gói". Các bao vỉ đóng gói là đã biết trong công nghiệp bao gói và được sử dụng rộng rãi để bao gói các dạng dược phẩm liều đơn vị. Nếu muốn, việc trợ giúp ghi nhớ có thể được đề xuất, dưới dạng các con số, chữ cái, hoặc các đánh dấu khác hoặc với tờ lịch đi kèm, chỉ rõ các ngày trong chu trình điều trị trong đó các liều dùng có thể được sử dụng.

Theo một phương án, kit có thể bao gồm (a) hộp thứ nhất với hợp chất có công thức I trong đó; và tuỳ ý (b) hộp thứ hai với dược phẩm thứ hai chứa trong đó; trong đó dược phẩm thứ hai bao gồm hợp chất thứ hai có hoạt tính chống tăng sinh quá mức. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, kit có thể còn bao gồm hộp thứ ba gồm có chất đệm chấp nhận được về mặt dược, như nước kìm hãm vi khuẩn để tiêm (BWFI), nước muối đệm phosphat, dung dịch Ringer, và dung dịch dextroza. Nó có thể còn bao gồm các chất khác mong muốn theo quan điểm thương mại và của người sử dụng, bao gồm các chất đệm khác, các chất pha loãng, bộ lọc, kim tiêm, và bơm tiêm.

Theo một số phương án khác, trong đó kit bao gồm chế phẩm có công thức I và tác nhân chữa bệnh thứ hai, kit có thể bao gồm hộp chứa để chứa các chế phẩm riêng biệt như chai tách rời hoặc vỉ thuốc bằng lá kim loại tách rời, tuy nhiên, các chế phẩm riêng biệt có thể còn được chứa trong một hộp chứa đơn, không tách biệt. Thông thường, kit bao gồm các hướng dẫn để sử dụng các thành phần riêng biệt. Dạng kit là đặc biệt có lợi khi các thành phần riêng biệt được sử dụng với các dạng liều khác nhau (ví dụ sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hoá), được sử dụng với các khoảng cách liều khác nhau, hoặc khi việc chuẩn độ của các thành phần riêng biệt của tổ hợp được mong muốn bởi bác sỹ điều trị.

Khía cạnh khác của sáng chế bao gồm các kit gồm có hợp chất có công thức I, hộp chứa, và tuỳ ý tài liệu hướng dẫn để trong đồ chứa hoặc nhãn dán chỉ dẫn điều trị.

Các hợp chất benzoxepin có công thức I có thể được tổng hợp bằng các quy trình tổng hợp mà bao gồm các quy trình tương tự với các quy trình đã biết trong các lĩnh vực kỹ thuật hoá học, đặc biệt có xét đến phần mô tả ở đây. Các nguyên liệu ban đầu thường có được từ các nhà cung cấp thương mại như Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) hoặc được điều chế dễ dàng nhờ sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ điều chế bằng các phương pháp thường được mô tả trong tài liệu Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.), hoặc *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, kể cả các phần phụ lục (còn có thể có được qua cơ sở dữ liệu trực tuyến Beilstein).

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức I có thể được điều chế dễ dàng nhờ sử dụng các phương pháp đã biết để điều chế các hợp chất benzoxepin (Sekhar và các đồng tác giả (1989) Sulfur Letters 9(6):271-277; Katsura và các đồng tác giả (2000 J. Med. Chem. 43:3315-3321; Rueeger và

các đồng tác giả (2004) Biorganic & Med. Chem. Letters 14:2451-2457; Reiter và các đồng tác giả (2007) Biorganic & Med. Chem. Letters 17:5447-5454; Banaszak và các đồng tác giả (2006) Tetrahedron Letters 47:6235-6238;) và các dị vòng khác, chúng được mô tả trong: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editors Katritzky và Rees, Elsevier, 1997, ví dụ tập 3; Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958); Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990).

Các hợp chất có công thức I có thể được điều chế riêng rẽ hoặc dưới dạng các nhóm hợp chất bao gồm ít nhất 2, ví dụ từ 5 đến 1,000 hợp chất, hoặc 10 đến 100 hợp chất. Các nhóm hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng phương pháp tổ hợp "phân tách và pha trộn" hoặc bằng các cách tổng hợp song song nhiều lần nhờ sử dụng hoặc hoá học pha dung dịch hoặc pha rắn, bằng các quy trình đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Vì vậy, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các nhóm hợp chất bao gồm ít nhất 2 hợp chất, hoặc các muối dược dụng của chúng.

Nhằm mục đích minh hoạ, các quy trình chung thể hiện các phương pháp chung có thể được áp dụng để điều chế các hợp chất có công thức I, cũng như các hợp chất trung gian chính. Các phần sơ đồ và các ví dụ chứa sự mô tả chi tiết về các bước phản ứng riêng biệt. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rõ rằng các quy trình tổng hợp khác có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất sáng chế. Mặc dù một số nguyên liệu ban đầu khác và các quy trình được mô tả trong các sơ đồ, quy trình chung và các ví dụ nhưng các nguyên liệu ban đầu và các quy trình tương tự khác có thể được thay thế để tạo ra các dẫn xuất và/hoặc các điều kiện phản ứng khác nhau. Ngoài ra, nhiều hợp chất có thể được điều chế bằng các phương pháp đã mô tả dưới đây có thể được cải biến tiếp có xem xét tới phần mô tả nhờ sử dụng hoá học thông thường đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Để điều chế các hợp chất có các công thức I, quá trình bảo vệ nhóm chức không liên quan (ví dụ amin bậc một hoặc bậc hai) của các hợp chất trung gian có thể cần thiết. Sự cần thiết đối với việc bảo vệ này sẽ thay đổi tuỳ thuộc vào tính chất của nhóm chức và các điều kiện của các phương pháp bào chế. Các nhóm bảo vệ amino thích hợp bao gồm axetyl, trifloaxetyl, t-butoxycacbonyl (BOC), benzyloxycacbonyl (CBz) và 9-florenylmetylen-oxycacbonyl (Fmoc). Sự cần thiết đối với việc bảo vệ này sẽ dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Để mô tả chung về các nhóm bảo vệ và việc sử dụng chúng, xem tài liệu T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, Third Ed., 1999,

Theo các phương pháp để điều chế các hợp chất theo sáng chế, có thể có lợi phải tách các sản phẩm phản ứng ra khỏi nhau và/hoặc ra khỏi các nguyên liệu ban đầu. Các sản phẩm mong muốn của mỗi bước hoặc của nhiều bước được tách ra và/hoặc tinh chế (sau đây là được tách) tới mức độ đồng nhất mong muốn bằng các kỹ thuật phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật. Thông thường các quá trình tách này bao gồm quá trình chiết nhiều pha, kết tinh từ một dung môi hoặc hỗn hợp dung môi, chưng cất, thăng hoa hoặc phép sắc ký. Phép sắc ký có thể bao gồm nhóm phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp bao gồm, ví dụ: các phương pháp và thiết bị sắc ký đảo pha và pha thông thường; loại trừ kích cỡ; trao đổi ion; các phương pháp và thiết bị sắc ký lỏng cao áp, áp suất trung bình và thấp áp; phương pháp phân tích quy mô nhỏ; phép sắc ký lớp dày hoặc lớp mỏng điều chế và tầng di động mô phỏng (SMB), và các kỹ thuật gồm phép sắc ký nhanh và lớp mỏng quy mô nhỏ.

Nhóm các phương pháp tách khác bao gồm xử lý hỗn hợp bằng chất phản ứng được chọn để gắn kết với hoặc tạo ra theo cách khác để có thể tách được một sản phẩm mong muốn, nguyên liệu ban đầu không phản ứng, phản ứng bằng sản phẩm hoặc các loại tương tự. Các chất phản ứng này bao gồm

các chất hấp phụ hoặc các chất hấp thụ như than hoạt tính, các rây phân tử, môi trường trao đổi ion, hoặc các loại tương tự. Theo cách khác, các chất phản ứng có thể là các axit đối với trường hợp nguyên liệu là chất bazơ, các bazơ đối với trường hợp nguyên liệu là chất axit, các chất phản ứng gắn kết như các kháng thể, các protein gắn kết, các chất tạo chelat như các crao ete, các chất phản ứng chiết ion lỏng/lỏng (LIX), hoặc các loại tương tự.

Việc lựa chọn các phương pháp tách thích hợp tuỳ thuộc vào tính chất của các chất liên quan. Ví dụ, điểm sôi và trọng lượng phân tử trong quá trình chưng cất và thăng hoa, sự có mặt hoặc vắng mặt của các nhóm chức phân cực trong phép sắc ký, tính ổn định của các chất trong môi trường axit và bazơ trong quá trình chiết nhiều pha, và các tính chất tương tự. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ ứng dụng các kỹ thuật có khả năng đạt được quá trình tách mong muốn.

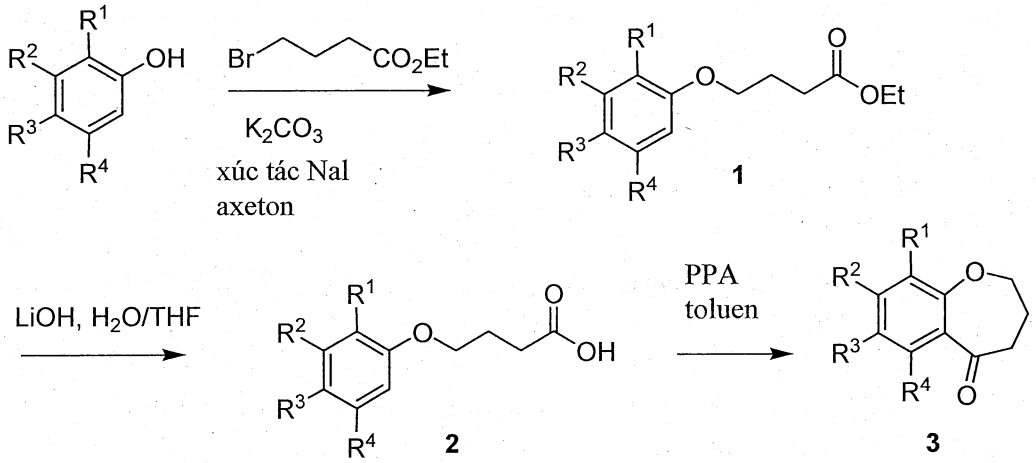
Các hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được tách thành các chất đồng phân không đối quang riêng biệt dựa vào các khác biệt lý hoá của chúng bằng các phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, như bằng phép sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách chuyển hoá hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh thành các hỗn hợp đồng phân không đối quang bằng cách phản ứng với hợp chất quay quang thích hợp (ví dụ chất phụ trợ không đối xứng như rượu không đối xứng hoặc clorua axit Mosher), tách các chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ thủy phân) các chất đồng phân không đối quang riêng biệt thành các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng. Ngoài ra, một số hợp chất theo sáng chế có thể là các chất đồng phân quay hạn chế (ví dụ các biaryl được thế) và được cho là một phần của sáng chế này. Các chất đồng phân đối ảnh có thể cũng được tách bằng cách sử dụng cột HPLC không đối xứng.

Chất đồng phân lập thể đơn, ví dụ chất đồng phân đối ảnh, về cơ bản không có chất đồng phân lập thể của nó có thể thu được bằng cách hòa tan hỗn hợp raxemic nhờ sử dụng phương pháp như tạo ra các chất đồng phân không đối quang nhờ sử dụng các chất hòa tan quay quang (Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Hợp chất," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Các hỗn hợp raxemic của các hợp chất không đối xứng theo sáng chế có thể được tách và tách ra bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm: (1) tạo ra các muối đồng phân không đối quang, dạng ion với các hợp chất không đối xứng và tách bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc các phương pháp khác, (2) tạo ra các hợp chất đồng phân không đối quang bằng các chất phản ứng dẫn xuất không đối xứng, tách các chất đồng phân không đối quang, và chuyển hóa thành các chất đồng phân lập thể tinh khiết và (3) tách các chất đồng phân lập thể đã làm giàu hoặc cơ bản tinh khiết trực tiếp trong các điều kiện không đối xứng. Xem: "Drug Stereochemistry, Analytical Phương pháps và Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

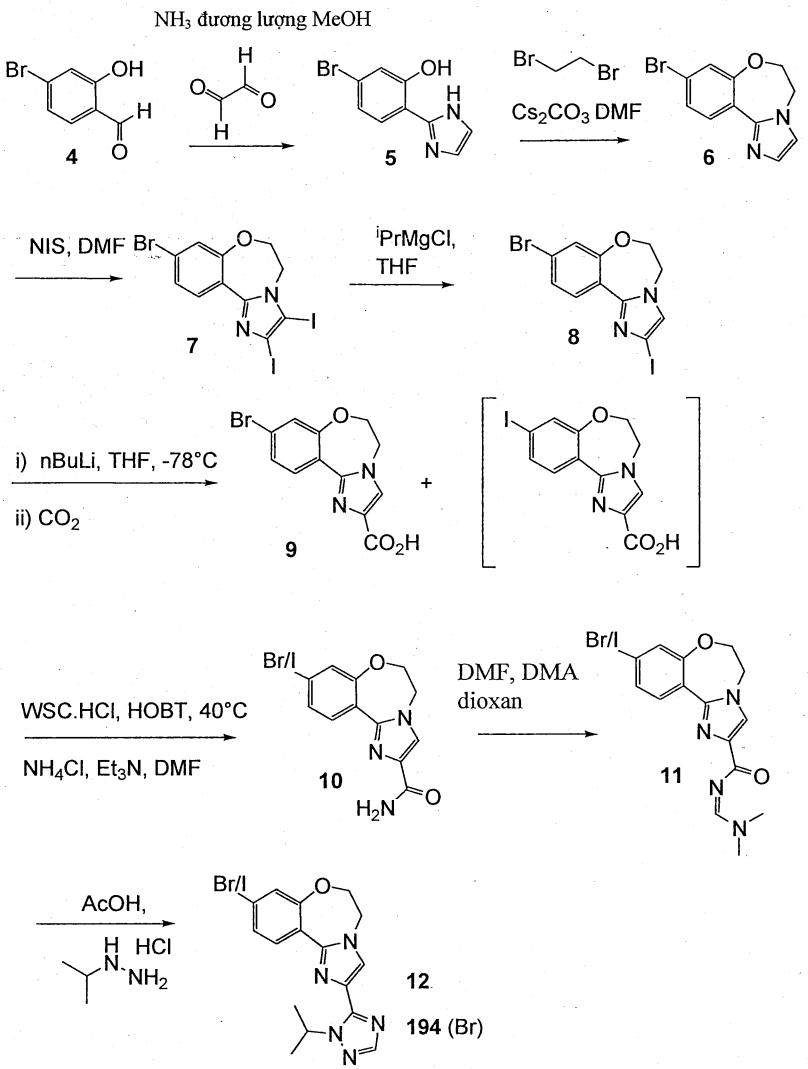
Trong phương pháp (1), các muối đồng phân không đối quang có thể được tạo ra bằng phản ứng của các bazơ không đối xứng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh như bruxin, quinin, ephedrin, strychnin, α-metyl-β-phenyletylamin (amphetamin), và các loại tương tự với các hợp chất không đối xứng mang nhóm chức axit, như axit carboxylic và axit sulfonic. Các muối đồng phân không đối quang có thể được kích thích để tách bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc phép sắc ký ion. Để tách các chất đồng phân quang học của các hợp chất amino, việc bổ sung axit carboxylic và axit sulfonic không đối xứng, như axit camphorsulfonic, axit tartric, axit mandelic, hoặc axit lactic có thể dẫn đến sự hình thành của các muối đồng phân không đối quang.

Theo cách khác, bằng phương pháp (2), chất nền để phân giải được phản ứng với một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất không đối xứng để tạo ra cặp chất đồng phân không đối quang (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Hợp chất", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Các hợp chất đồng phân không đối quang có thể được tạo ra bằng cách cho các hợp chất không đối xứng phản ứng với các chất phản ứng dẫn xuất không đối xứng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, như các dẫn xuất mentyl, tiếp theo là tách các chất đồng phân không đối quang và thủy phân để thu được chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc đã làm giàu. Phương pháp để xác định độ tinh khiết quang bao gồm tạo ra các este không đối xứng, như mentyl este, ví dụ (-) mentyl clorofomat với sự có mặt của bazơ, hoặc este Mosher, α-metoxy-α-(triflometyl)phenyl axetat (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), của hỗn hợp raxemic, và phân tích quang phổ ^{1}H NMR về sự có mặt của hai chất đồng phân đối ảnh quay hạn chế hoặc các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang thích hợp của các hợp chất đồng phân đối ảnh quay hạn chế có thể được phân lập và tách ra bằng phép sắc ký đảo pha và thông thường, tiếp theo tiến hành các phương pháp để tách các naphtyl-isoquinolin quay hạn chế (WO 96/15111). Bằng phương pháp (3), hỗn hợp raxemic của hai chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng phép sắc ký nhờ sử dụng pha tĩnh không đối xứng ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Chất đồng phân đối ảnh đã làm giàu hoặc tinh khiết có thể được nhận biết bằng các phương pháp đã sử dụng để phân biệt các phân tử không đối xứng khác với các nguyên tử cacbon không đối xứng, như hiện tượng quay quang và màu kép dạng vòng.

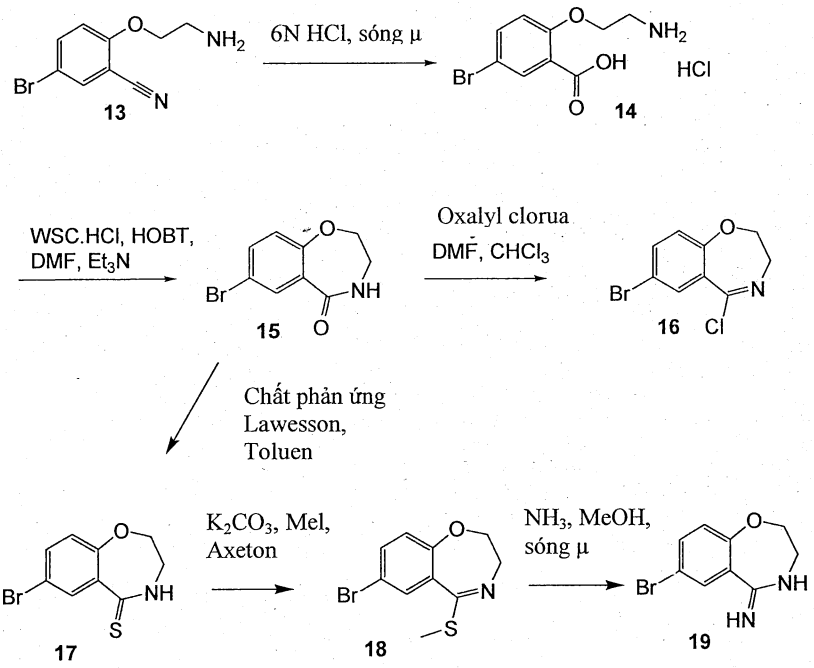
Các sơ đồ dưới đây minh họa các phương pháp có thể để điều chế các hợp chất theo sáng chế :


R1
R2
R3
R4
OH
Br
CO2Et
K2CO3
xúc tác NaI
axeton
O
OEt
1
LiOH, H2O/THF
OH
2
PPA
toluen
3

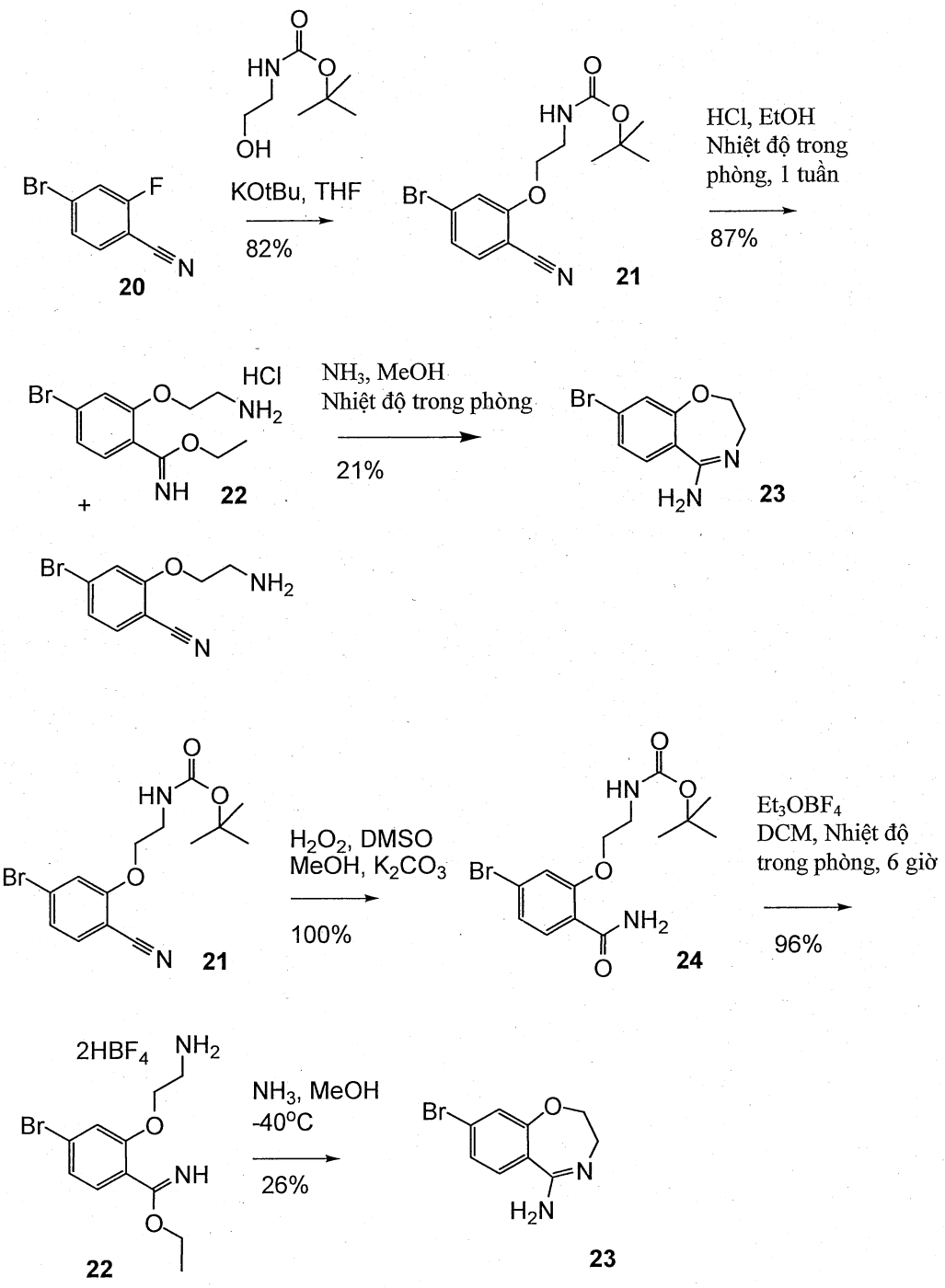
SƠ ĐỒ 1


NH3 đương lượng MeOH
Br
OH
H
O
4
5
Br
Cs2CO3 DMF
6
NIS, DMF
7
iPrMgCl,
THF
8
i) nBuLi, THF, -78°C
ii) CO2
9
CO2H
+
WSC.HCl, HOBT, 40°C
NH4Cl, Et3N, DMF
Br/I
10
H2N
DMF, DMA
dioxan
11
AcOH,
H HCl
N
NH2
12
194 (Br)

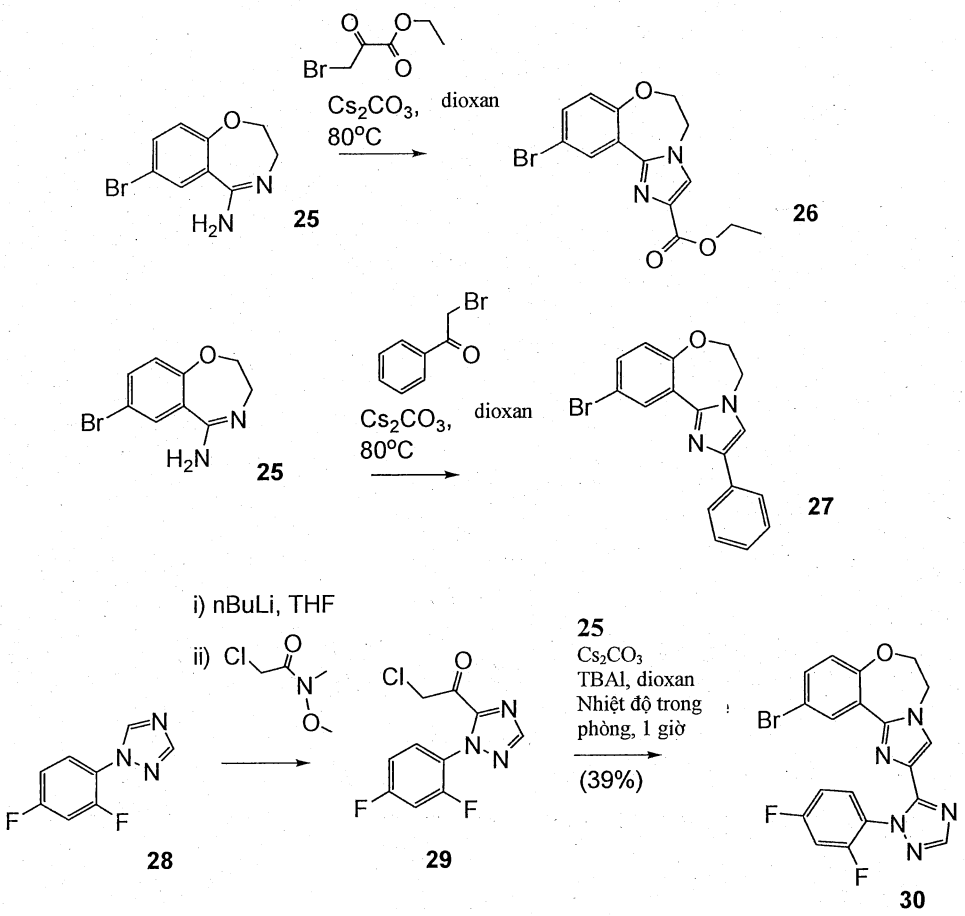
SƠ ĐỒ 2


6N HCl, sóng µ
HCl
13
14
WSC.HCl, HOBT,
DMF, Et3N
15
Oxalyl clorua
DMF, CHCl3
16
Chất phản ứng
Lawesson,
Toluen
K2CO3, Mel,
Axeton
17
18
NH3, MeOH,
sóng µ
19

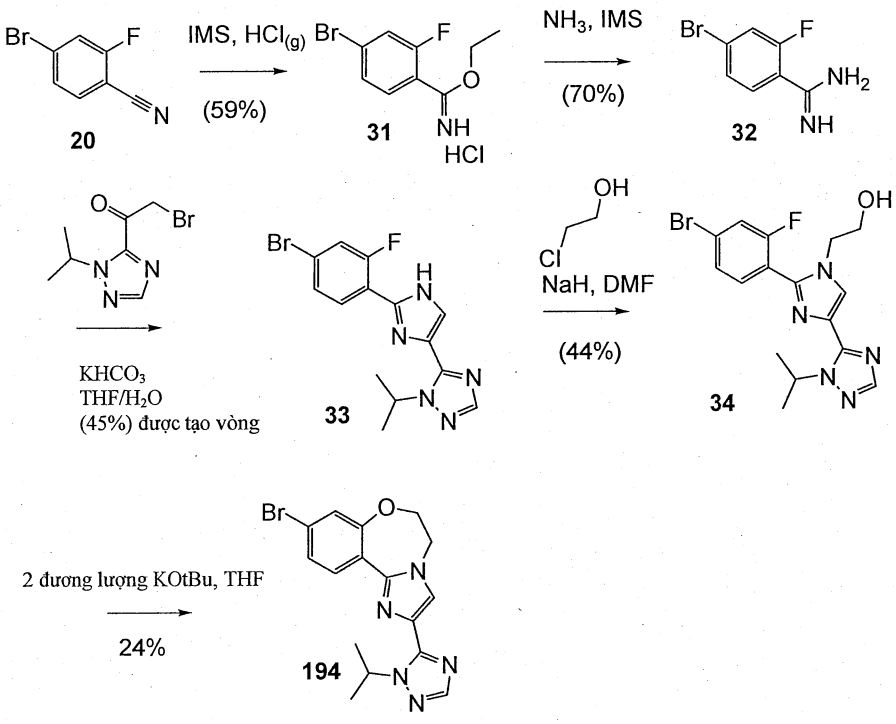
SƠ ĐỒ 3


KOtBu, THF
82%
HCl, EtOH
Nhiệt độ trong phòng, 1 tuần
87%
NH3, MeOH
Nhiệt độ trong phòng
21%
H2O2, DMSO
MeOH, K2CO3
100%
Et3OBF4
DCM, Nhiệt độ trong phòng, 6 giờ
96%
NH3, MeOH
-40°C
26%
20
21
22
23
24

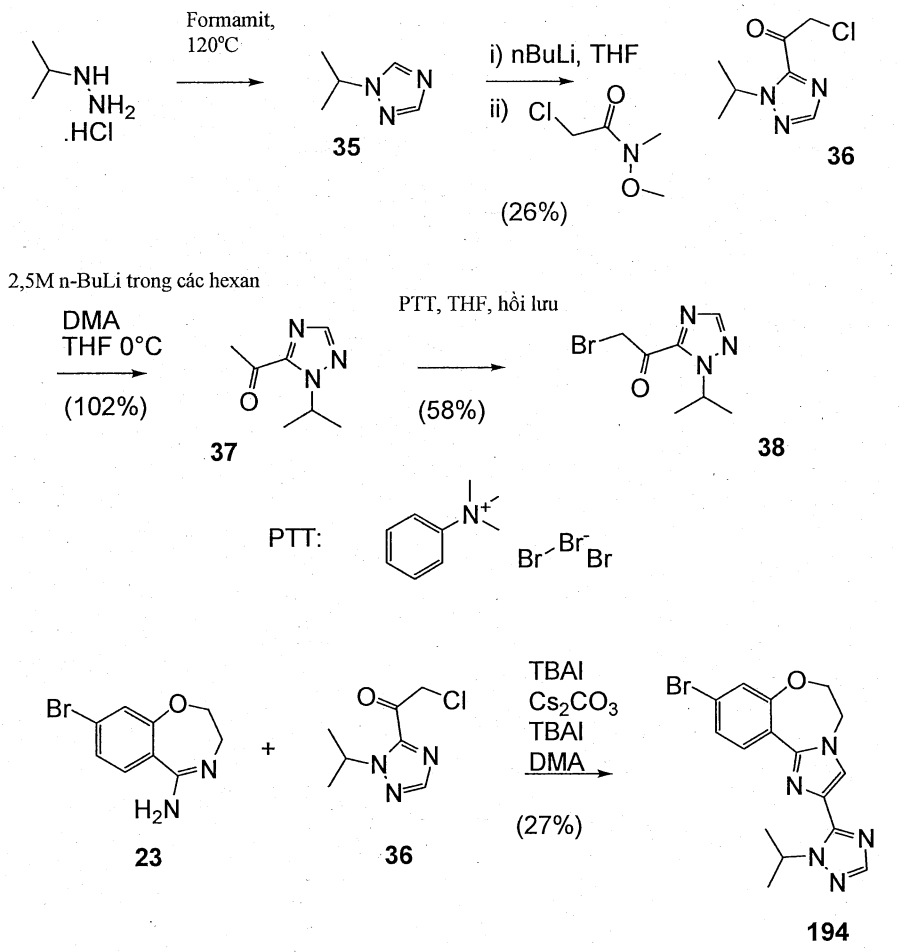
SƠ ĐỒ 4


Br
O
O
O
Cs_2CO_3, dioxan
80°C
Br
N
H_2N
25
26
Br
Cs_2CO_3, dioxan
80°C
27
i) nBuLi, THF
ii) Cl
N
O
F
F
28
29
25
Cs_2CO_3
TBAI, dioxan
Nhiệt độ trong
phòng, 1 giờ
(39%)
30

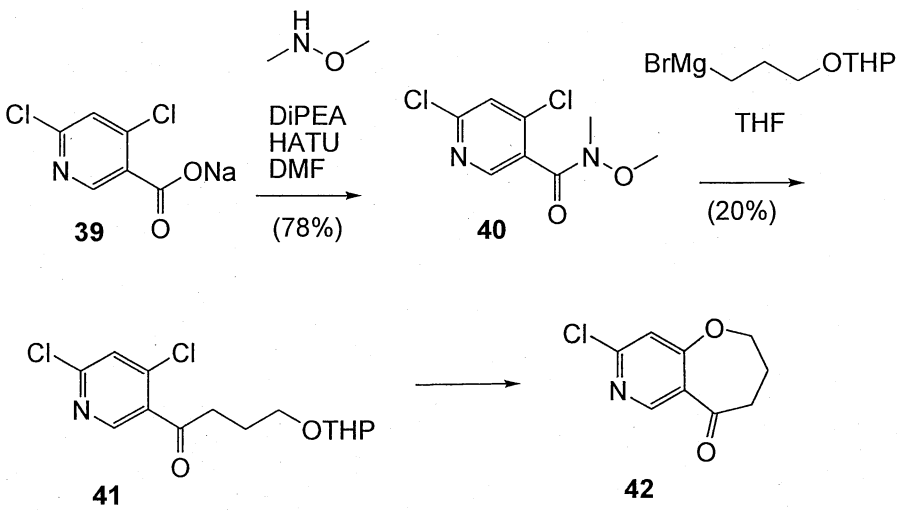
SƠ ĐỒ 5


Br
F
N
20
IMS, $HCl_{(g)}$
(59%)
31
NH
HCl
NH_3, IMS
(70%)
32
NH_2
NH
KHCO3
THF/H_2O
(45%) được tạo vòng
33
OH
Cl
NaH, DMF
(44%)
34
2 đương lượng KOtBu, THF
24%
194

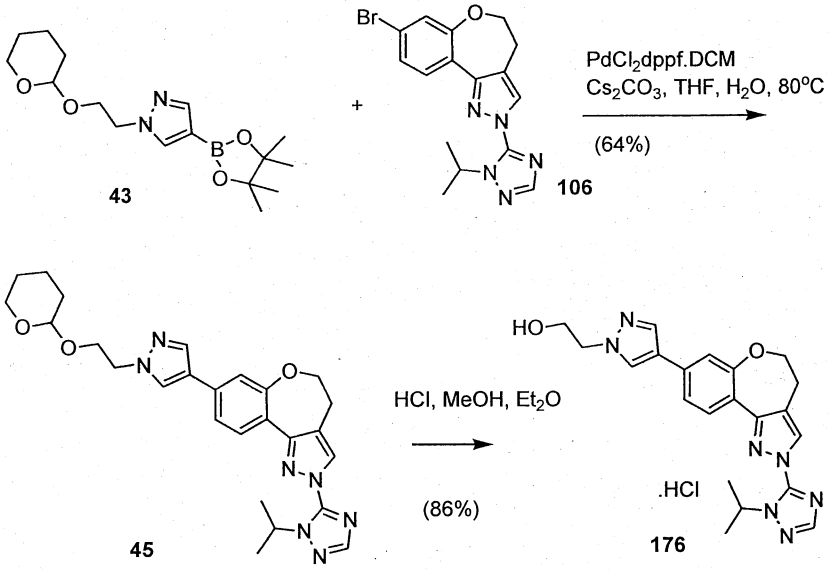
SƠ ĐỒ 6


Formamit,
120°C
NH
NH2
.HCl
35
i) nBuLi, THF
ii) Cl
(26%)
36
2,5M n-BuLi trong các hexan
DMA
THF 0°C
(102%)
37
PTT, THF, hồi lưu
(58%)
38
PTT:
Br
Br
Br
TBAI
Cs2CO3
TBAI
DMA
(27%)
H2N
23
36
194

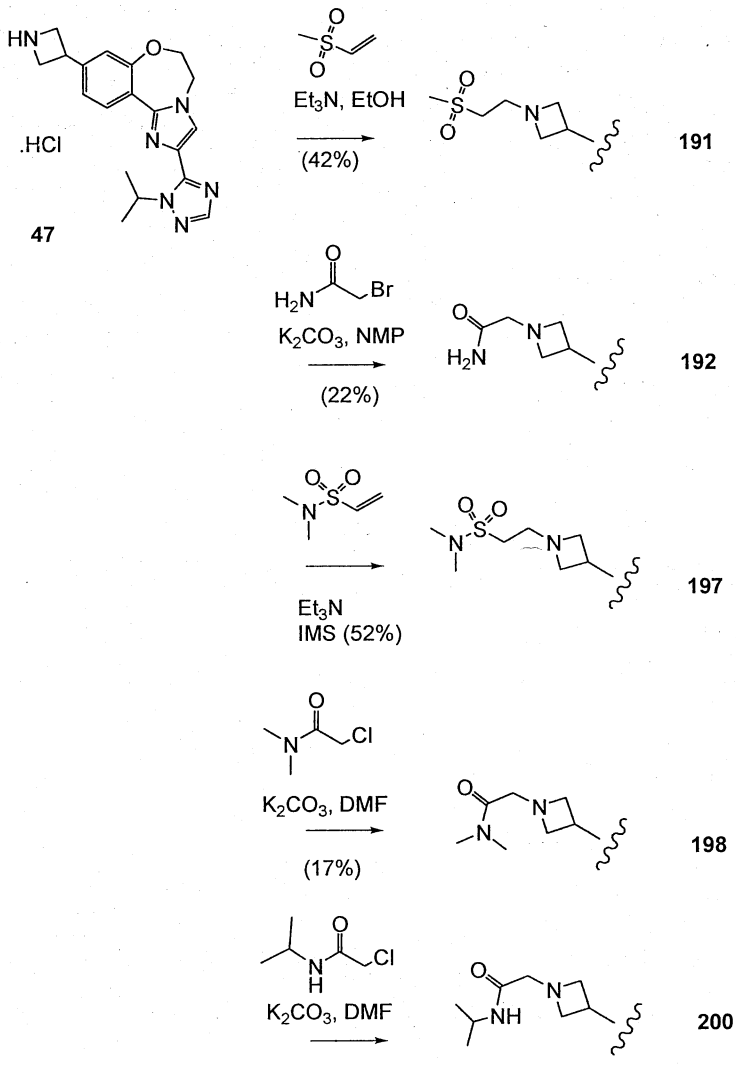
SƠ ĐỒ 7


Cl
Cl
ONa
39
DiPEA
HATU
DMF
(78%)
40
BrMg
OTHP
THF
(20%)
OTHP
41
42

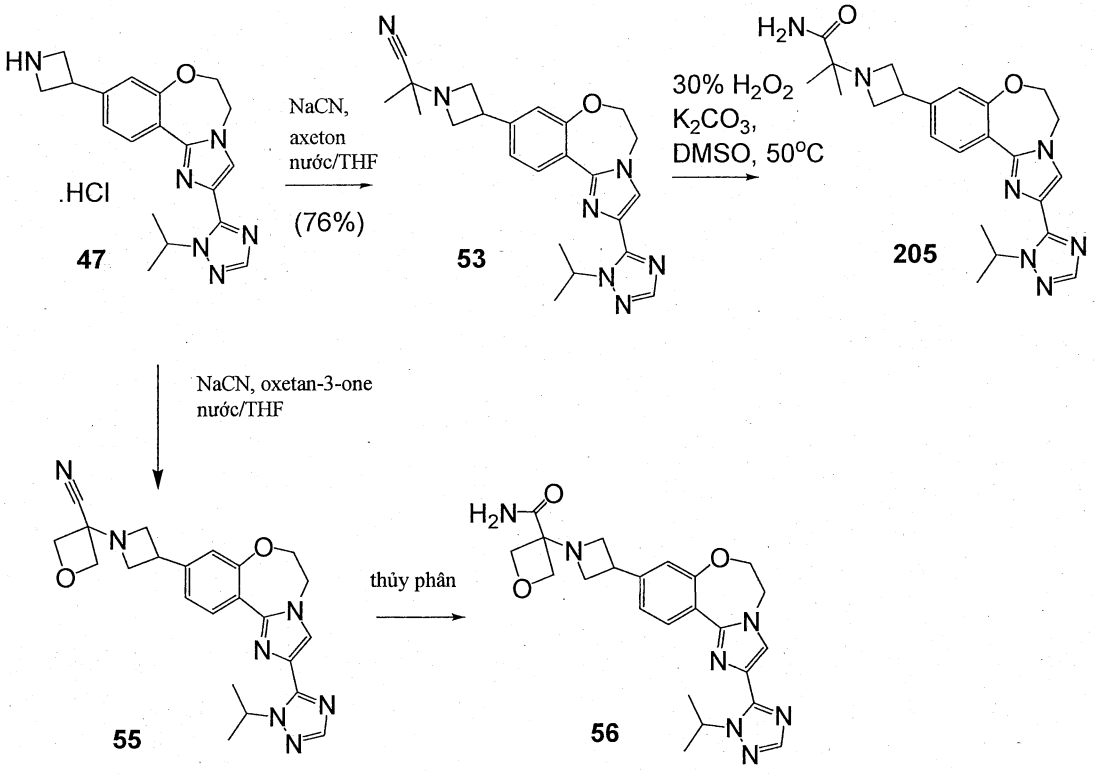
SƠ ĐỒ 8



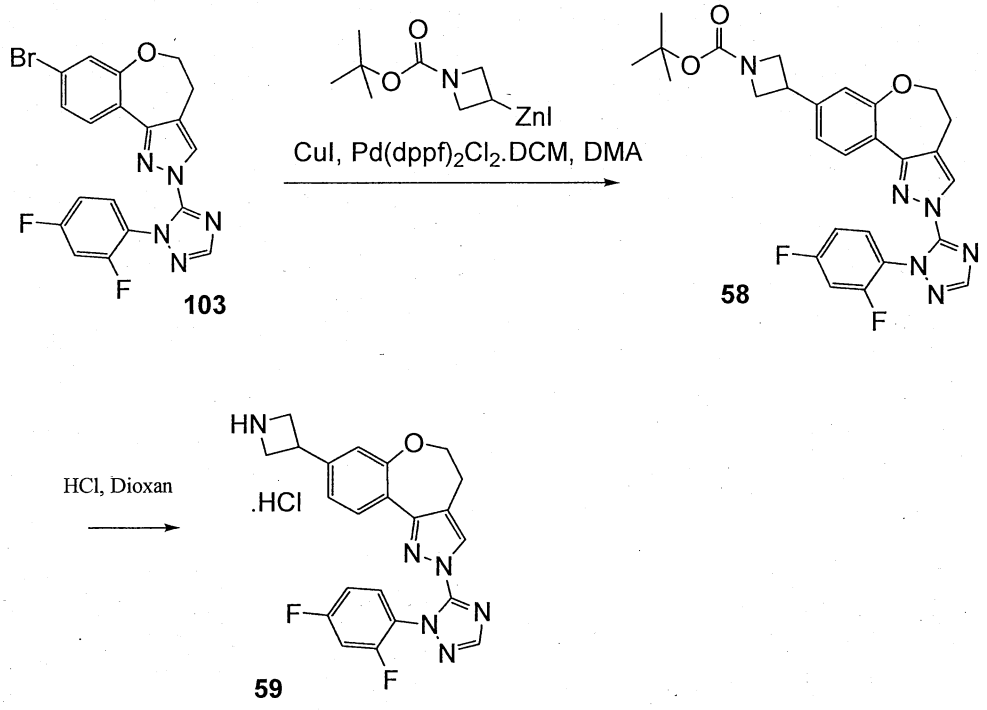
SƠ ĐỒ 9



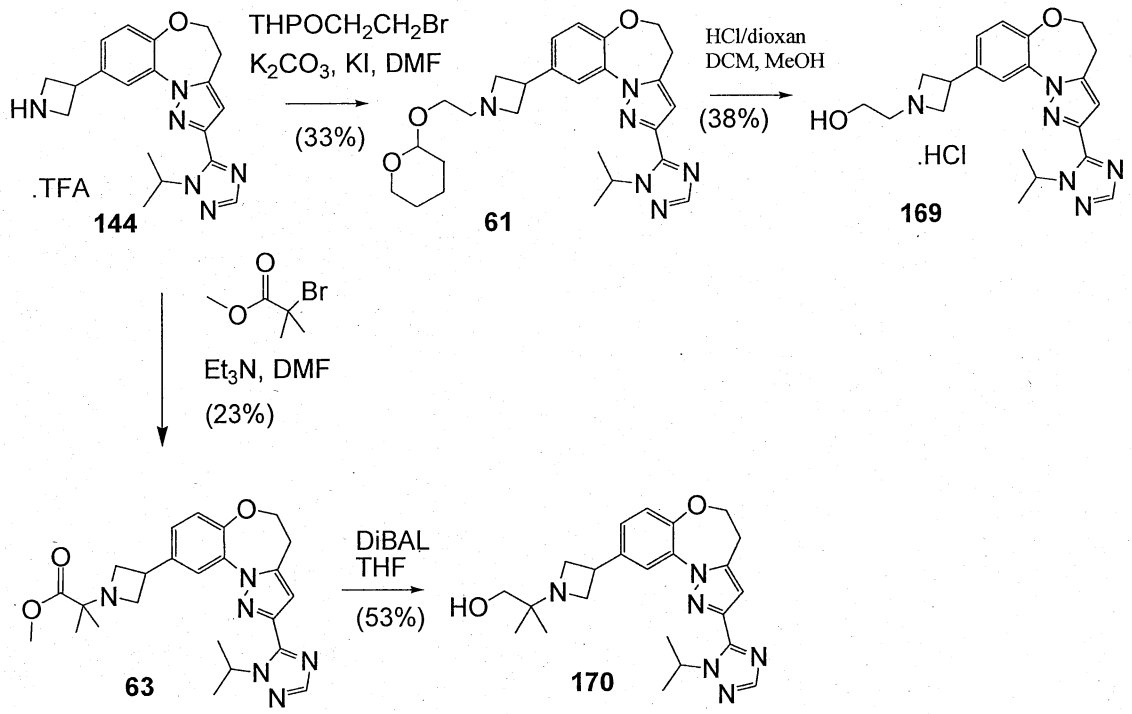
SƠ ĐỒ 10



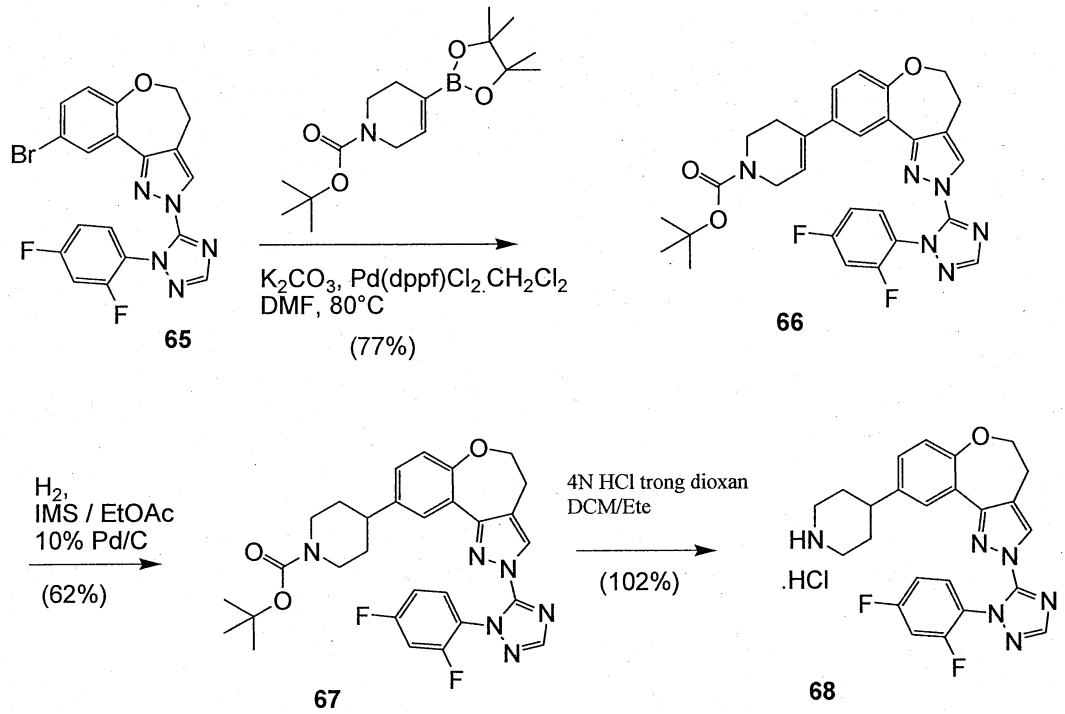
SƠ ĐỒ 11



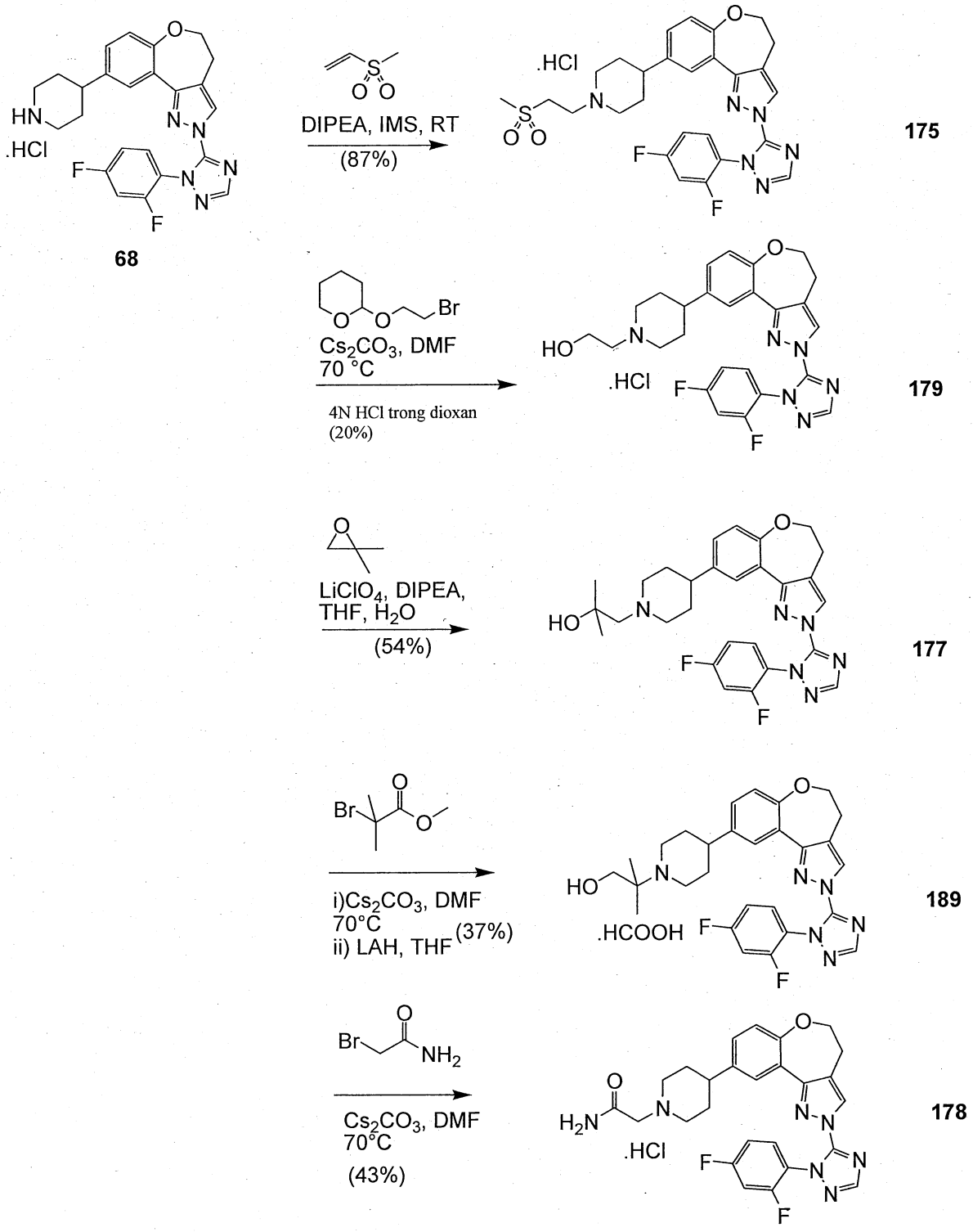
SƠ ĐỒ 12



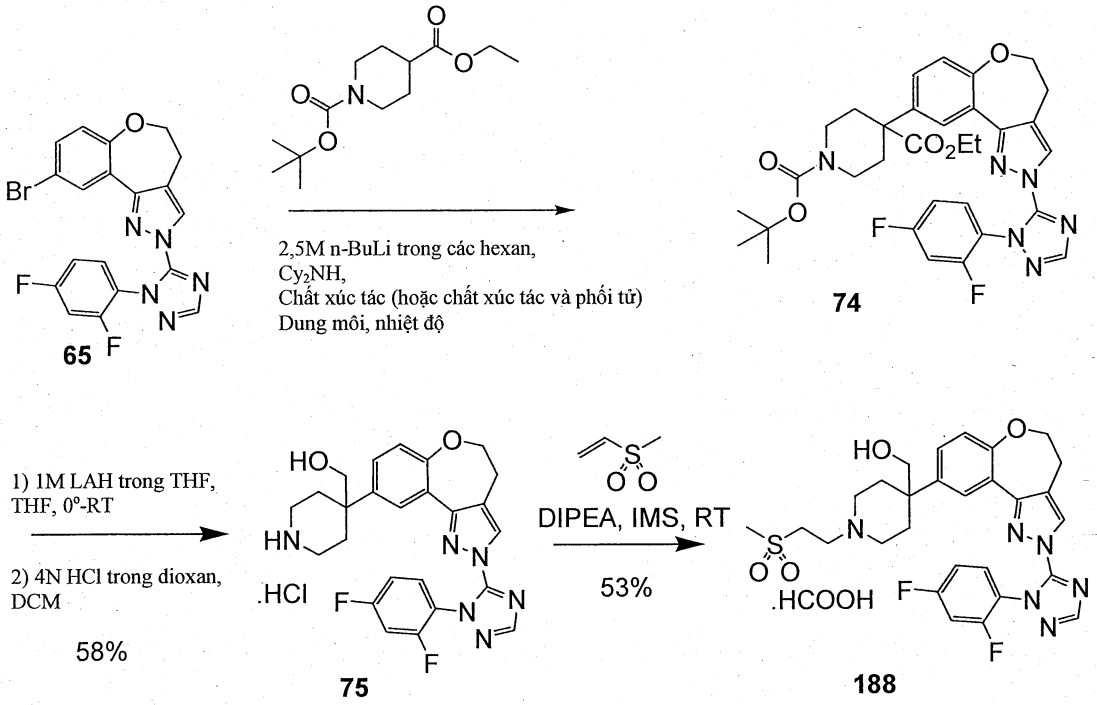
SƠ ĐỒ 13



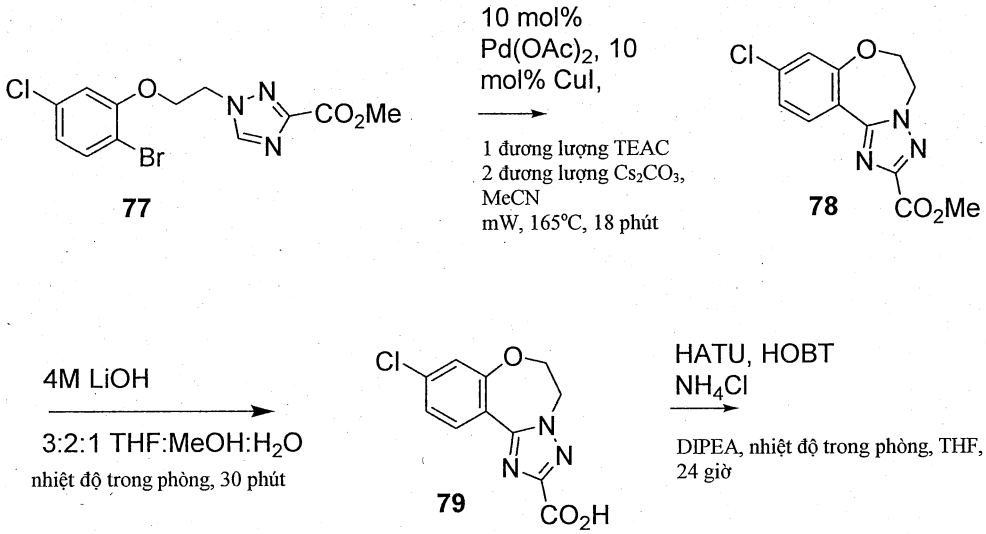
SƠ ĐỒ 14


HN
.HCl
F
F
68
DIPEA, IMS, RT
(87%)
.HCl
175
Br
Cs_2CO_3, DMF
70 °C
4N HCl trong dioxan
(20%)
HO
.HCl
179
$LiClO_4$, DIPEA,
THF, H_2O
(54%)
HO
177
Br
i)Cs_2CO_3, DMF
70°C
ii) LAH, THF (37%)
HO
.HCOOH
189
Br
NH_2
Cs_2CO_3, DMF
70°C
(43%)
H_2N
.HCl
178

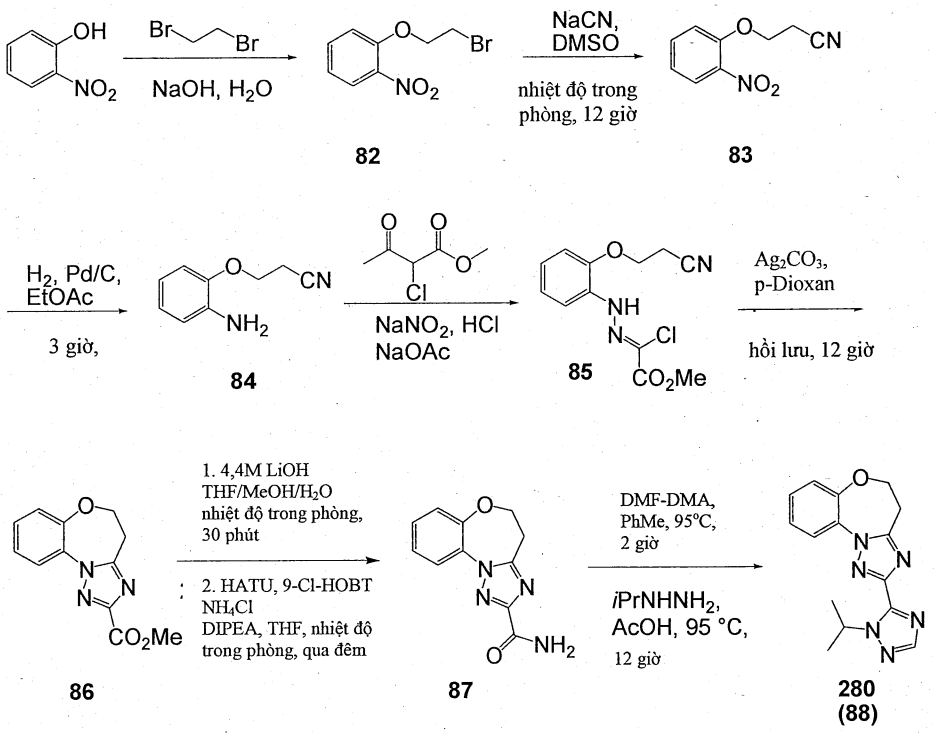
SƠ ĐỒ 15



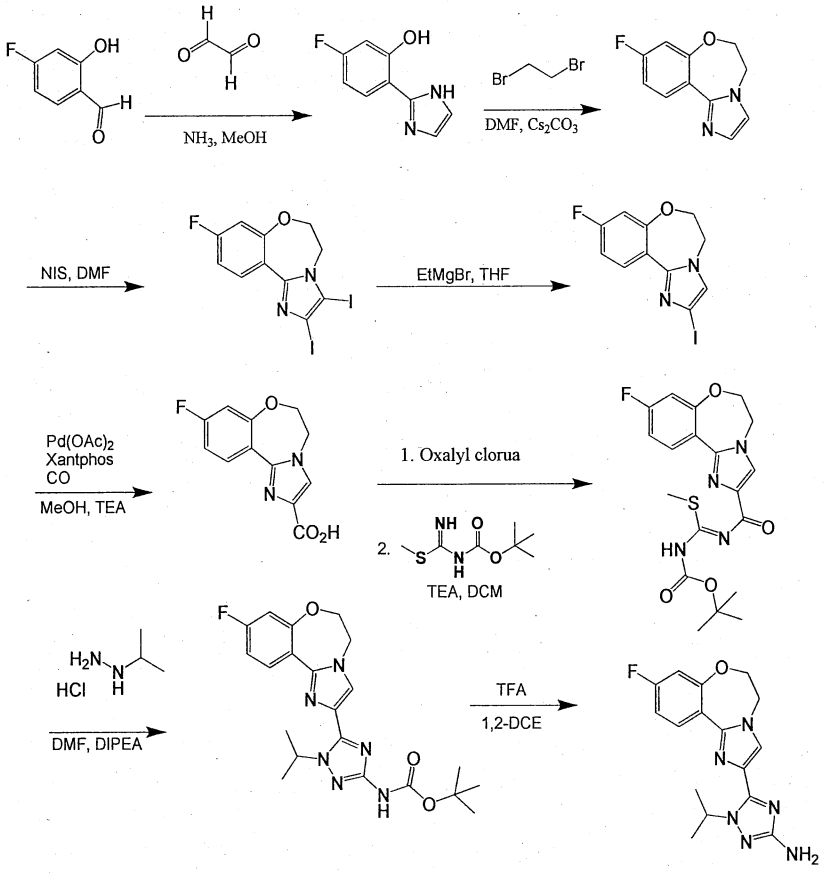
SƠ ĐỒ 16



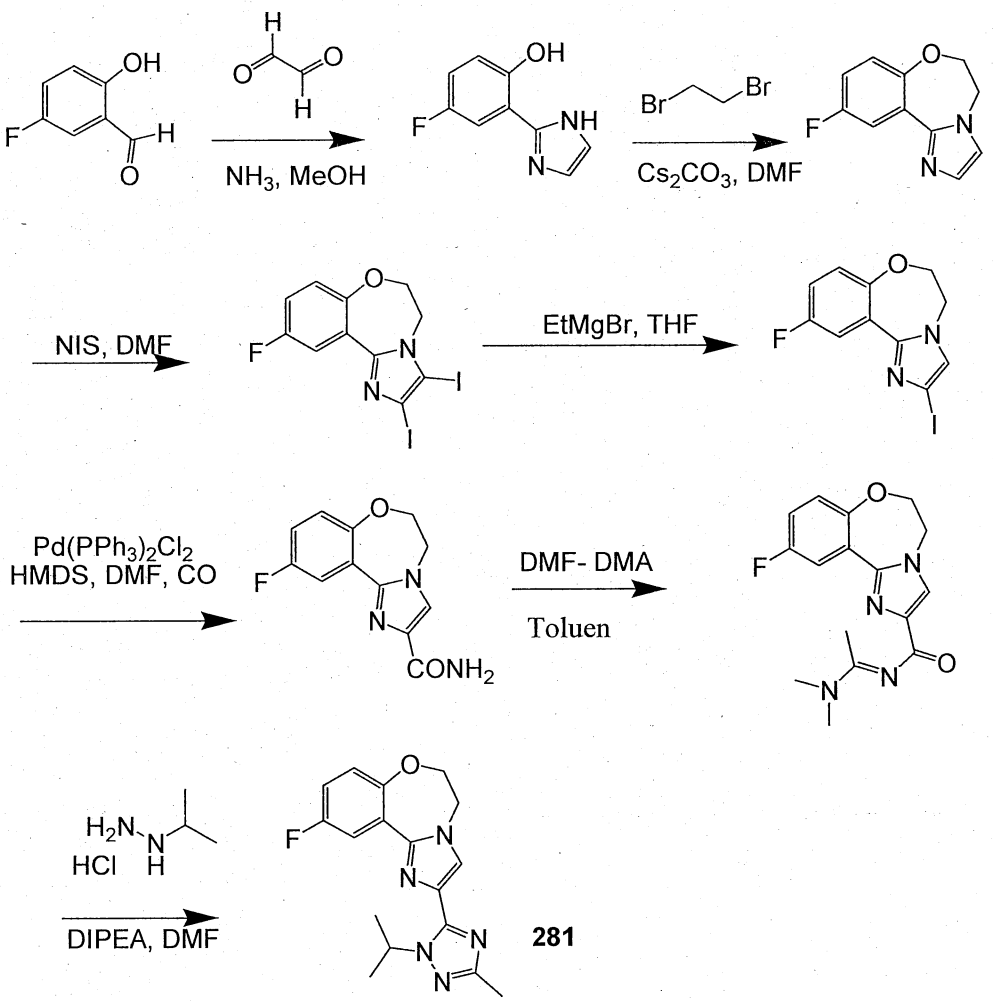
SƠ ĐỒ 17



SƠ ĐỒ 18



SƠ ĐỒ 19



SƠ ĐỒ 20

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các phương pháp để điều chế, các phương pháp tách, và các phương pháp tinh chế các hợp chất có công thức I.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất trung gian mới hữu dụng để điều chế các hợp chất có công thức I.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phản ứng hoá học được mô tả trong phần ví dụ có thể dễ dàng thích ứng để điều chế một số chất ức chế PI3K khác theo sáng chế, và các phương pháp khác để điều chế các hợp chất theo sáng chế này đều nằm trong phạm vi của sáng chế này. Ví dụ, việc tổng hợp các hợp chất không được

minh hoạ theo sáng chế có thể được thực hiện thành công bằng các biến đổi hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách bảo vệ thích hợp các nhóm can thiệp phản ứng, bằng cách sử dụng các chất phản ứng khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này khác với các loại đã được mô tả và/hoặc bằng cách tạo ra các biến đổi thông thường điều kiện phản ứng. Theo cách khác, các phản ứng khác được bộc lộ ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ được thừa nhận là có khả năng áp dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Trong phần ví dụ được mô tả dưới đây, trừ khi có chỉ định khác, tất cả các nhiệt độ đã nêu là độ C. Các chất phản ứng được mua từ các nhà cung cấp thương mại như Sigma Aldrich Chemical Company, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trừ khi có chỉ định khác. Các phản ứng được nêu dưới đây thường được tiến hành dưới áp suất dương của nitơ hoặc argon hoặc trong ống sấy khô (trừ khi có chỉ định khác) trong các dung môi khan, và các bình thót cổ thử nghiệm phản ứng thường được lắp các nắp cao su để đưa các nguyên liệu ban đầu và các chất phản ứng vào bằng bơm tiêm. Đồ bằng thuỷ tinh được sấy khô bằng lò và/hoặc làm khô bằng cách nung nóng. Phép sắc ký cột được tiến hành bằng hệ Biotage (nhà sản xuất: Dyax Corporation) có cột silica gel hoặc trên ống silic oxit SEP PAK® (Waters). Phổ ^{1}H NMR thu được tại 400 MHz trong các dung dịch $CDCl_3$, d_6-DMSO, CH_3OD hoặc d_6-axeton đơteri hoá (ghi lại theo ppm), nhờ sử dụng cloroform làm chuẩn tham khảo (7,25 ppm). Khi nhiều đỉnh được ghi lại, các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng: s (mức đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), m (đa bội), br (vạch rộng), dd (vạch đôi của các vạch đôi), dt (vạch đôi của các vạch ba). Các hằng số kết hợp, khi đã cho, được đề xuất theo Hertz (Hz).

Các thử nghiệm phép đo phổ khối sắc ký lỏng (LCMS) để xác định các thời gian lưu giữ (RT) và các ion khối liên quan được tiến hành nhờ sử dụng các phương pháp khác nhau được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh

vực kỹ thuật này biết đến bao gồm các phương pháp phân tích các hợp chất hữu cơ.

Các cấu trúc hoá học được đặt tên theo: tên nhà cung cấp; hiệp định IUPAC; ChemDraw Ultra, Version 9,0,1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA; hoặc Autonom 2000 Tên, MDL Inc. Nó được thừa nhận bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này rằng hợp chất có thể có nhiều hơn một tên gọi, theo các quy ước khác nhau.

Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng: DCM: diclometan hoặc metylen clorua; DMF: N,N-dimetylformamit; DMSO: dimetyl sulfoxit; EtOAc: etyl axetat; HATU: *N,N,N',N'*-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)urani hexaflophosphat; h: giờ; IPA: rượu isopropyl; min: (các) phút; NIS: N-iodo-sucxinimit; $Pd(PPh_3)_4$: tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0); PPA: axit polyphosphoric; RT: nhiệt độ trong phòng; TEA: trietylamin; TFA: axit trifloaxetic; THF: tetrahydrofuran; IMS: rượu đã metyl hóa công nghiệp.

Ví dụ 1: 8-bromo-3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-on, hợp chất 1

Bước 1: etyl 4-(3-bromophenoxy)butanoat

3-bromophenol rắn (10,0 g, 58 mmol) được thêm từng phần vào huyền phù đang khuấy của K_2CO_3 trong axeton (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Natri iođua (NaI, 1,0 g) được thêm vào, tiếp theo là etyl-4-bromobutyrat (9,2 mL, 64 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C qua đêm, để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước và chiết bằng etylaxetat để thu được etyl 4-(3-bromophenoxy)butanoat.

Bước 2: Axit 4-(3-bromophenoxy)butanoic

Etyl 4-(3-bromophenoxy)butanoat được hấp thụ trong 100 mL THF và 50 mL nước và được xử lý bằng lithi hydroxit LiOH (hydrat, 4,9 g). Toàn bộ hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 ngày. Hỗn hợp được để nguội đến

nhiệt độ trong phòng và axit hóa tới độ pH=1 bằng dung dịch HCl 2N. Nước được chiết bằng etylaxetat. Các chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat để thu được axit 4-(3-bromophenoxy)butanoic thô dưới dạng chất rắn dính kết. ^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz) 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

Bước 3:

Thêm một phần axit 4-(3-bromophenoxy)butanoic thô (khoảng 58 mmol) vào huyền phù đang khuấy của PPA (khoảng 60 g) và Celite® (khoảng 40 g) trong 100 mL toluene, rửa bằng 10 mL toluen. Huyền phù thu được được gia nhiệt ở 110°C trong 5 giờ. Toluen được lắng gạn qua nút Celite® và huyền phù đặc còn lại được rửa lặp lại bằng toluen và etylaxetat. Dung môi rửa giải được cô đặc và tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (4:1 hex:EtOAc) để thu được hợp chất **1** (7 g, khoảng 50% hiệu suất). ^{1}H NMR (DMSO-d6, 500 MHz) 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,14 (m, 2H).

Ví dụ 2: (Z)-8-bromo-5-clo-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-4-carbaldehyt, hợp chất 2

Phospho oxyclorua, $POCl_3$ (1,88 mL, 20,8 mmol) được thêm nhỏ giọt vào DMF (5 mL) ở 0°C. Sau 30 phút, dung dịch chứa hợp chất **18** (2,0 g, 8,3 mmol) (ví dụ 1) trong 8 mL DMF được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng để khuấy trong 2h, sau đó rót từ từ vào nước đá có khuấy nhanh. Pha nước được chiết bằng etylaxetat và các chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc để thu được hợp chất **2,**

Ví dụ 3: 7-bromo-3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-on, hợp chất 3

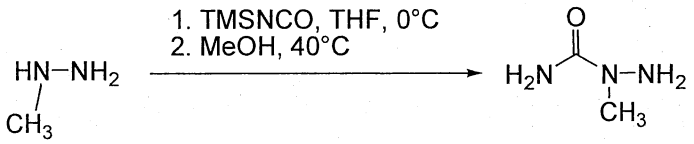
Thêm 1-(5-bromo-2-(2-bromoetoxy)phenyl)etanon (8,07 g, 25,1 mmol) vào huyền phù đặc của NaH (60% phân tán trong dầu khoáng) (1,48 g, 37,1 mmol) trong THF (~50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt từ từ để hồi lưu và khuấy trong 20 h. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất chân không và phần cặn sau khi cô đặc được hấp thụ vào silica gel và tinh chế bằng phép sắc ký cột (4:1 EtOAc/ete dầu mỏ). Sản phẩm thu được dưới dạng dầu màu vàng sau khi các dung môi được loại bỏ, thu được 4,22 g (70%) hợp chất **3,** ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,87 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,6, 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,15-2,29 (m, 2H).

Ví dụ 4: 4,7-dibromo-3,4-dihydrobenzo[b]oxepin-5(2H)-on, hợp chất 4

Thêm brom (0,7 mL, 14 mmol) vào hợp chất **3** (3 g, 12 mmol) trong ete (110 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và tinh chế bằng phép sắc ký ISCO (hexan đến 20% hexan trong EtOAc trong 45 phút). Thu gom các phần chiết và cô đặc để thu được hợp chất **4** (3,53 g, 89%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J = 2,5, 1H), 7,52 (dt, J = 28,5, 14,2, 1H), 6,97 (d, J = 8,7, 1H), 4,95 (dd, J = 7,6, 6,8, 1H), 4,53 – 4,36 (m, 1H), 4,17 (ddd, J = 12,8, 9,9, 4,4, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 1H), 2,52 (ddt, J = 14,7, 7,8, 4,5, 1H)

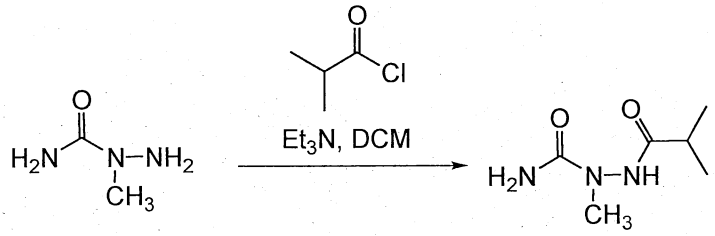
Ví dụ 5: 3-isopropyl-1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on, hợp chất 5

Bước 1: 1-metylhydrazincarboxamit



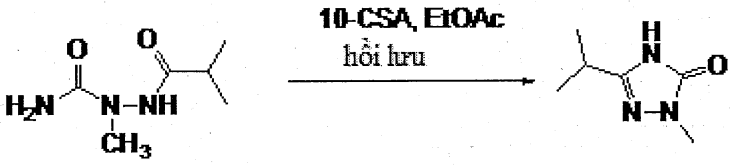
Metylhydrazin và trimetylsilylisoxyanat được cho phản ứng trong THF ở 0°C và sau đó dập tắt và thủy phân bằng metanol để tạo ra 1-metylhydrazin-carboxamit.

Bước 2: 2-isobutyryl-1-metylhydrazincarboxamit



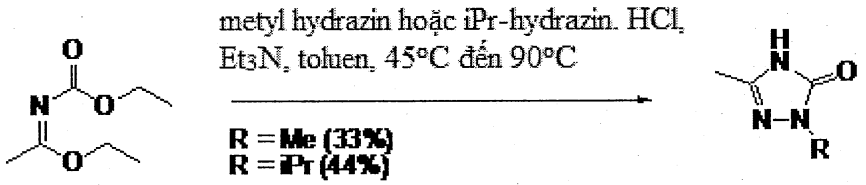
1-Metylhydrazincarboxamit được axyl hóa bằng isobutyryl clorua trong TEA và DCM để tạo ra 2-isobutyryl-1-metylhydrazincarboxamit.

Bước 3:



2-Isobutyryl-1-metylhydrazincarboxamit được tạo vòng bằng axit 10-camphorsulfonic ở nhiệt độ hồi lưu trong etylaxetat để tạo ra hợp chất **5,**

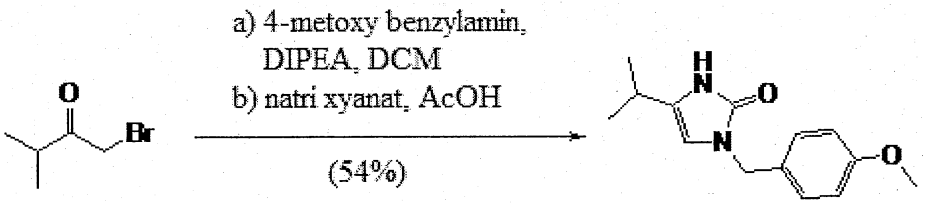
Ví dụ 6: 1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on hợp chất 6a và 1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on, hợp chất 6b



Axetamit và etyl cloroformat được trộn đều ở 45°C để tạo ra muối hydroclorua của etyl axetimidat, mà muối này còn được phản ứng tiếp với etyl cloroformat, diisopropyletylamin, và DCM ở 0°C để thu được etyl N-etoxycacbonylaxetimidat mà chất này được cho phản ứng với metyl hydrazin

hoặc isopropyl hydrazin hydroclorua trong TEA và toluen để tạo ra hợp chất **6a** và **6b** tương ứng.

Ví dụ 7: 4-isopropyl-1-(4-metoxybenzyl)-1H-imidazol-2(3H)-on, hợp chất 7



3-Metylbutan-2-on được brom hóa bằng brom trong metanol để tạo ra 1-bromo-3-metylbutan-2-on, hợp chất này được phản ứng với 4-metoxybenzylamin và được đóng vòng bằng natri xyanat để tạo ra hợp chất **7,**

Ví dụ 8: Metyl 6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-b][1,4]oxazepin-3-carboxylin, hợp chất 8

Bước 1: 2-Metyl-1-trityl-1H-imidazol

Triphenylmetyl clorua (16,0 g, 57,5 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch chứa 2-metylimidazol (4,10 g, 50,0 mmol) và TEA (9,02 mL, 64,7 mmol) trong 20 ml N,N-dimetylformamit. Hỗn hợp được khuấy trong 18 h, được trộn với 300 ml nước và được chiết bằng 1000 ml EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng 1 L nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không đến thể tích 50 ml. Chất kết tủa được thu gom, được rửa bằng EtOAc và làm khô trong chân không cao trong 18 h. Khối lượng 15,0 g (92,5%). 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,34 – 7,29 (m, 9H), 7,16 – 7,11 (m, 6H), 6,90 (d, J = 1,5, 1H), 6,71 (d, J = 1,5, 1H), 1,65 (s, 3H).

Bước 2: 2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)axetaldehyt

Dung dịch 1,6 M n-butyllithi trong hexan (7,5 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2-metyl-1-trityl-1H-imidazol (3,244 g, 10,00 mmol)

trong THF (100,0 mL, 1233 mmol) ở -76°C. Hỗn hợp màu đỏ sẫm được khuấy trong 45 phút. Etyl format (4,039 mL, 50,00 mmol) được thêm nhanh vào và hỗn hợp (trở thành màu hơi vàng) được khuấy trong 20 phút, 6 ml dung dịch nước axit xitric 5% được thêm vào và hỗn hợp được trộn với 60 ml dung dịch nước axit xitric và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Chất bán rắn màu vàng nhạt (2,025 g, 57,5%) được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: 2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)etanol

2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)axetaldehyt thô (2,025 g, 5,75 mmol) được hòa tan trong MeOH/THF (1:1, 40 ml) và $NaBH_4$ (0,435 g, 11,5 mmol) được thêm từng phần vào hỗn hợp nêu trên. Hỗn hợp được khuấy trong 18 h, pha loãng bằng 100 ml nước và được chiết bằng 2x DCM. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Khối lượng của phần cặn 1,915 g (94%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 – 7,31 (m, 9H), 7,12 (dd, J = 6,7, 2,7, 6H), 6,93 (d, J = 1,0, 1H), 6,74 (d, J = 1,0, 1H), 5,04 (br, 1H), 3,46 (t, J = 5,4, 2H), 2,00 (t, J = 5,4, 2H).

Bước 4: Metyl 6-iodo-5-(2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)etoxy)nicotinat

Diisopropyl azodicarboxylat (1160 uL, 5,90 mmol) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp gồm 2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)etanol (1900 mg, 5,4 mmol), metyl 5-hydroxy-6-iodonicotinat (1570 mg, 5,63 mmol) và triphenylphosphin (1550 mg, 5,90 mmol) trong THF (45,0 mL, 555 mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 3 h, hỗn hợp được trộn với nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên cột silic oxit 40 g rửa giải bằng 50% EtOAc trong DCM để tạo ra 1,45 g (44%) metyl 6-iodo-5-(2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)etoxy)nicotinat. MS(ESI+): 616,0, 1H NMR (400 MHz,

CDCl3) δ 8,52 (d, *J* = 1,9, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 10H), 7,20 – 7,16 (m, 6H), 6,99 (d, *J* = 1,5, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,5, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 5H), 2,46 (t, *J* = 7,3, 2H).

Bước 5: Metyl 5-(2-(1H-imidazol-2-yl)etoxy)-6-iodonicotinat

Trietylsilan (0,160 mL, 1,00 mmol) được thêm vào dung dịch chứa 1,45 g (2,36 mmol) metyl 6-iodo-5-(2-(1-trityl-1H-imidazol-2-yl)etoxy)nicotinat trong TFA (30,0 mL, 389 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 4 h, được cô trong chân không và nghiền thành bột với 50 ml etyl ete khan. Chất rắn được thu gom, được rửa bằng vài đợt ete và phân bố giữa dung dịch nước natri cacbonat 1 M và EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không để thu được phần cặn (0,55 g, 62%) metyl 5-(2-(1H-imidazol-2-yl)etoxy)-6-iodonicotinat. MS(ESI+): 374,0.

Bước 6:

Hỗn hợp gồm metyl 5-(2-(1H-imidazol-2-yl)etoxy)-6-iodonicotinat (373 mg, 1,00 mmol), đồng(I) oxit (14,3 mg, 0,10 mmol), ninhydrin (35,6 mg, 0,20 mmol) và kali cacbonat (290 mg, 2,10 mmol) trong DMSO (10,0 mL) được gia nhiệt ở 110°C trong 2 h. Hỗn hợp được rót vào 20 ml nước và được chiết bằng EtOAc (3x15 ml). Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước (3x15 ml), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Phần cặn (0,220 g, 90%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm ở bước tiếp theo. MS(ESI+): 246,0, 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8,77 (d, *J* = 1,9, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 1,9, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,47 (t, *J* = 5,1, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,46 (t, *J* = 5,1, 2H).

Ví dụ 9: Metyl 9,10-diiodo-6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-b][1,4] oxazepin-3-carboxylat, hợp chất 9

N-Iodosucxinimit (394 mg, 1,75 mmol) được thêm vào dung dịch chứa metyl 5-(2-(1H-imidazol-2-yl)etoxy)-6-iodonicotinat (220 mg, 0,90 mmol) trong DMF (8,0 mL, 100 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 6 h ở nhiệt độ trong phòng và 18 h ở 60°C. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần cặn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước Na_2CO_3 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc. Phần cặn được tinh chế trên cột silic oxit 4 g rửa giải bằng 40% EtOAc trong heptan. Khối lượng 130 mg. MS(ESI+): 497,9, 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 9,02 (d, J = 1,9, 1H), 8,21 (d, J = 1,9, 1H), 4,65 (t, J = 6,4, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,14 (t, J = 6,4, 2H).

Ví dụ 10: Metyl 10-iodo-6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-b][1,4] oxazepin-3-carboxylat, hợp chất 10

Etylmagie bromua trong etyl ete (3,0 M, 0,104 mL) được thêm nhỏ giọt vào huyền phù của hợp chất **9** (130 mg, 0,26 mmol) trong THF (5,0 mL, 62 mmol) ở -15°C. Hỗn hợp được khuấy trong 15-20 phút (sự kết thúc phản ứng được theo dõi bằng LCMS), rót vào 20 ml dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước (2x20 ml), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Khối lượng 92 mg (94%). MS(ESI+): 372,0.

Ví dụ 11: Metyl 9-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,2-b][1,4]oxazepin-3-carboxylat, hợp chất 11

Hỗn hợp gồm 1-isopropyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (117,1 mg, 0,4958 mmol), hợp chất **10** (92,0 mg, 0,248 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopalađi(II), phức chất với DCM (1:1) (20,24 mg, 0,02479 mmol) và 1,0 M kali axetat trong nước (0,49 mL) trong 1,2-dimetoxyetan (5,0 mL, 48 mmol) được loại khí. Phản ứng được thực hiện dưới vi sóng bằng 200 watt, 140°C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được rửa bằng DME, được trộn với nước và được chiết

bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước NaOH 1% để loại bỏ sản phẩm phụ phenol, sau đó dung dịch nước axit xitric 5%, nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên cột silic oxit 4 g, rửa giải bằng 60-70% EtOAc trong heptan. Hiệu suất 21 mg. MS(ESI+): 354,2.

Ví dụ 12: axit 9-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,2-b][1,4]oxazepin-3-carboxylic, hợp chất 12

Hỗn hợp gồm 21 mg (0,06 mmol) hợp chất **11** và 1,0 ml dung dịch nước LiOH 1 N trong 4 ml metanol và 4 ml THF được khuấy trong 6 h. Hỗn hợp được axit hóa tới độ pH=3 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1 N và cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa EtOAc và nước, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc. Hiệu suất 17 mg. MS(ESI+): 340,1.

Ví dụ 13: Metyl 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylat, hợp chất 13

Hỗn hợp gồm hợp chất **26** (370,1 mg, 1,000 mmol), 1-isopropyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (354 mg, 1,50 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopalađi(II), phức chất với DCM (1:1) (40,8 mg, 0,0500 mmol) và 2,0 M kali axetat trong nước (1,00 mL) trong axetonitril (12 mL, 230 mmol) được loại khí. Phản ứng được thực hiện dưới vi sóng bằng 200 watt, 140°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và EtOAc, lọc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên cột silic oxit 12 g rửa giải bằng 35-40% EtOAc trong heptan. Hiệu suất 119 mg (34%). MS: (ESI+): 353,1 .

Ví dụ 14: axit 2-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic, hợp chất 14

Theo quy trình nêu trong ví dụ 10, hợp chất **13** được thủy phân để tạo ra hợp chất **14,** MS(ESI+): 339,4.

Ví dụ 15: Metyl 2-(4-xyano-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat, hợp chất 15

Bước 1: 5-Amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-carbonitril

Natri metoxit (2,139 g, 39,60 mmol) được thêm vào dung dịch chứa etoxymetylenmalonitril (2,198 g, 18,00 mmol) và isopropylhydrazin hydroclorua (2,212 g, 20,00 mmol) trong etanol (50 mL, 800 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 18 h. Dung môi được loại bỏ trong chân không, phần cặn được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, được cô trong chân không và tinh chế trên cột silic oxit 25 g, rửa giải bằng 25-30% EtOAc trong heptan, để thu được 5-amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (hiệu suất 1,77 g, 65%). MS(ESI+): 151,2, 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,51 (d, J = 6,4, 1H), 4,23 (ddd, J = 19,8, 16,6, 9,8, 3H), 1,46 (d, J = 6,6, 7H).

Bước 2: 5-Iodo-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-carbonitril

Amyl nitrit (13,00 g, 111,0 mmol) được thêm vào huyền phù của 5-amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (1,77 g, 11,8 mmol) trong diiodometan (56,0 mL, 695 mmol) ở -10°C trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó được gia nhiệt ở 100°C trong 2 h. Sau đó, hỗn hợp được để nguội và cô trong chân không cao để thu được phần cặn, phần cặn được phân bố giữa EtOAc và $Na_2S_2O_5$ 5%. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước HCl 0,1%, nước, nước muối, làm khô và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên cột silic oxit rửa giải bằng 20-30% EtOAc trong heptan. Hiệu suất 1,68 g (55%). MS(ESI+): 262,2

Bước 3: Metyl 2-(tributylstannyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4 oxazepin-9-carboxylat

Isopropylmagie clorua trong THF (2,0 M, 1,5 mL, 3,00 mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất **40** (740 mg, 2,00 mmol) trong THF (12 mL, 150 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 2,5 h. Tributyl thiếc clorua (0,8138 mL, 3,000 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 18 h. Hỗn hợp được trộn với dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng ehyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và tinh chế trên cột silic oxit 25 g rửa giải bằng 15-20% EtOAc trong heptan. Hiệu suất 160 mg (15%). MS(ESI+): 535,2.

Bước 4:

Hỗn hợp gồm metyl 2-(tributylstannyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat (155 mg, 0,291 mmol), 5-amino-1-isopropyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (133 mg, 0,509 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (16,8 mg, 0,0145 mmol) trong toluen (6,0 mL, 56 mmol) được gia nhiệt trong 18 h. Hỗn hợp được cô trong chân không, phần cặn được tinh chế trên cột silic oxit 4 g rửa giải bằng 30% EtOAc trong heptan. Hiệu suất 65 mg (59%). MS(ESI+): 378,2

Ví dụ 16: axit 2-(4-xyano-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic, hợp chất 16

Theo quy trình được nêu trong ví dụ 10, hợp chất **15** được thủy phân để tạo ra hợp chất **16,** MS(ESI+): 364,3.

Ví dụ 17: 10-Clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin, hợp chất 17

Bước 1: 2-Clo-5-(metoxymetoxy)pyridin

Natri hydrua, 60% phân tán trong dầu khoáng (3:2, natri hydrua: dầu khoáng, 2,32 g) được thêm từng phần vào dung dịch chứa 6-clo-pyridin-3-ol (5,00 g, 38,6 mmol) trong hỗn hợp gồm THF (10,0 mL, 123 mmol) và DMF (20,0 mL, 258 mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 15 phút và clometyl metyl ete (3,66 mL, 48,2 mmol) được thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp nêu trên được khuấy trong 6 h (theo dõi bằng LCMS), rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế trên cột silic oxit 40 g rửa giải bằng 10-40% EtOAc trong heptan để thu được 6,33 g 2-clo-5-(metoxymetoxy)pyridin.

Bước 2: 2-Clo-5-(metoxymetoxy)isonicotinaldehyt

tert-Butyllithi trong pentan (1,7 M, 19,0 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2-clo-5-(metoxymetoxy)pyridin (4,880 g, 28,11 mmol) trong 100 ml etyl ete ở -76°C. Một số chất kết tủa xuất hiện. Hỗn hợp được giữ ở -76°C trong 20 phút, sau đó DMF (2,938 mL, 37,95 mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở -76°C và sau đó được tăng đến 0°C trong thời gian 1 giờ. Dung dịch nước NH_4Cl 10% được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4, Sau khi cô trong chân không thu được 2-clo-5-(metoxymetoxy)isonicotinaldehyt thô là 5,49 g. MS: 202,0, 172,0 và hợp chất này không cần tinh chế thêm mà được sử dụng ở bước tiếp theo.

Bước 3: 2-clo-4-(1H-imidazol-2-yl)-5-(metoxymetoxy)pyridin

2-clo-5-(metoxymetoxy)isonicotinaldehyt thô (5,20 g, 25,87 mmol) được hòa tan trong 60 ml metanol và được trộn với dung dịch nước etandial 4% (16,31 g, 112,4 mmol) và dung dịch nước amoniac (19,15 g, 337,3 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 3 h, được cô trong chân không và axit hóa đến độ pH <1 bằng 60 ml dung dịch nước HCl 1 N. Dung dịch nước được chiết bằng EtOAc (3x30 ml). Các dịch chiết hữu cơ được loại bỏ trong khi pha nước

được bazơ hóa bằng cách bổ sung đung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3x30 ml), các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô và cô trong chân không. Phần cặn (thô 4,185 g) được tinh chế trên cột silic oxit 40 g rửa giải bằng 60-70% EtOAc trong heptan. Hiệu suất 2,06 g (33%). MS(ESI+): 208 (hao hụt HOMe). 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 10,56 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,54 (d, J = 14,0, 3H).

Bước 4: 6-Clo-4-(1H-imidazol-2-yl)pyridin-3-ol

Hydro clorua trong dioxan (4 M, 40 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 2,06g (8,60 mmol) 2-clo-4-(1H-imidazol-2-yl)-5-(metoxymetoxy) pyridin trong DCM (40 mL, 600 mmol). Huyền phù được khuấy trong 2 h và lọc. Chất rắn được rửa bằng DCM, ete và làm khô trong chân không. Thu được 6-clo-4-(1H-imidazol-2-yl)pyridin-3-ol dihydroclorua là 2,31 g (100%). MS(ESI+): 196,2, 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,42 (s, 2H).

Bước 5:

Hỗn hợp gồm 2,30 g (8,55 mmol) 6-clo-4-(1H-imidazol-2-yl) pyridin-3-ol dihydroclorua, 1,2-dibrometan (1,842 mL, 21,37 mmol) và xesi cacbonat (19,46 g, 59,74 mmol) trong 120 ml DMF được gia nhiệt trong 3 h ở 90°C. Hỗn hợp được lọc và cô trong chân không cao để thu được hợp chất **17,** Khối lượng 1,88 g (99%) MS(ESI+): 222,2, 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,0, 1H), 7,10 (d, J = 0,9, 1H), 4,51– 4,45 (m, 4H).

Ví dụ 18: 10-clo-2,3-diiodo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4] oxazepin, hợp chất 18

NIS (5,771 g, 25,65 mmol) được cho vào 1,89 g (8,55 mmol) hợp chất **17** trong DMF (28 mL, 360 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong

48 h. Chất kết tủa được thu gom, được rửa bằng DMF và etyl ete và làm khô bằng không khí và sau đó trong chân không cao. Thu được 2,85 g (70%). MS:473,9, 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 4,53 – 4,46 (m, 2H), 4,45 – 4,38 (m, 2H).

Ví dụ 19: 10-clo-2-iodo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4] oxazepin, hợp chất 19

Isopropylmagie clorua trong THF (2,0 M, 3,311 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất **18** (2,850 g, 6,020 mmol) trong 110 ml THF ở -10°C. Hỗn hợp được tăng nhiệt độ đến 10°C trong 45 phút và sau đó được trộn với 250 ml dung dịch NH_4Cl 10% lạnh. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Cô trong chân không tạo ra 2,06 g (98,5%). MS: 348,0, 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8,33 (d, J = 10,1, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,46 (q, J = 5,8, 4H).

Ví dụ 20: 10-Clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-2-carboxamit, hợp chất 20

Hỗn hợp gồm hợp chất **19** (2056 mg, 5,916 mmol), bis(triphenylphosphin) paladi(II) clorua (0,00210 mg, 0,300 mmol) và hexametyldisilazan (7,488 mL, 35,50 mmol) trong 60 ml DMF được xử lý bằng quá trình cacbonyl hóa ở 1 atm bằng CO từ quả bóng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 1 h. Hỗn hợp được cô trong chân không, phần cặn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước natri cacbonat 1 M. Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng magie sulfat, được cô trong chân không và tinh chế trên cột silic oxit 12 g rửa giải bằng 0-5% MeOH trong DCM để thu được 1300 mg (83%). MS(ESI+): 265,0, 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,56 (s,4H).

Ví dụ 21: 10-Clo-N-((dimetylamino)metylen)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-2-carboxamit, hợp chất 21

Hỗn hợp gồm hợp chất **20** (1,290 g, 4,875 mmol) và 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (3,238 mL, 24,37 mmol) trong 70 ml toluen được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 h. Sau khi để nguội, sản phẩm được kết tủa từ hỗn hợp phản ứng, được thu gom, được rửa bằng etyl ete và làm khô bằng không khí. Thu được 0,705 g (85%). MS(ESI+): 320,1.

Ví dụ 22: 10-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin, hợp chất 22

Hỗn hợp gồm 660 mg (2,06 mmol) hợp chất **21** và isopropylhydrazin hydroclorua (0,332 g, 3,00 mmol) trong 44 ml axit axetic được gia nhiệt ở 85°C trong 3 h. Hỗn hợp được làm nguội, lọc và được trộn với 15 ml nước. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và làm khô trong chân không cao. Chất rắn nêu trên được nghiền thành bột với 10 ml EtOAc, được lọc, được rửa bằng EtOAc, etyl ete và làm khô bằng không khí. Thu được 0,710 g. MS: 331,2, 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,76 (dt, J = 13,1, 6,6, 1H), 4,62 (q, J = 5,6, 4H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

Ví dụ 23: Metyl 4-hydroxy-3-(1H-imidazol-2-yl)benzoat, hợp chất 23

Theo quy trình được nêu trong ví dụ 22, metyl 3-formyl-4-hydroxybenzoat được phản ứng kết hợp với etanal và amoniac để tạo ra hợp chất **23,** Hiệu suất 78%. MS(ESI+): 219,1.

Ví dụ 24: Metyl 5,6-dihydrobenz[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylat, hợp chất 24

Theo quy trình được nêu trong ví dụ 17, hợp chất **23** được cho phản ứng với 1,2-dibrometan để tạo ra hợp chất **24.** Hiệu suất 76%. MS(ESI+):

245,0, 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9,21 (d, *J* = 2,2, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,6, 2,2, 1H), 7,20 (t, *J* = 4,8, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,00 (d, *J* = 0,8, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 2H), 4,43 – 4,39 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 5,9, 3H).

Ví dụ 25: Metyl 2,3-diiodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-10-carboxylat, hợp chất 25

Hỗn hợp gồm hợp chất **24** (2670 mg, 9,29 mmol) và NIS (5230 mg, 23,2 mmol) trong 100 ml DMF được gia nhiệt ở 80°C trong 3 h. Hỗn hợp được trộn 300 ml nước và được chiết 3x120 ml DCM. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonin 5%, 2x50 ml dung dịch nước natri thiosulfat 10%, nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không tới một thể tích nhỏ. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng DCM và làm khô trong chân không. Thu được 3,86 g (84%). MS 497,0, 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 9,12 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,6, 2,1, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,6, 1H), 4,55– 4,46 (m, 2H), 4,38 (dd, *J* = 5,0, 2,9, 2H), 3,92 (s, 3H).

Ví dụ 26: Metyl 2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylat, hợp chất 26

Theo quy trình được nêu trong ví dụ 19, hợp chất **25** được chuyển hóa thành hợp chất **26,** Hiệu suất 95%. MS(ESI+): 370,9, 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9,15 (d, *J* = 2,1, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,6, 2,2, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (t, *J* =7,9, 1H), 4,48 (dd, *J* = 9,5, 5,5, 2H), 4,40 (dd, *J* = 9,4, 5,5, 2H), 3,92 (s, 3H).

Ví dụ 27: Metyl 2-xyano-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-10-carboxylat, hợp chất 27

2-Iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylat (370,1 mg, 1,0 mmol) và đồng xyanua (268,6 mg, 3,000 mmol) được trộn trong 8 ml DMF. Phản ứng được chạy vi sóng bằng 200 watt, 150°C, trong

40 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa 25 ml dung dịch amoniac 5% trong nước và 25 ml EtOAc. Lớp nước được chiết thêm bằng 3x20 ml EtOAc, các dịch chiết gom lại được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$ để thu được 225 mg hợp chất **27,** Hiệu suất 81%. (MS: 270,0).

Ví dụ 28: Metyl 2-carbamoyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-10-carboxylat, hợp chất 28

Hợp chất 27 (220 mg, 0,82 mmol) được hòa tan trong 4,0 ml DMSO và được xử lý bằng dung dịch chứa kali cacbonat (136 mg, 0,980 mmol) trong nước (1,60 mL, 88,8 mmol). Sau khi làm lạnh ở 0°C, hydro peroxit (0,751 mL, 9,80 mmol) được thêm vào từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng 20 ml nước và được chiết bằng EtOAc (3x20 ml). Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng dung dịch 5% natri thiosulfat, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc để thu được 180 mg (77%) hợp chất **28** thô. MS(ESI+): 288,0.

Ví dụ 29: Metyl 2-((dimetylamino)metylencarbamoyl)-5,6-dihydrobenzo [f]-imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylat, hợp chất 29

Theo quy trình được nêu trong ví dụ 21, hợp chất **28** được chuyển hóa thành hợp chất **29,** Hiệu suất 82%. MS(ESI+): 343,1

Ví dụ 30: Metyl 2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylat, hợp chất 30

Theo quy trình được nêu trong ví dụ 22, hợp chất **29** được phản ứng kết hợp với 2-clophenylhydrazin hydroclorua để tạo ra hợp chất **30,** Hiệu suất 59%. MS(ESI+): 422,1.

Ví dụ 31: axit 2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic , hợp chất 31

Theo quy trình được nêu trong ví dụ 12, hợp chất **30** được thủy phân để tạo ra hợp chất **31,** Hiệu suất 75%. MS(ESI+): 408,1.

Ví dụ 33: 9-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carbaldehyt, hợp chất 33

Etylmagie bromua trong etyl ete (3,0 M, 3,472 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 9-bromo-2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (1173 mg, 3,000 mmol) trong 20 ml THF ở -30°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 20 phút và được để ấm dần đến 15°C. Hỗn hợp lại được làm lạnh đến -25°C và DMF (929,2 µL, 12,00 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được để trong 18 h. Hỗn hợp được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Thu được 0,92 g. MS: 293,1.

Ví dụ 34: 9-bromo-2-(4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất 34

Amoniac trong nước (16,0 M, 0,819 mL) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất **33** (640 mg, 2,2 mmol) và Pyruvaldehyt (0,787 g, 4,37 mmol) trong metanol (17 mL, 420 mmol) và THF (6 mL, 70 mmol). Sau 1 h, một lượng tương tự pyruvaldehyt và dung dịch amoniac 16,0 M trong nước được thêm vào lần nữa. Hỗn hợp được khuấy trong 2 h, được cô trong chân không và phần cặn được phân bố giữa EtOAc và nước. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Phần cặn được tinh chế trên cột silic oxit 4 g nhờ sử dụng gradien EtOAc trong DCM. Thu được 0,417 g. MS: 344,9.

Ví dụ 35: 9-bromo-2-(1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất 35

Etandial (0,689 mL, 6,01 mmol) và dung dịch amoniac 16,0 M trong nước (1,50 mL) được thêm vào hợp chất **33** (550 mg, 1,5 mmol) trong metanol (30,0 mL, 742 mmol). Sau 1 h, một lượng bổ sung gồm etandial và amoniac được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 4 h. Sau đó hỗn hợp được cô trong chân không và phân bố giữa dung dịch HCl 0,5 N và EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được gạn ra, nước axit được bazơ hóa bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc, các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô và cô đặc. Phần cặn được nghiền thành bột với DCM để tạo ra chất kết tủa, chất này được thu gom, được rửa bằng DCM lạnh và làm khô để tạo ra hợp chất **35,** MS: (ESI+) = 331,2.

Ví dụ 36: 9-bromo-2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất 36

Thêm isopropyl iođua (0,0859 mL, 0,859 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **35** (0,237 g, 0,716 mmol) và xesi cacbonat (0,280 g, 0,859 mmol) trong DMF (4,74 mL, 61,2 mmol). Phản ứng được khuấy 18h ở 50°C. Phản ứng được dập tắt bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc 2x. Sản phẩm thô được tinh chế để tạo ra hợp chất **36,** MS: (ESI+) = 373,1.

Ví dụ 37: Metyl 3-hydroxy-4-(1H-imidazol-2-yl)benzoat, hợp chất 37

Axit 4-Formyl-3-hydroxybenzoic (5 g, 30 mmol) được tạo huyền phù trong metanol (70 mL) và được xử lý bằng từng giọt thionyl clorua (3,29 mL 45 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt để hồi lưu qua đêm. Được cô tới khô, và 50 ml toluen được thêm vào, và cô đặc lần nữa. Phần cặn được tái kết tinh từ EtOAc-hexan. Thu được tổng thể 4,8 g (85%) metyl 4-formyl-3-hydroxybenzoat.

Hỗn hợp gồm metyl 4-formyl-3-hydroxybenzoat (4,8 g, 27 mmol), dung dịch nước etandial 40% (11,6 g, 79,93 mmol) và dung dịch nước

amoniac 50% (6,8 g, 399 mmol) trong metanol (50 mL) được khuấy trong 2 h hoặc kéo dài hơn cho tới khi phản ứng được hoàn thành. Dung môi được loại bỏ bằng cách cất quay, và phần cặn được phân bố giữa EtOAc và nước. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ các chất kết tủa. Độ pH được điều chỉnh tới 5-6 bằng cách thêm cẩn thận dung dịch HCl 1 N. Lớp nước được chiết bằng EtOAc ba lần. Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh để thu được hợp chất **37** dưới dạng chất rắn màu vàng (4 g, 71%).

Ví dụ 38: Metyl 5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat, hợp chất 38

Hỗn hợp gồm hợp chất **37** (2,2g, 10 mmol), 1,2-dibrometan (3,12 mL, 36 mmol) và xesi cacbonat (13,14 g, 40 mmol) trong DMF (100 mL) được gia nhiệt ở 90°C trong 12 h. Hỗn hợp được lọc, nước cái được cô trong chân không, và phần cặn được phân bố giữa nước và EtOAc. Huyền phù được lọc và chất rắn là sản phẩm phụ tinh khiết. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc để thu được hợp chất **38** thô (2 g, 80%).

Ví dụ 38a: 10-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất 38a

Thêm etylmagie bromua trong etyl ete (22 mL) vào dung dịch chứa 10-bromo-2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (9 g, 20 mmol) trong THF (40 mL) ở -20°C. Hỗn hợp được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và trong 1,5 h quá trình phản ứng kết thúc hoàn toàn được thể hiện bằng LCMS. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch NH_4Cl 10% và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Phần thô được tinh chế bằng phép sắc ký ISCO để tạo ra hợp chất **38a**. LC/MS (ESI+): m/z 265 (M+H).

Ví dụ 38b: 10-(2-fluoropyridin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất 38b

Thêm axit 2-flopyridin-3-boronic (89 mg, 0,632 mml), kali axetat (207 mg, 2,11 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (30 mg, 0,0264 mmol) vào hợp chất 38a (140 mg, 0,53 mmol) trong DMF (20 mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được loại khí trong 5 phút, và được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. LCMS thể hiện đỉnh sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua đệm mỏng Celite®. Phần dịch lọc được rửa bằng nước, tiếp theo là bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất **38b**. LC/MS (ESI+): m/z 282 (M+H).

Ví dụ 38c: 3-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl) pyridin-2(1H)-on, hợp chất 38c

Thêm dung dịch nước HCl 10% (4 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **38b** (100 mg, 0,4 mmol) trong DME (4 mL). Phản ứng được khuấy và được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Phần thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất **38c**. LC/MS (ESI+): m/z 280 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,3, 1H), 7,72 – 7,50 (m, 1H), 7,47 – 7,21 (m, 1H), 7,15 – 6,86 (m, 2H), 6,29 (t, J = 6,6, 1H), 4,44 (d, J = 6,1, 4H).

Ví dụ 38d: 4-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl) pyridin-2(1H)-on, hợp chất 38d

Theo các quy trình của các ví dụ 38a-c, hợp chất **38d** được điều chế. LC/MS (ESI+): m/z 280 (M+H). H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,70 (d, J = 2,5, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 7,45 (d, J = 6,8, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 16,9, 4,7, 2H), 6,57 – 6,36 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 11,6, 5,6, 4H).

Ví dụ 38e: 5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl) pyridin-2(1H)-on, hợp chất 38e

Theo quy trình được nêu trong các ví dụ 38a-c, hợp chất **38e** được điều chế. LC/MS (ESI+): m/z 280 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,48 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, J = 10,8, 1H), 7,77 (d, J = 8,7, 1H), 7,21 (d, J = 8,7, 2H), 6,46 (d, J = 9,8, 1H), 4,65 (dd, J = 24,3, 4,8, 4H).

Ví dụ 39: Metyl 2,3-diiodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxylat, hợp chất 39

Hỗn hợp gồm hợp chất **38** (2 g, 8 mmol) và NIS (9,2 g, 41 mmol) trong DMF được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và nước. Huyền phù đặc được lọc qua bộ lọc thủy tinh. Chất rắn được rửa bằng EtOAc, sau đó, được pha loãng bằng THF, và làm khô bằng $MgSO_4$, LCMS biểu thị rằng dung dịch này chứa sản phẩm tinh khiết. Dung dịch màu nâu được rửa bằng natri thiosulfat 10%, nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô tới thể tích nhỏ. Chất kết tủa được lọc và làm khô để tạo ra hợp chất **39** (3,4 g, 81% hiệu suất).

Ví dụ 40: Metyl 2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat, hợp chất 40

Etyl magie bromua mới trong etyl ete (3,0 M 1,1 mL) được thêm nhỏ giọt vào huyền phù của hợp chất **39** (1,1 g, 2,2 mmol) trong THF ở -15°C. Hỗn hợp được khuấy và theo dõi nhờ sử dụng LC/MS. Sau 1 h, không còn chất ban đầu còn lại và hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Cuối quy trình này, thu được 0,7 g (80%) hợp chất **40.**

Ví dụ 41: Metyl 2-xyano-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin -9-carboxylat, hợp chất 41

Hợp chất **40** (740, 2,3 mmol) và đồng xyanua (537 mg, 6,9 mmol) được trộn trong DMF (8 mL). Hỗn hợp phản ứng được chạy vi sóng bằng 200 watt, 150°C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch amoniac 15% trong nước và EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc ba lần, các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$ để tạo ra 0,46 g (74% hiệu suất) hợp chất **41.**

Ví dụ 42: Metyl 2-carbamoyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxylat, hợp chất 42

Hợp chất **41** (0,46g, 1,7mmol) được khuấy với kali cacbonat (469 mg, 3,4mmmol), nước (1,2 mL) và hydro peroxit (408 mg, 6 mmol) trong DMSO (7 mL) trong 4 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng 70 mL nước và được chiết bằng EtOAc. Dung dịch EtOAc được rửa bằng nước, dung dịch $Na_2S_2O_3$ 5%, nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô dưới chân không để tạo ra hợp chất **42** (0,37 g).

Ví dụ 43: 9-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carboxamit, hợp chất 43

Bước 1: 5-bromo-2-(1H-imidazol-2-yl)phenol

4-bromo-2-hydroxybenzaldehyt (1,0 g, 5 mmol), dung dịch nước chứa etandial 40% (3,6 g, 24,87 mmol) và dung dịch nước amoniac 50% (2,5 g) trong metanol (20 mL) được khuấy trong 2 h hoặc lâu hơn cho tới khi phản ứng được kết thúc. Dung môi được cô bằng cách cất quay và phần cặn được phân bố giữa EtOAc và nước. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ chất kết tủa. Độ pH được điều chỉnh tới 5-6 bằng cách thêm cẩn thận dung dịch HCl 1 N. Lớp nước được chiết bằng EtOAc ba lần. Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$, Tinh chế bằng phép sắc ký ISCO (30% EtOAc/DCM) thu được 5-bromo-2-(1H-imidazol-2-yl)phenol dưới dạng chất rắn màu vàng 0,9 g.

Bước 2: 9-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

Hỗn hợp gồm 5-bromo-2-(1H-imidazol-2-yl)phenol (0,9 g, 4 mmol), 1,2-dibrometan (1,3 mL, 15 mmol) và xesi cacbonat (4,9 g, 15 mmol) trong DMF (20 mL) được gia nhiệt tới 90°C trong 12 h. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc để thu được 9-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]-imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin (0,8 g).

Bước 3: 9-bromo-2,3-diiodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

Hỗn hợp gồm 9-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (0,8 g, 3 mmol) và NIS (1,87 g, 8,3 mmol) trong DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng natri bicacbonat 5%, natri thiosulfat 10%, nước và nước muối và lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc để thu được chất rắn. Tinh chế chất rắn này bằng phép sắc ký ISCO (30% EtOAc/Heptan) thu được 9-bromo-2,3-diiodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin 1,2 g.

Bước 4: 9-bromo-2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

Dung dịch 3,0 M chứa etylmagie bromua trong etyl ete (1,1 mL) được thêm nhỏ giọt vào huyền phù của 9-bromo-2,3-diiodo-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (1,1 g, 2,2 mmol) trong THF ở -15°C. Hỗn hợp được khuấy và tiếp theo thực hiện LC/MS. Sau 1 h, không có chất ban đầu còn lại và hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Phần cặn thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh để thu được 9-bromo-2-iodo-5,6-

dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

Bước 5:

9-bromo-2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (1,5 g, 3,8 mmol) và bis(triphenylphosphin) paladi(II) clorua (142 mg, 0,202 mmol), DMF (45 mL) và hexametyldisilazan (4,34 mL, 20,6 mmol) được trộn đều. Toàn bộ dung dịch được sục khí CO từ quả bóng và gắn kín với quả bóng chứa CO được cắm vào. Bình phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 2 h. LC/MS biểu thị quá trình chuyển hóa hoàn toàn. Để nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào dung dịch HCl 1 N (30 mL). Khuấy trong 5 phút và trung hòa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết ba lần bằng EtOAc, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Nghiền thành bột với IPA và các chất rắn được thu gom sau khi lọc và rửa bằng EtOAc. Quá trình này tạo ra 734 mg (62% hiệu suất) hợp chất **43** dưới dạng chất rắn màu nâu. LC/MS (ESI+): m/z 310 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, J = 8,5, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 7,2, 4,2, 1H), 7,09 – 6,99 (m, 1H), 4,51 – 4,36 (m, 4H).

Ví dụ 44: 9-bromo-N-formyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-carboxamit, hợp chất 44

9-bromo-2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin (10 g, 25,6 mmol) được gia nhiệt trong formamit (200 mL) với $Pd(dppf)Cl_2$ (0,94 g, 1,28 mmol) và DMAP (3,13 g, 25,6 mmol) có lắp bóng chứa CO ở 70°C trong 2,5 h. Hỗn hợp được để nguội tới nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và lọc. Chất kết tủa thu được được làm khô để thu được hợp chất 44 (6,7 g, 78%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11,10 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 9,21 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 4,53-4,50 (m, 4H). LC-MS: (ESI, m/z) = 336 $[M+H]^+$

Ví dụ 46: [1-dimetylamino-eth-(E)-ylidene]-amit axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic, hợp chất 46

Thêm dimetylaxetamit-dimetylaxetal vào dung dịch chứa hợp chất **51** (0,280 g, 0,000909 mol) trong toluen (5 mL) (0,405 mL, 0,00273 mol). Dung dịch được khuấy ở 95°C trong 4h. Toluen được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất **46,** MS(ESI+) 377,1/379,1.

Ví dụ 47: tert-butyl este của axit [5-(8-brom-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-carbamic, hợp chất 47

Bước 1: metyl este của axit 8-brom-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen-2-carboxylic

8-bromo-2-iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (6,000 g, 0,01534 mol) tiếp theo là paladi axetat (0,1722 g, 0,0007672 mol) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (0,8879 g, 0,001534 mol) được lần lượt thêm vào bình phản ứng đã nạp đầy nitơ khô. TEA đã loại khí (180 mL, 1,3 mol) và metanol (60 mL) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được sục khí hoàn toàn bằng quả bóng chứa cacbon monoxit trong khoảng 3 phút. Hai quả bóng chứa cacbon monoxit được cố định vào bình phản ứng và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 50°C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng được sục khí bằng nitơ, được cô trong chân không, và phần cặn khô được nạp vào silicagel. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (40-100% EtOAc trong các hexan, tiếp theo là MeOH 5-15% trong DCM) để tạo ra metyl este của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (4,242 g) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS(ESI+) 323,0/325,0.

Bước 2: axit 8-brom-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic

Thêm lithi hydroxit (0,2964 g, 0,01238 mol) vào dung dịch chứa metyl este của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (1,000 g, 0,003095 mol) trong THF (7,50 mL) và nước (4,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C trong 2h. Hỗn hợp được axit hóa tới pH=1 bằng dung dịch HCl 2N. Chất kết tủa thu được được lọc và rửa bằng nước lạnh để thu được axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (860 mg) dưới dạng chất rắn không màu. MS(ESI+) 309,0/311,0.

Theo cách khác, thêm nBuLi (19,2 mL, 1,6 M trong các hexan, 30,7 mmol) vào dung dịch chứa 8-bromo-2-iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-enzo[e]azulen (10 g, 25,6 mmol) trong THF (120 mL) ở -78°C ở tốc độ mà T_{max} < -73°C. Trong quá trình bổ sung, màu tía mờ dần và chất kết tủa màu nâu được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 20 phút. CO_2 phát sinh từ đá khô và cho đi qua silic oxit khô được sục qua hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Nhiệt độ tăng tới -55°C trước khi giảm lại xuống -78°C. Chất kết tủa to được tạo ra nhanh chóng trong quá trình bổ sung CO_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1h. Phản ứng được dập tắt bằng cách rót vào 20 mL nước (cẩn thận: sủi bọt). Hỗn hợp được để ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh tới ~pH 8 bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và lớp nước được rửa bằng EtOAc. Phân đoạn nước được thu gom và độ pH được điều chỉnh tới ~pH 4 bằng cách bổ sung AcOH. Chất kết tủa hình thành được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và làm khô *trong chân không* để tạo ra axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu be (4,38 g, 55%). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) 8,31 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,98 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,51-4,47 (4H, m). LCMS: R_T = 3,67 phút, $M+H^+$ = 309/311 (40%), $M+Na^+$ = 323/325 (100%). ^{1}H NMR thể hiện sản phẩm chứa ~5% axit 8-iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic.

Bước 3: tert-butyl este của axit {[(E)-8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-cacbonylimino]-metylthiometyl}-carbamic

Thêm 1 giọt DMF vào dung dịch chứa axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (0,839 g, 0,00271 mol) và oxalyl clorua (2M trong DCM, 1,36 mL, 0,002714 mol), trong DCM (16,70 mL) dưới môi trường khí nitơ. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và clorua axit được hòa tan lại trong DCM (9,0 mL). Dung dịch được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa N-tertbutoxycarbonyl-S-metylpseudothioure (0,5164 g, 0,002714 mol) và TEA (1,173 mL, 0,008414 mol) trong DCM (9,0 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5h. DCM và nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết 3x bằng DCM. Sau đó, dung dịch natri cacbonat bão hào được thêm vào và hỗn hợp được chiết bằng cloroform. Các lớp hữu cơ được gom lại và cô đặc. Sản phẩm được hòa tan lại trong DCM và metanol và lọc. Phần dịch lọc được thu gom, được cô đặc và phần khô được nạp vào silicagel và tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (0-15% MeOH trong DCM) để thu được tert-butyl este của axit {[(E)-8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-cacbonylimino]-metylthiometyl}-carbamic (658 mg) dưới dạng chất rắn không màu. MS(ESI+) 481,0/483,0.

Bước 4:

Thêm *N,N*-diisopropyletylamin (0,9524 mL, 0,005468 mol), sau đó là isopropylhydrazin hydroclorua (0,2267 g, 0,002050 mol) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit {[(E)-8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen-2-cacbonylimino]-metylthiometyl}-carbamic (0,658 g, 0,00137 mol) trong DMF (7,50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4h. Nước và DCM được thêm vào và hỗn hợp được chiết 3x bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Phần thô được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp

chất **47** (642 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt dính. Chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS(ESI+) 489,1/491,1.

Ví dụ 48: 8-bromo-2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen, hợp chất **48**

Thêm isopropylhydrazin hydroclorua (0,1196 g, 0,001082 mol) vào dung dịch chứa hợp chất **46** (0,340 g, 0,000901 mol) trong axit axetic (3,0 mL, 0,053 mol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 95°C trong 3h. Axit axetic được loại bỏ trong chân không và sản phẩm được nạp dưới dạng chất rắn vào silic oxit và tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất **48** (293 mg) dưới dạng chất rắn màu cam. MS(ESI+) 388,1/390,1

Theo cách khác, hợp chất **48** được điều chế trong đó hỗn hợp gồm 4-bromo-2-flo-benzamidin hydroclorua (5,67 g, 22,3 mmol), kali hydro cacbonat (8,95 g, 89,4 mmol), THF (45 mL) và nước (10 mL) được gia nhiệt để hồi lưu và dung dịch chứa hợp chất **91** (5,5 g, 22,3 mmol) trong THF (15 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 18h trước khi loại bỏ dung môi dễ bay hơi *trong chân không*. Huyền phù thu được được lọc và phần cặn được nghiền thành bột trong dietyl ete nóng để tạo ra 5-[2-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-isopropyl-3-metyl-1H-[1,2,4] triazol dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (6,4 g, 79%). ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 7,97 (1 H, t, J = 8,30 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,76 (1 H, dd, J = 10,68, 1,92 Hz), 7,58 (1 H, dd, J = 8,42, 1,93 Hz), 5,79 (1 H, br, m), 2,26 (3 H, s), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Huyền phù của 5-[2-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-isopropyl-3-metyl-1H-[1,2,4]triazol (2,9 g, 7,96 mmol) trong toluen (50 mL) được xử lý bằng etylen cacbonat (25 mL) và được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 5h. Hỗn hợp phản ứng đã để nguội được pha loãng bằng DCM và cho chạy qua đệm silic oxit rửa giải bằng DCM, sau đó là metanol 20% trong

DCM. Các phần chiết metanol được kết hợp và cô *trong chân không* để tạo ra chất rắn màu nâu nhạt. Chất rắn được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra 2-[2-(4-bromo-2-flo-phenyl)-4-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-imidazol-1-yl]-etanol dưới dạng chất rắn màu trắng (2,3 g, 71%). LCMS: R_T = 2,85 phút, $[M+H]^+$ = 408/410, ^{1}H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ: 8,16 (1 H, s), 7,67-7,20 (3 H, m), 5,83 (1 H, m), 4,05 (2 H, t, J = 5,10 Hz), 3,92 (2 H, t, J = 5,10 Hz), 2,44 (3 H, s), 1,50 (6 H, d, J = 6,65 Hz).

Huyền phù của 2-[2-(4-bromo-2-flo-phenyl)-4-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-imidazol-1-yl]-etanol (2,3 g, 5,6 mmol) trong DMF (50 mL) được xử lý bằng từng phần natri hydrua (phân tán 60%, 247 mg, 6,2 mmol) trong 5 phút và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung từ từ nước (200 mL). Chất kết tủa thu được được lọc ra, rửa bằng nước để tạo ra hợp chất **48** dưới dạng chất rắn màu trắng (1,64 g, 53%). LCMS: R_T = 3,43 phút, $[M+H]^+$ = 388/390, ^{1}H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ: 8,37 (1 H, d, J = 8,61 Hz), 7,70 (1 H, s), 7,26-7,25 (2 H, m), 5,87-5,86 (1 H, m), 4,50-4,48 (2 H, m), 4,46-4,42 (2 H, m), 2,42 (3 H, s), 1,57 (6 H, d, J = 6,64 Hz).

Ví dụ 49: 9-bromo-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen, hợp chất 49

Bước 1: 7-bromo-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on

Thêm K_2CO_3 (13,5 g, 97,7 mmol) tiếp theo là 1,2-dibrometan (20 mL, 232,5 mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa 5'-bromo-2'-hydroxyaxetophenon (10 g, 46,5 mmol) trong metyl etyl keton (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trung bình trong 16h, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và sau đó được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được hòa tan trong dietyl ete/ EtOAc (4:1, 500 mL) và chất rắn kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được rửa bằng dung dịch NaOH 2 N (100 mL) và phần hữu cơ được

làm khô bằng Na_2SO_4 và cô *trong chân không* để tạo ra 1-[5-bromo-2-(2-bromo-etoxy)-phenyl]-etanon (8,07 g, 55%), hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm [5-bromo-2-(2-bromo-etoxy)-phenyl]-etanon (8,07 g, 25,1 mmol) vào huyền phù đặc của NáH (60% thể phân tán trong dầu khoáng) (1,48 g, 37,1 mmol) trong THF (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 20h. Dung môi được loại bỏ *trong chân không* và phần cặn được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, 4:1 EtOAc/ete dầu mỏ) để tạo ra 7-bromo-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on dưới dạng dầu màu vàng (4,22 g, 70%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2,15-2,29 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,24 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,6, 8,1 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Bước 2: 7-Bromo-4-[1-dimetylamino-meth-(E)-yliden]-3,4-dihydro-2H-benzo [b]-oxepin-5-on

7-Bromo-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on (10,0 g, 41,5 mmol) trong dimetylformamit dimetylaxetal (100 mL) được gia nhiệt ở 110°C trong 18h. Hôn hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và xyclohexan (100 mL) được thêm vào. Chất kết tủa rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng xyclohexan và sau đó làm khô trong chân không ở 40°C để thu được 7-bromo-4-[1-dimetylamino-meth-(E)-yliden]-3,4-dihydro-2H-benzo[b]-oxepin -5-on dưới dạng các tinh thể màu vàng (8,19 g, 67%). ^{1}H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 7,83 (1 H, d, J = 2,59 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,46 (1 H, dd, J = 8,51, 2,58 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 8,52 Hz), 4,27-4,19 (2 H, m), 3,14 (6 H, s), 2,76-2,69 (2 H, m).

Bước 3:

Thêm hydrazin dihydroclorua dạng bột (5,81 g, 55,3 mmol) vào huyền phù của 8-bromo-4-[1-dimetylamino-meth-(E)-yliden]-3,4-dihydro-2H-

benzo[b]oxepin-5-on (8,19 g, 27,7 mmol) trong etanol (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 3h. Hỗn hợp phản ứng được cô tới gần khô *trong chân không* và rượu isopropyl (200 mL) và nước (100 mL) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3h, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được cô *trong chân không* để loại bỏ dung môi dễ bay hơi, sau đó pha loãng thành 400 mL bằng nước. Chất kết tủa rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và làm khô trong chân không ở 40°C để thu được hợp chất **49** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (7,8 g, 106%). ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,27 (1 H, d, J = 2,45 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,32 (1 H, dd, J = 8,64, 2,41 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,64 Hz), 4,34-4,28 (2 H, m), 3,15-3,09 (2 H, m).

Ví dụ 50: 8-Bromo-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen, hợp chất 50

Bước 1: 8-Bromo-4-[1-dimetylamino-meth-(E)-yliden]-3,4-dihydro-2H-benzo [b]-oxepin-5-on

8-Bromo-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on (5,0 g, 20,7 mmol) trong dimetylformamit dimetylaxetal (15 mL) được gia nhiệt ở 110°C trong 18h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và xyclohexan (20 mL) được thêm vào. Chất kết tủa rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng xyclohexan và sau đó làm khô trong chân không ở 40°C để thu được 8-bromo-4-[1-dimetylamino-meth-(E)-yliden]-3,4-dihydro-2H-benzo[b]-oxepin-5-on dưới dạng các tinh thể màu vàng (5,32 g, 86%). ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 7,73 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,29 (1 H, dd, J = 8,29, 1,94 Hz), 7,18 (1 H, d, J = 1,91 Hz), 4,28-4,21 (2 H, m), 3,14 (6 H, s), 2,77-2,70 (2 H, m).

Bước 2:

Thêm hydrazin dihydroclorua dạng bột (3,77 g, 35,9 mmol) vào huyền phù của 8-bromo-4-[1-dimetylamino-meth-(E)-yliden]-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on (5,32 g, 17,9 mmol) trong rượu isopropyl (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó hỗn hợp được khuấy trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và sau đó được gia nhiệt ở 100°C trong 2h trước khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* để loại bỏ dung môi dễ bay hơi. Huyền phù thu được được lọc và phần dịch lọc được rửa bằng nước và làm khô trong chân không ở 40°C để thu được hợp chất **50** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (4,28 g, 90%). ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d□): 8,07 (1 H, d, J = 8,52 Hz), 7,64 (1 H, s), 7,30-7,24 (1 H, m), 7,21 (1 H, d, J = 2,07 Hz), 4,24 (2 H, dd, J = 5,63, 4,50 Hz), 3,00 (2 H, t, J = 5,09 Hz).

Ví dụ 51: amit của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen-2-carboxylic, hợp chất 51

Thêm TEA (7,49 mL, 53,5 mmol) vào dung dịch chứa axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (8,27 g, 26,7 mmol), EDCI (6,66 g, 34,8 mmol), HOBt (4,69 g, 34,8 mmol) và amoni clorua (4,29 g, 80,2 mmol) trong DMF (80 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C trong 1,5h. Hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* và phần cặn được nghiền thành bột bằng nước (250 mL). Sản phẩm kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô *trong chân không* ở 45°C trong 16 h để tạo ra hợp chất **51** dưới dạng chất rắn màu vàng sẫm (7,67 g, 93%). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) 8,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,80 (1H, s), 7,42 (1H, br s), 7,32 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,15 (1H, br s), 4,50-4,46 (4H, m). LCMS: R_T = 3,07 phút, $M+H^+$ = 308/310, ^{1}H NMR thể hiện sản phẩm chứa 5% amit cầu axit 8-iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic.

Theo cách khác, dung dịch chứa 8-bromo-2-iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (10,00 g, 0,02558 mol) trong DMF (250 mL) được loại khí hoàn toàn bằng N_2, Bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,807 g, 0,00115 mol) được thêm vào, tiếp theo bổ sung hexametyldisilazan (21,58 mL, 0,1023 mol) vào. Dung dịch được sục bằng CO trong 2 phút và sau đó gắn kín bằng quả bóng chứa CO. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 70°C trong 2,5 h. DCM và dung dịch NH_4Cl bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được chiết 4 lần bằng DCM. Các pha hữu cơ đượcgom lại, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Một lượng nhỏ isopropanol được thêm vào và hỗn hợp được nghiền thành bột qua đêm. Hỗn hợp được lọc để thu được 5,97 g (76 % hiệu suất) hợp chất **51** dưới dạng bột mịn màu nâu. MS(ESI+) 308,0/310,0.

Ví dụ 52: 8-bromo-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen, hợp chất 52

Bước 1: 1-dimetylamino-meth-(Z)-ylidenamit của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6- oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic

Thêm DMF-DMA (9,92 mL, 74,7 mmol) vào huyền phù của hợp chất **51** (7,67 g, 24,9 mmol) trong dioxan (150 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1h. Trong quá trình phản ứng, các chất rắn được hòa tan để tạo ra dung dịch màu nâu. Hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* và phần cặn rắn được nghiền thành bột bằng dietyl ete (~150 mL). Sản phẩm được thu gom bằng cách lọc và làm khô *trong chân không* ở 45°C trong 3h để thu được 1-dimetylamino-meth-(Z)-ylidenamit của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu vàng sẫm (8,52 g, 94%). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) 8,56 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,96 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,1 Hz), 4,51-4,46 (4H, m), 3,16 (3H, s), 3,08 (3H, s). ^{1}H NMR thể hiện sản phẩm chứa 1-dimetylamino-meth-(Z)-ylidenamit của axit 8-iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic 5%.

Bước 2:

Thêm isopropylhydrazin hydroclorua vào dung dịch chứa 1-dimetyl-amino-meth-(Z)-ylidenamit của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo [e]azulen-2-carboxylic trong axit axetic. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 95°C trong 3h. Axit axetic được loại bỏ trong chân không và sản phẩm được nạp dưới dạng chất rắn vào silic oxit và tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra 1-dimetylamino-meth-(Z)-ylidenamit của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic.

Ví dụ 53: 1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-4-(tributylstannyl)-1H-imidazol, hợp chất 53a và 1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-5-(tributylstannyl)-1H-imidazol, hợp chất 53b

Isopropylmagie clorua (iPrMgCl-LiCl, 4,3 ml 1,3 M) trong THF được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 4-iodo-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-imidazol (1,50g, 4,66 mmol, hỗn hợp gồm các chất đồng phân vùng) trong THF (20 mL, 0,3 mol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 h. Tributyl thiếc clorua (1,64mL, 6,05 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được tăng đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cất quay và được tôi bằng nước, pha loãng bằng DCM và lọc qua Celite®. Lớp nước được chiết và phần cặn hữu cơ thô đã cô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh 50-100% etylaxetat trong các hexan. NMR thể hiện tỷ lệ của hợp chất **53a** và hợp chất **53b** là 2:1 (áp dụng bằng các tài liệu chuyên ngành về các thay thế imidazol tương tự). Các chất đồng phân vùng không tách được tách riêng.

Ví dụ 54: 1-(4-bromo-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol và 1-(5-bromo-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol , hợp chất 54

Thêm xesi cacbonat (0,63 g, 1,9 mmol) vào huyền phù của 4-bromo-1H-imidazol (1,0 g, 6,8 mmol) và isobutylen oxit (0,665 mL, 7,48 mmol) trong metanol (0,331 mL, 8,16 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong bình gắn kín cẩn thận ở 110°C trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng dietylete và được rửa 2 lần bằng nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng, chất rắn này được tinh chế nhanh bằng 100% EtOAc để tạo ra hai chất trung gian riêng biệt. Chất đồng phân vùng chính là 1-(4-bromo-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (0,8 g, hiệu suất 54%, M+1 220) trong khi chất đồng phân vùng phụ là 1-(5-bromo-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (0,32g, hiệu suất 21% M+1 220) .

Ví dụ 55: N,N-dietyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin, hợp chất **55**

Thêm 2-bromo-N,N-dietyletanamin (558 mg, 2,58 mmol) vào dung dịch chứa 4,4,5,5-tetrametyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,2-dioxaborolan (250 mg, 1,29 mmol) và natri hydrua (61,8 mg, 2,58 mmol) trong THF ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được tăng đến nhiệt độ trong phòng và được theo dõi bằng LCMS. Sau 90 phút vẫn không có phản ứng và kali iodua (1,71 g, 10,3 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng một thể tích lớn EtOAc và nước và phân bố. Lớp hữu cơ chứa sản phẩm được rửa bằng nước muối và cô trong chân không để tạo ra dầu đặc trong được khẳng định bằng LCMS là hợp chất **55** tinh khiết 100% (340 mg, hiệu suất 90%, M+1 294,2).

Ví dụ 56: 1-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metylpropyl)-4-(trimetyl - stanyl)-1H-imidazol , hợp chất **56**

Bước 1: 2,4,5-triiodo-1H-imidazol

Thêm từng phần NIS (328 g, 1,46 mol) vào hỗn hợp gồm 1H-imidazol (50 g, 0,73 mol) trong DMF (200 mL), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, lọc, phần cặn được rửa bằng nước và làm khô để thu được 150 g 2,4,5-triiodo-1H-imidazol (Hiệu suất = 46%).

Bước 2: 4-iodo-1H-imidazol

2,4,5-triiodo-1H-imidazol được cho phản ứng với Na_2SO_3 trong DMF (250 mL) và khuấy ở 110°C qua đêm dưới môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được lọc, phần dịch lọc được cô và rót vào nước, sau đó được chiết bằng EtOAc, chất hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4, được cô và tinh chế bằng cột silicagel để tạo ra 4-iodo-1H-imidazol (Hiệu suất = 55%). LC-MS: m/z= 195 [$M+H^+$]

Bước 3: 1-(4-iodo-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

Hỗn hợp gồm 4-iodo-1H-imidazol, 0,5 đương lượng Cs_2CO_3 trong 2,2-dimetyl oxiran được khuấy ở 120°C trong 20 phút dưới bức xạ bằng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô, và tinh chế để tạo ra 1-(4-iodo-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (Hiệu suất = 71%). LC-MS: m/z= 266 [$M+H^+$] ^1H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ7,36 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 1,22 (s, 6 H).

Bước 4: 1-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metylpropyl)-4-iodo-1H-imidazol

1-(4-iodo-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol được hòa tan trong DCM và lutidin được thêm nhỏ giọt vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó tert-butyldimetylsilyl triflat (TBSOTf) được thêm nhỏ giọt. Hỗn hợp được tăng đến nhiệt độ trong phòng và để trong khoảng 1 h, sau đó tôi bằng axit axetic 30%, chiết bằng etylaxetat, làm khô, và cô đặc để thu được 1-(2-(tert-butyldimetyl-silyloxy)-2-metylpropyl)-4-iodo-1H-imidazol (Hiệu suất = 74%). LC-MS: m/z= 381[$M+H^+$]

Bước 5:

Thêm etylmagie bromua (1,5 đương lượng) ở -78°C vào hỗn hợp gồm 1-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metylpropyl)-4-iodo-1H-imidazol trong DCM. Nhiệt độ của hỗn hợp được tăng từ từ đến khoảng 10°C và làm lạnh lại. Trimetyl thiếc clorua (1,6 đương lượng) được thêm nhỏ giọt vào ở nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung, nhiệt độ được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch NH_4Cl bão hòa, sau đó được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước hai lần, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và cô đặc để thu được hợp chất **56** (Hiệu suất = 74%). LC-MS: m/z= 419[M+H$^+$] ^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 7,63 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 1,22 – 1,19 (s, 6 H), 0,86 (s, 9 H), 0,27 (s, 6 H), 0,02 (s, 6 H)

Ví dụ 57: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin, hợp chất 57

Bước 1: 9-bromo-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

Isopropyl iodua (165 µL, 1,65 mmol) được thêm vào hỗn hợp gồm 417 mg (1,21 mmol) hợp chất **34** và xesi cacbonat (538 mg, 1,65 mmol) trong 3 ml DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h, được trộn với nước và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, được cô, và tinh chế trên cột silic oxit 4 g rửa giải bằng 4-5% metanol trong DCM để tạo ra 210 mg 9-bromo-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin. MS: 387,1.

Bước 2:

Dung dịch chứa 9-bromo-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (1,00 g, 0,00258 mol) và

kali axetat (0,758 g, 0,00773 mol) trong DMSO (8,5 mL, 0,12 mol) trong bình phản ứng đáy tròn có thanh khuấy từ tính được sục hoàn toàn bằng khí nitơ. Bispinacol este boronat (0,719 g, 0,00283 mol) và [1,1'-bis (diphenylphosphino)feroxen]diclopalađi(II), phức chất với DCM (1:1) (0,210 g, 0,258 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 85°C trong môi trường khí trơ. Phản ứng được theo dõi bằng LC/MS và hoàn toàn kết thúc sau 6 h. Hỗn hợp được phân bố giữa nước và DCM và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng DCM. Các pha hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Toàn bộ hỗn hợp này được nạp vào silic oxit và tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (0-10% MeOH trong DCM tiếp theo là 100% EtOAC) để tạo ra hợp chất **57** (488 mg) dưới dạng chất rắn màu be. MS(ESI+) 436,2.

Ví dụ 58: 9-bromo-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen, hợp chất 58

Hợp chất **58** được điều chế tương tự như 8-bromo-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen từ hợp chất **49** (450 mg, 1,7 mmol) và 5-clo-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol (369 mg, 2,55 mmol) để tạo ra hợp chất **58** dưới dạng chất rắn màu trắng (375 mg, 59%). LCMS R_T = 5,05 phút, $M+H^+$= 374/376.

Ví dụ 59: 9-bromo-2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen, hợp chất 59

Hợp chất **59** được điều chế tương tự như 8-bromo-2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen từ 5-clo-1-(2,4-diflo-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol (1,33 g, 6,16 mmol) và hợp chất **49** (1,36 g, 5,13 mmol), sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 35% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất **59** (1,42 g, 62%). LCMS R_T = 4,80 $M+H^+$ = 444/446.

Ví dụ 60: 9-bromo-2-[2-(2-clo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro -2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen, hợp chất 60

Theo quy trình để sản xuất 1-(2,4-diflo-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol (Ví dụ 103), 2,4-diclophenyl hydrazin hydroclorua được cho phản ứng với formamit để tạo ra 1-(2-Clo-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,54 (1 H, s), 8,14 (1 H, s), 7,61-7,54 (2 H, m), 7,46-7,39 (2 H, m).

Theo quy trình để sản xuất 5-clo-1-(2,4-diflo-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol (Ví dụ 103), 1-(2-clo-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol được cho phản ứng với n-butyllithi và hexacloetan để tạo ra 5-clo-1-(2-clo-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,05 (1 H, s), 7,61-7,58 (1 H, m), 7,55-7,48 (1 H, m), 7,46-7,43 (2 H, m).

Hợp chất **60** được điều chế tương tự như 8-bromo-2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen từ 5-clo-1-(2-clo-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol (2,25 g, 10,5 mmol) và hợp chất **49** (1,9 g, 7 mmol), sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 60% DCM (+10% EtOAc) trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất **60** (1,3 g, 33%). LCMS R_T = 4,82 $M+H^+$ = 442/444.

Ví dụ 61: 9-bromo-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen, hợp chất 61

Bước 1: 4-bromo-1-but-3-ynyloxy-2-nitro-benzen, hợp chất **61_1**

Hỗn hợp gồm 4-bromo-1-flo-2-nitrobenzen (20,0 g, 90 mmol), 3-butyn-1-ol (7,0 g, 99,8 mmol) và kali cacbonat (13,8 g, 99,8 mmol) trong DMF khô (20 mL) được gia nhiệt với các rây phân tử 4Å trong 43h. Hỗn hợp được làm nguội, pha loãng bằng nước tới khoảng 500 mL và được chiết ba lần bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và sau đó là nước muối, làm khô và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được

xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 5 đến 10% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất **61_1** dưới dạng chất rắn màu vàng (17,35 g, 71%). NMR thể hiện sự nhiễm tạp chất (19%), chất này không được loại bỏ ở bước này. LCMS: R_T = 4,41 phút, $[M+Na]^+$ = 292/294.

Bước 2: 5-bromo-2-but-3-ynyloxy-phenylamin, hợp chất **61_2**

4-bromo-1-but-3-ynyloxy-2-nitro-benzen (tinh khiết 82%, 4,22g, 12,5 mmol) được gia nhiệt trong hỗn hợp gồm IMS (40 mL) và axit axetic băng (2 mL) ở nhiệt độ khoảng 50°C cho tới khi dung dịch được hình thành. Bột sắt (5,05 g, 89,8 mmol) và sắt (III) clorua hexahydrat (0,56 g, 1,56 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 18h. Hỗn hợp đã để nguội được lọc qua Celite®, và được rửa hoàn toàn bằng EtOAc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 10 đến 20% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất **61_2** dưới dạng dầu màu cam (2,68 g, 89%). LCMS: R_T = 4,10 phút, $M+H^+$ = 240/242.

Bước 3: etyl este của axit clo-(5-bromo-2-but-3-ynyloxyphenylhydrazono) axetic, hợp chất **61_3**

Etyl este của axit 2-clo-3-oxo-butyric (1,94 g, 11,2 mmol) và natri axetat (1,45 g, 17,8 mmol) được khuấy trong IMS (100 mL) để tạo ra dung dịch trong, sau đó làm lạnh tới 0°C. Một cách tách biệt, 5-bromo-2-but-3-ynyloxy-phenylamin (2,68 g, 11,2 mmol) trong dung dịch axit clohydric 6M (6,8 mL) được để nguội tới 0°C và dung dịch chứa natri nitrit (0,77 g, 11,2 mmol) trong nước (11,2 mL) được thêm nhỏ giọt vào có khuấy, giữ nhiệt độ dưới 5°C. Dung dịch nước axit được thêm vào dung dịch IMS, được rửa bằng một chút nước, giữ nhiệt độ dưới 5°C. Sau 1h ở 0-5°C, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết vài lần bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*

để tạo ra hợp chất **61_3** dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (3,96 g, 95%). LCMS: R_T = 4,97 phút, $[M+Na]^+$ = 395/397/399.

Bước 4: etyl este của axit 9-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e] azulen-2-carboxylic, hợp chất **61_4**

Hỗn hợp gồm etyl este của axit clo-(5-bromo-2-but-3-ynyloxyphenyl-hydrazono)axetic (3,28 g, 8,78 mmol) và TEA (12,2 mL, 88 mmol) trong toluen khô (900 mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu nhẹ (120°C) trong 54h. Hỗn hợp đã nguội được lọc, phần cặn được rửa bằng EtOAc và phần dịch lọc được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 10 đến15% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất **61_4** dưới dạng chất rắn màu vàng (2,52 g, 85%). LCMS: R_T = 4,52 phút, $M+H^+$ = 337/339, $[M+Na]^+$ = 359/361.

Bước 5: amit của axit 9-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic, hợp chất **61_5**

Etyl este của axit 9-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e] azulen-2-carboxylic (1,51 g, 4,48 mmol) trong dung dịch amoniac/metanol 2M (70 mL) được gia nhiệt trong bình cao áp ở nhiệt độ khoảng 120°C (nhiệt độ bên ngoài) trong 30h, sau đó được làm nguội. Hỗn hợp được lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 50 đến 100% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất **61_5** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,11 g, 80%). LCMS: R_T = 4,00 phút, $M+H^+$ = 308/310, $[M+Na]^+$ = 330/332.

Bước 6: 1-dimetylaminometylidenamit của axit 9-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b -diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic, hợp chất **61_6**

Hỗn hợp gồm amit của axit 9-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e] azulen-2-carboxylic (1,11 g, 3,60 mmol) và dimetylformamit dimetylaxetal (1,44 mL,10,8 mmol) trong 1,4-dioxan khô (25 mL) được gia

nhiệt ở 100°C trong 2h, sau đó được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra hợp chất **61_6** dưới dạng chất rắn màu vàng (1,27 g, 97%). LCMS: R_T = 3,27 phút, $M+H^+$ = 363/365.

Bước 7:

Hỗn hợp gồm 1-dimetylaminometylidenamit của axit 9-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (1,27 g, 3,5 mmol), isopropylhydrazin hydroclorua (0,48 g, 4,37 mmol) và axit axetic băng (6 mL) được gia nhiệt ở 110°C trong 6,5h, sau đó để nguội và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được hòa tan trong dung dịch natri bicacbonat và DCM và các pha được tách. Pha nước được chiết vài lần bằng DCM, các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 30 đến 70% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất **61** (0,99 g, 76%). LCMS: R_T = 5,07 phút, $M+H^+$ = 374/376, ^1H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,07 (1 H, d, J = 2,41 Hz), 7,96 (1 H, s), 7,39 (1 H, dd, J = 8,63, 2,43 Hz), 7,08 (1 H, d, J = 8,63 Hz), 6,91 (1 H, s), 5,73-5,65 (1 H, m), 4,53 (2 H, t, J = 5,91 Hz), 3,18 (2 H, t, J = 5,91 Hz), 1,60 (6 H, d, J = 6,62 Hz).

Ví dụ 62: 9-bromo-2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen, hợp chất 62

Theo quy trình để sản xuất hợp chất **61**, 1-dimetylaminometylidenamit của axit 9-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic được cho phản ứng với trifloetyl hydrazin (70% nước) để tạo ra hợp chất **62** dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS R_T = 4,49 phút, $M+H^+$ = 414/416.

Ví dụ 63: 8-azetidin-3-yl-2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl] -4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua , hợp chất 63

Bước 1: tert-butyl este của axit 3-azetidin-1-carboxylic kẽm iodua, hợp chất **63_1**

Bụi kẽm (276 mg, 4,22 mmol) và tác nhân lọc Celpure P65 (60 mg) được để trong bình gắn kín và hỗn hợp được gia nhiệt ở 300°C trong chân không trong 10 phút. Bình này được sục bằng khí argon và để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thêm DMA (2,4 mL), tiếp theo là bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm clotrimetylsilan (TMSCl) và 1,2-dibrometan (84 µL, 7:5 thể tích:thể tích) vào hỗn hợp, gây ra sự tỏa nhiệt nhẹ và một lượng nhỏ bọt khí. Hỗn hợp phản ứng được lưu hóa ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi bổ sung nhỏ giọt tert-butyl este của axit 3-iodo-azetidin-1-carboxylic (0,96 g, 3,38 mmol) dưới dạng dung dịch trong DMA (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h trước khi được lọc để tạo ra hợp chất **63_1** dưới dạng dung dịch không màu trong DMA.

Bước 2: tert-butyl este của axit 3-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4] triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-carboxylic, hợp chất **63_2**

Dung dịch chứa 8-bromo-2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen (1 g, 2,25 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopalađi(II), phức chất với DCM (183 mg, 0,22 mmol) và đồng (I) iodua (56 mg, 0,29 mmol) trong DMA (10 mL) được loại khí bằng cách xả chân không, sau đó sục khí argon qua hỗn hợp (x 3). Thêm kẽm iodua tert-butyl este của axit 3-azetidin-1-carboxylic (1,17 g, 3,38 mmol) dưới dạng dung dịch trong DMA (4,4 mL) vào hỗn hợp màu đỏ sẫm và hỗn hợp được gia nhiệt ở 85°C trong 2h. Trong quá trình phản ứng hỗn hợp trở thành màu xanh lục, sau đó là màu cam nhạt trước khi cuối cùng trở thành màu đen. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và EtOAc (20 mL) và hỗn hợp lọc qua Celite®. Phần hữu cơ của phần dịch lọc được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 × 20 mL). Các phần chiết

hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô ($MgSO_4$) và sau đó được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất **63_2** dưới dạng dầu màu vàng (1,1 g, 94%). LCMS: R_T = 4,81 phút, $M+H^+$ = 521 (100%), $M+H^+$-O^{t}Bu = 465 (60%), $M+H^+$-Boc = 421 (20%).

Bước 3:

Tert-butyl este của axit 3-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-carboxylic (1,1 g, 2,11 mmol) được hòa tan trong axit clohydric trong dioxan (10 mL, 4N) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Sau khoảng 5 phút chất kết tủa đặc màu trắng được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* để thu được hợp chất **63** dưới dạng chất rắn màu vàng (1,0 g, 100%). LCMS: R_T = 3,00 phút, $M+H^+$ = 421.

Ví dụ 64: 8-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua, hợp chất 64

Bước 1: tert-butyl este của axit 3-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-carboxylic

Tert-butyl este của axit 3-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-carboxylic được điều chế tương tự với tert-butyl este của axit 3-{2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-carboxylic từ 8-bromo-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen và kẽm iodua tert-butyl este của axit 3-azetidin-1-carboxylic. LCMS: R_T = 4,85 phút, $M+H^+$ = 451 (40%), $M+H^+$-O^{t}Bu = 395 (100%), $M+H^+$-Boc = 351 (10%).

Bước 2:

Hợp chất **64** được điều chế tương tự như hợp chất **63** từ tert-butyl este của axit 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e] azulen-8-yl]-azetidin-1-carboxylic. LCMS: R_T = 2,86 phút, $M+H^+$ = 351 (20%), $M+H^+-{}^iPr$ = 308 (100%).

Ví dụ 65: 8-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua, hợp chất **65**

Bước 1: tert-butyl este của axit 3-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-carboxylic

Tert-butyl este của axit 3-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-carboxylic được điều chế tương tự như tert-butyl este của axit 3-{2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-carboxylic từ hợp chất 5**2** và tert-butyl este của axit 3-azetidin-1-carboxylic kẽm iodua. LCMS: R_T = 4,61 phút, $M+H^+$ = 451.

Bước 2:

Hợp chất **65** được điều chế tương tự như hợp chất **63** từ tert-butyl este của axit 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen-8-yl]-azetidin-1-carboxylic. LCMS: R_T = 2,44 phút, $M+H^+$ = 351.

Ví dụ 66: muối của axit 2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trifloaxetic, hợp chất 66

Bước 1: tert-butyl este của axit 4-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic, hợp chất **66_1**

Tert-butyl este của axit 4-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic được

điều chế tương tự như tert-butyl este của axit 3-{2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-carboxylic từ hợp chất 5**2** (3,0 g, 8,0 mmol) và kẽm iodua tert-butyl este của axit 4-piperidin-1-carboxylic (12 mmol) (được điều chế tương tự như kẽm iodua tert-butyl este của axit 3-azetidin-1-carboxylic) để tạo ra hợp chất **66_1** (1,2 g, 31%). LCMS: R_T = 5,06 phút, $M+H^+$ = 479.

Bước 2:

Thêm TFA (8 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (1,2 g, 2,51 mmol) trong DCM (12 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1h. Hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không*, phần cặn được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra hợp chất **66** dưới dạng chất rắn màu xám (1,34 g, 100%). LCMS: R_T = 2,88 phút, $M+H^+$ = 379.

Theo cách khác, 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua được điều chế trong đó hợp chất **52** (2,1 g, 5,4 mmol), pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyridin-1-N-Boc-4-boronic (2,59 g, 8,3 mmol) và kali cacbonat (1,92 g, 13,9 mmol) được trộn với DMF (13 mL) và sục khí argon. $PdCl_2$dppf.DCM (310 mg, 0,42 mmol) được thêm vào, lặp lại việc sục khí và hỗn hợp được gia nhiệt tới 80°C trong 18h. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®, rửa bằng EtOAc, và phần dịch lọc được cô *trong chân không*. Phần cặn được phân bố giữa EtOAc và nước, lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 2% metanol trong EtOAc) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (2,56g, 96%). LCMS R_T= 4,79, $[M+H]^+$= 477, ^{1}H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ:

8,45 (1 H, d, J = 8,46 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,19 (1 H, dd, J = 8,37, 1,80 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 1,87 Hz), 6,15 (1 H, s), 6,04-5,96 (1 H, m), 4,51-4,43 (4 H, m), 4,09 (2 H, d, J = 3,68 Hz), 3,64 (2 H, t, J = 5,64 Hz), 2,52 (2 H, s), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz), 1,49 (9 H, s).

Tert-butyl este của axit 4-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic được xử lý bằng axit clohydric để tạo ra 2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen hydroclorua. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 9,08 (2 H, s), 8,37 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 8,18 (1 H, s), 8,07 (1 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 8,35, 1,80 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 1,80 Hz), 5,85 (1 H,m), 4,53 (4 H, m), 3,35 (2 H, d, J = 12,46 Hz), 2,98 (2 H, m), 2,87 (1 H, m), 1,93 (4 H, m), 1,50 (6 H, d, J = 6,57 Hz).

Ví dụ 67: 2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua, hợp chất **67**

Bước 1: tert-butyl este của axit 4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic, hợp chất **67_1**

Tert-butyl este của axit 4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic được điều chế tương tự như tert-butyl este của axit 4-{2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic từ hợp chất 5**9** (1,55 mg, 1,13 mmol) để tạo ra hợp chất **67_1** dưới dạng gôm không màu (1,47 g, 77%). LCMS R_T = 5,01 phút, $M+H^+$ = 547.

Bước 2:

2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua được điều chế tương tự như 9-piperidin-4-yl-2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen từ tert-butyl este của axit 4-{2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (2,06 g, 3,77 mmol) để tạo ra hợp chất **67** dưới dạng chất rắn màu trắng (1,15 g, 62%). LCMS R_T = 3,04 phút, $M+H^+$ = 449.

Ví dụ 68: (4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-4-yl)-metanol hydroclorua, hợp chất **68**

Bước 1: 1-tert-butyl este 4-etyl este của axit 4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1,4-dicarboxylic, hợp chất **68_1**

Thêm nhỏ giọt n-butyllithi 2,5M trong các hexan (563 µL, 1,575 mmol) vào dung dịch chứa dixyclohexylamin (291 µL, 1,463 mmol) trong toluen khan (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới môi trường khí nitơ. Sau khi quá trình bổ sung hoàn thành, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó etyl *N*-Boc-piperidin-4-carboxylat (305 µL, 1,24 mmol) được thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được bổ sung vào hợp chất **59** (500 mg, 1,13 mmol), di(dibenzylidenaxeton)-paladi (35 mg, 0,06 mmol), tri-tert-butylphosphoni tetrafloborat (17,4 mg, 0,06 mmol) ở nhiệt độ trong phòng dưới môi trường khí nitơ sau đó được gia nhiệt tới 100°C. Sau khi gia nhiệt trong 17 h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 50% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất **68_1** (200 mg, 29 %). LCMS R_T = 4,93 phút, $M+H^+$ = 621.

Bước 2:

Thêm nhỏ giọt 1M lithi nhôm hydrua trong THF (485 µL, 0,485 mmol) vào dung dịch chứa 1-tert-butyl este 4-etyl este của axit 4-{2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e] azulen-9-yl}-piperidin-1,4-dicarboxylic (200 mg, 0,323 mmol) trong THF khan (10 mL) ở 0°C dưới môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 15 phút sau đó được tăng đến nhiệt độ trong phòng. Sau 60 phút, bổ sung 1M lithi nhôm hydrua trong THF (485 µL, 0,485 mmol) vào và tiếp tục khuấy. Sau 2h, hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và được tôi cẩn thận bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng DCM và lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó là nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và các dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Phần cặn thu được được hòa tan trong DCM (10 mL) và được xử lý bằng dung dịch HCl 4N trong dioxan (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 5h, dung môi được loại bỏ *trong chân không*, chất rắn nghiền thành bột với dietyl ete và được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất **68** (97 mg, 58%). LCMS R_T = 2,84 phút, $M+H^+$ = 479.

Ví dụ 69: 2-[2-(2,2,2-Triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carbaldehyt, hợp chất **69**

Bước 1: metyl este của axit 2-[2-(2,2,2-Triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl] -4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic

Huyền phù của hợp chất **62** (2,18 g, 5,28 mmol), molybden hexacacbonyl (696 mg, 2,64 mmol), trans-di(mu-axetato)bis[o-(di-o-tolylphosphino)benzyl] dipalađi (II) (240 mg, 0,24 mmol), tri-tert-butylphosphoni tetrafloborat (156 mg, 0,52 mmol) và DBU (792 µL, 5,28 mmol) trong metanol (15 mL) và dioxan (15 mL) được loại hết không khí, sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 30 phút nhờ bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (20 mL), lọc và phần dịch lọc được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2,

gradien từ 30 đến 60% EtOAc trong xyclohexan) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục (1,02 g, 49%). ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,69 (1 H, d, J = 2,12 Hz), 8,03 (1 H, s), 7,96 (1 H, dd, J = 8,48, 2,12 Hz), 7,22 (1 H, d, J = 8,50 Hz), 6,94 (1 H, s), 5,57 (2 H, dd, J = 16,24, 8,12 Hz), 4,62-4,56 (2 H, m), 3,94 (3 H, s), 3,29-3,23 (2 H, m).

Bước 2: axit 2-[2-(2,2,2-Triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic

Thêm lithi hydroxit (67 mg, 2,8 mmol) vào dung dịch chứa metyl este của axit 2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic (553 mg, 1,4 mmol) trong dioxan (12,5 mL) và nước (12,5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* để loại bỏ dioxan và dung dịch thu được được axit hóa đến độ pH=1 bằng cách bổ sung dung dịch HCl (12 N). Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và làm khô *trong chân không* ở 40°C để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục (519 mg, 98%). LCMS: R_T = 4,04 phút, $M+H^+$ = 380.

Bước 3: {2-[2-(2,2,2-Triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-metanol

Thêm DIBAL (3 mL, dung dịch 1 M trong toluen, 3 mmol) vào dung dịch chứa metyl este của axit 2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic (393 mg, 1 mmol) trong THF (10 mL) ở -70°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metanol (5 mL), sau đó bằng dung dịch nước natri kali tartrat bão hòa. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (3 × 20 mL), sau đó các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục (370 mg, 100%).

Bước 4:

Thêm Dess-Martin periodinan (467 mg, 1,1 mmol) vào dung dịch chứa {2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-di-aza-benzo[e]azulen-9-yl}-metanol (370 mg, 1 mmol) trong DCM (20 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (20 mL) và dung dịch được rửa bằng dung dịch natri hydroxit(1 M, nước). Lớp hữu cơ được tách, làm khô ($MgSO_4$) và sau đó được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradient từ 0 đến 90% EtOAc trong xyclohexan) để thu được hợp chất **69** dưới dạng chất rắn màu trắng (253 mg, 70%). LCMS: R_T = 4,10, $M+H^+$ = 364.

Ví dụ 70: axit 2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic, hợp chất **70**

Bước 1: metyl este của axit 2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic

Metyl este của axit 2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic được điều chế tương tự như metyl este của axit 2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic từ hợp chất **61** (0,99 g, 2,65 mmol). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (20 mL), lọc và phần dịch lọc được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 50 đến 100% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục (0,32 g, 34%). LCMS: R_T = 4,73, $M+H^+$ = 354.

Bước 2: [2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl]-metanol

[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-enzo[e]azulen-9-yl]-metanol được điều chế tương tự như {2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-metanol từ metyl este của axit 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic (0,50 g, 1,42 mmol) để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục (360 mg, 78%). LCMS: R_T = 3,81, $M+H^+$ = 326.

Bước 3: 2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carbaldehyt

2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carbaldehyt được điều chế tương tự như hợp chất **69** từ [2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e] azulen-9-yl]-metanol (360 mg, 1,11 mmol). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (20 mL) và dung dịch được rửa bằng dung dịch natri hydroxit(1 M, nước). Lớp hữu cơ được tách, làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, 100% EtOAc) để thu được hợp chất được nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (410 mg, 114%). LCMS: R_T = 4,15, $M+H^+$ = 324.

Bước 4:

Axit 2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic được điều chế tương tự như axit 2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic từ metyl este của axit 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic (720 mg, 2,04 mmol). Hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* để loại bỏ dioxan và dung dịch thu được được axit hóa đến độ pH=1 bằng cách bổ sung dung dịch HCl (12 N). Chất kết tủa mà được tạo ra được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và làm khô *trong chân không* ở

50°C để tạo ra hợp chất **70** (584 mg, 84%). LCMS: R_T = 4,61 phút, $M+H^+$ = 340.

Ví dụ 72: axit 2-(1-(2-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic, hợp chất **72**

Bước 1: Metyl 2-(1-(2-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylat

Thêm nhỏ giọt 1,60 M n-butyllithi trong hexan (0,464 mL) vào dung dịch chứa 1-(2-clophenyl)-1H-imidazol (0,133 g, 0,743 mmol) trong THF (5,43 mL, 66,9 mmol) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1h, sau đó kẽm diclorua 0,50 M trong THF (1,48 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được tăng đến nhiệt độ trong phòng 30 phút sau đó được thêm $Pd(PPh_3)_4$ (0,0780 g, 0,0675 mmol), dung dịch gồm hợp chất **26** (0,250 g, 0,675 mmol) trong 2ml THF. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2h, tiếp theo là xử lý bằng kẽm diclorua 0,50 M bổ sung trong THF 2,2 ml và hồi lưu 3h. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc sau đó được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô trong chân không. Sản phẩm thô, metyl 2-(1-(2-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-10-carboxylat, được tinh chế bằng phép sắc ký. MS: (ESI+) = 421,2.

Bước 2:

Thêm lithi hydroxit, monohydrat (0,0399 g, 0,950 mmol) vào dung dịch chứa metyl 2-(1-(2-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylat (0,100 g, 0,238 mmol) trong THF (5,56 mL, 68,5 mmol) và nước (5,56 mL, 308 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M, sau đó được chiết

bằng DCM (3X). Các chất hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc để thu được hợp chất **72,** MS: (ESI+) = 407,2.

Ví dụ 74: 10-bromo-2-(1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **74**

Bước 1: 10-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carbaldehyt

10-bromo-2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin được formyl hóa để tạo ra 10-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-carbaldehyt. Hiệu suất 84%. MS: 293,1.

Bước 2:

10-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carbaldehyt được phản ứng kết hợp với etandial với sự có mặt của amoniac để tạo ra hợp chất **74,** Hiệu suất 37%. MS: 331,0.

Ví dụ 82: 1-(2-bromoetoxy)-2-nitrobenzen, hợp chất **82**

Thêm 1,2-dibrometan (61,9 mL, 719 mmol) vào 2-nitrophenol (25,0 g, 0,180 mol) trong natri hydroxit (14,4 g, 359 mmol) và nước (6,0 mL, 330 mmol) trong bình thót cổ 500 mL ở 107°C có lắp bộ ngưng tụ hồi lưu, và bình này được gia nhiệt ở 107°C trong ba ngày (Sơ đồ 18). Sau đó, sản phẩm được chiết hai lần bằng 100 mL DCM, được rửa bằng dung dịch 2M NaOH và nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô đặc. Phép sắc ký silicagel rửa giải bằng các hexan và EtOAc tạo ra bromua hợp chất **82** với hiệu suất 63%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 2H), 4,45 – 4,34 (m, 2H), 3,67 (t, J = 6,5 Hz, 2H), theo: WO 2002076926.

Ví dụ 83: 3-(2-nitrophenoxy)propannitril, hợp chất **83**

Thêm một đợt hợp chất bromua **82** (2,00 g, 8,13 mmol) vào natri xyanua (0,398 g, 8,13 mmol) trong DMSO (29,0 mL, 409 mmol) ở 45°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 h ở 70°C (Sơ đồ 18). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc, và các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và cô đặc. Phép sắc ký silicagel rửa giải bằng các hexan và EtOAc tạo ra hợp chất nitril **83** với hiệu suất 43%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H), theo Vitale và các đồng tác giả (1994) Anales de la Asociacion Quimica Argentina 82(1):19-23.

Ví dụ 84: 3-(2-aminophenoxy)propannitril, hợp chất **84**

Thêm EtOAc (11,7 g, 133 mmol) vào paladi (0,00748 g, 0,0702 mmol) trong bình thót cổ dung tích 50 mL có thanh khuấy dưới môi trường khí nitơ, và sau đó hợp chất nitril **83** (0,675 g, 3,51 mmol) được thêm vào (Sơ đồ 18). Bình này được lắp quả bóng chứa hydro, và cửa nạp nitơ được loại bỏ. Phản ứng được khuấy mạnh trong 4 h, và sau đó được lọc qua Celite®, rửa bằng EtOAc. Sản phẩm **84** không cần tinh chế thêm, 98% hiệu suất. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,85 – 6,77 (m, 1H), 6,74 – 6,62 (m, 3H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,94 – 3,74 (m, 2H), 2,72 (t, J = 6,1 Hz, 2H). LRMS *m/z* Theo tính toán đối với $C_9H_{10}N_2O$: 162,07931, theo thực nghiệm: 163,1 [M+1].

Ví dụ 85: (E/Z)-Metyl 2-clo-2-(2-(2-(2-xyanoetoxy)phenyl)hydrazono) axetat, hợp chất **85**

Thêm dung dịch hydro clorua 2 M trong nước (13,59 mL), sau đó là natri nitrit (1,0290 g, 14,914 mmol) vào hợp chất anilin **84** (1,65 g, 10,2 mmol) trong axit axetic (6,80 mL, 120 mmol) khuấy mạnh ở 0°C (Sơ đồ 18). Sau 20 phút, 2-cloaxetoaxetat metyl este (1,5317 g, 10,173 mmol) được thêm nhỏ giọt bằng bơm tiêm và hỗn hợp được tăng đến nhiệt độ trong phòng trong 5 h. Sau đó, lớp hữu cơ được chiết hai lần bằng 100 mL dietyl ete và

làm khô bằng natri sulfat, và cô đặc. Sản phẩm thô **85** được sử dụng cho bước tiếp theo. LRMS *m/z* Theo tính toán đối với $C_{12}H_{12}ClN_3O_3$: 281,05672, theo thực nghiệm: 282,1 [M+1].

Ví dụ 86: Metyl 4,5-dihydrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxylat, hợp chất **86**

Thêm 1,4-dioxan (100 mL) và bạc cacbonat (4,22 g, 15,3 mmol) vào clohydrazon **85** (2,87 g, 10,2 mmol) trong bình thót cổ dung tích 200 mL dưới môi trường khí nitơ (Sơ đồ 18). Bình này được lắp bộ ngưng tụ hồi lưu, và được bọc trong lá thiếc (để giữ trong bóng tối). Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được hồi lưu kết hợp khuấy trong 4 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc, được cô, và tinh chế bằng phép sắc ký silicagel để tạo ra hợp chất este **86** với hiệu suất 7% qua hai bước. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,50 (t, J = 5,7 Hz, 2H). LRMS *m/z* Theo tính toán đối với $C_{12}H_{11}N_3O_3$: 245,08004, theo thực nghiệm: 246,1 [M+1].

Ví dụ 87: 4,5-dihydrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxamit, hợp chất **87**

Hợp chất este **86** (0,166 g, 0,677 mmol) được hòa tan trong 3:2:1 THF:MeOH:H_2O (31,2 mL), được xử lý bằng dung dịch nước lithi hydroxit 4 N (1,32 mL), và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 25°C (Sơ đồ 18). Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước HCl 1 N (20 mL) và dung dịch này được chiết ba lần bằng 20 mL EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô bằng natri sulfat, và cô đặc để thu được axit 4,5-dihydrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxylic thô, axit này được sử dụng cho bước tiếp theo. LRMS *m/z* Theo tính toán đối với $C_{12}H_9N_3O_3$: 231,06439, theo thực nghiệm: 232,1 [M+1].

Thêm N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflo-phosphat (0,761 g, 2,00 mmol) và 6-clo-1-hydroxybenzotriazol (0,339 g, 2,00 mmol) (Sơ đồ 18) vào axit 4,5-dihydrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxylic thô (0,177 g) trong DMF (1,55 mL, 20,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh, và thêm amoni clorua (0,285 g, 5,34 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, N,N-diisopropyletylamin (0,465 mL, 2,67 mmol) được thêm vào sau 10 phút. Sau 3 h, hỗn hợp phản ứng được làm khô. HPLC điều chế (axetonitril/nước) tạo ra hợp chất amit **87** (0,0485 gam, 31% qua hai bước). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,49 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 4,0 Hz, 2H). LRMS *m/z* Theo tính toán đối với $C_{12}H_{10}N_4O_2$: 230,08038, theo thực nghiệm: 231,08 [M+1].

Ví dụ 89: tert-butyl 5-(9-flo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-ylcarbamat, hợp chất **89**

Bước 1:

4-flo-2-hydroxybenzaldehyt (1,918 g, 0,01369 mol), etandial (1,884 mL, 0,04107 mol), dung dịch amoni hydroxit 14,8 M trong nước (14 mL, 0,21 mol) và metanol (34 mL, 0,84 mol) được trộn trong bình thót cổ đáy tròn và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dừng phản ứng theo quan sát bởi LCMS. Cô trong chân không và chất rắn thô được hòa tan trong HCl 1 M cho tới khi độ pH ~8 với độ pH giấy. Chiết sản phẩm bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không lần nữa. Tinh chế bằng phép sắc ký nhanh bằng ISCO 0% đến 50% EtOAc trong các heptan và cô trong chân không để tạo ra 5-flo-2-(1H-imidazol-2-yl)phenol (0,92 g, hiệu suất 37,7%).

Bước 2:

5-flo-2-(1H-imidazol-2-yl)phenol (0,90 g, 5,0 mmol) được hòa tan trong DMF (40mL, 500 mmol). Xesi cacbonat (6,6 g, 20 mmol) được thêm vào, tiếp theo là bổ sung 1,2-dibrometan (1,7 mL, 20 mmol) và được gia nhiệt đến 90°C với cột ngưng tụ vigreux được lắp vào trong 3 h. Kết thúc phản ứng dựa theo LCMS. Pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Axit hóa lớp nước tới độ pH ~5 bằng HCl và chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ gom lại được cô trong chân không và tinh chế bằng phép sắc ký nhanh bằng ISCO 0-50% EtOAc trong các hexan và cô trong chân không để tạo ra 9-flo-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (0,69 g, hiệu suất 67%).

Bước 3:

9-flo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (0,69 g, 3,4 mmol), NIS (2,83 g, 12,6 mmol), và DMF để trong bình phản ứng đáy tròn và cho phép khuấy trong bốn ngày. Pha loãng bằng EtOAc và phân bố giữa natri bicacbonat bão hòa và nước (50/50). Lớp nước được chiết một lần nữa bằng EtOAc và các chất hữu cơ gom lại được làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không và tinh chế bằng phép sắc ký nhanh bằng ISCO 0-40% EtOAc trong hexan để tạo ra 9-flo-2,3-diiodo-5,6-dihydrobenzo[f]imid-azo[1,2-d][1,4]oxazepin (1,25 g, hiệu suất 81%).

Bước 4:

9-flo-2,3-diiodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (1,24 g, 2,74 mmol) được hòa tan trong THF (25 mL, 310 mmol) và làm lạnh tới -78°C bằng bể đá khô/axeton. Bổ sung thêm etylmagie bromua 3,0 M trong ete (1,37 mL) và phản ứng được tăng nhiệt độ đến -40°C và khuấy trong 4 h. Kết thúc phản ứng dựa theo LCMS. Pha loãng bằng 100 ml amoni clorua bão hòa và chiết bằng EtOAc. Làm khô bằng magie sulfat, cô trong chân không và tinh chế bằng phép sắc ký nhanh bằng ISCO 0-40% EtOAc

trong các hexan để tạo ra 9-flo-2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin (0,794 g, hiệu suất 88%).

Bước 5:

Bình phản ứng đáy tròn chứa 9-flo-2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (0,794 g, 2,40mmol) được làm sạch không khí hoàn toàn bằng nitơ. Paladi (II) axetat (27mg, 0,12 mmol) và 4,5-bis (diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (139 mg, 0,24 mmol) được thêm vào lần lượt kết hợp sục khí mạnh hơn. Metanol (10 mL, 200 mmol) và TEA (30 mL, 200mmol) đã sục khí nitơ được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được sục khí cacbon monoxit trong 5 phút. Hai quả bóng chứa cacbon monoxit được lắp vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 4,5 h. Sự chuyển hóa hoàn toàn thành metyl este được khẳng định bằng LCMS. Phản ứng được sục khí nitơ và cô trong chân không. Tinh chế este bằng phép sắc ký nhanh bằng ISCO 0 đến 50% EtOAc trong heptan và cô trong chân không. Este được hòa tan trong THF (20 mL, 200 mmol) và dung dịch lithi hydroxit 1 M được thêm vào (7,22 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong ba ngày. Kết thúc phản ứng thủy phân dựa theo LCMS. Điều chỉnh tới độ pH ~5 bằng HCl 1 M và được chiết sản phẩm bằng DCM và 5% metanol để tạo ra axit 9-flo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carboxylic (0,386 g, hiệu suất 64,6%).

Bước 6:

Huyền phù axit 9-flo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-carboxylic (0,65 g, 2,6mmol) trong DCM (15 mL, 230 mmol) được bổ sung thêm oxalyl clorua 2,0 M trong DCM (2,0 mL) tiếp theo là DMF (81 µL) và do hỗn hợp phản ứng không ở dạng dung dịch, nên toluen được thêm vào (15 mL, 140mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt bằng súng sấy cho tới khi khoảng một nửa được hòa tan. Khuấy trong 30 phút và cô trong chân không để tạo ra hợp chất clorua axit. Axit này được hòa tan trong 20 mL

DCM và hợp chất trung gian được thêm (0,50 g, 2,6 mmol) và TEA (1,1 mL, 7,8mmol) trong DCM (50 mL, 800mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 h và phản ứng gần như kết thúc theo LCMS. Thêm nước và chiết bằng DCM 3X. Rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không và tinh chế bằng phép sắc ký nhanh bằng ISCO 0-50% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất trung gian axylthioure (0,20 g, hiệu suất 18%).

Bước 7:

Hợp chất trung gian axylthioure (200 mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong DMF (10 mL, 100 mmol) và N,N-diisopropylamin (0,29 mL, 1,662 mmol) được thêm vào tiếp theo là bổ sung isopropylhydrazin hydroclorua (68,92 mg, 0,62 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng kết thúc dựa theo LCMS. Pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM 3 lần. Các lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh bằng ISCO 0 đến 10% metanol trong DCM để tạo ra hợp chất **89** (200 mg, hiệu suất 100%).

Ví dụ 90: 10-flo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carboxamit, hợp chất **90**

Bước 1: 4-flo-2-(1H-imidazol-2-yl)phenol

5-flo-2-hydroxybenzaldehyt (5,0 g, 36 mmol), etandial (4,912 mL, 107 mmol), amoni hydroxit 14,8 M trong nước (40 mL, 600 mmol), và metanol (90 mL, 2000 mmol) được trộn trong bình phản ứng đáy tròn và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng kết thúc dựa theo LCMS. Cô trong chân không và thêm HCL 1 M cho tới độ pH ~8, Chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không. Tinh chế bằng phép sắc ký nhanh từ 0 đến 50% EtOAc trong heptan để tạo ra 4-flo-2-(1H-imidazol-2-yl)phenol (2,24g, hiệu suất 35%).

Bước 2:

4-flo-2-(1H-imidazol-2-yl)phenol được chuyển hóa thành hợp chất **90,**

Ví dụ 91: 2-bromo-1-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon, hợp chất **91**

Bước 1:

Hydrazit axit axetic (100 g, 1,35 mol) được tạo huyền phù trong axeton (991 mL, 13,5 mol) và xyclohexan (1,5 L). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 55°C trong 16h, trong thời gian đó các chất rắn được hòa tan để tạo ra dung dịch không màu. Hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* để tạo ra isopropylidenhydrazit axit axetic dưới dạng chất rắn màu trắng (153 g, 100%). ^{1}H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ: 8,25 (1H, br s), 2,26 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,83 (3H, s).

Bước 2:

Thêm platin oxit (0,66 g) vào dung dịch chứa isopropylidenhydrazit axit axetic (153 g, 1,35 mol) trong IMS (1,5 L) và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi ^{1}H NMR thể hiện đã tiêu thụ hết isopropylidenhydrazit axit axetic (~48h). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua nút Celite® và phần nước lọc được cô *trong chân không* để tạo ra N'-isopropylhydrazit axit axetic dưới dạng dầu không màu, dầu này kết tinh khi để yên(154,6 g). ^{1}H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ: 3,12 (1H, sept, J = 6,3 Hz), 1,96 (3H, s), 1,04 (6H, d, J = 6,3 Hz).

Bước 3:

Thêm trimetyloxoni tetrafloborat (34,5 g, 0,23 mol) vào dung dịch chứa etyl thiooxamat (29,6 g, 0,22 mol) trong DCM (260 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Trong thời gian này màu vàng mờ đi và chất kết tủa đặc màu trắng được tạo ra. N'-

isopropylhydrazit axit axetic (27,1 g, 0,23 mol) và TEA (30,9 mL, 0,22 mol) được thêm vào dưới dạng dung dịch trong DCM (75 mL) làm cho chất kết tủa hòa tan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 5h, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 10h. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước, và lớp nước được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-100% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra etyl este của axit 2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxylic dưới dạng dầu màu vàng nhạt, dầu này kết tinh khi để yên (15,6 g, 32%). ^{1}H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ: 5,49 (1H, sept, J = 6,7 Hz), 4,45 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,43 (3H, s), 1,50 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Bước 4:

Thêm nhỏ giọt metyllithi (40,9 mL, 122,6 mmol, dung dịch 3M trong dietoxymetan) vào dung dịch chứa etyl este của axit 2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxylic (12,09 g, 61,3 mmol) và dibrommetan (8,63 mL, 122,6 mmol) trong THF (500 mL) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 15 phút. Axit axetic (3 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được tăng đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-100% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất **91** dưới dạng dầu không màu, dầu này kết tinh khi để yên (11,26 g, 75%). ^{1}H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ: 5,41 (1H, sept, J = 6,6 Hz), 4,67 (2H, s), 2,44 (3H, s), 1,49 (6H, d, J = 6,6 Hz).

Ví dụ 92: 2-(2-Isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6- oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-ol, hợp chất **92**

Bước 1: 4-Clo-5-iodo-pyridin-2-ylamin

Thêm NIS (341 g, 1,52 mol) vào dung dịch chứa 2-amino-4-clopyridin (150 g, 0,78 mol) trong DMF (1,5 L) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18h trước khi được cô *trong chân không* tới thể tích 300 mL. Phần cặn thu được được rót vào dung dịch nước natri thiosulfat 10% (1,2 L), được khuấy trong 15 phút và chất kết tủa đã tạo ra được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, sau đó làm khô ở 35°C *trong chân không* để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (185 g, 62%). ^{1}H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ: 8,33 (1 H, s), 6,68 (1 H, s), 4,52 (2 H, s).

Bước 2: 4-Clo-5-iodo-2-metoxy-pyridin

Thêm tert-butyl nitrit (150 mL, 1,26 mol) vào dung dịch chứa 4-clo-5-iodo-pyridin-2-ylamin (64,2 g, 0,25 mol) trong metanol (1,1 L) và TFA (93,7 mL, 1,26 mol) để duy trì nhiệt độ dưới 3°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, sau đó để ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 h. Phản ứng được dập tắt bằng bằng cách bổ sung cẩn thận nước, sau đó được cô *trong chân không* tới thể tích ¼. Phần cặn thu được được xử lý bằng nước (1 L) và chất kết tủa đã tạo ra được thu gom bằng cách lọc và làm khô *trong chân không* ở 35°C để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục (62,3 g, 92%). Có 16% tạp chất. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,56 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 3,86 (3 H, s).

Bước 3: 4-Clo-6-metoxy-nicotinonitril

Huyền phù của 4-clo-5-iodo-2-metoxy-pyridin (30,5 g, 0,11 mol), kẽm (II) xyanua (7,97 g, 68 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (6,56 g, 5,66 mmol) và DMF (450 mL) được loại khí và sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 1h trước khi được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng nước sau đó được chiết bằng DCM, dịch chiết hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc, sau đó được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được kết tinh từ DCM để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục (10,1 g, 54%). Nước cái được cô *trong chân không*

và phần cặn được xử lý bằng sắc ký nhanh (gradien SiO_2 từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan), sau đó kết tinh từ xyclohexan để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục thêm nữa (5,16 g, 28%, tổng cộng 82%). ^{1}H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ: 8,45 (1 H, s), 6,90 (1 H, s), 4,01 (3 H, s).

Bước 4: 4-Clo-6-metoxy-nicotinamidin hydroclorua

Thêm nhỏ giọt LiHMDS (65,7 mL) vào dung dịch chứa 4-clo-6-metoxy-nicotinonitril (10,1 g, 59,7 mmol) trong THF (300 mL) ở -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút trước khi được tăng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm 1h. Phản ứng được dập tắt bằng bằng cách bổ sung HCl 1N (tới độ pH ~1) và sau đó được chiết ba lần bằng EtOAc. Lớp nước được cô *trong chân không* để tạo ra chất rắn màu nâu mà chất rắn này được tiến hành đồng sôi bằng toluen để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. Hỗn hợp với amoni clorua, 72% hợp chất được nêu ở đề mục theo khối lượng. (15,2 g, 83%). ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 9,68 (4 H, d, J = 15,79 Hz), 8,46 (1 H, s), 7,47 (5 H, t, J = 50,66 Hz), 7,27 (1 H, s), 3,95 (3 H, s).

Bước 5: 4-Clo-5-[4-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2-metoxy-pyridin

Huyền phù của 4-clo-6-metoxy-nicotinamidin hydroclorua (18,4 mmol) và kali bicacbonat (7,37 g, 73,6 mmol) trong THF (42 mL) và nước (8,5 mL) được gia nhiệt để hồi lưu và được xử lý bằng cách nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất **91** (4,53 g, 18,4 mmol) trong THF (14 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 18h trước khi loại bỏ dung môi dễ bay hơi *trong chân không*. Huyền phù thu được được lọc và phần cặn được rửa bằng nước, sau đó làm khô để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu (5,91 g, 97%). LCMS: R_T = 2,68 phút, $[M+H]^+$ = 333/335, ^{1}H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ: 10,41 (1 H, s), 9,02 (1 H, s), 7,81 (1

H, s), 6,87 (1 H, s), 5,91 (1 H, m), 4,00 (3 H, s), 2,41 (3 H, s), 1,55 (6 H, d, J = 6,71 Hz).

Bước 6: 2-[2-(4-Clo-6-metoxy-pyridin-3-yl)-4-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-imidazol-1-yl]-etanol

Huyền phù của 4-clo-5-[4-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2-metoxy-pyridin (5,9 g, 17,7 mmol) trong toluen (20 mL) được xử lý bằng etylen cacbonat (50 mL) và được gia nhiệt ở 130°C trong 2,5h. Hỗn hợp phản ứng đã để nguội được cô *trong chân không*, sau đó được pha loãng bằng DCM và cho qua đệm silic oxit rửa giải bằng DCM sau đó là metanol 20% trong DCM. Các phần chiết metanol được gom lại và cô *trong chân không* và phần cặn thu được được xử lý bằng quá trình tái kết tinh từ axetonitril để thu được hợp chất được nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (2,27 g, 34%). LCMS: R_T= 2,53 phút $[M+H]^+$ = 377/379, ^1H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ: 8,25 (1H, s), 8,05 (1H, s), 6,92 (1H, s), 5,82-5,80 (1H, m), 4,00 (3H, s), 3,97 (2H, t, J = 4,92 Hz), 3,88 (2H, t, J = 4,92 Hz), 2,38 (3H, s), 1,48 (6H, d, J = 6,63 Hz).

Bước 7: 2-(2-Isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-metoxy-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen

Dung dịch chứa 2-[2-(4-clo-6-metoxy-pyridin-3-yl)-4-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-imidazol-1-yl]-etanol (2,25 g, 5,97 mmol) trong DMF (30 mL) được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng natri hydrua (239 mg, 5,97 mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút sau đó được để đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2h. Hỗn hợp phản ứng làm lạnh lại tới 0°C và được xử lý bằng nước (400 mL), sản phẩm kết tủa được lọc ra và được rửa bằng nước, sau đó làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,02 g, 50%). LCMS R_T= 2,68 phút, $[M+H]^+$= 341, ^1H NMR 400MHz (DMSO-d□) δ:

9,15 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 6,42 (1 H, s), 5,84 (1 H, m), 4,57-4,56 (4 H, m), 3,89 (3 H, s), 2,25 (3 H, s), 1,46 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Bước 8:

Dung dịch chứa 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-metoxy-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (1,0 g, 2,97 mmol) trong nước HBr 48% (5 mL) và axit axetic (5 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 7,5h trước khi được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được tạo huyền phù trong nước (10 mL) và độ PH được điều chỉnh tới ~6 nhờ sử dụng dung dịch nước NaOH 5N. Chất kết tủa thu được được lọc ra, được rửa bằng nước, sau đó làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất **92** dưới dạng chất rắn màu trắng (1,01 g, 100%). LCMS R_T= 2,01 phút, $[M+H]^+$= 327, ^1H NMR 400MHz (DMSO-dδ) δ: 8,42 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 5,85 (1 H, s), 5,69-5,65 (1 H, m), 4,55-4,54 (2 H, m), 4,50-4,46 (2 H, m), 2,27 (3 H, s), 1,44 (6 H, d, J = 6,59 Hz).

Ví dụ 93: 2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9 -triaza-benzo[e]azulen-8-ol , hợp chất **93**

Bước 1: 4-Clo-5-[4-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2-metoxy-pyridin

Huyền phù của 4-clo-6-metoxy-nicotinamidin hydroclorua (50,9 mmol) và kali bicacbonat (20,4 g, 202,5 mmol) trong THF (128 mL) và nước (21 mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và được xử lý bằng cách nhỏ giọt dung dịch chứa 2-clo-1-(2-isopropyl--2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon (9,55 g, 50,9 mmol) trong THF (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 24h trước khi loại bỏ dung môi dễ bay hơi trong chân không. Phần cặn thu được được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các chất chiết gom lại được làm khô (Na_2SO_4), được xử lý bằng than (15 g), lọc và cô trong chân không để tạo ra chất rắn. Chất rắn được nghiền

thành bột bằng dietyl ete 10% trong pentan, sau đó làm khô ở 50°C trong chân không để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (8,74 g, 54%). LCMS RT= 2,86 phút, [M+H]+= 319/321, 1H NMR 400MHz (CDCl3) δ: 9,03 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,26 (1 H, s) 6,88 (1 H, s), 4,01 (3 H, s), 1,58 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Bước 2: 2-[2-(4-Clo-6-metoxy-pyridin-3-yl)-4-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol -3-yl)-imidazol-1-yl]-etanol

Thêm 4-clo-5-[4-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1H-imidazol-2-yl] -2-metoxy-pyridin (8,74 g, 27,4 mmol) vào etylen cacbonat ẩm (34 g) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 130°C trong 3h. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng DCM và nạp vào silic oxit (150 g). Silic oxit được rửa bằng DCM, sau đó là metanol 5% trong DCM. Các dịch chiết metanol được gom lại và cô trong chân không để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục dưới dạng bọt màu nâu (7,52 g, 75%). LCMS RT= 2,65, [M+H]+= 363/365, 1H NMR 400MHz (CDCl3) δ: 8,27 (1 H, s), 8,02 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 6,93 (1 H, s), 5,98-5,82 (1 H, m), 4,00 (5 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 5,11 Hz), 1,51 (6 H, d, J = 6,62 Hz).

Bước 3: 2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-metoxy-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen

Dung dịch chứa 2-[2-(4-clo-6-metoxy-pyridin-3-yl)-4-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-imidazol-1-yl]-etanol (7,52 g, 20,7 mmol) trong DMF (100 mL) được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng natri hydrua (804 mg, 20,1 mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút, sau đó được để đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 72h. Một lượng natri hydrua khác nữa (150 mg) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy cho tới khi không có nguyên liệu ban đầu còn sót lại trước khi loại bỏ dung môi trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc và dung dịch thu được được rửa ba lần bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được nghiền thành bột trong pentan/dietyl ete

(5:1) để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu (5,38 g, 79%). LCMS RT= 2,86, [M+H]+= 327, 1H NMR 400MHz (CDCl3) δ: 9,35 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 6,37 (1 H, s), 6,03-6,02 (1 H, m), 4,54-4,53 (2 H, m), 4,53-4,33 (2 H, m), 3,99 (3 H, s), 1,57 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Bước 4:

Dung dịch chứa 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-metoxy-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (1,0 g, 2,97 mmol) trong axit axetic (40 mL) được xử lý bằng dung dịch nước HBr 48% (37,7 mL) và được gia nhiệt ở 80°C trong 5h trước khi được cô trong chân không. Phần cặn thu được được tạo huyền phù trong nước (60 mL) và PH được điều chỉnh tới ~6 nhờ sử dụng dung dịch nước NaOH 5 N. Chất kết tủa tạo ra được lọc ra, được rửa bằng nước, sau đó làm khô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền thành bột trong axeton để tạo ra hợp chất **93** dưới dạng chất rắn màu be (3,58 g, 69%). LCMS RT= 2,04 phút, [M+H]+= 313, ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,42 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 5,84 (1 H, s), 5,78 (1 H, m), 4,71-4,30 (4 H, m), 1,45 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ví dụ 94: 2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen hydroclorua, hợp chất **94**

Bước 1: 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-yl este của axit triflo-metansulfonic

Huyền phù của hợp chất **93** (238 mg, 0,76 mmol) trong DMF (2,2 mL) được xử lý bằng natri hydrua (65% phân tán trong dầu khoáng, 34 mg, 0,91 mmol), hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 40°C trong 1,5h sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Benzenbis(triflometan) sulfonamit (327 mg, 0,91 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24h trước khi được pha loãng bằng EtOAc (60 mL) và được rửa

bằng nước muối (4 x 20 mL). Dung dịch thu được được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không* để tạo ra chất rắn, chất rắn này được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e] azulen-8-yl este của axit triflo-metansulfonic dưới dạng chất rắn màu trắng (44 mg). Nước cái từ quá trình nghiền thành bột được cô *trong chân không*, Phần cặn thu được được tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất mới (39 mg, toàn bộ 25%). LCMS R_T= 3,27 phút, $[M+H]^+$= 445. ^1H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,32 (1 H, s), 8,04 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,36 (1 H, s), 5,89 (1 H, m), 4,74 (2 H, m), 4,63 (2 H, m), 1,48 (6 H, d, J = 6,58 Hz)

Bước 2:

Thêm paladi bis(dibenzylidenaxeton) (6 mg, 0,01 mmol), triphenylphosphin (4 mg, 0,015 mmol) và tert-butyl este của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (75 mg, 0,24 mmol) vào hỗn hợp gồm 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-yl este của axit triflo-metansulfonic (83 mg, 0,19 mmol) và dung dịch nước natri cacbonat 2N (600 µL) trong DMF (1,2 mL). Hỗn hợp phản ứng được loại khí và sau đó được gia nhiệt ở 90°C dưới môi trường khí argon trong 2h trước khi được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được phân bố giữa EtOAc và nước, nước được chiết bằng EtOAc (x 3) và các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% metanol trong EtOAc) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (41 mg, 45%). LCMS (*) R_T= 3,24 phút, $[M+H]^+$= 478. ^1H NMR 400MHz ($CDCl_3$) δ: 9,65 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 7,89 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 6,84 (1 H, s), 4,60 (2 H, s), 4,50 (2 H, s), 4,18 (2 H, s), 3,67 (2 H, s), 2,62 (2H, s), 1,59 (6 H, d, J = 6,62 Hz), 1,50 (9 H, s).

Bước 3:

Hỗn hợp gồm tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (89 mg, 0,19 mmol) trong IMS (10 mL) được xử lý bằng platin oxit (10 mg), hỗn hợp phản ứng được loại khí và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới môi trường khí hydro trong 72h. Một lượng platin oxit khác (10 mg) được bổ sung vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18h trước khi lọc qua Celite® và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 5% metanol trong DCM) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza -benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (58g, 64%). LCMS (*) R_T= 2,72, $[M+H]^+$= 480.

Bước 4:

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (58 mg, 0,12 mmol) trong DCM (0,5 mL) và metanol (0,3 mL) được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (0,8 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5h trước khi được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được nghiền thành bột với dietyl ete để tạo ra hợp chất **94** (66 mg, 100%). LCMS R_T= 1,68 phút, $[M+H]^+$= 380.

Ví dụ 102: 2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit, hợp chất **102**

Oxalyl clorua trong DCM (2,00 M, 3,0 mL) được thêm vào huyền phù của hợp chất **31** (112 mg, 0,178 mmol) trong 30 ml DCM. Lượng xúc tác DMF (1,0 µL, 0,013 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 2 h. Hỗn hợp được lọc, phần dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn được làm khô trong chân không cao trong 1 h. Phần cặn được hòa tan trong N,N-

dimetylaxetamit (3,0 mL, 32 mmol) và làm bão hòa bằng amoniac dạng khí. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút, được cô trong chân không, được hòa tan trong nước metanol và chuyển tới quá trình tinh chế bằng RP HPLC. Hiệu suất 18,5 mg (26%), MS: 407,1, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (d, J = 2,2, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 – 7,51 (m, 6H), 7,29 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,5, 1H).

Ví dụ 103: 2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-bromo-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol, hợp chất **103**

Dung dịch chứa 2,4-diflophenyl hydrazin (20 g, 0,14 mol) trong formamit (60 mL) được gia nhiệt ở 120°C trong 18h. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và EtOAc tạo ra nhũ tương. Nhũ tương được lọc qua Celite®, nước được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* và chất rắn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra 1-(2,4-diflo-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol dưới dạng chất rắn màu trắng (15,7 g, 62%). ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,60 (1 H, d, J = 2,83 Hz), 8,12 (1 H, s), 7,91-7,83 (1 H, m), 7,10-7,04 (2 H, m).

Dưới môi trường khí nitơ dung dịch chứa 1-(2,4-diflo-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol (15,7 g, 86,7 mmol) trong THF (300 mL) ở -78°C được xử lý bằng n-butyllithi (38 mL, 2,5 M, 95,3 mmol) nhỏ giọt. Sau khi khuấy trong 1,5h, dung dịch chứa hexacloetan (22,6 g, 95,3 mmol) trong THF (30 mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 1,5h trước khi để tăng đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt bằng nước. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc, các dịch chiết hữu cơ hom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* để tạo ra dầu, dầu này kết tinh khi để yên. Chất rắn được tái kết tinh từ xyclohexan để tạo ra 5-clo-1-(2,4-diflo-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol (12,4 g,

66%). ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,04 (1 H, s), 7,51-7,43 (1 H, m), 7,10-7,04 (2 H, m).

Thêm xesi cacbonat (3,9 g, 12,0 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **50** (2,12 g, 7,99 mmol) và 5-clo-1-(2,4-diflo-phenyl)-1H-[1,2,4]triazol (2,58 g, 12,0 mmol) trong THF (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 180°C trong 60 phút nhờ bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc, các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được nghiền thành bột trong xyclohexan nóng để tạo ra hợp chất **103** (1,62 g, 46%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 7,84-7,77 (m, 1 H); 7,66-7,58 (m, 1 H); 7,37-7,30 (m, 1 H); 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 7,13 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1 H); 4,26 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,06 (t, J = 5,0 Hz, 2 H).

Ví dụ 104: 2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **104**

Theo quy trình để tạo ra hợp chất 2**43**, axit 2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic, amoni clorua, HATU, diisopropyletylamin và DMF được cho phản ứng để tạo ra hợp chất **104,** Hiệu suất 51%. MS: 407,0. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,21 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,69 – 7,54 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 4,48 (d, *J* = 7,6, 4H).

Ví dụ 105: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-(pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol, hợp chất **105**

8-bromo-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen (53 mg, 0,14 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2] dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (36 mg, 0,18 mmol), tris (dibenzylidinaxeton) di-paladi (0) (2,2 mg, 1,7% mol), 2,4',6'-diisopropyl-1,1'-biphenyl-2-

yldixyclohexylphosphin (5,3 mg, 9% mol) và K_3PO_4 (89 mg, 0,42 mmol) được trộn trong lọ phản ứng, môi trường được tạo chân không và sục đầy bằng khí nitơ. Dioxan (1 mL) và nước (0,1 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 18h. Một lượng khác 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (36 mg, 0,18 mmol), tris(dibenzylidinaxeton) di-paladi (0) (2,2 mg, 1,7% mol), và 2,4',6'-di-isopropyl-1,1'-biphenyl-2-yldixyclohexylphosphin (5,3 mg, 9% mol) được thêm vào và tiếp tục gia nhiệt thêm 18h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, gạn và sau đó được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 10 đến 60% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất **105** dưới dạng chất rắn màu trắng (12 mg, 24%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 7,90 (s, 2 H); 7,80 (s, 1 H); 7,30 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 5,73-5,59 (m, 1 H); 4,42-4,35 (m, 2 H); 3,20-3,13 (m, 2 H); 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). 1 proton có thể trao đổi không nhìn thấy được. LCMS (Phương pháp D*): R_T = 9,48 phút, $M+H^+$ = 362.

Ví dụ 106: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-bromo-4,5-dihydro-benzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol, hợp chất **106**

Bước 1: 1-Isopropyl-1H-[1,2,4]triazol

Dung dịch chứa isopropyl hydrazin hydroclorua (60 g, 0,54 mmol) trong formamit (270 mL) được gia nhiệt ở 130°C trong 3 ngày. Dung dịch đã nguội được pha loãng bằng nước muối bão hòa (700 mL) và được chiết bằng EtOAc (4 x 1L). Các chất hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* để tạo ra dầu. Dầu được xử lý bằng quá trình chưng cất dưới áp suất giảm (25 mbar điểm sôi 85-90°C) để tạo ra 1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol dưới dạng dầu không màu (54 g, 90%). ^{1}H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 8,10 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 4,63-4,50 (1 H, m), 1,56 (6 H, d, J = 6,69 Hz).

Bước 2: 5-Clo-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol

Dưới môi trường khí nitơ dung dịch chứa 1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol (19 mmol) trong THF (50 mL) ở -78°C được xử lý bằng n-butyllithi nhỏ giọt (11,4 mL, 2,5 M, 28,5 mmol) để tạo ra huyền phù màu vàng kem. Một lượng n-butyllithi khác (3,8 mL, 2,5 M, 9,5 mmol) được thêm vào sau 1h và tiếp tục khuấy thêm 1,5h. 1,1,2-triclotrifloetan (4,57 mL, 38 mmol) được thêm nhỏ giọt vào để tạo ra dung dịch màu nâu sẫm. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 15 phút trước khi được tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL), sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng dietyl ete, các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* để tạo ra 5-clo-1-iso-propyl-1H-[1,2,4]triazol dưới dạng dầu sẫm màu (3,9 g), dầu này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 7,85 (1 H, s), 4,73-4,63 (1 H, m), 1,54-1,46 (6 H, m).

Huyền phù đã làm lạnh bằng nước đá của natri hydrua (1,09 g thể phân tán 60%, 38 mmol) được xử lý nhỏ giọt bằng hợp chất **50** (3,6 g, 13,6 mmol) để tạo ra huyền phù màu đỏ sẫm. 5-Clo-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol (19 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C dưới môi trường khí nitơ trong 72h. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được tôi bằng nước và được chiết hai lần bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và sau đó được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 15% EtOAc trong xyclohexan). Các phân đoạn chiết thích hợp được gom lại và tái kết tinh từ metanol và xyclohexan/ EtOAc để tạo ra hợp chất **106** dưới dạng chất rắn màu (789 mg, 16%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,15-8,11 (m, 1 H); 8,08 (s, 1 H); 7,80 (s, 1 H); 7,28-7,23 (m, 2 H); 5,65-5,53 (m, 1 H); 4,38-4,31 (m, 2 H); 3,18-3,10 (m, 2 H); 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

Ví dụ 107: 2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H -oxepino[4,5-d]pyrazol-8-carboxamit, hợp chất **107**

Thêm 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (27 µL, 0,18 mmol) và DIPEA (62 µL, 0,36 mmol) vào huyền phù của 8-bromo-2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e] azulen (80 mg, 0,18 mmol), hydroxylamin hydroclorua (25 mg, 0,36 mmol), molybden hexacacbonyl (24 mg, 0,09 mmol), tri-tert-butylphosphin tetrafloborat (5 mg, 10 mol%), trans-di-µ-axetatobis[2-(di-o-tolylphosphino) benzyl]dipaladi(II) (8,4 mg, 5% mol) trong dioxan (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 150°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút, và pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, tiếp theo là nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, 20 đến 90% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra chất rắn, chất rắn này được tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất **107** dưới dạng chất rắn màu trắng (17 mg, 23%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,48 (s, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 7,98 (s, 1 H); 7,87-7,79 (m, 1 H); 7,69-7,61 (m, 1 H); 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,43 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1 H); 7,40-7,32 (m, 3 H); 4,27 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,09 (t, J = 5,0 Hz, 2 H). LCMS (Phương pháp D*): R_T = 8,72 phút, $M+H^+$ = 409.

Ví dụ 108: 2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrazol-4yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol, hợp chất **108**

Huyền phù của hợp chất **58** (78 mg, 0,21 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(1*H*-pyrazol-4-yl)-1,3,2-dioxaborolan (61 mg, 0,31 mmol), tetrakis (triphenylphosphin) paladi (0) (24 mg, 0,021 mmol) và natri cacbonat (45 mg, 0,42 mmol) trong axetonitril (6 mL) và nước (3 mL) dưới môi trường khí nitơ được gia nhiệt ở 140°C trong 25 phút nhờ bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và nước, lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng

nước muối, làm khô (Na_2SO_4), được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 50% EtOAc trong xyclohexan), tiếp theo là tái kết tinh từ axetonitril và nghiền thành bột trong pentan để tạo ra hợp chất **108** dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (16 mg, 20%). (67261) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12,91 (s, 1 H); 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 8,32 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,97 (s, 2 H); 7,52 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H); 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 5,41-5,26 (m, 1 H); 4,35-4,26 (m, 2 H); 3,17-3,08 (m, 2 H); 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 9,38 phút, $M+H^+$ = 362.

Ví dụ 109: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit, hợp chất **109**

Dung dịch chứa axit 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic (0,170 g, 0,000501 mol) được hòa tan trong DMF (7,84 mL, 0,101 mol) và xử lý lần lượt bằng N,N-diisopropyletylamin (0,524 mL, 0,00300 mol), amoni clorua (0,107 g, 0,00200 mol), sau đó là N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (0,228 g, 0,000601 mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng natri bicacbonat bão hòa, sau đó chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra hợp chất **109** được tinh chế bằng HPLC đảo pha. MS: (ESI+) = 339,1, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,82 (dt, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,56 (s, 4H), 1,49 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 110: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-metyl-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-carboxamit, hợp chất **110**

Hợp chất **58** được cho phản ứng với N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua để tạo ra hợp chất **110** dưới dạng chất rắn màu trắng (29 mg,

31%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,75 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 8,44-8,38 (m, 1 H); 8,33 (s, 1 H); 8,05 (d, J = 0,6 Hz, 1 H); 7,73 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1 H);; 5,31-5,21 (m, 1 H); 4,35 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,13 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 2,78 (d, J = 4,5 Hz, 3 H); 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp D*): R_T = 8,24 phút, $M+H^+$ = 353.

Ví dụ 111: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-(2-hydroxyetyl)-4,5 -dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-carboxamit, hợp chất **111**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 107, hợp chất **58** được cho phản ứng với etanolamin để tạo ra hợp chất **111** dưới dạng chất rắn màu trắng (23 mg, 22%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,71 (d, J = 2,29 Hz, 1 H); 8,35 (t, J = 5,57 Hz, 1 H); 8,29 (s, 1 H); 8,00 (d, J = 0,60 Hz, 1 H); 7,71 (dd, J = 8,51, 2,33 Hz, 1 H); 7,06 (d, J = 8,49 Hz, 1 H); 5,29-5,21 (m, 1 H); 4,65 (t, J = 5,60 Hz, 1 H); 4,30 (t, J = 4,98 Hz, 2 H); 3,47 (q, J = 5,99 Hz, 2 H); 3,28 (t, J = 4,93 Hz, 2 H); 3,09 (t, J = 4,98 Hz, 2 H); 1,46 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LCMS R_T = 7,41 phút, $M+H^+$ = 383.

Ví dụ 112: (2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)(S-dioxothiomorpholino)metanon, hợp chất **112**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**16**, axit 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic được cho phản ứng với thiomorpholin dioxit để tạo ra hợp chất **112,** ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,06 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 8,04 (d, J = 0,6 Hz, 1 H); 7,50 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,67-5,54 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,9 Hz, 2 H); 3,35-3,26 (br m, 8H); 3,24 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LCMS: R_T =8,24 phút, $M+H^+$ = 457.

Ví dụ 113: (4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl)(2-(1-isopropyl-1H -1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)metanon, hợp chất **113**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 10**9**, axit 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic và 2-(piperidin-4-yl)propan-2-ol tạo ra hợp chất **113,** MS: (ESI+) = 465,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,87 – 5,69 (m, 1H), 4,56 (s, 4H), 4,15 (s, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 7H), 1,19 (dd, *J* = 23,3, 11,1 Hz, 2H), 1,05 (s, 7H).

Ví dụ 114: 9-(1-Isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,2-b][1,4]oxazepin-3-carboxamit, hợp chất **114**

Hỗn hợp gồm 17 mg (0,05 mmol) hợp chất **12**, 30 mg, (0,061mmol) HATU và 0,022 ml (0,155 mmol) TEA trong 2 ml DMF được khuấy trong 10 phút. Amoniac (khí) được sục qua hỗn hợp trong 5 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 1 h, được cô trong chân không và phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước HCl 0,01 N. Lớp hữu cơ được cô và phần cặn được tinh chế trên cột silic oxit 4 g rửa giải bằng 7-8% metanol trong DCM để tạo ra hợp chất **114,** Hiệu suất 2,4 mg. MS(ESI+) 339,2. 1H NMR (400 MHz, CH3OH+D2O) δ 8,70 (d, *J* = 1,8, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,8, 1H), 7,52 (s,1H), 6,48 (d, *J* = 1,6, 1H), 5,16 (dd, *J* = 13,2, 6,6, 1H), 4,56 (t, *J* = 5,1, 2H), 3,52 – 3,45 (m, 2H), 1,49 (d, *J*= 6,6, 6H).

Ví dụ 115: 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit, hợp chất **115**

Theo quy trình được nêu trong ví dụ 51, hợp chất **14** được cho phản ứng kết hợp với amoniac để tạo ra hợp chất **115,** MS(ESI+): 338,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, *J* = 2,2, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,5, 2,2,

1H), 7,69 (s,1H), 7,44 (d, J = 1,4, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,5, 1H), 6,40 (d, J = 1,7, 1H), 5,34 (dt, J = 13,0, 6,4,1H), 4,52 (dd, J = 11,0, 5,6, 4H), 1,44 (d, J = 6,6, 6H).

Ví dụ 116: N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol -5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **116**

Axit 2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic (0,2 g, 0,59 mmol) được tạo huyền phù trong DMF (5 mL) và DIPEA (0,21 mL, 1,2 mmol) được thêm vào. Dung dịch thu được được xử lý bằng HATU (0,23 g, 0,6 mmol) và HOBT (81 mg, 0,6 mmol) trước khi bổ sung 1-amino-2-metyl-propan-2-ol (52,5 mg, 0,59 mmol), sau đó được khuấy trong 18h ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* và phần cặn thu được được phân bố giữa DCM và nước. Lớp nước được chiết ba lần bằng DCM và các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% MeOH trong EtOAc) và tái kết tinh từ EtOAc để tạo ra hợp chất **116** (163 mg, 67%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8,46 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 7,72 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 6,66 (s, 1 H); 5,74-5,61 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,7 Hz, 2 H); 3,50 (d, J = 5,9 Hz, 2 H); 3,22 (t, J = 5,7 Hz, 2 H); 2,18 (s, 1 H); 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 6 H); 1,31 (s, 6 H). LCMS: R_T=9,53 phút, $M+H^+$ = 411.

Ví dụ 117: (2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)(S-dioxothiomorpholino)metanon, hợp chất **117**

Axit 2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic được cho phản ứng với thiomorpholin dioxit để tạo ra hợp chất **117,** ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,06 (d, J =

2,1 Hz, 1 H); 8,04 (d, J = 0,6 Hz, 1 H); 7,50 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,67-5,54 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,9 Hz, 2 H); 3,35-3,26 (br m, 8H); 3,24 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LCMS: R_T=8,24 phút, $M+H^+$ = 457.

Ví dụ 118: (4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metanon, hợp chất **118**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 1**16**, axit 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic được cho phản ứng với 4-hydroxy piperidin để tạo ra hợp chất **118** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 7,94 (s, 1 H); 7,35 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 5,76-5,62 (m, 1 H); 4,58 (t, J = 5,8 Hz, 2 H); 4,19 (br s, 1 H); 4,07-3,98 (m, 1 H); 3,82 (br s, 1 H); 3,37 (br s, 2 H); 3,20 (t, J = 5,8 Hz, 2 H); 1,95 (br s, 2 H); 1,70 (d, J = 3,9 Hz, 1 H); 1,67-1,54 (d, J = 6,6 Hz, 8 H). LCMS: R_T=8,77 phút, $M+H^+$ = 423.

Ví dụ 119: N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit, hợp chất **119**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 10**9**, axit 2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic và 2-(metylsulfonyl)etanamin tạo ra hợp chất **119,** MS: (ESI+) = 485,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,78 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,94 (q, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,58 (s, 4H), 3,69 (dd, *J* = 12,7, 6,5 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H).

Ví dụ 120: (4-isopropylpiperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl) metanon, hợp chất **120**

Theo quy trình để sản xuất 109, axit 2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic và 1-isopropylpiperazin tạo ra hợp chất **120,** MS: (ESI+) = 490,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,87 (q, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,49 (s, 4H), 2,68 (dt, *J* = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 4H), 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Ví dụ 121: N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H -1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit, hợp chất **121**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 109, axit 2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic và 2-amino-2-metylpropan-1-ol tạo ra hợp chất **121,** MS: (ESI+) = 451,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 7,74 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,94 (q, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,91 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 10,9, 5,6 Hz, 4H), 3,51 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,32 (s, 6H).

Ví dụ 122: (4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl) metanon, hợp chất **122**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 109, axit 2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic và 2-(piperazin-1-yl)etanol tạo ra hợp chất **122,** MS: (ESI+) = 492,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* =

5,4 Hz, 2H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,89 (q, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,57 (s, 4H), 4,40 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,06 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 11,6, 6,0 Hz, 4H), 3,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,46 – 2,39 (m, 5H).

Ví dụ 123: Morpholino(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)metanon, hợp chất **123**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 10**9**, axit 2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic và morpholin tạo ra hợp chất **123,** MS: (ESI+) = 449,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,40 (dt, *J* = 21,4, 10,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,89 (q, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,57 (s, 4H), 3,61 (s, 4H), 3,52 (s, 4H).

Ví dụ 124: (2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)(4-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl) metanon, hợp chất **124**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 1**16**, axit 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic được cho phản ứng với 1-(2,2,2-trifloetyl)piperazin dihydroclorua để tạo ra hợp chất **124** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 7,35 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 5,73-5,60 (m, 1 H); 4,58 (t, J = 5,8 Hz, 2 H); 3,94-3,44 (br m, 4H); 3,20 (t, J = 5,8 Hz, 2 H); 3,04 (q, J = 9,4 Hz, 2 H); 2,74 (br s, 4 H); 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LCMS: R_T=10,93 phút, $M+H^+$ = 490.

Ví dụ 125: N-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **125**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất **126**, axit 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic được cho phản ứng với 4-amino-1-(2-hydroxyetyl)pyrazol để tạo ra hợp chất **125** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,38 (s, 1 H); 8,10 (s, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 7,78-7,73 (m, 1 H); 7,56 (s, 1 H); 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 6,81 (s, 1 H); 5,60-5,47 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,7 Hz, 2 H); 4,23 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 4,01 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 3,20 (t, J = 5,7 Hz, 2 H); 1,57 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). 1 Proton có thể trao đổi không phát hiện được. LCMS: R_T=9,27 phút, $M+H^+$ = 449.

Ví dụ 126: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **126**

Thêm oxalyl clorua (79 µL, 0,93 mmol) và DMF (25 µL) vào huyền phù đã làm lạnh bằng nước đá của axit 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic (0,15 g, 0,44 mmol) trong DCM (3,5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. 3-Amino-isoxazol (185 mg, 2,2 mmol) và TEA (0,12 mL, 0,88 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18h trước khi bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM, sau đó là dung dịch 5% MeOH trong DCM và các dịch chiết gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% MeOH trong DCM) tiếp theo là quá trình nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra hợp chất **126** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,49 (s, 1 H); 8,65 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 8,30 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1 H); 7,86 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1 H); 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 5,72-5,59 (m, 1 H); 4,61 (t, J = 5,6 Hz, 2 H); 3,25 (t, J = 5,6 Hz, 2 H); 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LCMS: R_T=10,24 phút, $M+H^+$ = 406.

Ví dụ 127: N-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5 -yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **127**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 1**26**, axit 2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4] triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic được cho phản ứng với tert-butyl este của axit 4-amino-pyrazol-1-carboxylic. Hợp chất trung gian tert-butyl este của axit carboxylic được hòa tan trong DCM (5 mL) và được xử lý bằng TFA (2 mL) trước khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* và phần cặn thu được được nghiền thành bột trong nước để tạo ra hợp chất **127** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,53 (s, 1 H); 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,23 (s, 1 H); 7,96 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1 H); 7,84 (s, 2 H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 5,77 (q, J = 8,7 Hz, 2 H); 4,59 (t, J = 5,8 Hz, 2 H). Ba proton bị che khuất bởi đỉnh nước. LCMS: R_T=9,11 phút, $M+H^+$ = 445.

Ví dụ 128: 2-(4-((2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydro -benzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)piperazin-1-yl)etanol, hợp chất **128**

Dung dịch chứa hợp chất **69** (175 mg, 0,48 mmol) và piperazin etanol trong DCE (15 mL) được xử lý bằng natri triaxetoxyborohydrua (153 mg, 0,72 mmol) và axit axetic xúc tác và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72h. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* để tạo ra gôm không màu, gôm này được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-10% MeOH trong DCM). Các phân đoạn thích hợp được gom lại, được cô *trong chân không* và phần cặn thu được được hòa tan trong dietyl ete và được xử lý bằng HCl 1M trong dietyl ete (2 mL, 2 mmol). Chất kết tủa thu được được lọc ra, được rửa bằng ete và làm

khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất **128** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6 cùng với TFA đoteri hóa, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1 H); 8,16-8,12 (m, 1 H); 7,66-7,60 (m, 1 H); 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 7,02 (s, 1 H); 5,75 (q, J = 8,7 Hz, 2 H); 4,57 (t, J = 5,9 Hz, 2 H); 4,52 (s, 2 H); 3,76 (t, J = 5,0 Hz, 2 H); 3,61 (br s, 8 H); 3,32 (s, 2 H); 3,24 (t, J = 5,9 Hz, 2 H). 1 có thể trao đổi không phát hiện được. LCMS: R_T=6,56 phút, $M+H^+$ = 478.

Ví dụ 129: (4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl) metanon, hợp chất **129**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 10**9**, axit 2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic và 4-hydroxypiperidin tạo ra hợp chất **129,** MS: (ESI+) = 463,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,87 (q, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,76 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 4H), 3,76 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,74 (s, 2H), 1,39 (s, 2H).

Ví dụ 130: 9-(piperidin-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl) -4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin, hợp chất **130**

Bước 1: tert butyl este của axit 4-{2-[2-(2,2,2-Triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic

Hợp chất **62** (207 mg, 0,5 mmol), tert-butyl este của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (232 mg, 0,75 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) DCM (10 mol%), và kali cacbonat (138 mg, 1,0 mmol) được nạp vào lọ phản ứng, không khí được xả ra và làm đầy lại bằng khí nitơ. DMF (1 mL) được thêm vào, việc loại khí được lặp lại, và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong

18h. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 60% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra tert butyl este của axit 4-{2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e] azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng (232 mg, 90%). LCMS: R_T = 4,87 phút, $M+H^+$ = 517.

Bước 2:

Dung dịch chứa tert butyl este của axit 4-{2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (232 mg, 0,41 mmol) trong IMS (10 mL) được xử lý bằng huyền phù đặc của Pd/C (170 mg, 10% khối lượng Pd trên cacbon, 50% nước) trong IMS. Hỗn hợp được loại khí, sau đó không khí được xả ra và làm đầy lại bằng khí hydro và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® với nước chất rửa giải EtOAc và phần dịch lọc được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được hòa tan trong metanol (5 mL), được xử lý bằng 1M HCl trong dietyl ete (2 mL, 2 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Dung môi được loại bỏ *trong chân không* và phần cặn được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra hợp chất **130** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (127 mg, 74%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,08-8,97 (br m, 1 H); 8,96-8,81 (br m, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 7,69 (s, 1 H); 7,31-7,23 (m, 2 H); 6,99 (s, 1 H); 5,72 (q, J = 8,8 Hz, 2 H); 4,51 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,42-3,32 (m, 2 H); 3,22-3,15 (m, 2 H); 3,08-2,88 (m, 3 H); 2,04-1,95 (m, 2 H); 1,94-1,80 (m, 2 H). LCMS: R_T =6,75 phút, $M+H^+$ = 419,2.

Ví dụ 131: N-((2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydro-benzo [b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)pyrazin-2-amin, hợp chất **131**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 1**28** mà không sử dụng HCl trong dietyl ete, hợp chất **69** được cho phản ứng với 2-amino pyrazin để tạo ra hợp chất **131** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,03-7,99 (m, 3 H); 7,87 (d, J = 2,6 Hz, 1 H); 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 7,31 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1 H); 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,49 (q, J = 8,2 Hz, 2 H); 5,42 (br s, 1 H); 4,66 (d, J = 5,4 Hz, 2 H); 4,55 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 3,16 (t, J = 6,0 Hz, 2 H). LCMS: R_T =9,93 phút, $M+H^+$ = 443.

Ví dụ 132: 2-hydroxy-1-(4-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)piperazin-1-yl) etanon, hợp chất **132**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 1**28** mà không sử dụng HCl trong dietyl ete, 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e] azulen-9-carbaldehyt được cho phản ứng với 2-hydroxy-1-piperazin-1-yl-etanon để tạo ra hợp chất **132** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,95 (s, 1 H); 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1 H); 7,28-7,23 (m, 1 H); 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 5,73-5,60 (m, 1 H); 4,55 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 4,15 (s, 2 H); 3,69 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 3,64-3,55 (m, 3 H); 3,29 (t, J = 4,8 Hz, 2 H); 3,16 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 2,55-2,46 (m, 4 H); 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). LCMS: R_T =5,70 phút, $M+H^+$ = 452.

Ví dụ 133: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl) etyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **133**

Metyl 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat, hợp chất 1**84** được xà phòng hóa để tạo ra axit tương ứng, axit 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic (30 mg, 0,09 mmol), axit này được hòa tan trong DMF (0,5 mL) và được xử lý bằng diisopropyletylamin (0,077 mL, 0,44 mmol), 2-(metylsulfonyl)etanamin (22 mg, 0,18 mmol), tiếp theo là HATU (67 mg, 0,18 mmol). Hỗn hợp thu được

được khuấy trong 12 h ở nhiệt độ môi trường. Pha loãng bằng EtOAc và H_2O, chiết lớp nước bằng EtOAc (2x) và các phân đoạn hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO4, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất **133,** LC/MS (ESI+): m/z 462 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,76 (t, *J* = 5,1, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,86 (dt, *J* = 13,0, 6,6, 1H), 4,56 (d, *J* = 1,9, 4H), 3,69 (dd, *J* = 12,7, 6,5, 2H), 3,39 (t, *J* = 6,7, 2H), 3,05 (d, *J* = 9,0, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,6, 5H).

Ví dụ 134: 2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl) etyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **134**

Axit 2-(1-(2-Clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic (40 mg, 0,1 mmol) được cho phản ứng với 2-(metylsulfonyl)etanamin để tạo ra hợp chất **134,** LC/MS (ESI+): m/z 514 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,56 (s, 0H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,0, 1H), 7,71 – 7,52 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,9, 1H), 4,48 (d, *J* = 6,6, 3H), 3,73 – 3,58 (m, 2H), 3,02 (s, 3H).

Ví dụ 135: 2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit, hợp chất **135**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 10**9**, hợp chất **72** và 2-amino-2-metylpropan-1-ol tạo ra hợp chất **135,** MS: (ESI+) = 479,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,99 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H), 3,54 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H).

Ví dụ 136: (2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)metanon, hợp chất **136**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 109, hợp chất **72** và 4-isopropylpiperazin tạo ra hợp chất **136,** MS: (ESI+) = 518,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,64 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,48 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ví dụ 137: 2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit, hợp chất **137**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất **109**, axit 2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic và 2-amino-2-metylpropan-1-ol tạo ra hợp chất **137,** MS: (ESI+) = 481,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 6,1 Hz, 4H), 3,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H).

Ví dụ 138: 2-(4-Xyano-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **138**

Theo quy trình được nêu trong ví dụ 51, hợp chất **16** được cho phản ứng kết hợp với amoniac để tạo ra hợp chất **138,** Hiệu suất 27,8 mg (44%). MS(ESI):363,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,46 (d, J = 8,4, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J = 4,7, 2H), 7,62 (dd, J = 8,4,1,5, 1H), 7,57 (d, J = 1,4, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,46 (dt, J = 13,1, 6,5, 1H), 4,59 (dd, J = 17,5, 4,8, 4H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H).

Ví dụ 139: 2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydro -benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **139**

Theo quy trình tương tự như để sản xuất hợp chất **133**, axit 2-(1-(2-Clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic (40 mg, 0,1 mmol) được cho phản ứng với metylamin (2M, 0,2 mL) trong THF để tạo ra hợp chất **139,** LC/MS (ESI+): m/z 422 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (d, J = 4,5, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72 (t, J = 10,9, 1H), 7,68 – 7,51 (m, 4H), 7,47 – 7,28 (m, 2H), 4,50 (t, J = 15,6, 4H), 2,76 (d, J = 4,5, 3H).

Ví dụ 140: N-(2-hydroxyetyl)-N-isopropyl-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo [1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxamit, hợp chất **140**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất **116**, axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic được cho phản ứng với 2-isopropylamino-etanol. Hợp chất trung gian được tạo ra (145 mg, 0,37 mmol) được hòa tan trong IMS (10 mL) và TEA (50 µL, 0,37 mmol), sau đó 10% Pd/C (20 mg) được thêm vào trước khi hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới môi trường khí hydro (1 atm) trong 2,75h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® và phần dịch lọc được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được phân bố giữa DCM và nước, lớp nước được tách và được chiết bằng DCM. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được hòa tan trong dietyl ete và dung dịch được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4), lọc và sau đó được cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất **140** (79 mg, 68%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7,83 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H); 7,30 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H); 7,26-7,16 (m, 2 H); 6,54 (s, 1 H); 4,67-4,53 (m, 1H); 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 4,35-4,27 (m, 1 H); 3,64-3,56 (m, 2 H); 3,55-3,46 (m, 2 H); 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). LCMS: R_T=9,00 phút, $M+H^+$ = 316.

Ví dụ 141: 4-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)piperazin-2-on, hợp chất **141**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất 1**28** mà không sử dụng HCl trong dietyl ete, 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e] azulen-9-carbaldehyt được cho phản ứng với 2-hydroxy-1-piperazin-1-yl-etanon để tạo ra hợp chất **141** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8,00 (s, 1 H); 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1 H); 7,34 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 6,88 (s, 1 H); 5,80-5,67 (m, 1 H); 4,54 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,69 (s, 2 H); 3,36-3,28 (m, 2 H); 3,19 (t, J = 6,1 Hz, 2 H); 3,13 (s, 2 H); 2,76-2,70 (m, 2 H); 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). 1 proton có thể trao đổi không phát hiện được. LCMS: R_T=7,45 phút, $M+H^+$ = 408.

Ví dụ 142: 2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydro-benzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol, hợp chất **142**

Hỗn hợp gồm 9-piperidin-4-yl-2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen (180 mg, 0,43 mmol) trong DMF (1 mL), kali cacbonat (89 mg, 0,65 mmol) và 2-(2-bromo-etoxy)-tetrahydro-pyran (97 µL, 0,65 mmol) được gia nhiệt ở 50°C trong 18h. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được phân bố giữa EtOAc và nước, lớp nước được chiết bằng EtOAc và các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% MeOH (+ 2M NH_3) trong DCM) để tạo ra dầu không màu. Dầu được hòa tan trong metanol và được xử lý bằng 1M HCl trong metanol (2 mL, 2 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2h ở nhiệt độ trong phòng trước khi cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được nghiền thành bột trong hỗn hợp gồm dietyl ete và metanol để tạo ra hợp chất **142** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (115 mg, 54%). ^{1}H

NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9,81 (br s, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 7,70 (s, 1H); 7,32-7,24 (m, 2 H); 6,99 (s, 1 H); 5,72 (q, J = 8,7 Hz, 2 H); 5,36 (br s, 1 H); 4,51 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 3,80 (t, J = 4,9 Hz, 2 H); 3,67-3,57 (m, 2 H); 3,22-3,06 (m, 6 H); 2,97-2,85 (m, 1 H); 2,10-2,00 (m, 4 H). LCMS: R_T = 6,62 phút, $M+H^+$ = 463,1.

Ví dụ 143: 2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydro-benzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit, hợp chất **143**

Hỗn hợp gồm 9-piperidin-4-yl-2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen (180 mg, 0,43 mmol) trong DMF (1 mL) được xử lý bằng kali cacbonat (89 mg, 0,65 mmol) và bromo axetamit (77 mg, 0,56 mmol) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước, lớp nước được chiết bằng EtOAc và các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra hợp chất **143** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (115 mg, 54%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1 H); 7,75 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 7,28 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1 H); 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 7,15 (s, 2 H); 6,97 (s, 1 H); 5,73 (q, J = 8,8 Hz, 2 H); 4,49 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 3,20 (t, J = 6,0 Hz, 2 H); 2,96-2,85 (m, 4 H); 2,62-2,52 (m, 1 H); 2,24-2,14 (m, 2 H); 1,84-1,66 (m, 4 H). LCMS: R_T =6,55 phút, $M+H^+$ = 476.

Ví dụ 144: 9-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin, hợp chất **144**

Hợp chất **61** (0,52 g, 1,40 mmol) và 3-azetidin-1-carboxylic tert-butyl este của axit 3-azetidin-1-carboxylic kẽm iodua (2,0 mmol) được cho phản ứng để tạo ra tert-butyl este của axit 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl]-azetidin-1-carboxylic (0,47 g, 49%). LCMS R_T = 4,70 $M+H^+$ = 451.

9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen (0,41 g, 0,76 mmol) được xử lý bằng axit để tạo ra muối hydroclorua thô, muối này được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết ba lần bằng DCM. Các dịch chiết gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% 2M NH_3 (trong MeOH) trong DCM) để tạo ra hợp chất **144** (162 mg, 31%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97-7,93 (m, 1 H); 7,82 (d, J = 2,19 Hz, 1 H); 7,29 (dd, J = 8,36, 2,25 Hz, 1 H); 7,19 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,74-5,66 (m, 1 H); 4,57-4,50 (m, 2 H); 4,12-4,02 (m, 1 H); 4,00 (t, J = 7,46 Hz, 2 H); 3,87 (t, J = 7,27 Hz, 2 H); 3,16 (t, J = 6,02 Hz, 2 H); 1,62 (d, 6 H). LCMS: R_T = 6,01 phút, $M+H^+$ = 351.

Ví dụ 145: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(piperazin-1-cacbonyl) -4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol, hợp chất **145**

Hỗn hợp gồm N-Boc piperazin (101 mg, 0,54 mmol), axit 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e] azulen-9-carboxylic (180 mg, 0,53 mmol), EDCI (151 mg, 0,79 mmol), HOBt (107 mg, 0,795 mmol) và TEA (216 µL, 1,54 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20h. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axtetat và được rửa (nước, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và sau đó nước muối), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-cacbonyl]-piperazin-1-carboxylic (258 mg, 96%). Hợp chất trung gian tert-butyl este của axit carboxylic được hòa tan trong DCM (20 mL) và được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (4 mL) và được khuấy trong 3h ở nhiệt độ trong phòng trước khi bổ sung dietyl ete (20 mL). Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng dietyl ete để tạo ra hợp chất **145** dưới

dạng chất rắn màu trắng (209 mg, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,32 (s, 2 H); 8,37 (s, 1 H); 8,31 (d, J = 2,20 Hz, 1 H); 8,06 (s, 1 H); 7,44 (dd, J = 8,37, 2,21 Hz, 1 H); 7,15 (d, J = 8,37 Hz, 1 H); 5,32-5,23 (m, 1 H); 4,37 (t, J = 4,98 Hz, 2 H); 3,77 (s, 4 H); 3,15 (t, J = 6,94 Hz, 6 H); 1,51 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 6,02 phút, $M+H^+$ = 408.

Ví dụ 146: 2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol, hợp chất **146**

Bước 1: 4-Isopropyl-3-metylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol

Thêm DMF-DMA (14,1 ml, 105,08 mmol) vào dung dịch chứa 4-isopropyl-3-thiosemicarbazit (7,0 g, 52,54 mmol) trong dioxan (50 ml) và hỗn hợp được gia nhiệt tới 100°C. Sau 3h, DMF-DMA thêm tiếp (52,54 mmol) được bổ sung vào và tiếp tục gia nhiệt. Sau 18h, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra 4-isopropyl-3-metylsulfanyl-4H-[1,2,4] triazol (4,05 g, 49 %) LCMS R_T = 2,55 phút, $M+H^+$ = 158.

Bước 2: 4-Isopropyl-3-metansulfonyl-4H-[1,2,4]triazol

Thêm axit formic (2,9 ml, 76,36 mmol) và amoni molybdat tetrahydrat (56 mg, 0,047 mmol) vào dung dịch chứa 4-isopropyl-3-metylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol (3,05 g, 19,43 mmol) trong DCM (30 ml). Thêm cẩn thận từng phần dung dịch hydro peroxit (50% khối lượng trong H_2O, 8 mL, 116,58 mmol) vào hỗn hợp được khuấy nhanh để tránh sự tỏa nhiệt không kiểm soát được. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Hỗn hợp được làm lạnh bằng bể nước đá và được tôi cẩn thận bằng dung dịch natri sulfit bão hòa, sau đó được chiết bằng DCM (3 x 100 mL). Các dịch chiết hữu cơ được gom lại và làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân*

không để tạo ra 4-isopropyl-3-metansulfonyl-4H-[1,2,4]triazol (3,29 g, 90 %) LCMS R_T = 2,02 phút, $M+H^+$ = 190.

Bước 3: 9-bromo-2-(4-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen

Nạp hợp chất **49** (200 mg, 0,755 mmol), 4-isopropyl-3-metansulfonyl-4H-[1,2,4]triazol (143 mg, 0,755 mmol), xesi cacbonat (246 mg, 0,755 mmol) và THF (2 mL) vào lọ chịu vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 150°C trong 2h, sau đó được chiết bằng EtOAc (20 mL), được rửa bằng nước (20 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra 9-bromo-2-(4-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen (122 mg, 43%). LCMS R_T = 4,34 phút, $M+H^+$ = 374/376.

Bước 4: 2-(4-Isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen

Thêm TEA (51 µL, 0,359 mmol) và 10% Pd/C (15 mg) vào dung dịch đã loại khí chứa 9-bromo-2-(4-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen (122 mg, 0,326 mmol) trong IMS (10 mL). Hỗn hợp được khuấy dưới môi trường khí hydro (1 atm) trong 60 phút, sau đó được lọc, và phần dịch lọc được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được hòa tan trong DCM (20 mL) và được rửa bằng nước (20 mL), lớp hữu cơ làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được sấy khô ở nhiệt độ thấp từ axetonitril và nước để tạo ra hợp chất **146** (54 mg, 56%). LCMS: R_T = 10,29 phút, $M+H^+$ = 296.

Theo cách khác, dung dịch đã loại khí chứa 8-bromo-2-(4-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen (122 mg, 0,326 mmol) trong IMS (10 mL) được thêm 10% Pd/C (15 mg), hỗn hợp

phản ứng được khuấy dưới môi trường khí hydro trong 1h trước khi hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được hòa tan trong DCM và dung dịch được rửa bằng nước, lớp hữu cơ làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* thu được phần cặn. Phần cặn được hòa tan trong axetonitril và nước và dung dịch được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra 2-(4-isopropyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen dưới dạng chất rắn màu trắng (54 mg, 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,27-8,23 (m, 2 H); 8,12 (t, J = 1,02 Hz, 1H); 7,30-7,24 (m, 1 H); 7,14-7,06 (m, 2 H); 5,38-5,29 (m, 1 H); 4,36 (t, J = 5,10 Hz, 2 H); 3,16 (td, J = 5,10, 1,06 Hz, 2 H); 1,63-1,54 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 10,29 phút, $M+H^+$ = 296.

Ví dụ 147: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-carboxamit, hợp chất **147**

Theo quy trình điều chế hợp chất 1**16**, axit 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic được cho phản ứng với 4-amino-1-(2-hydroxyetyl)pyrazol để tạo ra hợp chất **147** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,45 (s, 1 H); 8,85 (d, J = 2,32 Hz, 1 H); 8,36 (s, 1 H); 8,08-8,05 (m, 2 H); 7,87 (dd, J = 8,53, 2,35 Hz, 1 H); 7,58 (d, J = 0,69 Hz, 1 H); 7,18 (d, J = 8,50 Hz, 1 H); 5,36-5,28 (m, 1 H); 4,88 (t, J = 5,31 Hz, 1 H); 4,39 (t, J = 4,97 Hz, 2 H); 4,13 (t, J = 5,61 Hz, 2 H); 3,73 (q, J = 5,51 Hz, 2 H); 3,16 (t, J = 4,96 Hz, 2 H); 1,53 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 9,63 phút, $M+H^+$ = 449.

Ví dụ 148: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(metylsulfonyl) azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin, hợp chất **148**

Dung dịch đã làm lạnh bằng đá chứa 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen (0,16 g, 0,46 mmol) trong DCM (5 mL) được xử lý bằng TEA (0,14 mL, 1,0 mmol), sau đó là metansulfonyl clorua (40 µL, 0,51 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước và lớp nước được chiết bằng DCM, các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 50 đến 100% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra hợp chất **148** dưới dạng chất rắn màu trắng (126 mg, 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7,95 (d, J = 2,49 Hz, 2 H); 7,31 (dd, J = 8,35, 2,29 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 5,75-5,66 (m, 1 H); 4,56 (t, J = 5,89 Hz, 2 H); 4,32 (t, J = 8,24 Hz, 2 H); 4,12 (t, J = 7,34 Hz, 2 H); 3,92-3,82 (m, 1 H); 3,20 (t, J = 5,89 Hz, 2 H); 2,93 (s, 3 H); 1,62 (d, 6 H). LCMS: R_T = 9,68 phút, $M+H^+$ = 429.

Ví dụ 149: 1-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanon, hợp chất **149**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**48**, 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen được cho phản ứng với anhydrit axetic để tạo ra hợp chất **149** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7,93 (s, 1 H); 7,85 (d, J = 2,17 Hz, 1 H); 7,27-7,20 (m, 1 H); 7,19 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,85 (s, 1 H); 5,68-5,59 (m, 1 H); 4,59-4,50 (m, 3 H); 4,44 (t, J = 9,38 Hz, 1 H); 4,18-4,11 (m, 1 H); 4,13-4,05 (m, 1 H); 3,89-3,80 (m, 1 H); 3,16 (t, J = 5,93 Hz, 2 H); 1,91 (s, 3 H); 1,57 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). LCMS: R_T = 9,50 phút, $M+H^+$ = 393.

Ví dụ 150: 2-hydroxy-1-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanon, hợp chất **150**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**16**, 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen được cho phản ứng với axit glycolic để tạo ra hợp chất **150** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 7,95 (s, 1 H); 7,87 (d, J = 2,09 Hz, 1 H); 7,28-7,21 (m, 1 H); 7,24-7,19 (m, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,68-5,59 (m, 1 H); 4,60-4,48 (m, 4 H); 4,20 (dd, J = 9,89, 6,11 Hz, 1 H); 4,16-4,07 (m, 1 H); 4,05 (d, J = 3,28 Hz, 2 H); 4,03-3,96 (m, 1 H); 3,18 (t, J = 5,91 Hz, 2 H); 1,58 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). 1 proton có thể trao đổi không phát hiện được. LCMS: R_T=8,95 phút, $M+H^+$ = 409.

Ví dụ 151: 2-hydroxy-1-(4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl) etanon, hợp chất **151**

Theo quy trình điều chế hợp chất 1**16**, 9-piperidin-4-yl-2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen được cho phản ứng với axit glycolic để tạo ra hợp chất **151** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,21 (s, 1 H); 7,73 (d, J = 2,16 Hz, 1 H); 7,29 (dd, J = 8,37, 2,17 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,97 (s, 1 H); 5,72 (q, J = 8,78 Hz, 2 H); 4,55-4,43 (m, 4 H); 4,13-4,05 (m, 2 H); 3,79 (d, J = 13,44 Hz, 1 H); 3,23-3,15 (m, 3 H); 3,09 (t, J = 12,91 Hz, 1 H); 2,91-2,82 (m, 1 H); 2,77-2,65 (m, 1 H); 1,86 (d, J = 12,87 Hz, 2 H). LCMS: R_T = 9,76 phút, $M+H^+$ = 477.

Ví dụ 152: 9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)piperidin-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl) -1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin, hợp chất **152**

Hỗn hợp gồm 9-piperidin-4-yl-2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen (90 mg, 0,22 mmol), TEA (150 µL, và IMS (0,6 mL) được xử lý bằng vinyl sulfon (48 mL, 0,54 mmol), sau đó pha loãng bằng DCM và được khuấy trong 18 h

ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô *trong chân không* và phần cặn được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra chất rắn, chất rắn này được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 5% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất **152** dưới dạng chất rắn màu trắng (96 mg, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,01 (s, 1 H); 7,69 (s, 1 H); 7,19-7,08 (m, 2 H); 6,92 (s, 1 H); 5,53 (q, J = 8,15 Hz, 2 H); 4,54 (t, J = 6,01 Hz, 2 H); 3,21-3,12 (m, 4 H); 3,21-2,92 (m, 5 H); 2,93 (t, J = 6,33 Hz, 2 H); 2,63-2,54 (m, 1 H); 2,21 (t, J = 11,57 Hz, 2 H); 1,94 (d, J = 12,96 Hz, 2 H); 1,81-1,66 (m, 2 H). LCMS: R_T=6,57 phút, $M+H^+$ = 525.

Ví dụ 153: ((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)-metanon, hợp chất **153**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 109, axit 2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic và 3S, 5R-dimetylpiperazin tạo ra hợp chất **153,** MS: (ESI+) = 476,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,37 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,57 (s, 4H), 4,06 (q, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 154: 2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-piperid-4-yl-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol , hợp chất **154**

Bước 1: tert-butyl este của axit 4-{2-[2-(2-Clo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic

Tert-butyl este của axit 4-{2-[2-(2-Clo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic được điều chế tương tự như tert-butyl este của axit 4-{2-

[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic từ hợp chất **60** (500 mg, 1,13 mmol) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-{2-[2-(2-clo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic dưới dạng gôm không màu (490 mg, 80%). LCMS R_T = 5,14 phút, $M+Na^+$ = 567.

Bước 2: 2-[2-(2-Clo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen

2-[2-(2-Clo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen được điều chế tương tự như 9-piperidin-4-yl-2-[2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen từ tert-butyl este của axit 4-{2-[2-(2-clo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e] azulen-9-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (490 mg, 0,9 mmol). Muối thô được phân bố giữa DCM và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, sau đó lớp nước được chiết bằng DCM. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng HPLC đảo pha (cột Gemini C_{18}, gradien MeOH trong H_2O + 0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **154** (80 mg, 18%) dưới dạng muối mono fomat. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,44 (s, 1 H); 8,39 (s, 1 H); 8,27 (s, 1 H); 7,81-7,68 (m, 3 H); 7,64 (td, J = 7,60, 1,51 Hz, 1 H); 7,09-7,03 (m, 2 H); 6,90 (d, J = 8,28 Hz, 1 H); 4,19 (t, J = 5,06 Hz, 2 H); 3,32 (d, J = 12,42 Hz, 2 H); 3,04 (t, J = 5,01 Hz, 2 H); 2,89 (dd, J = 13,45, 11,09 Hz, 2 H); 2,54-2,56 (m, 1 H); 1,69 (d, J = 13,20 Hz, 2 H); 1,58-1,45 (m, 2 H). LCMS: R_T = 7,99 phút, $M+H^+$ = 447.

Ví dụ 155: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo [b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)axetamit, hợp chất **155**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**43**, 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen được cho phản ứng với bromo axetamit và sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất **155** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (s, 1 H); 7,83 (d, J = 2,18 Hz, 1 H); 7,24 (d, J = 2,21 Hz, 1 H); 7,18 (d, J = 8,31 Hz, 1 H); 6,86 (s, 1 H); 5,71-5,63 (m, 1 H); 5,45 (s, 1 H); 4,54 (t, J = 5,98 Hz, 2 H); 3,87 (t, J = 7,28 Hz, 2 H); 3,81-3,72 (m, 1 H); 3,38 (t, J = 6,84 Hz, 2 H); 3,22 (s, 2 H); 3,16 (t, J = 5,99 Hz, 2 H); 1,59 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). 1 proton có thể trao đổi không phát hiện được. LCMS: R_T=5,84 phút, $M+H^+$ = 408.

Ví dụ 156: N-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **156**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**26**, axit 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic được cho phản ứng với 1,1-dimetyletyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat, sau đó sản phẩm thô được tạo huyền phù trong DCM và được xử lý bằng nhựa cacbonat MP và được khuấy trong 1,5h. Hỗn hợp được lọc, phần nước lọc được cô *trong chân không* và Phần cặn thu được được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra hợp chất **156** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,11 (d, J = 6,84 Hz, 1 H); 8,46 (d, J = 2,18 Hz, 1 H); 8,05 (t, J = 0,64 Hz, 1 H); 7,90-7,85 (m, 1 H); 7,37-7,30 (m, 1 H); 6,92 (s, 1 H); 5,62-5,53 (m, 1 H); 4,82-4,73 (m, 1 H); 4,57 (t, J = 5,76 Hz, 2 H); 3,95-3,81 (m, 4 H); 3,25 (t, J = 5,78 Hz, 2 H); 1,50 (d, J = 6,58 Hz, 6 H). LCMS R_T=6,45 phút, $M+H^+$ = 394.

Ví dụ 157: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl) etyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin, hợp chất **157**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 15**2**, 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen được cho phản ứng với vinyl sulfon để tạo ra hợp chất **157** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,01 (d, J = 0,64 Hz, 1 H); 7,84 (d, J = 2,19 Hz, 1 H); 7,36 (dd, J = 8,32, 2,21 Hz, 1 H); 7,21 (d, J = 8,30 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,60-5,51 (m, 1 H); 4,48 (t, J = 6,03 Hz, 2 H); 3,67 (s, 3 H); 3,20-3,10 (m, 6 H); 3,03 (s, 3 H); 2,83 (t, J = 6,83 Hz, 2 H); 1,48 (d, J = 6,58 Hz, 6 H). LCMS: R_T =5,99 phút, $M+H^+$ = 457.

Ví dụ 158: N-metyl-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **158**

Theo đúng quy trình sản xuất hợp chất 1**33**, axit 2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic (60 mg, 0,1 mmol) được cho phản ứng với 2M metylamin (0,26 mL) trong THF để tạo ra hợp chất **158,** LC/MS (ESI+): m/z 393 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,49 (d, *J* = 4,2, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 9,8, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,4, 1,6, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,4, 1H), 5,90 (q, *J* = 8,8, 2H), 4,57 (dd, *J* = 11,5, 5,4, 4H), 2,79 (d, *J* = 4,5, 3H).

Ví dụ 159: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit , hợp chất **159**

Theo đúng quy trình sản xuất hợp chất 1**33**, axit 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic (100 mg, 0,3 mmol) được cho phản ứng với 2M metylamin (0,59 mL) trong THF để tạo ra hợp chất **159,** LC/MS (ESI+): m/z 353 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,54 – 8,39 (m, 1H), 7,93 (dd, *J* = 18,0, 11,2, 1H), 7,67 – 7,46 (m, -1H), 6,47 (d, *J* = 33,7, -2H), 5,94 – 5,78 (m, -2H), 4,68 – 4,47 (m, -4H), 3,52-3,55 (s, -3H), 2,90 – 2,68 (m, 1H), 1,47 (t, *J* = 13,6, 6H).

Ví dụ 160: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **160**

Theo quy trình được nêu trong ví dụ 182, 10-bromo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin **187** được cho phản ứng kết hợp với tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat để tạo ra hợp chất **160,** MS: 362,3, 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,57 (t, *J* = 4,0, 1H), 7,99 – 7,94 (m, 4H), 7,56 (dt, *J* = 11,2, 5,6, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,6, 1H), 5,81 (p, *J* = 6,6, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,5, 4H), 1,53 (d, *J* = 6,6, 7H).

Ví dụ 161: 2-(1-(2-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-N-(1-hydroxy-2-metyl-propan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit, hợp chất **161**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 109, hợp chất **72** và 2-amino-2-metylpropan-1-ol tạo ra hợp chất **161,** MS: (ESI+) = 478,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 6,0, 3,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 6,1, 3,2 Hz, 2H), 7,50 – 7,44 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,41 (s, 4H), 3,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H).

Ví dụ 162: (2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metanon, hợp chất **162**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 109, axit 2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic và 2-(piperazin-1-yl)etanol tạo ra hợp chất **162,** MS: (ESI+) = 522,2.

Ví dụ 163: N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **163**

Theo quy trình sản xuất hợp chất **133**, axit 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic (20 mg, 0,06 mmol) được cho phản ứng với 2-amino-2-metyl-1-propanol (11 mg, 0,12 mmol) trong THF để tạo ra hợp chất **163,** LC/MS (ESI+): m/z 411 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 8,4, 1H), 7,95 (d, J = 22,3, 2H), 7,64 – 7,45 (m, 3H), 5,86 (dt, J = 13,1, 6,5, 1H), 4,88 (t, J = 6,0, 1H), 4,63 – 4,44 (m, 4H), 3,58 – 3,45 (m, 3H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H), 1,32 (s, 6H).

Ví dụ 164: N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-(*S*-dioxo-tetrahydro - thiophen-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-10-carboxamit, hợp chất **164**

Theo quy trình sản xuất hợp chất **109**, axit 2-(1-(*S*-dioxo-tetrahydrothiophen-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxylic và 2-amino-2-metylpropan-1-ol tạo ra hợp chất **164,** MS: (ESI+) = 487,1.

Ví dụ 165: 2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **165**

Theo quy trình sản xuất hợp chất **133**, axit 2-(1-(2-Clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic (20 mg, 0,06 mmol) được cho phản ứng với 2-amino-2-metyl-1-propanol (11 mg, 0,12 mmol) trong THF để tạo ra hợp chất **165,** LC/MS (ESI+): m/z 480 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 7,93 (s,

1H), 7,78 – 7,48 (m, 6H), 7,43 – 7,26 (m, 2H), 4,85 (t, J = 6,1, 1H), 4,47 (d, J = 9,0, 4H), 3,49 (d, J = 6,0, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ví dụ 166: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(pyridin-4-ylmetyl) azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin, hợp chất **166**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**28**, 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen được cho phản ứng với pyridin 4-carboxaldehyt, sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 20% MeOH trong EtOAc), tiếp theo quá trình nghiền thành bột trong xyclohexan tạo ra hợp chất **166** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,55 (d, J = 5,20 Hz, 2 H); 7,95 (s, 1 H); 7,86 (d, J = 2,20 Hz, 1 H); 7,30-7,24 (m, 3 H); 7,21-7,12 (m, 1 H); 6,88-6,83 (m, 1 H); 5,73-5,65 (m, 1 H); 4,54 (t, J = 5,99 Hz, 2 H); 3,89-3,74 (m, 3 H); 3,71 (s, 2 H); 3,30 (s, 2 H); 3,16 (t, J = 5,99 Hz, 2 H); 1,58 (d, J = 6,62 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp F): R_T =6,07 phút, $M+H^+$ = 442.

Ví dụ 167: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-isopropylazetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **167**

Dung dịch chứa azetidin-3-ylamit của axit 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-carboxylic (0,15 g, 0,38 mmol), axeton (84 µL, 1,14 mmol), axit axetic (22 µL), metanol (1 mL) và DCM (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Natri triaxetoxybohydrua (0,2 g, 0,95 mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 h. Một lượng khác nữa axeton (84 µL) và các rây phân tử 4Å được bổ sung vào, sau đó tiếp tục khuấy trong 1h, trước khi bổ sung thêm natri triaxetoxybohydrua (0,2 g, 0,95 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18h trước khi bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Hỗn hợp thu được được

chiết bằng 10% MeOH trong DCM. Các dịch chiết gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến10% MeOH trong DCM), tiếp theo là quá trình nghiền thành bột trong dietyl ete và tái kết tinh trong EtOAc để tạo ra hợp chất **167** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8,47 (d, J = 2,22 Hz, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 7,71 (dd, J = 8,44, 2,24 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 8,43 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,72-5,64 (m, 1 H); 4,74-4,67 (m, 1 H); 4,58 (t, J = 5,67 Hz, 2 H); 3,68 (t, J = 7,42 Hz, 2 H); 3,22 (t, J = 5,69 Hz, 2 H); 3,12 (s, 2 H); 2,38 (t, J = 7,02 Hz, 1 H); 1,61 (d, J = 6,61 Hz, 6 H); 0,98 (d, J = 6,21 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp F): R_T=6,82 phút, $M+H^+$ = 436.

Ví dụ 168: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metoxy-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **168**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**33**, axit 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic (20 mg, 0,06mmol) được cho phản ứng với metoxylamin hydroclorua (9,8 mg, 0,12 mmol) trong THF để tạo ra hợp chất **168,** LC/MS (ESI+): m/z 369 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (t, *J* = 16,8, 1H), 7,95 (d, *J* = 26,9, 2H), 7,49 (dd, *J* = 20,1, 18,6, 2H), 5,86 (dt, *J* = 13,1, 6,4, 1H), 4,56 (d, *J* = 2,8, 4H), 3,72 (s, 2H), 1,61 – 1,32 (m, 5H).

Ví dụ 169: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo [b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanol , hợp chất **169**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**42**, 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen được cho phản ứng với 2-(2-bromo-etoxy)-tetrahydropyran để tạo ra hợp chất **169** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,03 (s, 1 H); 7,88 (d, J = 2,22 Hz, 1 H); 7,42 (dd, J = 8,35, 2,22 Hz, 1 H); 7,26 (d, J = 8,32 Hz, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 5,62-5,54 (m, 1 H); 4,83 (s, 1 H); 4,50 (t, J = 6,03 Hz, 2 H); 4,06 (s, 2 H); 3,94 (t, J = 8,52 Hz, 1 H); 3,70 (s, 2 H); 3,51 (s,

3 H); 3,18 (t, J = 6,05 Hz, 2 H); 2,94 (s, 2 H); 1,49 (d, J = 6,58 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp F): R_T=6,01 phút, $M+H^+$ = 395.

Ví dụ 170: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo [b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol, hợp chất **170**

Hỗn hợp gồm 9-azetidin-3-yl-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen (200 mg, 0,55 mmol), 2-bromo-2-metyl propionat (71 µL, 0,55 mmol), TEA (75 µL, 0,55 mmol) trong DMF được gia nhiệt ở 55°C trong 30 h trước khi cô *trong chân không*. Phần cặn được phân bố giữa 10% MeOH trong DCM và nước, nước được chiết bằng 10% MeOH trong DCM và các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra metyl este của axit 2-{3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl]-azetidin-1-yl}-2-metyl-propionic (56 mg, 23%). Thêm DIBAL (dung dịch 1,5 M trong toluen, 0,24 mL, 0,36 mmol) vào dung dịch chứa metyl este của axit 2-{3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,10b-diaza-benzo[e]azulen-9-yl]-azetidin-1-yl}-2-metyl-propionic (56 mg, 0,12 mmol) trong THF (1,5 mL) ở -78°C và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, bổ sung thêm DIBAL (0,12 mL, 0,18 mmol) vào và tiếp tục khuấy trong 45 phút. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (0,5 mL), tiếp theo là dung dịch nước muối bão hòa Rochelle (0,5 mL), tiếp theo pha loãng bằng EtOAc và lọc qua Celite®, rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được cô *trong chân không* và phần cặn được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 5% MeOH (+ 2M NH_3) trong DCM) để tạo ra hợp chất **170** dưới dạng chất rắn màu trắng (27 mg, 53%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,95 (s, 1 H); 7,85 (d, J = 2,18 Hz, 1 H); 7,23 (d, J = 2,23 Hz, 1 H); 7,17 (d, J = 8,29 Hz, 1 H); 6,87 (s, 1 H); 5,74-5,66 (m, 1 H); 4,55 (t, J = 6,02 Hz, 2 H);

3,71 (s, 3 H); 3,43 (s, 2 H); 3,28 (s, 2 H); 3,16 (t, J = 6,03 Hz, 2 H); 1,59 (d, J = 6,62 Hz, 6 H); 1,04 (s, 6 H). 1 proton có thể trao đổi không phát hiện được. LCMS (Phương pháp F): R_T =6,43 phút, $M+H^+$ = 423.

Ví dụ 171: 2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-(1-(2-(metyl-sulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol, hợp chất **171**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 15**2**, hợp chất **63** được cho phản ứng với vinyl sulfon. Sản phẩm thô được xử lý bằng HPLC đảo pha (cột Gemini C_6-phenyl, gradien từ 40 đến 90% metanol trong nước + 0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **171** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,42 (s, 1 H); 8,29 (s, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 7,81 (td, J = 8,75, 5,92 Hz, 1 H); 7,64 (ddd, J = 10,33, 9,02, 2,80 Hz, 1 H); 7,38-7,32 (m, 1 H); 7,29 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 1,71 Hz, 1 H); 6,91 (dd, J = 8,25, 1,80 Hz, 1 H); 4,23 (t, J = 5,01 Hz, 2 H); 3,66 (t, J = 7,11 Hz, 2 H); 3,76-3,41 (m, 1 H); 3,16 (t, J = 7,36 Hz, 5 H); 3,05 (s, 4 H); 2,88 (t, J = 6,91 Hz, 2 H). LCMS (Phương pháp F): R_T = 7,25 phút, $M+H^+$ = 527.

Ví dụ 172: 2-(3-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-axetamit, hợp chất **172**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**43**, hợp chất **63** được cho phản ứng với bromo axetamit, sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất **172** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,42 (s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 7,81 (td, J = 8,75, 5,92 Hz, 1 H); 7,63 (ddd, J = 10,33, 9,01, 2,79 Hz, 1 H); 7,39-7,27 (m, 2 H); 7,11 (s, 1 H); 7,03 (s, 1 H); 6,96-6,89 (m, 2 H); 4,23 (t, J = 5,01 Hz, 2 H); 3,66 (t, J = 7,02 Hz, 2 H); 3,62-3,52 (m, 1 H); 3,16 (t, J = 6,65 Hz, 2 H); 3,10-2,98 (m, 4 H). LCMS (Phương pháp F): R_T = 7,00 phút, $M+H^+$ = 478.

Ví dụ 173: N-hydroxy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **173**

Theo quy trình tương tự để sản xuất hợp chất **133**, axit 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic (20 mg, 0,06mmol) được cho phản ứng với hydroxylamin hydroclorua (8 mg, 0,1 mmol) trong THF để tạo ra hợp chất **173,** LC/MS (ESI+): m/z 355 (M+H)

Ví dụ 174: 2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit, hợp chất **174**

Theo quy trình tương tự để sản xuất hợp chất **133**, axit 2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic (30 mg, 0,07 mmol) được cho phản ứng với 2M metylamin (0,06 mL) trong THF để tạo ra hợp chất **174,** LC/MS (ESI+): m/z 422 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (t, J = 9,7, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,80 – 7,67 (m, 2H), 7,67 – 7,55 (m, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,33 (t, J = 8,4, 1H), 4,50 (d, J = 7,7, 3H), 2,74 (t, J = 17,2, 3H).

Ví dụ 175: 2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-[1-(2-metan-sulfonyl-etyl)-piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e] azulen, hợp chất **175**

Theo quy trình để sản xuất hợp chất **152**, 2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua được cho phản ứng với vinyl sulfon. Sản phẩm thô được hòa tan trong DCM và được xử lý bằng dung dịch 4N HCl. Sau khi khuấy trong 10 phút dietyl ete được thêm vào và chất kết tủa rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất **175** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,63 (s, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 7,85 (td, J = 8,75, 5,90 Hz, 1 H); 7,72 (t, J = 9,62 Hz, 1 H); 7,42 (t, J = 8,57

Hz, 1 H); 7,22 (d, J = 2,33 Hz, 1 H); 7,11 (dd, J = 8,45, 2,37 Hz, 1 H); 6,97 (d, J = 8,34 Hz, 1 H); 4,22 (t, J = 5,02 Hz, 2 H); 3,82 (t, J = 7,50 Hz, 2 H); 3,76-3,63 (m, 2 H); 3,59 (d, J = 9,30 Hz, 2 H); 3,16 (s, 3 H); 3,14 (m, 2 H); 3,06 (t, J = 5,04 Hz, 2 H); 2,66 (s, 1 H); 1,96-1,76 (m, 4 H). LCMS (Phương pháp F): R_T = 7,54 phút, $M+H^+$ = 555.

Ví dụ 176: 2-{4-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-pyrazol-1-yl}-etanol , hợp chất **176**

8-bromo-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen (160 mg, 0,43 mmol), 1-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-etyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (165 mg, 0,51 mmol), xesi cacbonat (279 mg, 0,85 mmol), 1,1'-bis (diphenylphosphino)feroxenpalađi(II) diclorua, DCM (17 mg, 5 mol%) được trộn trong lọ phản ứng, không khí được xả ra và làm đầy lại bằng khí nitơ. THF (5 mL) và nước (1 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 85°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và nước, lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 30% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-8-{1-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-etyl]-1H-pyrazol-4-yl} -4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen (134 mg, 64%).

2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-{1-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e] azulen (134 mg, 0,27 mmol) được hòa tan trong dietyl ete (5 mL) và được xử lý bằng dung dịch HCl 1M trong dietyl ete (1 mL), sau đó là metanol (5 mL). Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô tới khô và phần cặn thu được được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra hợp chất **176** dưới dạng chất rắn màu kem nhạt (105 mg, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,32 (s, 1 H); 8,23 (s, 1 H); 8,19 (d, J = 8,23 Hz, 1 H); 8,03 (s, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 7,39

(dd, J = 8,24, 1,74 Hz, 1 H); 7,29 (d, J = 1,68 Hz, 1 H); 5,46-5,36 (m, 1 H); 4,34 (t, 2 H); 4,17 (t, J = 5,61 Hz, 2 H); 3,78 (t, J = 5,58 Hz, 2 H); 3,13 (t, J = 4,91 Hz, 2 H); 1,52 (d, J = 6,57 Hz, 6 H). 1 proton có thể trao đổi không phát hiện được. LCMS (Phương pháp F): R_T = 10,68 phút, $M+H^+$ = 406.

Ví dụ 177: 1-(4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, hợp chất **177**

Hỗn hợp gồm 2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua (100 mg, 0,21 mmol), lithi perclorat (22 mg, 0,21 mmol) và DIPEA (72 µL, 0,41 mmol) trong THF (3 mL) được xử lý bằng 2,2-dimetyl-oxiran (183 µL, 2,06 mmol) và sau đó là bằng nước (150 µL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18h trước khi được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được phân bố giữa DCM và nước, lớp hữu cơ được tách và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 40 đến 100% EtOAc trong xyclohexan), tiếp theo là quá trình nghiền thành bột trong hỗn hợp MeOH và nước để tạo ra hợp chất **177** dưới dạng chất rắn màu trắng (58 mg, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,44 (s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 7,85 (td, J = 8,76, 5,90 Hz, 1 H); 7,61 (ddd, J = 10,27, 8,88, 2,78 Hz, 1 H); 7,36-7,30 (m, 1 H); 7,22 (d, J = 2,31 Hz, 1 H); 7,08 (dd, J = 8,38, 2,35 Hz, 1 H); 6,89 (d, J = 8,34 Hz, 1 H); 4,21 (t, J = 5,02 Hz, 2 H); 4,06 (s, 1 H); 3,12-3,02 (m, 4 H); 2,31-2,19 (m, 5 H); 1,60-1,48 (m, 4 H); 1,15 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp F): R_T = 7,75 phút, $M+H^+$ = 521.

Ví dụ 178: 2-(4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-axetamit, hợp chất **178**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**43**, 2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua được cho phản ứng với bromo axetamit. Sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 50 đến 100% EtOAc trong xyclohexan). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và cô *trong chân không* và phần cặn thu được được hòa tan trong DCM và được xử lý bằng dung dịch 4M HCl trong dioxin, tiếp theo là dietyl ete. Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất **178** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,86 (s, 1 H); 8,48-8,43 (m, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 8,05 (s, 1 H); 7,85 (td, J = 8,75, 5,93 Hz, 1 H); 7,74-7,63 (m, 2 H); 7,41-7,34 (m, 1 H); 7,22 (d, J = 2,30 Hz, 1 H); 7,10 (dd, J = 8,45, 2,35 Hz, 1 H); 6,97 (d, J = 8,39 Hz, 1 H); 4,22 (t, J = 5,00 Hz, 2 H); 3,98 (d, J = 4,37 Hz, 2 H); 3,60 (t, J = 12,26 Hz, 2 H); 3,24-3,13 (m, 2 H); 3,06 (t, J = 4,95 Hz, 2 H); 2,69-2,61 (m, 1 H); 1,87 (s, 4 H). LCMS (Phương pháp F): R_T = 7,46 phút, $M+H^+$ = 506.

Ví dụ 179: 2-(4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-etanol, hợp chất **179**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**42**, 2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua được cho phản ứng với 2-(2-bromo-etoxy)-tetrahydropyran để tạo ra hợp chất **179** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,86 (s, 1 H); 8,44 (s, 1 H); 8,29 (s, 1 H); 7,84 (td, J = 8,75, 5,94 Hz, 1 H); 7,72 (td, J = 9,64, 2,83 Hz, 1 H); 7,43-7,37 (m, 1 H); 7,21 (d, J = 2,28 Hz, 1 H); 7,09 (dd, J = 8,45, 2,36 Hz, 1 H); 6,96 (d, J = 8,40 Hz, 1 H); 5,37 (t, J = 4,89 Hz, 1 H); 4,21 (t, J = 5,01 Hz, 2 H); 3,83 (d, J = 5,48 Hz, 2 H); 3,65 (d, J = 12,04 Hz, 2 H); 3,23 (m, 2 H); 3,10 (m, 4 H); 2,69-2,60 (m, 1 H); 2,01-1,80 (m, 4 H). LCMS (Phương pháp F): R_T = 7,55 phút, $M+H^+$ = 493.

Ví dụ 180: 1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, hợp chất **180**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 18**2**, dung dịch chứa hợp chất **52** (7,84 g, 20,95 mmol), 2-metyl-1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propan-2-ol (11,15 g, 41,90 mmol) và xesi cacbonat (20,47 g, 62,8 mmol) trong dioxan (380 mL) và nước (38 mL) được loại khí bằng cách xả/ sục khí argon (x3). 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua, DCM (1,71 g, 2,09 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (250 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô ($MgSO_4$), và cô *trong chân không* để tạo ra huyền phù đặc màu nâu sẫm. Huyền phù đặc này được nghiền thành bột với IPA nóng (~50 mL), được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Chất rắn được rửa bằng IPA lạnh (~30 mL) và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất **180** dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (6,6 g, 73%). LS/MS (ESI+): m/z 434 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, J = 8,4, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,28 (d, J = 1,7, 1H), 5,90 (dt, J = 13,0, 6,5, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,52 (q, J = 6,2, 4H), 4,04 (s, 2H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H), 1,10 (s, 6H).

Ví dụ 181: 2-{3-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-yl}-axetamit, hợp chất **181**

Theo quy trình sản xuất hợp chất **143**, hợp chất **64** được cho phản ứng với bromo axetamit, sản phẩm thô được xử lý bằng HPLC đảo pha (cột Gemini C_{18} gradien từ 10 đến 90% MeOH trong nước + 0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **181** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,33 (s, 1 H); 8,21-8,14 (m, 2 H); 8,04 (s, 1 H); 7,21 (dd, J = 8,42, 1,92

Hz, 2 H); 7,12-7,02 (m, 2 H); 5,44-5,36 (m, 1 H); 4,32 (t, J = 5,05 Hz, 2 H); 3,80-3,61 (m, 3 H); 3,30 (t, J = 7,44 Hz, 2 H); 3,16-3,09 (m, 4 H); 1,52 (d, J = 6,59 Hz, 6 H). LCMS (Phương pháp F): R_T = 6,49 phút, $M+H^+$ = 408.

Ví dụ 182: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol , hợp chất **182**

Thêm hợp chất **194** (0,210 g, 0,56 mmol) và kali axetat (0,17 g, 1,68 mmol), MeCN (1 mL) và nước (2 mL) vào lọ chịu vi sóng 10 mL. Hỗn hợp được khử khí bằng cách sục khí N_2, Dung dịch chứa 1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,271 g, 0,84 mmol) trong MeCN (1 mL) được thêm vào, tiếp theo là bổ sung tetrakis(triphenylphosphin) paladi (65 mg, 0,056 mmol) và lọ này được bịt kín ngay lập tức. Hỗn hợp được chiếu xạ bằng vi sóng ở 150°C trong 20 phút. Quá trình chuyển hóa hoàn toàn được theo dõi dựa theo LC/MS (một lượng nhỏ sản phẩm des-THP được quan sát thấy). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và nước và được chiết ba lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Phần cặn được tinh chế nhờ phép sắc ký ISCO có sử dụng 10% MeOH/EtOAc, quá trình này tạo ra 170 mg, 0,35 mmol (62%) chất rắn dạng bọt màu trắng là sản phẩm, sản phẩm này được hòa tan ngay lập tức trong DCM (2 mL) và được xử lý bằng hydro clorua 4 M trong1,4-dioxan (0,35 mL). Chất kết tủa màu trắng xuất hiện trong quá trình bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được cô tới khô và được hòa tan trong DMF/H_2O. Hỗn hợp này được tinh chế bằng rp-HPLC để thu được 105 mg (hiệu suất 74%) hợp chất **182** dưới dạng chất rắn kết tinh một phần, màu trắng. LS/MS (ESI+): m/z 406 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 1,8, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,7, 1H), 5,91 (dq, *J* = 13,3, 6,7, 1H), 4,91 (t, *J* = 5,3, 1H), 4,58 – 4,44 (m, 4H), 4,16 (t, *J* = 5,6, 2H), 3,77 (q, *J* = 5,4, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,6, 6H).

Ví dụ 183: 1-(3-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, hợp chất **183**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 177, hợp chất **63** được cho phản ứng với 2,2-dimetyl-oxiran để tạo ra hợp chất **183** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,45 (s, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 8,17 (s, 1 H); 7,84 (td, J = 8,75, 5,92 Hz, 1 H); 7,66 (ddd, J = 10,33, 9,02, 2,79 Hz, 1 H); 7,40-7,34 (m, 1 H); 7,31 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 7,00 (d, J = 1,69 Hz, 1 H); 6,93 (dd, J = 8,25, 1,78 Hz, 1 H); 4,26 (t, J = 5,06 Hz, 2 H); 3,79 (t, J = 7,52 Hz, 2 H); 3,64 (t, J = 7,75 Hz, 1 H); 3,35 (t, 2 H); 3,08 (t, J = 5,05 Hz, 2 H); 2,35 (t, 2 H); 1,10 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp F): R_T = 7,45 phút, $M+H^+$ = 493.

Ví dụ 184: Metyl 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat, hợp chất **184**

Thêm DMF (26 mL) vào hợp chất **40** (1,0 g, 2,7 mmol), 1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol (0,30 g, 2,7 mmol), CuI (1,5 g, 8,1 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,061 g, 0,27 mmol), và xesi cacbonat (2,2 g, 6,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy và gia nhiệt ở 100°C trong 24 h trong lọ gắn kín. Hỗn hợp phản ứng được để nguội tới nhiệt độ trong phòng và rót vào hỗn hợp gồm amoni hydroxit/nước (1:2) và EtOAc và lọc qua đệm silic oxit. Các lớp được tách và phần nước được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng amoni hydroxit (1:2), nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc để tạo ra hợp chất **184** (0,270 g, 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,54 (d, J = 8,4, 1H), 7,97 (d, J = 35,2, 2H), 7,70 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,57 (d, J = 1,7, 1H), 5,99 – 5,70 (m, 1H), 4,57 (q, J = 5,9, 4H), 3,87 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 354,1 (M+H).

Theo cách khác, hợp chất **42** (370 mg, 1,3 mmol) trong dimetoxyetan (3 mL) được xử lý bằng 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (1 mL, 7,5 mmol) và được gia nhiệt tới 90°C trong 0,5 h. LC/MS biểu thị sản phẩm chính mong muốn. Sau khi để nguội, hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được axylamidin thô và sau đó được tạo huyền phù trong axit axetic (2,3 mL), được xử lý bằng isopropylhydrazin hydroclorua (0,29 g, 2,5 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 75°C trong 30 phút, để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Quá trình tinh chế bằng ISCO nhờ sử dụng 100% EtOAc tạo ra hợp chất **184** (0,32 g, 70% hiệu suất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,54 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,4, 1,7, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,7, 1H), 5,85 (dq, *J* = 13,3, 6,6, 1H), 4,57 (q, *J* = 6,0, 4H), 3,87 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,6, 6H).

Ví dụ 185: Metyl 2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat, hợp chất **185**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 18**4**, hợp chất **40** và trifloetyltriazol (1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol) được cho phản ứng. Sản phẩm được kết tủa từ EtOAc và được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất **185** (393 mg, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (d, J = 8,4, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,58 (d, J = 1,6, 1H), 5,89 (q, J = 8,8, 2H), 4,64 – 4,49 (m, 4H), 3,87 (s, 3H). MS (ESI(+)): m/z 394,0 (M+H).

Theo cách khác, theo quy trình sản xuất hợp chất 18**4**, hợp chất **42** được cho phản ứng với 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin, tiếp theo là xử lý bằng trifloetyl-hydrazin hydroclorua trong axit axetic để tạo ra hợp chất **185** (hiệu suất 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,4, 1,7, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,6, 1H), 5,89 (q, *J* = 8,8, 2H), 4,65 – 4,45 (m, 5H), 3,87 (s, 3H), 3,58 – 3,37 (m, 7H).

Ví dụ 186: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol, hợp chất **186**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 18**2**, phản ứng Suzuki của 9-bromo-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin và 1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol tạo ra hợp chất **186** dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng với hiệu suất 72% sau khi loại bỏ axit khỏi nhóm THP. LS/MS (ESI+): m/z 420 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 1,7, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,7, 1H), 5,83 (dt, *J* = 13,2, 6,6, 1H), 4,91 (t, *J* = 5,3, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,16 (t, *J* = 5,6, 2H), 3,77 (q, *J* = 5,6, 2H), 1,48 (t, *J* = 9,0, 6H).

Ví dụ 187: 10-bromo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **187**

Thêm DMF (20 mL) vào 10-bromo-2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin (1,5 g, 3,8 mmol), 1-isso-propyl-1H-1,2,4-triazol (0,40 g, 3,0 mmol), CuI (1,8 g, 9,5 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,071 g, 0,32 mmol), và xesi cacbonat (2,6 g, 7,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy và gia nhiệt ở 100°C trong 24 h trong lọ gắn kín. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua Celite®. Phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Thêm EtOAc vào phần cặn thô và chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Phần dịch lọc được cô và chất thô được hòa tan trong DMF và tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra hợp chất **187** (64 mg, 5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,43 (dd, J = 47,5, 31,0, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 – 7,39 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,7, 1H), 5,74 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,76 – 4,33 (m, 4H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 374,0 (M+H).

Ví dụ 188: [4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro -2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-1-(2-metansulfonyl-etyl)-piperidin-4-yl]-metanol , hợp chất **188**

Thêm DIPEA (165 µL, 0,94 mmol) tiếp theo là vinyl sulfon (18 ul, 0,206 mmol) vào hỗn hợp đang khuấy chứa hợp chất **68** (97 mg, 0,1873 mmol) trong IMS (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 h, dung môi được loại bỏ *trong chân không* và phần cặn được xử lý bằng HPLC (cột Gemini C_6-Phenyl, gradien từ 10 đến 60 %, độ biến đổi 20 min) để tạo ra hợp chất **188** (63 mg, 53 %). ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,42-8,39 (1 H, m), 8,23 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 7,80 (1 H, td, J = 8,77, 5,87 Hz), 7,53 (1 H, ddd, J = 10,34, 8,85, 2,77 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 2,40 Hz), 7,33-7,27 (1 H, m), 7,12 (1 H, dd, J = 8,59, 2,48 Hz), 6,85 (1 H, dd, J = 8,55, 4,83 Hz), 4,17 (2 H, t, J = 5,04 Hz), 3,22-3,14 (6 H, m), 3,02 (2 H, t, J = 5,09 Hz), 2,98 (3 H, s), 2,02 (2 H, s), 1,72 (4 H, s). 2 proton bị che khuất bởi đỉnh nước. LCMS (Phương pháp F): R_T = 6,57 phút, $M+H^+$ = 585.

Ví dụ 189: 2-(4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-metyl -propan-1-ol, hợp chất **189**

2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-9-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua (250 mg, 0,52 mmol) được hòa tan trong DMF (3 mL) và được xử lý bằng xesi cacbonat (336 mg, 1,03 mmol) và 2-bromo-2-metyl propionat (333 µL, 2,58 mmol), sau đó được gia nhiệt ở 80°C trong 20 h. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước và sau đó nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 20 đến 70% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra metyl este của axit 2-(4-{2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-

metyl-propionic. Hợp chất trung gian metyl este của axit 2-metyl-propionic (195 mg, 0,355 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL) và dung dịch được làm lạnh tới 0°C. Lithi nhôm hydrua (0,533 mL, dung dịch 1M trong THF) được thêm nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút, sau đó là ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội tới 0°C và nước được thêm vào, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc và dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và sau đó được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng HPLC đảo pha (cột Gemini C_6-Phenyl, gradien từ 30 đến 60% metanol trong nước + 0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **189** dưới dạng chất rắn màu trắng (123 mg, 70%). ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,40 (1 H, s), 8,24 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 7,79 (1 H, td, J = 8,76, 5,90 Hz), 7,64-7,57 (1 H, m), 7,34-7,28 (1 H, m), 7,18 (1 H, d, J = 2,29 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,38, 2,33 Hz), 6,84 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 4,16 (2 H, t, J = 5,02 Hz), 3,35 (2 H, s), 3,14 (3 H, d, J = 11,68 Hz), 3,00 (2 H, t, J = 5,05 Hz), 2,38-2,23 (3 H, m), 1,63 (2 H, d, J = 12,48 Hz), 1,53-1,39 (2 H, m), 1,03 (6 H, s). LCMS (Phương pháp F): R_T = 7,89 phút, $M+H^+$ = 521.

Ví dụ 190: 1-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, hợp chất **190**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 18**2**, phản ứng Suzuki của 9-bromo-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin và 2-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol tạo ra hợp chất **190,** LS/MS (ESI+): m/z 448 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,4, 1,8, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,7, 1H), 5,90 – 5,70 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,04 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,6, 6H), 1,10 (s, 6H).

Ví dụ 191: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl) etyl)azetidin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **191**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 15**2**, hợp chất **65** được cho phản ứng với vinyl sulfon để tạo ra hợp chất **191** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,44 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,84 (1 H, s), 7,60 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 8,32, 1,83 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 1,78 Hz), 5,99-5,89 (1 H, m), 4,48-4,39 (4 H, m), 3,78-3,70 (2 H, m), 3,71-3,62 (1 H, m), 3,25-3,18 (2 H, m), 3,04 (3 H, s), 3,02-2,95 (4 H, m), 1,56 (6 H, d, J = 6,64 Hz). LCMS (Phương pháp F): R_T = 5,58 phút, $M+H^+$ = 457.

Ví dụ 192: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)axetamit, hợp chất **192**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**43**, hợp chất **65** được phản ứng với bromo axetamit. Sản phẩm thô được sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% MeOH trong DCM), sau đó quá trình nghiền thành bột trong dietyl ete tạo ra hợp chất **192** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,46 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,84 (1 H, s), 7,61 (1 H, s), 7,07 (1 H, dd, J = 8,32, 1,84 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 1,79 Hz), 6,89 (1 H, s), 5,99-5,90 (1 H, m), 5,44 (1 H, s), 4,48-4,45 (2 H, m), 4,43-4,40 (2 H, m), 3,86-3,78 (2 H, m), 3,73-3,63 (1 H, m), 3,38-3,31 (2 H, m), 3,20 (2 H, s), 1,56 (6 H, d, J = 6,64 Hz). LCMS (Phương pháp F): R_T = 5,45 phút, $M+H^+$ = 408.

Ví dụ 193: (1-aminoxyclopropyl)(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl) -5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl) metanon, hợp chất **193**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**27**, hợp chất **65** được cho phản ứng với axit 1-tert-butoxycacbonylamino-xyclopropancarboxylic. Sản phẩm thô được xử lý bằng HPLC đảo pha (cột Gemini C_{18}, gradien từ 20 đến 95%

MeOH trong H_2O + 0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **193** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,36 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 8,09 (1 H, s), 7,88-7,86 (2 H, m), 7,14 (1 H, dd, J = 8,35, 1,82 Hz), 7,01 (1 H, d, J = 1,78 Hz), 5,88-5,80 (1 H, m), 4,50-4,44 (4 H, m), 3,83-3,71 (2 H, m), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,05 (2 H, d, J = 4,13 Hz), 0,67 (2 H, d, J = 4,01 Hz). 2 proton có thể trao đổi không phát hiện được. 4 proton bị che khuất bởi đỉnh nước. LCMS (Phương pháp F): R_T = 6,73 phút, $M+H^+$ = 434

Ví dụ 194: 9-bromo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **194**

Hợp chất **43** (4,93 g, 16,0 mmol) được hấp thụ trong 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (25 mL, 0,18 mol) và 1,2-dimetoxyetan (66,5 mL, 0,640 mol). Hỗn hợp không đồng nhất được khuấy rất mạnh và được gia nhiệt ở 65°C trong 1 h. LC/MS thể hiện không còn chất ban đầu khi kết thúc giai đoạn này. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và chuyển tới phản ứng tiếp theo mà không cần áp dụng các bước tinh chế thêm. Sản phẩm thô từ phản ứng trước đó (5,8 g, 16,0 mmol) được tạo huyền phù trong axit axetic băng (53,2 mL) và isopropylhydrazin hydroclorua (4,36 g, 39,4 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 2 h. Bình phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn thu được nạp khô vào silicagel và tinh chế bằng phép sắc ký ISCO (cột 120 g, 100% EtOAc). Tổng cộng, 2,3 g (hiệu suất 39%) hợp chất **194** được tách qua hai bước. LC/MS (ESI+): m/z 376 (M+H, với chất đồng vị halogenua). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, J = 8,6, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 2,0, 1H), 7,30 (d, J = 2,0, 1H), 5,85 (dt, J = 13,3, 6,6, 1H), 4,55 (d, J = 15,5, 4H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H).

Theo cách khác, thêm isopropylhydrazin hydroclorua (3,37g, 30,5 mmol) vào huyền phù của 1-dimetylamino-meth-(Z)-ylidenamit của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (8,52 g,

23,5 mmol) trong axit axetic (50 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước (500 mL) làm cho sản phẩm được kết tủa dưới dạng chất rắn màu trắng ngà. Sản phẩm được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (~200 mL) và làm khô *trong chân không* ở 45°C trong 16 h để thu được hợp chất **194** dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (7,88 g, 86%). ^{1}H NMR (400MHz, d_6-DMSO) 8,43 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,86 (1H, sept, J = 6,6 Hz), 4,56-4,52 (4H, m), 1,48 (6H, d, J = 6,6 Hz). LCMS: R_T = 4,69 phút, $M+H^+$ = 374/376, ^{1}H NMR thể hiện sản phẩm chứa ~5% 8-iodo-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen.

Cũng theo cách khác:

Bước 1: etyl este hydroclorua của axit 4-bromo-2-flo-benzimidic

Huyền phù của 4-bromo-2-flobenzonitril (25,0g, 125 mmol) trong IMS (88 mL) ở 0-5°C và được xử lý nhỏ giọt bằng axetyl clorua (71 mL, 1 mol) duy trì nhiệt độ dưới 10°C. Bình phản ứng được bịt kín và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h trước khi cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra etyl este của axit hydroclorua 4-bromo-2-flo-benzimidic dưới dạng chất rắn màu trắng (20,3 g, 57%). ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 7,93-7,88 (1 H, m), 7,85-7,76 (1 H, m), 7,72-7,64 (1 H, m), 4,60 (2 H, q, J = 7,02 Hz), 1,47-1,38 (3 H, m).

Bước 2: 4-bromo-2-flo-benzamidin hydroclorua

Hỗn hợp gồm etyl este hydroclorua của axit 4-bromo-2-flo-benzimidic (20,3 g, 72 mmol) trong IMS (250 mL) ở 0-5°C được làm bão hòa bằng NH_3 (khí), và bình này được gắn kín trước khi để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18h. Dung môi được loại bỏ *trong chân không* và phần cặn được

nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra 4-bromo-2-flo-benzamidin hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (18,1 g, 100%). ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 9,26 (4 H, s), 7,92-7,87 (1 H, m), 7,71-7,62 (2 H, m).

Bước 3: 1-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon

Thêm nhỏ giọt n-butyllithi (145 mL, 2,5M, 360 mmol) vào dung dịch chứa 1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol (33 g, 300 mmol) trong THF ở -10°C trong 45 phút, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. DMA (35 mL) được thêm vào, hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 h. Huyền phù thu được được xử lý bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (300 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc và các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* để tạo ra 1-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon dưới dạng dầu màu cam nhạt (40,1 g, 87%). ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 7,93 (1 H, s), 5,58-5,46 (1 H, m), 2,72 (3 H, d, J = 0,78 Hz), 1,49 (6 H, dd, J = 6,61, 0,78 Hz).

Bước 4: 2-bromo-1-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon

Thêm dung dịch chứa PTT (phenyltrimetylamoni tribromua, 24,5 g, 65,3 mmol) trong THF (100 mL) vào dung dịch chứa 1-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon (10 g, 65,3 mmol) trong axit axetic (1 mL) và THF (100 mL) trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 75°C trước khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được cô *trong chân không* và các sản phẩm phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* để tạo ra phần cặn, phần cặn này được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 20% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra 2-bromo-1-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon dưới dạng dầu (5,4 g, 36%). ^{1}H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 7,98 (1 H, s), 5,53-5,42 (1 H, m), 4,69 (2 H, s), 1,52 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Bước 5: 5-[2-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol

Thêm dung dịch chứa 2-bromo-1-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-etanon (9,0 g, 38,8 mmol) trong THF (19 mL) vào hỗn hợp được khuấy nhanh gồm 4-bromo-2-flo-benzamidin hydroclorua (9,84 g, 38,8 mmol), kali hydro cacbonat (15,6 g, 154,8 mmol), THF (98 mL) và nước (16 mL) ở điều kiện hồi lưu trong 15 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 18 h ở điều kiện hồi lưu trước khi cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng nước và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, được rửa (nước, sau đó là 1:1 dietyl ete:xyclohexan, tiếp theo là dietyl ete) để tạo ra 5-[2-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol dưới dạng chất rắn màu nâu (10,1 g, 74%). ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,21-8,14 (1 H, m), 7,90 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,47-7,38 (2 H, m), 7,26 (1 H, s), 5,91 (1 H, br, s), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Dung dịch chứa 5-[2-(4-bromo-2-flo-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol (10,0 g, 28,6 mmol) trong DMF (100 mL) được xử lý bằng etylen cacbonat (5,3 g, 60,1 mmol) và xesi cacbonat (13,9 g, 42,5 mmol) và sau đó được gia nhiệt ở 100°C trong 72 h. Bổ sung thêm xesi cacbonat (9,0 g, 27,5 mmol) và nước (0,5 mL) vào và tiếp tục gia nhiệt trong 24 h trước khi cô hỗn hợp phản ứng *trong chân không*. Phần cặn thu được được phân bố giữa DCM và nước, lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước, tiếp theo là bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, 1% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất **194** dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (5,78 g, 58%). ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,04 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,50-7,38 (3 H, m), 5,93-5,84 (1 H, m), 4,07-4,02 (2 H, m), 3,93-3,88 (2 H, m), 1,53-1,46 (6 H, m).

Ví dụ 195: 1-(4-(2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol, hợp chất **195**

Theo quy trình được nêu trong ví dụ 182, 9-bromo-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin được cho phản ứng kết hợp với 2-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol để tạo ra hợp chất **195,** Hiệu suất 22%. MS(ESI+): 447,1. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (d, J = 8,4, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 (dd, J =8,4, 1,7, 1H), 7,25 (d, J = 1,7, 1H), 7,00 (d, J = 0,6, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,48 (s, 4H), 4,03 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,42 (d, J = 6,7, 6H), 1,09 (s, 6H).

Ví dụ 196: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamit, hợp chất **196**

Quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế hợp chất **215** được áp dụng để tạo ra hợp chất **196** dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng với hiệu suất tổng là 72% từ 9-bromo-2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin. LS/MS (ESI+): m/z 461 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,4, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,8, 1H), 7,35 (d, J = 1,7, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,82 (dt, J = 13,3, 6,6, 1H), 4,52 (s, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,74 (s, 6H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H).

Ví dụ 197: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimetyletan-sulfonamit, hợp chất **197**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 152, hợp chất **65** được cho phản ứng với N,N-dimetyletensulfonamit để tạo ra hợp chất **197** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,44 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 0,67 Hz), 7,61 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 8,32, 1,83 Hz), 6,95 (1 H, d, J = 1,78 Hz), 6,00-5,90 (1 H, m), 4,48-4,39 (4 H, m), 3,80-3,72 (2 H, m), 3,72-3,64 (1 H, m), 3,27-3,19 (2 H, m), 3,02-2,89 (4 H, m), 2,87 (6 H, s), 1,56 (6 H, d, J = 6,63 Hz). LCMS (Phương pháp F): R_T = 6,35 phút, $M+H^+$ = 486.

Ví dụ 198: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit, hợp chất **198**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 143, hợp chất **65** được cho phản ứng với 2-clo-N,N-dimetylaxetamit, sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 6% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất **198** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,44 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 0,71 Hz), 7,60 (1 H, s), 7,10 (1 H, dd, J = 8,33, 1,81 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 6,01-5,91 (1 H, m), 4,48-4,39 (4 H, m), 3,99-3,90 (2 H, m), 3,86-3,77 (1 H, m), 3,46-3,38 (4 H, m), 3,00 (3 H, s), 2,93 (3 H, s), 1,56 (6 H, d, J = 6,63 Hz). LCMS (Phương pháp F): R_T = 5,87 phút, $M+H^+$ = 436.

Ví dụ 199: 9-(4,4-dimetyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **199**

2-Amino-2-metyl-1-propanol (0,20 g, 2,3 mmol) được hòa tan trong THF (2,2 mL) và NaH (60% trong dầu khoáng, 0,0942 g) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Thêm metyl 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat 184 (0,40 g, 1,1 mmol) trong THF/DMF (1:1, 10 mL) vào hỗn hợp này. Toàn bộ hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

môi trường qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng nước và pha loãng bằng EtOAc. Được chiết, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Được hòa tan trong DCM (10 mL, 200 mmol) và được làm lạnh tới 0°C và được xử lý nhỏ giọt bằng thionyl clorua (0,314 mL, 4,30 mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 h. Được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra hợp chất **199** (209 mg, hiệu suất 48%). LC/MS (ESI+): m/z 393 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,5, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,4, 1,6, 1H), 7,45 (d, *J* = 1,6, 1H), 5,85 (dt, *J* = 13,2, 6,6, 1H), 4,55 (dd, *J* = 10,6, 6,4, 4H), 4,12 (s, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,6, 6H), 1,30 (s, 6H).

Ví dụ 200: N-isopropyl-2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)axetamit, hợp chất **200**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**43**, hợp chất **65** được cho phản ứng với 2-clo-N-isopropyl axetamit. Sản phẩm thô được xử lý bằng HPLC đảo pha (cột Gemini C_{18} gradien từ 0 đến 70% MeOH trong H_2O + 0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **200** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,46 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 8,32, 1,82 Hz), 6,94-6,92 (1 H, m), 6,00-5,90 (1 H, m), 4,49-4,40 (4 H, m), 4,12-4,02 (1 H, m), 3,88 (2 H, t, J = 7,51 Hz), 3,82-3,71 (1 H, m), 3,41 (2 H, t, J = 7,23 Hz), 3,23 (2 H, s), 1,56 (6 H, d, J = 6,63 Hz), 1,16 (6 H, d, J = 6,57 Hz). 1 proton có thể trao đổi không phát hiện được. LCMS (Phương pháp F): R_T = 6,8 phút, $M+H^+$ = 450.

Ví dụ 201: 2-(3-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-etanol, hợp chất **201**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 1**42**, hợp chất **63** được cho phản ứng với 2-(2-bromo-etoxy)-tetrahydropyran, sản phẩm thô được xử lý bằng HPLC

đảo pha (cột Gemini C_{18}, gradien từ 10 đến 90% MeOH trong nước + 0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **201** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,41 (s, 1 H); 8,28 (s, 1 H); 8,16 (s, 1 H); 7,80 (td, J = 8,75, 5,92 Hz, 1 H); 7,62 (ddd, J = 10,34, 9,02, 2,81 Hz, 1 H); 7,37-7,31 (m, 1 H); 7,28 (d, J = 8,17 Hz, 1 H); 6,95 (d, J = 1,73 Hz, 1 H); 6,89 (dd, J = 8,25, 1,81 Hz, 1 H); 4,22 (t, J = 5,03 Hz, 2 H); 3,69 (t, J = 7,37 Hz, 2 H); 3,60 (dt, J = 15,08, 7,40 Hz, 1 H); 3,39 (t, J = 6,62 Hz, 1 H); 3,23 (t, J = 7,74 Hz, 2 H); 3,14 (s, 2 H); 3,05 (t, J = 5,14 Hz, 2 H); 2,61 (t, J = 5,95 Hz, 2 H). LCMS (Phương pháp F): R_T = 7,11 phút, $M+H^+$ = 465.

Ví dụ 202: 1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol , hợp chất **202**

Thêm kali axetat (316 mg, 3,22 mmol) và DMSO (8 mL, 100 mmol) vào lọ chịu vi sóng chứa hợp chất **194** (402mg, 1,07 mmol). Hỗn hợp phản ứng được sục hoàn toàn bằng khí nitơ và bispinacol este boronat (310 mg, 3,22 mmol) được thêm vào tiếp theo là [1,1'-bis-(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II), phức chất với DCM (1:1) (87,7 mg, 0,107 mmol) và lọ này được bịt kín. Lọ này được gia nhiệt bằng bể dầu trong 24 h. Quá trình chuyển hóa kết thúc dựa theo LCMS. Lọc qua Celite® với 8/2 DCM/metanol và cô trong chân không. Rửa giải nhanh bằng 0 đến 5% metanol/DCM. Được cô trong chân không để tạo ra 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (117 mg, hiệu suất 26%).

2-(1-Isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (113 mg, 0,268 mmol), hợp chất **54** (88,14 mg, 0,40 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxenpaladi(II)clorua (21,90 mg, 0,027 mmol), 1,2-dimetoxyetan (3,0 mL, 29 mmol), và xesi cacbonat 1 M trong nước (0,54 mL,

0,5 mmol) được trộn trong lọ chịu vi sóng và vi sóng ở 140°C trong 15 phút. Phản ứng kết thúc dựa theo LCMS. Lọc qua màng lọc giấy, tiếp theo là nút silic oxit. Được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất **202** (13,7 mg, hiệu suất 12%).

Theo cách khác, thêm 2,2-dimetyl-oxiran (2 mL, 22,4 mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất **224** (300 mg, 0,75 mmol) và Cs_2CO_3 (733 mg, 2,25 mmol) trong DMF (15 mL) dưới môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 8 h. Để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp thu được được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Làm khô các chất hữu cơ bằng natri sulfat và tinh chế bằng pre-TLC (DCM/ MeOH = 10:1) để tạo ra hợp chất **202** dưới dạng chất rắn màu trắng (75,3 mg, hiệu suất: 23%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) : δ8,37 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s 1H), 7,53 (dd, J_1= 1,6 Hz, J_2= 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 5,94-5,88 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,54-4,50 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 1,49 (d, J= 6,4 Hz, 6H), 1,09 (s, 6H). MS: (ESI, m/z) = 434 $[M+H]^+$.

Ví dụ 203: 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on, hợp chất **203**

10-bromo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin **187** (0,057 g, 0,15 mmol), axit 2-flopyridin-3-ylboronic (0,026 g, 0,183 mmol), kali axetat (0,059 g, 0,609 mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (8,8 mg, 0,007 mmol), DMF (6 mL) và nước (0,6 mL) được trộn. Khí nitơ được sục qua hỗn hợp phản ứng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và gia nhiệt ở 105°C trong 24 h trước khi làm nguội, pha loãng bằng EtOAc, và lọc qua đệm Celite®. Phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và pha loãng bằng EtOAc. Dung dịch được rửa liên tiếp bằng nước, và nước muối, trước khi làm khô bằng $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được hòa tan trong DMF và tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra 10-(2-

flopyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (47 mg, 80%). MS (ESI(+)): m/z 391,1 (M+H).

Thêm dung dịch nước HCl 10% (2 mL) vào dung dịch chứa 10-(2-flopyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (0,047 g, 0,12 mmol) trong DME (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy và gia nhiệt ở 80°C trong 18 h trước khi để nguội và cô dưới áp suất giảm. Chất thô được hòa tan trong DMF và tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra hợp chất **203** (25 mg, 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,3, 1H), 7,92 (d, J = 6,7, 2H), 7,67 (ddd, J = 9,0, 7,7, 2,2, 2H), 7,38 (d, J = 4,8, 1H), 7,07 (d, J = 8,6, 1H), 6,31 (t, J = 6,7, 1H), 5,81 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,54 (q, J = 5,8, 4H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 389,1 (M+H).

Ví dụ 204: 9-(1-(2-(3-floazetidin-1-yl)etylsulfonyl)azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin, hợp chất **204**

Hợp chất **65** (200 mg, 0,517 mmol) được khuấy trong DCM (2 mL) với TEA (145 µL, 1,04 mmol) trong 1 h trước khi bổ sung 2-cloetansulfonyl clorua (84 mg, 0,52 mmol). Sau khi khuấy trong 1 h, bổ sung thêm TEA (73 µL, 0,52 mmol) vào và hỗn hợp được khuấy trong 18 h trước khi pha loãng với DCM và rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối. Dung dịch thu được được cô *trong chân không* để tạo ra dầu màu nâu, dầu này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Một phần dầu màu nâu (81 mg, 0,18 mmol) được khuấy trong 3 mL IMS ở nhiệt độ trong phòng với 3-flo-azetidin hydroclorua (22 mg, 0,22 mmol) và TEA (56 µL, 0,4 mmol) trong 18 h trước khi được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được hòa tan trong DCM và dung dịch được rửa bằng nước, sau đó là nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Dầu màu nâu nhạt thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 2% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất

204 dưới dạng chất rắn màu trắng (37 mg, 40%). ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,49 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,84 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,12 (1 H, dd, J = 8,34, 1,88 Hz), 7,00 (1 H, d, J = 1,83 Hz), 5,99-5,91 (1 H, m), 5,19-5,13 (0,5 H, m), 5,05-4,99 (0,5 H, m), 4,49-4,46 (2 H, m), 4,45-4,41 (2 H, m), 4,26 (2 H, t, J = 8,24 Hz), 4,06 (2 H, t, J = 7,28 Hz), 3,80-3,63 (3 H, m), 3,27-3,22 (1 H, m), 3,21-3,16 (1 H, m), 3,06-3,00 (2 H, m), 2,97-2,90 (2 H, m), 1,60-1,54 (6 H, m). LCMS: R_T = 2,94 phút, $M+H^+$ = 516.

Ví dụ 205: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropanamit, hợp chất **205**

Huyền phù của hợp chất **65** (0,23 g, 0,6 mmol) trong nước (2,5 mL) được xử lý bằng natri xyanua (49,5 mg, 0,6 mmol) tiếp theo là axeton (60 mg, 0,91 mmol) trong nước (0,25 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Hỗn hợp được chiết bốn lần bằng DCM và các dịch chiết gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không* để tạo ra 2-{3-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-yl}-2-metyl-propionitril (0,19 g, 76%). LCMS: RT = 3,76 phút, $M+H^+$ = 418.

2-{3-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-yl}-2-metyl-propionitril (0,17 g, 0,41 mmol) được hòa tan trong H_2SO_4 đậm đặc (2 mL) và hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 3,25 h trước khi bổ sung vào nước đá. Dung dịch thu được được bazơ hóa bằng Na_2CO_3, bổ sung thêm nước vào, và hỗn hợp được chiết bằng 10% MeOH trong DCM. Các dịch chiết gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất **205** dưới dạng chất rắn màu trắng (97 mg, 54%). ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,46 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,84 (1 H, s), 7,61 (1 H, s), 7,13 (1

H, s), 7,08 (1 H, d, J = 8,39 Hz), 6,95 (1 H, s), 6,01-5,91 (1 H, m), 5,27 (1 H, s), 4,50-4,40 (4 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,33 (2 H, s), 1,56 (6 H, d, J = 6,63 Hz), 1,23 (6 H, s). LCMS: R_T = 2,53 phút, $M+H^+$ = 436.

Ví dụ 206: 2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol, hợp chất **206**

Theo quy trình sản xuất hợp chất **184**, 9-bromo-2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin và 1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol được cho phản ứng để tạo ra 9-bromo-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (0,109 g, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,28 (t, J = 21,9, 1H), 8,11 (t, J = 7,9, 2H), 7,51 – 7,35 (m, 1H), 7,32 (d, J = 2,0, 1H), 5,88 (q, J = 8,8, 2H), 4,76 – 4,29 (m, 4H). MS (ESI(+)): m/z 413,9 (M+H).

Theo quy trình sản xuất hợp chất 18**2**, 9-bromo-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin và 1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol được cho phản ứng để tạo ra hợp chất **206** (0,056 g, 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,33 (d, J = 8,4, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (d, J = 11,7, 2H), 7,95 (d, J = 8,9, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,28 (d, J = 1,7, 1H), 5,91 (q, J = 8,8, 2H), 4,91 (t, J = 5,3, 1H), 4,54 (dd, J = 10,8, 5,6, 4H), 4,16 (t, J = 5,6, 2H), 3,87 – 3,69 (m, 2H). MS (ESI(+)): m/z 446,1 (M+H).

Ví dụ 207: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol , hợp chất **207**

$Pd(PPh_3)_4$ (84,0 mg 0,0727 mmol) được thêm cuối cùng vào dung dịch đã loại khí chứa hợp chất **194** (272 mg, 0,727 mmol) và các chất đồng phân vùng **53a** và **53b** (600 mg, 1 mmol) trong axetonitril (5 mL, 100 mmol). Hỗn

hợp phản ứng được gia nhiệt bằng vi sóng CEM ở 140°C trong 30 phút với quá trình chuyển hóa hoàn toàn dựa theo LCMS. Cô trong chân không và tinh chế nhanh từ 0 đến 100% metanol/DCM. Các ống sản phẩm được cô trong chân không để tạo ra 270 mg các chất đồng phân vùng 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin và 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl) -9-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin. Các hợp chất không tách được được hòa tan trong dung dịch HCl 4 N trong dioxan (10 mL) và dung dịch được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Quá trình khử hoàn toàn được khẳng định dựa theo LCMS để tạo ra các hợp chất cuối cùng, các hợp chất này được tinh chế bằng SFC để tách chất đồng phân vùng **207** (159,8 mg, 54% hiệu suất, M+1 406,1).

Theo cách khác, thêm 2-(2-bromo-etoxy)-tetrahydropyran (0,68 mL, 4,52 mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất **224** (300 mg, 0,75 mmol) và Cs_2CO_3 (733 mg, 2,25 mmol) trong DMF (15 mL) dưới môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 5 h. Để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp thu được được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Làm khô các chất hữu cơ bằng natri sulfat và tinh chế bằng pre-TLC (DCM/ MeOH= 10:1) để tạo ra 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin dưới dạng dầu màu vàng (250 mg, hiệu suất: 68 %). LCMS: (ESI, m/z) = 490 $[M+H]^+$.

Thêm dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (1,28 mL, 5,1 mmol) vào dung dịch chứa 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (250 mg, 0,51 mmol) trong EtOH (15 mL). Hỗn hợp được đun hồi lưu trong 2 h, để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Các chất kết tủa thu được được rửa bằng EtOAc để tạo ra hợp chất **207** dưới dạng chất rắn

màu vàng (115,2 mg, hiệu suất 56 %). ^{1}H NMR (Metan-d_4, 400 MHz): δ 9,12 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 2H), 5,85 - 5,78 (m, 1H), 4,71 - 4,63 (m, 4H), 4,41 (t, J= 5,2 Hz, 2H), 3,96 (t, J= 5,2 Hz, 2H), 1,66 (d, J= 6,8 Hz, 6H). MS: (ESI, m/z) = 406 $[M+H]^+$.

Ví dụ 208: 2-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol, hợp chất **208**

$Pd(PPh_3)_4$ (84,0 mg 0,0727 mmol) được thêm cuối cùng vào dung dịch đã loại khí chứa hợp chất **194** (272 mg, 0,727 mmol) và các chất đồng phân vùng **53a** và 5**3b** (600 mg, 1 mmol) trong axetonitril (5 mL, 100 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt bằng vi sóng CEM ở 140°C trong 30 phút với quá trình chuyển hóa hoàn toàn dựa theo LCMS. Cô trong chân không và tinh chế nhanh từ 0 đến 100% metanol/DCM. Các ống sản phẩm được cô trong chân không để tạo ra 270 mg các chất đồng phân vùng 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin và 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin. Các hợp chất không thể tách được được hòa tan trong dung dịch HCl 4 N trong dioxan (10 mL) và dung dịch được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Quá trình khử bảo vệ được khẳng định dựa theo LCMS để tạo ra các hợp chất cuối cùng, các hợp chất này được tinh chế bằng SFC để tách chất đồng phân vùng **208** (27 mg, hiệu suất 9%, M+1 406,1).

Ví dụ 209: 2-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-imidazol-2-yl)-10-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **209**

Hợp chất **35** được alkyl hóa bằng 4-(2-cloetyl)morpholin để tạo ra 9-bromo-2-[1-(2-morpholinoetyl)-1H-imidazol-2-yl]-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin (hiệu suất 51%. MS: 444,2),

hợp chất này được cho phản ứng kết hợp dưới các điều kiện phản ứng kết hợp paladi Suzuki với tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat để tạo ra hợp chất **209,** Hiệu suất 24%. MS: 432,1, 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12,95 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,3, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,4, 2,3, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,0, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,89 (d, *J* = 1,0, 1H), 4,72 (t, *J*= 7,1, 2H), 4,50 (q, *J* = 5,6, 4H), 3,48 – 3,40 (m, 4H), 2,73 (t, *J* = 7,1, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 4H).

Ví dụ 210: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin, hợp chất **210**

Tương tự như được mô tả trong quy trình chung C, hợp chất **48** được cho phản ứng với 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl) etyl)morpholin. Quá trình tinh chế hỗn hợp phản ứng thô bằng HPLC đảo pha tạo ra hợp chất **210,** LCMS: 489,2.

Ví dụ 211: 2-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol, hợp chất **211**

Thêm 5-(8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1 -isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylamin (0,180 g, 0,000462 mol) và kali cacbonat (0,1917 g, 0,001387 mol) trong axetonitril (2,0 mL, 0,038 mol) và nước (2,0 mL, 0,11 mol) vào lọ chịu vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được loại khí hoàn toàn và sục bằng khí N_2 trong 5 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,05344 g, 0,00004624 mol) và axit axetic 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-etyl este (0,1554 g, 0,0005549 mol) được thêm vào và lọ này được bịt kín ngay lập tức. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 140°C trong 20 phút bằng vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và lọc qua Celite®. Dung dịch NH_4Cl bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô

đặc. Nguyên liệu được tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra hợp chất **211** (34,6 mg) dưới dạng chất rắn không màu. MS(ESI+) 421,1, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,4, 1,8, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,7, 1H), 5,84 – 5,69 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,93 (t, *J* = 5,3, 1H), 4,50 (s, 4H), 4,16 (t, *J* = 5,6, 2H), 3,77 (q, *J* = 5,6, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,6, 6H).

Ví dụ 212: 2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N-metylaxetamit, hợp chất **212**

Dung dịch chứa hợp chất **65** (70 mg, 0,2 mmol) trong NMP (2 mL) được xử lý bằng natri phosphat ba lần (85 mg, 0,6 mmol), sau đó N-metyl-2-clo axetamit (24 mg, 0,22 mmol) trong NMP (0,2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Hỗn hợp được nạp vào cột Isolute ® SCX-2 rửa giải bằng MeOH, sau đó bằng NH_3 2M trong MeOH. Các phân đoạn thích hợp được gom lại và cô *trong chân không*, Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất **212** (24 mg, 29%). ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,50 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,68 (1 H, s), 7,22 (1 H, s), 7,10 (1 H, dd, J = 8,33, 1,81 Hz), 6,99-6,96 (1 H, m), 6,03-5,94 (1 H, m), 4,53-4,49 (2 H, m), 4,48-4,44 (2 H, m), 3,96 (2 H, t, J = 7,77 Hz), 3,81 (1 H, t, J = 7,74 Hz), 3,54 (2 H, t, J = 7,43 Hz), 3,35 (2 H, s), 2,86 (3 H, d, J = 4,93 Hz), 1,60 (6 H, d, J = 6,63 Hz). LCMS: R_T = 2,53 phút, $M+H^+$ = 422.

Ví dụ 213: 1-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, hợp chất **213**

Thêm 5-(8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylamin (0,180 g, 0,000462 mol) và kali axetat (0,1362 g, 0,001387 mol) trong axetonitril (2,0 mL, 0,038 mol) và

nước (2,0 mL, 0,11 mol) vào lọ chịu vi sóng. Phản ứng được loại khí hoàn toàn và sục bằng khí N_2 trong 5 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,05344 g, 0,00004624 mol) và 2-metyl-1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propan-2-ol (0,1477 g, 0,0005549 mol) được thêm vào và lọ này được bịt kín ngay lập tức. Phản ứng được gia nhiệt tới 140°C trong 20 phút bằng vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và lọc qua Celite®. Dung dịch NH_4Cl bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Nguyên liệu được tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra nung nóng **213** (68,2 mg) dưới dạng chất rắn không màu. MS(ESI+) 449,2, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, J = 8,4, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,27 (d, J = 1,7, 1H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,50 (br, 4H), 4,04 (s, 2H), 1,42 (d, J = 6,6, 6H), 1,09 (s, 6H).

Ví dụ 214: 1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, hợp chất **214**

Hợp chất **36** (157 mg, 0,421 mmol), 2-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol (139,9 mg, 0,5258 mmol), và $Pd(PPh_3)_4$ (68,05 mg, 0,05889 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2,66 mL, 50,9 mmol) và với kali cacbonat 2,00 M được hòa tan trong nước (0,421 mL). Hỗn hợp phản ứng được loại khí. Phản ứng được chiếu vi sóng bằng 150 watt, 140°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội tới nhiệt độ trong phòng, được chiết bằng EtOAc để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng rHPLC để tạo ra hợp chất **214,** MS: (ESI+) = 433,2, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,66 (dt, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,50 (s, 4H), 4,03 (s, 2H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,09 (s, 6H).

Ví dụ 215: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamit, hợp chất **215**

Theo quy trình tương tự như điều chế hợp chất 18**2**, hợp chất **194** và 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propanamit. Quy trình này tạo ra hợp chất trung gian este, metyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]-oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat (cùng với axit tương ứng) với hiệu suất 62%. LS/MS (ESI+): m/z 388 (M+H).

Hỗn hợp này chứa este và axit tương ứng (100 mg, 0,22 mmol) được xử lý bằng lithi hydroxit 1 M trong nước (2 mL) và metanol (0,37 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 h. Axit hóa bằng dung dịch nước axit xitric 10% tới độ pH = 5 và chiết bằng EtOAc hai lần. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô và cô đặc. Axit carboxylic thu được được sử dụng như vậy mà không cần áp dụng các bước tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 0H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,4, 1,8, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,7, 1H), 5,90 (dt, *J* = 13,2, 6,6, 1H), 4,53 (q, *J* = 6,0, 4H), 1,72 (d, *J* = 42,8, 6H), 1,50 (d, *J* = 6,6, 6H).

Sản phẩm axit carboxylic từ quá trình biến đổi trên (100 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong DMF (1 mL) và xử lý liên tiếp bằng N,N-diisopropyletylamin (0,3 mL, 2,0 mmol), amoni clorua (50 mg, 0,9 mmol) và N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (200 mg, 0,6 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Natri bicacbonat bão hòa được thêm vào, và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ gom lại được làm khô bằng natri sulfat và cô đặc. Tinh chế bằng rp-HPLC để tạo ra 53 mg (54% hiệu suất) hợp chất **215,** LC/MS (ESI+): m/z 447 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1H),

8,39 (s, 0H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,4, 1,7, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,2, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,90 (hept, *J* = 6,6, 1H), 4,53 (q, *J* = 5,9, 4H), 1,74 (s, 6H), 1,50 (d, *J* = 6,6, 6H).

Ví dụ 216: axit 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoic, hợp chất **216**

Hợp chất **194** và etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoat được cho phản ứng trong các điều kiện paladi Suzuki ($Pd(dppf)Cl_2$, Cs_2CO_3) để tạo ra etyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat. LC/MS (ESI+): m/z 476 (M+H).

Etyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat được xử lý bằng lithi hydroxit trong nước để tạo ra hợp chất **216,** LC/MS (ESI+): m/z 448 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,4, 1,8, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,7, 1H), 5,90 (dt, *J* = 13,2, 6,6, 1H), 4,53 (q, *J* = 6,0, 4H), 1,77 (s, 6H), 1,50 (d, *J* = 6,6, 6H).

Ví dụ 217: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **217**

Theo quy trình tương tự như để điều chế hợp chất 182, hợp chất **194** và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol tạo ra hợp chất **217** với hiệu suất 78%. LS/MS (ESI+): m/z 362 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,02 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 1H), 7,30 (t, *J* = 12,5, 1H), 5,91 (dt, *J* = 13,2, 6,6, 1H), 4,57 – 4,46 (m, 4H), 1,50 (d, *J* = 6,6, 6H).

Ví dụ 218: 3-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on, hợp chất **218**

Bước 1:

Theo quy trình điều chế hợp chất 187, 10-bromo-2-iodo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin và trifloetyltriazol (1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol) được cho phản ứng. Hỗn hợp thô được tinh chế phép sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng EtOAc trước khi cô dưới áp suất giảm, hòa tan trong DMF, và tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra 10-bromo-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin (0,027 g, 2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,48 (d, J = 2,6, 1H), 8,10 (d, J = 5,5, 2H), 7,49 (dd, J = 8,7, 2,6, 1H), 7,04 (t, J = 7,5, 1H), 5,86 (q, J = 8,8, 2H), 4,54 (dt, J = 7,4, 3,7, 4H). MS (ESI(+)): m/z 413,9 (M+H) .

Bước 2:

Theo quy trình điều chế hợp chất 203, 10-bromo-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin được cho phản ứng với axit 2-flopyridin-3-ylboronic để tạo ra 10-(2-flopyridin-3-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin (0,108 g, 55%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (t, J = 2,0, 1H), 8,57 – 7,83 (m, 4H), 7,80 – 7,39 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,5, 1H), 5,88 (q, J = 8,8, 2H), 4,79 – 4,38 (m, 4H). MS (ESI(+)): m/z 431,1 (M+H), hợp chất này được thủy phân bằng HCl để tạo ra hợp chất **218** (0,072 g, 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,3, 1H), 8,09 (d, J = 2,8, 2H), 7,69 (ddd, J = 8,9, 7,7, 2,2, 2H), 7,36 (t, J = 23,8, 1H), 7,08 (d, J = 8,6, 1H), 6,30 (t, J = 6,7, 1H), 5,91 (q, J = 8,8, 2H), 4,56 (dd, J = 13,5, 5,5, 4H). MS (ESI(+)): m/z 429,1 (M+H).

Ví dụ 219: 5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyridin-2-amin, hợp chất **219**

Theo quy trình tương tự như điều chế hợp chất 182, hợp chất **194** và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin tạo ra hợp chất **219** với hiệu suất 62%. LS/MS (ESI+): m/z 388 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (d, J = 8,4, 1H), 8,33 (d, J = 2,4, 1H), 7,93 (d, J = 6,5, 2H), 7,77 (dd, J = 8,7, 2,5, 1H), 7,41 (dd, J = 8,5, 1,9, 1H), 7,26 (d, J = 1,8, 1H), 6,53 (d, J = 8,6, 1H), 6,16 (s, 2H), 5,92 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,60 – 4,44 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

Ví dụ 220: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl) etanol, hợp chất **220**

1-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-etyl]-4-tributylstannanyl-1H-imidazol (0,690 g, 0,00142 mol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất **48** (0,293 g, 0,000755 mol) trong axetonitril (4,5 mL, 0,086 mol). Hỗn hợp được loại khí hoàn toàn bằng nitơ và $Pd(PPh_3)_4$ (0,0872 g, 0,0000755 mol) được thêm vào. Lọ này được bịt kín và được gia nhiệt bằng vi sóng tới 140°C trong 30 phút. DCM và nước được thêm vào và hỗn hợp được lọc qua Celite®. Pha nước được chiết 3x bằng DCM. Các pha hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc.

Sản phẩm thô được hòa tan lại trong DCM (8,0 mL, 0,12 mol). Hydro clorua (4N trong dioxan, 0,47 mL, 0,00189 mol) được thêm nhỏ giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. DCM và natri cacbonat bão hòa được thêm vào làm cho sản phẩm kết tủa trong pha nước. Pha nước được lọc và chất rắn được tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra hợp chất **220** (42 mg) dưới dạng chất rắn không màu. MS(ESI+) 420,2.

Ví dụ 221: 2-(2-(9-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N-metylaxetamit, hợp chất **221**

Theo quy trình điều chế hợp chất **214**, 2-(2-(9-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N-metylaxetamit và 2-metyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol được cho phản ứng trong các điều kiện Suzuki để tạo ra hợp chất **221,** MS: (ESI+) = 462,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 – 7,99 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,49 (s, 4H), 4,04 (s, 2H), 2,65 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,10 (s, 6H).

Ví dụ 222: N,N-dietyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl) etanamin, hợp chất **222**

Lọ chịu vi sóng 5 mL được nạp hợp chất **194** (347 mg, 0,928 mmol), hợp chất **55** (340 mg, 1,16 mmol), kali cacbonat 2 M trong nước (0,9 mL, 2 mmol), và axetonitril (1,52 g, 37,1 mmol) và 1,1-bis(diphenylphosphino)feroxenpalađi(II) clorua (45,4 mg, 0,056 mmol) được thêm vào trước khi bịt kín lọ này. Phản ứng được đặt dưới vi sóng ở 140°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng đã để nguội được pha loãng bằng EtOAc và nước và phân bố. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và, làm khô bằng natri sulfat, được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất **222** (140 mg, hiệu suất 33%, M+1 461,6).

Ví dụ 223: 5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrimidin-2-amin, hợp chất **223**

Theo quy trình tương tự như điều chế hợp chất 182, hợp chất **194** và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin tạo ra hợp chất **223** với hiệu suất 73%. LS/MS (ESI+): m/z 389 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,4, 1H), 7,93 (d, J = 9,7, 2H), 7,46 (dd, J = 8,5, 1,9, 1H), 7,35 (d, J = 1,8, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,91 (hept, J = 6,4, 1H), 4,61 – 4,44 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

Ví dụ 224: 9-(1H-imidazol-5-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6 -dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **224**

Thêm dung dịch chứa hydroclorua trong dioxan (0,34 mL, 1,35 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **242** (120 mg, 0,27 mmol) trong dioxan (4 mL). Toàn bộ hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 2h, để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa vào hỗn hợp và chiết bằng EtOAc. Làm khô các chất hữu cơ bằng natri sulfat và tinh chế phần cặn sau khi cô đặc bằng pre-TLC (DCM/MeOH = 8:1) để tạo ra hợp chất **224** dưới dạng chất rắn màu vàng (36 mg, hiệu suất: 37 %). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) : δ12,29 (s, 1H), 8,37 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,94 - 5,88 (m, 1H), 4,53 (br s, 4H), 1,49 (d, J= 6,4 Hz, 6H). MS: (ESI, m/z) = 362 $[M+H]^+$.

Ví dụ 225: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl) etyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **225**

Theo quy trình điều chế hợp chất 152, hợp chất **66** được cho phản ứng với vinyl sulfon để tạo ra hợp chất **225** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,27 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,86-7,84 (2 H, m), 7,00 (1 H, dd, J = 8,37, 1,76 Hz), 6,85 (1 H, d, J = 1,70 Hz), 5,88-5,78 (1 H, m), 4,44 (4 H, q, J = 5,99 Hz), 3,26 (3 H, m), 3,00 (3 H, s), 2,95 (2 H, d, J = 11,00 Hz), 2,68 (2 H, t, J = 6,79 Hz), 2,02 (2 H, t, J = 11,39 Hz), 1,72 (2 H, d,

J = 12,62 Hz), 1,57 (2 H, qd, J = 12,27, 3,58 Hz), 1,42 (6 H, d, J = 6,60 Hz). LCMS: R_T = 2,68 phút, $M+H^+$ = 485.

Ví dụ 226: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit, hợp chất **226**

Theo quy trình điều chế hợp chất 1**43**, hợp chất **66** được cho phản ứng với 2-bromo axetamit để tạo ra hợp chất **226** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,27 (1 H, d, J = 8,27 Hz), 7,84 (2 H, d, J = 2,70 Hz), 7,15 (1 H, s), 7,06 (1 H, s), 7,01 (1 H, d, J = 8,43 Hz), 6,87 (1 H, s), 5,87-5,78 (1 H, m), 4,44 (4 H, d, J = 6,92 Hz), 2,90-2,78 (4 H, m), 2,15-2,06 (2 H, m), 1,68 (5 H, s), 1,42 (6 H, d, J = 6,59 Hz). LCMS (Phương pháp F): R_T = 2,57 phút, $M+H^+$ = 436.

Ví dụ 227: 2-hydroxy-1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on, hợp chất **227**

Dung dịch chứa hợp chất **66** (350 mg, 0,71 mmol), axit 2-hydroxyisobutyric (111 mg, 1,07 mmol), EDCI (327 mg, 1,7 mmol, HOBt (230 mg, 1,7 mmol) và DIPEA (0,36 mL, 2,13 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5h trước khi bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp thu được được chiết bằng DCM (2 x 30 mL), các dịch chiết gom lại được rửa bằng nước muối sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 5% MeOH trong DCM), sau đó được sấy khô ở nhiệt độ thấp để tạo ra hợp chất **227** dưới dạng chất rắn màu trắng (141 mg, 43%). ^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 8,31 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,82 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,03 (1 H, d, J = 8,38 Hz), 6,90 (1 H, s), 5,85-5,77 (1 H, m), 4,69 (2 H, d, J = 13,25 Hz), 4,48 (4 H, t, J = 7,99 Hz), 2,91-2,74 (4 H, m), 1,85 (2 H, d, J = 13,04 Hz), 1,63-1,49 (2 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,64 Hz), 1,37 (6 H, s). LCMS: R_T = 3,92 phút, $M+H^+$ = 465.

Ví dụ 228: (2S)-2-hydroxy-1-(3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)propan-1-on, hợp chất **228**

Hợp chất **48** được cho phản ứng trong các điều kiện Suzuki, xúc tác bằng paladi với tert-butyl este của axit 3-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-azetidin-1-carboxylic để tạo ra tert-butyl este của axit 3-{4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-pyrazol-1-yl}-azetidin-1-carboxylic. MS(ESI+) 531,2.

Tert-butyl este của axit 3-{4-[2-(2-Isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-pyrazol-1-yl}-azetidin-1-carboxylic được cho phản ứng với axit để tạo ra 8-(1-azetidin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen. MS(ESI+) 431,2.

8-(1-azetidin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen được cho phản ứng kết hợp với DIPEA, HATU, và axit L-lactic để tạo ra hợp chất **228,** MS(ESI+) 503,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 1,7, 1H), 8,37 (d, J = 8,4, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,32 (d, J = 1,7, 1H), 5,92 – 5,74 (m, 1H), 5,34-5,25 (m, 1H), 5,21 (t, J = 5,5, 1H), 4,84 – 4,66 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 1H), 4,52 (s, 4H), 4,40-4,31 (m, 1H), 4,26 – 4,09 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H), 1,22 (d, J = 6,7, 3H).

Ví dụ 229: 2-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl) etanol, hợp chất **229**

5-(8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylamin được cho phản ứng với hợp chất **53a** để

tạo ra hợp chất **229** sau khi loại bỏ THP bằng quá trình tinh chế bằng nước HCl bằng HPLC đảo pha (49 mg). LCMS: 421,2.

Ví dụ 230: 2-(3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl) azetidin-1-yl)etanol , hợp chất **230**

Thêm (tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-axetaldehyt vào dung dịch chứa 8-(1-azetidin-3-yl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol -3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trong DCM và bổ sung axit axetic, tiếp theo là natri triaxetoxyborohydrua. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 5 h và được tôi bằng dung dịch NaOH 1N. DCM được thêm vào và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng DCM. Các pha hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra 8-(1-{1-[2-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-etyl]-azetidin-3-yl}-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen MS(ESI+) 589,3, hợp chất này được xử lý bằng axit để tạo ra hợp chất **230,** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,4, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,3, 1H), 7,32 (d, J = 1,6, 1H), 5,90-5,78 (m, 1H), 4,97 (quin, J = 6,9, 1H), 4,52 (s, 4H), 4,47 (t, J = 5,4, 1H), 3,73 (t, J = 7,6, 2H), 3,47-3,37 (m, 4H), 2,58 (t, J = 7,7, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H).

Ví dụ 231: 5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin, hợp chất **231**

5-(8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylamin được hydro hóa với sự có mặt của 10% Pd trên cacbon để tạo ra hợp chất **231** sau khi HPLC đảo pha. LCMS: 311,2.

Ví dụ 232: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **232**

Bình thót cổ đáy tròn dung tích 25 mL được nạp 9-bromo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin **411** (1,0 g, 2,6 mmol), bispinacolato bisboronat (0,719 g, 2,83 mmol), kali axetat (0,76 g, 7,7 mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxen]diclopalađi(II) trong phức chất với DCM (1:1) (0,21 g, 0,26 mmol) dưới môi trường khí nitơ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dimetylsulfoxit (8,5 mL) và được gia nhiệt ở 85°C trong 12 h. Sau đó hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và DCM. Các pha được phân bố và phần nước được chiết ba lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh để tạo ra hợp chất **232** dưới dạng sản phẩm phụ protio-loại halogen (66 mg, hiệu suất 7%). MS (ESI+) m/z 310,2 ($M+H^+$), theo tính toán 310,4, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,41 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 11,0, 4,3 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,83 (dt, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 5,6 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 233: 2-(1-Isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin, hợp chất **233**

Hỗn hợp gồm hợp chất **22** (82,7 mg, 0,250 mmol), palađi trên cacbon 10% (0,1:0,9, palađi:muội than, 83 mg) và TEA (0,104 mL, 0,750 mmol) trong 5,0 ml etanol và 5,0 ml THF (5,0 mL, 62 mmol) được hydro hóa ở 1 atm trong 3 h. Chất xúc tác được lọc ra, phần dịch lọc được cô, phần cặn được tinh chế bằng RP HPLC, gradien axetonitril để tạo ra hợp chất **233,** Hiệu suất 32 mg (43%). MS(ESI+): 297,2, 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,30 (d, J = 5,2, 1H), 8,25 (d, J = 5,2, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94 (s,

1H), 5,87 (dt, J = 13,0, 6,6, 1H), 4,60 (dd, J = 13,1, 5,5, 4H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H).

Ví dụ 234: 2-(1-Isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(4-metylpiperazin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin, hợp chất **234**

Hỗn hợp gồm hợp chất **22** (132 mg, 0,400 mmol), 1-metyl-piperazin (88,7 µL, 0,800 mmol), paladi axetat (44,9 mg, 0,200 mmol), 2,8,9-tri-i-butyl-2,5,8,9-tetraaza-1-phosphabixyclo[3,3,3]umdexan (71,0 µL, 0,200 mmol) và natri tert-butoxit (38,4 mg, 0,400 mmol) trong 1,4-dioxan (8,0 mL) được loại khí. Hỗn hợp phản ứng được chiếu vi sóng bằng 200 watt, 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa nước và EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cột silic oxit 4 g nhờ sử dụng gradien 5-10% metanol chứa 1% amoniac trong DCM để tạo ra hợp chất **234,** Hiệu suất 50 mg (30%). MS: 395,2, 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,04 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,69 (dt, J = 13,3, 6,6, 1H), 4,61 – 4,53 (m, 2H), 4,49 – 4,41 (m, 2H), 3,41 (s, 4H), 2,45 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6, 6H).

Ví dụ 235: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **235**

Hợp chất **48** được cho phản ứng trong các điều kiện Suzuki, xúc tác bằng paladi với 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin để tạo ra hợp chất **235,** MS(ESI+) 388,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,24-9,20 (m, 3H), 8,54 (d, J = 8,4, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,4, 1,4, 1H), 7,58 (d, J = 1,2, 1H), 5,96 – 5,71 (m, 1H), 4,57 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H).

Ví dụ 236: 9-(5-flopyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **236**

Hợp chất **48** được cho phản ứng trong các điều kiện Suzuki, xúc tác bằng paladi với 3-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin để tạo ra hợp chất **236,** MS(ESI+) 405,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,6, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,3, 1,3, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,4, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 4,57 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,6, 6H).

Ví dụ 237: 2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carbonitril , hợp chất **237**

5-(8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylamin được cho phản ứng với kẽm xyanua để tạo ra hợp chất **237** sau khi HPLC đảo pha. LCMS: 336.

Ví dụ 238: N-(5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyridin-2-yl)axetamit, hợp chất **238**

Hợp chất **48** được cho phản ứng trong các điều kiện Suzuki, xúc tác bằng paladi với N-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-2-yl]-axetamit để tạo ra hợp chất **238,** MS(ESI+) 444,2, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10,63 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,4, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,4, 1,4, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,4, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 4,55 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,6, 6H).

Ví dụ 239: 9-Clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin, hợp chất **239**

Bước 1: Metyl-9-clo-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxylat

Thêm xesi cacbonat (0,9036 g, 2,773 mmol) vào metyl 1-(2-(2-bromo-5-clophenoxy)etyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxylat trong axetonitril (10,00 mL, 191,5 mmol) trong bình thử nghiệm chịu vi sóng có thanh khuấy. Hỗn hợp được loại khí bằng cách sục khí nitơ bằng bơm tiêm. Tetraetylamoni clorua (0,2298 g, 1,387 mmol), paladi axetat (0,1556 g, 0,6933 mmol), và đồng(I) iodua (0,02641 g, 0,1387 mmol;) được lần lượt thêm vào, và bình phản ứng được bịt kín bằng cách gấp mép. Tiếp theo, bình này được gia nhiệt trong khi khuấy tới 165°C trong 18 phút trong vi sóng. Khi hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nguyên liệu được lọc qua Celite®, được cô, và tinh chế bằng phép sắc ký silicagel, để tạo ra metyl-9-clo-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxylat với hiệu suất 15%. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,05 (s, 3H). LRMS *m/z* Theo tính toán đối với $C_{12}H_{10}ClN_3O_3$: 279,04107, theo thực nghiệm: 280,0 [M+1].

Bước 2:

Metyl-9-clo-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxylat (0,144 g, 0,515 mmol) được hòa tan trong 3:2:1 THF:MeOH:H_2O (5,0 mL), và được xử lý bằng dung dịch nước LiOH 4 N (0,644 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 25°C. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước HCl 1 N (10 mL) và dung dịch được chiết bằng EtOAc (3 × 20 mL). Các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra axit 9-clo-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-2-carboxylic (hiệu suất 89%).

Bước 3:

Thêm N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (0,587 g, 1,54 mmol) và 6-clo-1-hydroxybenzotriazol (0,262 g, 1,54 mmol) vào axit 9-Clo-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]

oxazepin-2-carboxylic (0,137 g, 0,515 mmol) trong DMF (1,20 mL, 15,4 mmol). Hỗn hợp được khuấy mạnh, và NH_4Cl (0,220 g, 4,12 mmol) được thêm vào. Sau 10 phút, N,N-diisopropyletylamin (0,359 mL, 2,06 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô, làm khô, và được rửa bằng nước. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silicagel, rửa giải bằng DCM/MeOH, và sau đó bằng HPLC đảo pha để tạo ra 9-clo-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo-[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxamit (hiệu suất 5,3%).

Bước 4:

Thêm 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (0,0150 mL, 0,113 mmol) vào 9-Clo -5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-2-carboxamit (0,0053 g, 0,020 mmol) trong toluen (0,160 mL, 1,50 mmol), và hỗn hợp được gia nhiệt trong bình bịt kín tới 102°C trong 2 h trong khi khuấy. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được để nguội và cô tới khô, và isopropylhydrazin hydroclorua (0,00376 g, 0,0340 mmol) và axit axetic (0,0938 g, 1,56 mmol) được thêm vào và phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt tới 102°C qua đêm trong khi khuấy. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô tới khô và hấp thụ trong DMF, và quá trình tinh chế bằng HPLC đảo pha tạo ra 9-clo -2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4]tri-azolo[1,5 -d][1,4]oxazepin với hiệu suất 98%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,84 – 5,66 (m, 1H), 4,84 – 4,70 (m, 2H), 4,62 – 4,47 (m, 2H), 1,61 (s, 6H). LRMS *m/z* Theo tính toán đối với $C_{15}H_{15}ClN_6O$: 330,09959. Theo thực nghiệm: 331,1 [M+1].

Ví dụ 241: 5-(9-(5-flopyridin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin, hợp chất **241**

5-(8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylamin được cho phản ứng với 3-flo-5-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin trong các điều kiện phản ứng kết hợp paladi Suzuki. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra hợp chất **241,** LCMS: 406,2.

Ví dụ 242: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin, hợp chất **242**

1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan -2-yl)-1H-imidazol được điều chế bằng phản ứng khử hydro với quá trình khử 2-clo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-imidazol bằng paladi.

Thêm CsF (254 mg, 1,68 mmol), CuI (13 mg, 0,067 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (39 mg, 0,034 mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất **194** (250 mg, 0,67 mmol) và 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-imidazol (204 mg, 0,73 mmol) trong DMF khô (2,5 mL) dưới môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 130°C trong 40 phút trong điều kiện vi sóng. Để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp thu được được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Làm khô các chất hữu cơ bằng natri sulfat và tinh chế bằng pre-TLC (100% EtOAc) để tạo ra hợp chất **242** dưới dạng chất rắn màu vàng (49,3 mg, hiệu suất: 17%). ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) : δ8,49 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s 1H), 7,28 (dd, J_1= 1,6 Hz, J_2= 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 5,92 - 5,89 (m, 1H), 5,19 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,52 (m, 4H), 4,04 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 2,29 - 1,90 (m, 3H), 1,58 - 1,48 (m, 9H). MS: (ESI, m/z) = 446 $[M+H]^+$.

Ví dụ 243: 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamit, hợp chất **243**

9-bromo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin **411** và etyl 2-metyl-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoat được cho phản ứng trong các điều kiện phản ứng paladi Suzuki ($Pd(dppf)Cl_2$, Cs_2CO_3) để tạo ra etyl 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat LC/MS (ESI+): m/z 490 (M+H), hợp chất này được thủy phân bằng lithi hydroxit trong nước, sau đó axit tương ứng được xử lý bằng amoni clorua, HATU, diisopropyletylamin, và DMF để tạo ra hợp chất **243,** LC/MS (ESI+): m/z 461 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,35 (d, J = 8,4, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,7, 2H), 7,25 (d, J = 1,7, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,82 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,30 (dd, J = 13,5, 7,6, 1H), 4,02 (dd, J = 13,5, 7,0, 1H), 2,91 (dd, J = 14,3, 7,1, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 5H), 1,01 (d, J = 7,0, 3H).

Ví dụ 244: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyridin-3-yl) -5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **244**

Hợp chất **48** được cho phản ứng với 3-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin để tạo ra hợp chất **244,** MS(ESI+) 387,2.

Ví dụ 245: 5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin, hợp chất **245**

Hợp chất **48** được cho phản ứng với dimetyl-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2] dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-amin để tạo ra hợp chất **245,** MS(ESI+) 431,2.

Ví dụ 246: 5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-N-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin, hợp chất **246**

5-(9-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-N-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin được hydro hóa với sự có mặt của 10% Pd trên cacbon để tạo ra hợp chất **246** sau khi HPLC đảo pha. LCMS: 325,2.

Ví dụ 247: N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit, hợp chất **247**

Thêm kali cacbonat (245 mg, 1,78 mmol) tiếp theo là N-isopropyl-2-cloaxetamit (106 mg, 0,78 mmol) vào huyền phù của hợp chất **66** (350 mg, 0,71 mmol) trong THF và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 h ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được gia nhiệt ở 50°C trong 2 h. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không và phần cặn được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 5% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất **247** dưới dạng chất rắn màu trắng (180 mg, 53%). ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d6): 8,28 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,40 (1 H, d, J = 8,18 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,36, 1,77 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 5,88-5,79 (1 H, m), 4,48-4,41 (4 H, m), 3,89-3,83 (1 H, m), 2,89-2,79 (4 H, m), 2,13 (2 H, td, J = 10,70, 4,11 Hz), 1,74-1,64 (4 H, m), 1,43 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,04 (6 H, d, J = 6,59 Hz). 1 proton che khuất bởi đỉnh dung môi. LCMS: R_T = 2,94 phút, $M+H^+$ = 478.

Ví dụ 248: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamit, hợp chất **248**

Hỗn hợp hai pha gồm dung dịch nước natri hydroxit 50% (2 mL) và DCM (2,5 mL) được xử lý bằng 2-bromo-2,N-dimetyl-propionamit (121 mg, 0,67 mmol), tetrabutylamoni bromua (118 mg, 0,37 mmol) và dung dịch chứa hợp chất **66** (300 mg, 0,61 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3h trước khi bổ sung thêm

tetrabutylamoni bromua (118 mg, 0,37 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước. Các dịch chiết dạng nước gom lại được rửa bằng DCM và các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 5% MeOH trong DCM), tiếp theo là quá trình nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra hợp chất **248** dưới dạng chất rắn màu kem (120 mg, 41%). ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d6): 8,27 (1 H, d, J = 8,26 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,64 (1 H, m), 7,02 (1 H, dd, J = 8,34, 1,75 Hz), 6,91 (1 H, d, J = 1,70 Hz), 5,88-5,78 (1 H, m), 4,48-4,42 (4 H, m), 2,74 (2 H, d, J = 10,86 Hz), 2,59 (3 H, d, J = 4,75 Hz), 2,17-2,08 (2 H, m), 1,75-1,69 (4 H, m), 1,43 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,05 (6 H, s). 1 proton che khuất bởi đỉnh dung môi. LCMS: R_T = 2,78 phút, $M+H^+$ = 478

Ví dụ 249: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetyletansul-fonamit, hợp chất **249**

Hợp chất **66** được cho phản ứng với N,N-dimetyletensulfonamit để tạo ra hợp chất **249** dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d6): 8,28 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,37, 1,77 Hz), 6,85 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 5,88-5,80 (1 H, m), 4,48-4,42 (4 H, m), 3,23-3,15 (2 H, m), 2,95 (2 H, d, J = 11,09 Hz), 2,74 (6 H, s), 2,68-2,60 (2 H, m), 2,09-1,98 (2 H, m), 1,73 (2 H, d, J = 12,61 Hz), 1,64-1,55 (2 H, m), 1,43 (6 H, d, J = 6,61 Hz). 1 Proton bị che khuất bởi đỉnh dung môi. LCMS: RT= 2,90 $M+H^+$= 513.

Ví dụ 250: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro -benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit, hợp chất **250**

Tert-butyl este của axit 4-[2-(2-Isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic được điều chế từ hợp chất **52** (500 mg, 1,12 mmol) và kẽm iodua tert-butyl este của axit 4-piperidin-1-carboxylic (1,68 mmol) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (569 mg, 100%). LCMS: R_T = 4,79 phút, $M+H^+$ = 493.

Thêm HCl 4M trong dioxan (15 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (569 mg, 1,16 mmol) trong dioxan (15 mL) và metanol (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 h ở nhiệt độ trong phòng trước khi được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được nghiền thành bột trong hỗn hợp gồm dietyl ete và metanol để tạo ra 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt (212 mg, 43%). LCMS: R_T = 2,34/2,66 phút, $M+H^+$ = 393.

Hỗn hợp gồm 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua (120 mg, 0,28 mmol) trong DMF (1,5 mL) được xử lý bằng kali cacbonat (97 mg, 0,7 mmol) tiếp theo là bromo axetamit (43 mg, 0,336 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc/metanol và được rửa bằng nước, lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Chất rắn thu được được tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất **250** dưới dạng chất rắn màu trắng (51 mg, 41%). ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d6): 8,27 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,16 (1 H, s), 7,07 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,36, 1,78 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 5,81-5,73 (1 H, m), 4,45-4,41 (4 H, m), 2,89-2,82 (2 H, m), 2,83 (2 H, s), 2,20 (3 H, s), 2,16-2,07 (2 H, m), 1,72-1,66 (4 H, m), 1,40 (6 H, d, J = 6,61

Hz). 1 Proton bị che khuất bởi đỉnh dung môi. LCMS: R_T = 2,97 $[M+H]^+$ = 450.

Ví dụ 251: axit 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoic, hợp chất **251**

Thêm etyl 2-bromoisobutyrat (4,2 mL, 0,03 mol) vào dung dịch chứa 4,4,5,5-tetrametyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,2-dioxaborolan (5 g, 0,03 mol) và xesi cacbonat (10 g, 0,03 mol) trong DMF (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 110°C và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng H_2O, chiết lớp nước bằng EtOAc (2x) và các phân đoạn hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô là hỗn hợp gồm hai chất đồng phân, sau đó sản phẩm này được tách bằng cách nghiền thành bột với hexan để tách sản phẩm mong muốn etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoat. LC/MS (ESI+): m/z 309 (M+H). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, J = 4,1, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 2H), 1,85 (d, J = 7,6, 6H), 1,36 – 1,31 (m, 12H), 1,20 (td, J = 7,1, 2,8, 3H).

9-bromo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin **411** và etyl 2-metyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propanoat được phản ứng kết hợp trong các điều kiện Suzuki để tạo ra etyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H -pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat. LC/MS (ESI+): m/z 490 (M+H).

Etyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metyl-propanoat (750 mg, 0,0015 mol) được xử lý bằng LiOH 1 M/H_2O (1,6 mL)

trong MeOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Hỗn hợp được axit hóa bằng dung dịch nước axit xitric 10% cho tới khi độ pH=5, chiết bằng EtOAc hai lần, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất **251,** LC/MS (ESI+): m/z 462 (M+H). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,4, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,7, 1H), 7,35 (d, J = 1,7, 1H), 5,82 (dt, J = 13,1, 6,6, 1H), 4,52 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 1,78 (s, 4H), 1,45 (t, J = 13,9, 4H).

Ví dụ 252: 1-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol , hợp chất **252**

2-(2-Isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen được cho phản ứng với 1-(4-bromo-imidazol-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol để tạo ra hợp chất **252,** MS(ESI+) 448,3.

Ví dụ 253: 5-(9-flo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl) -1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin, hợp chất **253**

Hợp chất **89** (0,200 mg, 0,47 mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (3 mL, 40 mmol) và TFA (3 mL, 40 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h. Phản ứng kết thúc dựa theo LCMS và hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Chất rắn thô được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất **253** (18,3 mg, hiệu suất 12%)

Ví dụ 254: 2-(4-(2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol, hợp chất **254**

8-bromo-2-(5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen được cho phản ứng với 1-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-

etyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong điều kiện vi sóng để tạo ra hợp chất **254,** MS(ESI+) 378,2.

Ví dụ 255: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etanol, hợp chất **255**

Hợp chất **256** (90 mg, 0,18 mmol) được hòa tan trong 3 ml metanol và HCl-metanol (3 ml, 4M) được thêm nhỏ giọt ở 0°C. Hỗn hợp được để ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, được cô đặc. Phần cặn được rửa bằng EtOAc để tạo ra 65 mg hợp chất **255** dưới dạng muối HCl. Hiệu suất= 82%. ^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ8,65 - 8,61 (m, 2 H), 8,17 (s,1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,52 - 7,48 (m, 2 H), 5,81 - 5,78 (m, 1 H), 4,68 - 4,60 (m, 4 H), 4,31-4,29 (m, 2 H), 3,95 - 3,92 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 1,2 Hz, 6H). LC-MS: m/z= 404 [M+H$^+$].

Ví dụ 256: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **256**

4-Iodo-2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-imidazol được điều chế bằng phản ứng của 4-iodo-2-metyl-1H-imidazol, Cs_2CO_3, và 2-(2-bromo-etoxy)-tetrahydropyran trong DMF. Thêm etylmagie bromua (0,7 ml, 3 mol/L, 2,2 mmol) vào hỗn hợp gồm 4-iodo-2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-imidazol (500 mg, 1,9 mmol) trong DCM (10 mL) ở -78°C. Nhiệt độ của hỗn hợp được tăng từ từ đến khoảng 10°C và làm lại lạnh. Trimetyl thiếc clorua (2,2 ml, 1 mol/l, 2,2 mmol) được thêm nhỏ giọt ở -78°C. Sau khi bổ sung hết, nhiệt độ được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch NH_4Cl bão hòa, sau đó được chiết bằng DCM. Chất hữu cơ được rửa bằng nước hai lần, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được cô đặc để thu được 0,44g 2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-4-(trimetyl stannyl)-1H-imidazol. Hiệu suất= 63%.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,04 (s, 1 H, ArH), 3,71(s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,24 - 1,20 (m, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 0,29 (s, 6 H), 0,06 (s, 9 H). LC-MS: m/z= 375 [M+H$^+$].

Hỗn hợp gồm hợp chất **194** (300 mg, 0,8 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (93 mg, 0,08 mmol), 2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-4-(trimetylstannyl)-1H-imidazol (600 mg, 1,6mmol) trong dioxan (2ml) được sục khí N_2 trong khoảng 2 phút và sau đó được khuấy ở 120°C trong 35 phút dưới bức xạ vi sóng. Lọc, cô đặc và tinh chế bằng pre-TLC (EtOAc) để tạo ra 130 mg hợp chất **256,** Hiệu suất= 32%. 1H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ8,44 - 8,42 (m, 1 H, ArH), 7,81(s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,48 - 7,46 (m, 1 H), 7,42 (d, *J* = 1,6 Hz,1 H), 7,19 (s, 1 H), 4,51 - 4,95 (m, 1 H), 4,45 - 4,44 (t, 1 H), 4,39 - 4,38 (m, 2 H), 4,38 - 4,37 (m, 2 H), 4,07 - 4,04 (m, 2 H), 4,00 - 4,97 (m, 1 H), 3,63 - 3,54 (m, 2 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 1,76 - 1,60 (m, 4 H),1,48 - 1,47 (m, 2 H) LC-MS: m/z= 504 [M+H$^+$].

Ví dụ 257: 5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrimidin-2-amin, hợp chất **257**

Hợp chất **48** được cho phản ứng với 5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-ylamin để tạo ra hợp chất **257,** MS(ESI+) 403,2.

Ví dụ 258: 5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on, hợp chất **258**

10-bromo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin được cho phản ứng với axit 6-flopyridin-3-ylboronic để tạo ra 10-(6-flopyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d]-[1,4]oxazepin (0,121 g, 39%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,67 (d, J = 2,4, 1H), 8,52 (d, J = 2,6, 1H), 8,25 (td, J = 8,2, 2,7, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,68

(dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 2,8, 1H), 7,19 (d, J = 8,5, 1H), 5,69 (dt, J = 13,3, 6,6, 1H), 4,56 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 405,2 (M+H) .

10-(6-flopyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin được thủy phân bằng HCl để tạo ra hợp chất **258** (0,028 g, 25%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,4, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 9,5, 2,8, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,5, 2,5, 1H), 7,10 (d, J = 8,5, 1H), 6,47 (d, J = 9,5, 1H), 5,70 (dt, J = 13,2, 6,5, 1H), 4,52 (q, J = 5,8, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 403,2 (M+H).

Ví dụ 261: N-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-amin, hợp chất **261**

Dung dịch chứa hợp chất **22** (90,0 mg, 0,272 mmol), tert-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat (46,9 mg, 0,272 mmol), paladi axetat (6,11 mg, 0,0272 mmol), XPhos (13,0 mg, 0,0272 mmol), và natri-tert-butoxit (52,3 mg, 0,544 mmol) trong 1,4-dioxan (1,50 mL, 19,2 mmol) được gia nhiệt bằng vi sóng ở 115°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®, sau đó rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, được cô đặc để thu được hợp chất trung gian thô tert-butyl 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4] oxazepin-10-ylamino)azetidin-1-carboxylat, hợp chất này được hòa tan trong DCM (10,0 mL). TFA (0,419 mL, 5,44 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy 3 h. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng rHPLC để tạo ra hợp chất **261,** MS: (ESI+) = 367,2, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,29 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,74 (dt, *J* = 13,1, 6,5 Hz, 2H), 4,73 – 4,60 (m, 3H), 4,58 – 4,51 (m, 2H), 4,43 (dd, *J* = 12,7, 6,9 Hz, 2H), 4,24 (dt, *J* = 15,9, 5,6 Hz, 1H), 2,77 (m, *J* = 34,8, 13,1, 5,3 Hz, 2H), 1,50 (d, *J* = 6,6, 2,9 Hz, 6H).

Ví dụ 262: 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-ylamino)propan-1,2-diol, hợp chất **262**

Dung dịch chứa hợp chất **22** (90,0 mg, 0,272 mmol), (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanamin (0,0353 mL, 0,272 mmol), paladi axetat (6,11 mg, 0,0272 mmol), XPhos (13,0 mg, 0,0272 mmol), và natri-tert-butoxit (52,3 mg, 0,544 mmol) trong 1,4-dioxan (1,50 mL, 19,2 mmol) được gia nhiệt bằng vi sóng ở 115°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®, sau đó rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước, nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, được cô đặc để thu được hợp chất trung gian N-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-amin, thêm hydro clorua 4,00 M trong dioxan (5,00 mL) vào hợp chất trung gian này. Phản ứng được khuấy 3 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh chế HPLC để tạo ra hợp chất **262,** MS: (ESI+) = 386,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,86 (dt, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,61 – 4,46 (m, 3H), 4,46 – 4,33 (m, 2H), 3,64 (dd, *J* = 11,4, 5,3 Hz, 1H), 3,47 – 3,34 (m, 3H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 263: 3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on, hợp chất **263**

Theo quy trình điều chế hợp chất 20**3**, 10-(2-flopyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin được điều chế (0,756 g, 62%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,73 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,7, 1H), 8,20 – 8,10 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, J = 9,4, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,5, 1H), 5,70 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,57 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 405,2 (M+H).

10-(2-flopyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin được thủy phân bằng HCl để tạo ra hợp chất **263** (0,412 g, hiệu suất 70%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,3, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 7,7, 2,2, 2H), 7,37 (d, J = 5,0, 1H), 7,06 (d, J = 8,5, 1H), 6,31 (t, J = 6,6, 1H), 5,73 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,61 – 4,47 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 403,2 (M+H).

Ví dụ 265: 1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol , hợp chất **265**

1-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metylpropyl)-4-iodo-2-metyl-1H-imidazol được điều chế bằng phản ứng của 1-(4-iodo-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, lutidin, tert-butyldimetylsilyl trimetylsulfonat (TBSOTf) trong DCM.

Thêm etylmagie bromua (1,9 mL, 3 mol/L, 5,7 mmol) vào hỗn hợp gồm 1-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metylpropyl)-4-iodo-2-metyl-1H-imidazol (1,5 g, 3,8 mmol) trong DCM (15 mL) ở -78°C. Nhiệt độ của hỗn hợp được tăng dần đến khoảng 10° và lại làm lạnh. Trimetyl thiếc clorua (6,5 ml, 1mol/L, 6,5 mmol) được thêm nhỏ giọt ở -78°C. Sau khi bổ sung, nhiệt độ được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch NH_4Cl bão hòa, sau đó được chiết bằng DCM. Chất hữu cơ được rửa bằng nước hai lần, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, cô đặc để thu được 0,44 g 1-(2-(tert-butyldimetyl-silyloxy)-2-metylpropyl)-2-metyl-4-(trimetylstannyl)-1H-imidazol. Hiệu suất = 63%. ^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 7,04 (s, 1 H, ArH), 3,74 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,24 - 1,20 (m, 6 H), 0,88 (s, 9 H), 0,29 (s, 6 H), 0,03 (s, 8 H). LC-MS: m/z= 375 [M+H+].

Hỗn hợp gồm hợp chất **194** (300 mg, 0,8 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (93 mg, 0,08 mmol), 1-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metylpropyl)-2-metyl-4-

(trimetylstannyl)-1H-imidazol (690 mg,1,6 mmol) trong dioxan (2 mL) được sục khí N_2 trong khoảng 2 phút và sau đó được khuấy ở 120°C trong 35 phút dưới bức xạ vi sóng. Lọc, cô đặc và tinh chế bằng pre-TLC (EtOAc tinh khiết) để tạo ra 160 mg hợp chất 9-(1-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)-2-metylpropyl)-2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin. Hiệu suất= 46%. LC-MS: m/z= 548 [$M+H^+$].

9-(1-(2-(tert-Butyldimetylsilyloxy)-2-metylpropyl)-2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (110 mg, 0,196 mmol) được hòa tan trong 5 ml THF, tetrabutylamoni florua (102 mg, 0,392 mmol) được thêm vào ở 0°C. Nhiệt độ được tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô đặc, phần cặn được phân bố giữa EtOAc-nước để tạo ra 30 mg hợp chất **265,** Hiệu suất= 36%. ^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,51 - 7,47 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 6,03 - 5,99 (m, 1 H), 4,51 - 4,43 (m, 4 H), 3,85 (s, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 1,65 - 1,56 (m, 6 H), 1,28 - 1,26 (m, 6 H). LC-MS: m/z= 433 [$M+H^+$].

Ví dụ 269: 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on, hợp chất **269**

Thêm dung dịch nước HCl 10% (3 mL) vào dung dịch chứa 10-(2-flopyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin (0,087 g, 0,22 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (3,00 mL, 28,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy và gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất **269**, phân tích bằng rHPLC. MS: (ESI+) = 390,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,76 (s, 1H), 8,45 – 8,39 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 6,1, 2,1 Hz, 1H), 6,37 (t, J =

6,7 Hz, 1H), 5,91 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 2H), 5,91 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 13,1, 5,5 Hz, 4H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 270: 2-(5-(9-xyclopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-yl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1-ol, hợp chất **270**

Lọ chịu vi sóng được nạp dung dịch chứa 2-[5-(8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-3-metyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-propan-1-ol (0,140 g, 0,000346 mol) và kali phosphat (0,220 g, 0,00104 mol) trong THF (2,0 mL) và nước (2,0 mL). Hỗn hợp được sục sạch hoàn toàn bằng N_2, 2-xyclopropyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,189 mL, 0,00104 mol) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,0400 g, 0,0000346 mol) được thêm vào và lọ này được bịt kín ngay lập tức. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt bằng vi sóng tới 120°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và lọc qua Celite®. Dung dịch NH_4Cl bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra 35 mg hợp chất **270** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI+) 366,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,86 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,73 – 5,57 (m, 1H), 4,85 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,50-4,43 (m, 4H), 3,76 (ddd, J = 10,7, 7,5, 6,0 Hz, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,02 – 0,93 (m, 2H), 0,75 – 0,67 (m, 2H).

Ví dụ 271: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-metyl-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **271**

Theo quy trình điều chế hợp chất 2**65**, hỗn hợp gồm hợp chất **194** và hỗn hợp gồm các chất đồng phân vùng 2-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4-(trimetyl stannyl) -1H-imidazol và 2-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-5-(trimetylstannyl) -1H-imidazol được cho phản ứng để tạo ra 9-(1-((2-(tert-butyldimetylsilyl) etoxy)metyl)-2-metyl-1H-

imidazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl) -5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất thu được được hòa tan (360 mg, 0,71 mmol) trong etanol (3 mL). Thêm nhỏ giọt HCl-metanol (3 mL, 4 mol/L) vào hỗn hợp ở 0°C. 30 phút sau, nhiệt độ được tăng đến 70°C và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng ược cô, phần cặn được bazơ hóa bằng TEA, tiếp theo tinh chế bằng per-TLC để tạo ra 240 mg hợp chất **271,** Hiệu suất = 91%. ^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8,72 (s, 1 H), 8,60 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,51 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 5,72 - 5,72 (m, 1 H), 4,65 - 4,64 (m, 2 H), 4,60 - 4,59 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 1,63 - 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H). LC-MS: m/z= 376 [M+H$^+$].

Ví dụ 272: 1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol, hợp chất **272**

Thêm KOAc (393 mg, 4,01 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (50 mg, 0,067 mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất **194** (500 mg, 1,336 mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (509 mg, 2,004 mmol) trong DMF khô (4 mL) dưới môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 20 phút trong điều kiện vi sóng. Để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc, sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột (hexan/EtOAc = 3:1~1:2) để tạo ra 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin dưới dạng chất rắn màu vàng (275 mg, hiệu suất: 49%). LCMS: (ESI, m/z) = 422 [M+H]$^+$.

Thêm CsF (180 mg, 1,19 mmol), CuI (9 mg, 0,048 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0,024 mmol) vào hỗn hợp gồm 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (200 mg, 0,48 mmol) và 1-(4-bromo-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-metyl-propan-2-ol (166 mg, 0,71 mmol) trong DMF khô

(2 mL) dưới môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 130°C trong 40 phút trong điều kiện chiếuvi sóng. Để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp thu được được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Làm khô các chất hữu cơ bằng natri sulfat và tinh chế bằng pre-HPLC để tạo ra hợp chất **272** dưới dạng chất rắn màu trắng (34,9 mg, hiệu suất: 16%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) : δ 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,23-7,11 (m, 3H), 5,93-5,89 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 4H), 3,74-3,66 (m, 5H), 1,46 (dd, J= 6,4 Hz, 6H), 1,24(brs, 6H). MS: (ESI, m/z) = 448 $[M+H]^+$.

Ví dụ 274: N-tert-butyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit, hợp chất **274**

Thêm kali cacbonat (295 mg, 2,13 mmol) và N-tert-butyl-2-cloaxetamit (100 mg, 0,67 mmol) vào huyền phù của hợp chất **66** (300 mg, 0,61 mmol) trong THF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 5 ngày trước khi pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước (2 x 30 mL). Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được nghiền thành bột trong dietyl ete, tạo ra hợp chất **274** dưới dạng chất rắn dạng kem (169 mg, 0,34 mmol, 56%). LCMS: R_T = 3,12 phút. $[M+H]^+$ = 492, ^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 8,29 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,15 (1 H, s), 7,03 (1 H, dd, J = 8,36, 1,77 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,90-5,80 (1 H, m), 4,48-4,41 (4 H, m), 2,85 (2 H, d, J = 11,24 Hz), 2,81 (2 H, s), 2,20-2,09 (2 H, m), 1,78-1,67 (2 H, m), 1,70-1,58 (2 H, m), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,25 (9 H, s). 1H bị che khuất bởi dung môi.

Ví dụ 275: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N-metylaxetamit, hợp chất **275**

Huyền phù của hợp chất **48** (1,2 g, 3,09 mmol), tert-butyl este của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-

carboxylic (1,8 g, 5,82 mmol), $PdCl_2$dppf. DCM (339 mg, 0,46 mmol) và kali cacbonat (1,9 g, 13,9 mmol) trong DMF (10 mL) được loại khí và sau đó được gia nhiệt ở 90°C dưới môi trường khí nitơ trong 1,5h. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và nước, nước được chiết bằng EtOAc và các dịch chiết hữu cơ gom lại dược làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan, 1% TEA trong dung môi rửa giải) để tạo ra tert-butyl este của axit 4-[2-(2-Isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic dưới dạng bọt màu nâu (1,5 g, 99%). LCMS: R_T = 3,77 phút, $[M+H]^+$ = 491.

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (1,5 g, 3,06 mmol) trong IMS (15 mL) được loại khí sau đó được xử lý bằng paladi trên cacbon (10% paladi, 50% nước, 450 mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới môi trường khí hydro trong 18 h, sau đó ở 40°C trong 8 h, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Bổ sung thêm paladi trên cacbon vào (10% paladi, 50% nước, 450 mg) và tiếp tục khuấy ở 40°C trong 8 h trước khi lọc qua đệm Celite® và loại bỏ dung môi *trong chân không*. Phần cặn thu được được hòa tan trong metanol (5 mL) và được xử lý bằng 3M HCl trong metanol (10 mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 h trước khi cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng (1,26g, 79%). ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 9,03 (2 H, s), 8,37 (1 H, d, J = 8,31 Hz), 8,17 (1 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 8,37, 1,7 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 5,78 (1 H, m), 4,54 (4 H, d, J = 17,19 Hz), 3,35 (2 H, d, J = 12,43

Hz), 2,98 (2 H, m), 2,87 (1 H, m), 2,38 (2 H, s), 2,08-1,78 (4 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,57 Hz).

Thêm TEA (107 µL, 0,77 mmol) tiếp theo là 2-clo-N-metyl-axetamit (41 mg, 0,38 mmol) vào huyền phù của 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen hydroclorua (150 mg, 0,35 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm trước khi bổ sung tetrabutylamoni iodua (13 mg, 0,04 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 h. Hỗn hợp được rửa bằng nước, sau đó được chiết bằng MeOH 10% trong DCM (x 5). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), được cô *trong chân không* và tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (SiO_2, gradien 0-10% MeOH trong DCM) hai lần để tạo ra hợp chất **275** (23 mg, 0,05 mmol, 14%). LCMS: R_T = 2,63 phút, $[M+H]^+$ = 464, ^1H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,42 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,00 (1 H, dd, J = 8,35, 1,83 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,79 Hz), 5,91-5,81 (1 H, m), 4,48-4,44 (2 H, m), 4,42-4,36 (2 H, m), 3,13-2,91 (4 H, m), 2,85 (3 H, d, J = 4,98 Hz), 2,56-2,48 (1 H, m), 2,39 (3 H, s), 2,33 (2 H, s), 1,87 (2 H, s), 1,78 (2 H, s), 1,54 (6 H, d, J = 6,65 Hz). NH không phát hiện thấy.

Theo cách khác, thêm TEA (291 µL, 2,10 mmol) và 2-bromo-N-metyl-axetamit (102 mg, 0,67 mmol) vào huyền phù của hợp chất **66** (300 mg, 0,61 mmol) trong THF (5 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 h trước khi bổ sung kali cacbonat (169 mg, 1,22 mmol), sau đó thêm 2 h. Phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước (2 x 20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được nghiền thành bột bằng dietyl ete tạo ra hợp chất **275** dưới dạng chất rắn dạng kem (156 mg, 0,35 mmol, 57%). LCMS: R_T = 2,62 phút, $[M+H]^+$ = 450, ^1H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,29 (1 H, d, J = 8,27 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,85 (1 H, s), 7,66 (1 H, s), 7,02 (1 H, dd, J = 8,33, 1,76 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,89-5,79 (1 H, m), 4,49-4,42 (4 H, m), 2,88 (2 H, s), 2,84 (2 H, d, J = 10,90 Hz), 2,59 (3 H, d, J = 4,73

Hz), 2,13 (2 H, s), 1,77-1,67 (4 H, m), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz). 1H bị che khuất bởi dung môi.

Ví dụ 276: N-etyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl) axetamit, hợp chất **276**

Thêm TEA (107 µL, 0,77 mmol) vào huyền phù của 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua (150 mg, 0,35 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 10 phút trước khi bổ sung 2-clo-N-etyl-axetamit (46 mg, 0,38 mmol) và tetrabutylamoni iodua (13 mg, 0,04 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày trước khi hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat (dung dịch nước bão hòa). Pha nước được chiết bằng 10% MeOH trong DCM (x 3) và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4) sau đó được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (SiO_2, gradien 0-10% MeOH trong DCM) tạo ra hợp chất **276** (91 mg, 0,19 mmol, 55%). LCMS: R_T = 2,75 phút, $[M+H]^+$ = 478, ^1H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,43 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,16 (1 H, s), 7,00 (1 H, dd, J = 8,34, 1,81 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 5,91-5,80 (1 H, m), 4,48-4,44 (2 H, m), 4,42-4,37 (2 H, m), 3,37-3,26 (2 H, m), 3,06-2,88 (4 H, m), 2,57-2,47 (1 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,30 (2 H, s), 1,87 (2 H, d, J = 12,74 Hz), 1,76 (2 H, s), 1,54 (6 H, d, J = 6,65 Hz), 1,15 (3 H, t, J = 7,26 Hz).

Ví dụ 277: N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl) axetamit, hợp chất **277**

Thêm TEA (107 µL, 0,77 mmol) vào huyền phù của 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua (150 mg, 0,35 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn

hợp thu được được khuấy trong 10 phút trước khi bổ sung 2-clo-N-isopropyl-axetamit (52 mg, 0,38 mmol) và tetrabutylamoni iodua (13 mg, 0,04 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày trước khi hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat (dung dịch nước bão hòa). Pha nước được chiết bằng 10% MeOH trong DCM (x 3) và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4) sau đó được cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (SiO_2, gradien 0-10% MeOH trong DCM) tạo ra hợp chất **277** (88 mg, 0,18 mmol, 51%). LCMS: R_T = 2,85 phút, $[M+H]^+$ = 492, ^1H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,43 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,59 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,34, 1,82 Hz), 6,97 (1 H, s), 6,89 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 5,92-5,82 (1 H, m), 4,48-4,44 (2 H, m), 4,42-4,38 (2 H, m), 4,13-4,02 (1 H, m), 3,10-2,85 (4 H, m), 2,58-2,46 (1 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,35-2,20 (2 H, m), 1,94-1,84 (2 H, s), 1,81-1,68 (2 H, m), 1,54 (6 H, d, J = 6,64 Hz), 1,16 (6 H, d, J = 6,55 Hz).

Ví dụ 278: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit, hợp chất **278**

Thêm kali cacbonat (295 mg, 2,13 mmol) và 2-clo-N,N-dimetyl-axetamit (82 mg, 0,67 mmol) vào huyền phù của hợp chất **66** (300 mg, 0,61 mmol) trong THF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 h trước khi được pha loãng bằng DCM và hỗn hợp được rửa bằng nước (2 x 30 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (SiO_2, gradien 0-5% MeOH trong DCM). Sản phẩm thu được l được nghiền thành bột với dietyl ete, sau đó là ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất **278** dưới dạng chất rắn màu trắng (85 mg, 0,17 mmol, 29%). LCMS: R_T = 2,72 phút, $[M+H]^+$ = 464, ^1H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,28 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,35, 1,78 Hz), 6,86 (1 H, d, J = 1,73 Hz), 5,89-5,79 (1 H, m), 4,48-4,41 (4 H, m), 3,10 (2 H, s), 3,00 (3 H, s), 2,89 (2 H, d, J = 10,79 Hz), 2,77 (3 H, s), 2,11 (2

H, dd, J = 12,35, 10,20 Hz), 1,71 (2 H, d, J = 12,52 Hz), 1,61 (2 H, td, J = 12,15, 3,73 Hz), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz). 1H bị che khuất bởi dung môi.

Theo cách khác, dung dịch chứa hợp chất **94** (66 mg, 0,12 mmol), trong DCM (1 mL), metanol (1 mL) và TEA (0,07 mL) được xử lý bằng N,N-dimetyl-2-cloaxetamit (17 mg, 0,14 mmol) và TBAI (5 mg) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48h, sau đó là ở 30°C trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được phân bố giữa DCM và nước. Lớp nước được chiết ba lần bằng DCM 10% metanol trong DCM, các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô nhờ sử dụng cột tách pha trước khi được cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% metanol trong DCM) để tạo ra hợp chất **278** dưới dạng chất rắn màu trắng (34 mg, 61%). LCMS: RT = 2,26 phút, [M+H]+ 465, ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,43 (1 H, s), 7,96 (1 H, s), 7,92 (1 H, s), 6,91 (1 H, s), 5,91-5,90 (1 H, m), 4,60-4,58 (4 H, m), 3,15 (2 H, s), 3,06 (3 H, s), 2,93 (2 H, d, J = 11,06 Hz), 2,82 (3 H, s), 2,63 (1 H, m), 2,15-2,14 (2 H, m), 1,82-1,69 (4 H, m), 1,50 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ví dụ 280: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin 88 (hợp chất 280 trong Bảng 1)

Thêm 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (0,158 mL, 1,19 mmol) vào amit **87** (0,0485 g, 0,211 mmol) trong toluen (1,68 mL, 15,8 mmol;), và hỗn hợp được gia nhiệt trong bình gắn kín tới 102°C trong 2 h trong khi khuấy (Sơ đồ 18). Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được để nguội và cô tới khô, và isopropylhydrazin hydroclorua (0,0396 g, 0,358 mmol) và axit axetic (0,934 mL, 16,4 mmol) được thêm vào và phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt tới 102°C qua đêm trong khi khuấy. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô tới khô và hấp thụ trong DMF, và HPLC điều chế (axetonitril/nước) tạo ra triazol **88** với hiệu suất 42%. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 15,6, 7,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,4 Hz,

1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,77 – 5,69 (m, 1H), 4,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 6H). LRMS *m/z* Theo tính toán đối với $C_{12}H_{16}N_6O$: 296,13856, theo thực nghiệm: 297,1 [M+1].

Ví dụ 281: 10-flo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **281**

Hợp chất **90** (0,2 g, 0,81 mmol), dimetylaxetamit-dimethyaxetal (0,36 mL, 2,4 mmol), và toluen (10 mL, 90 mmol) được trộn trong bình phản ứng đáy tròn có lắp cột ngưng tụ vigreux. Được gia nhiệt ở 95°C trong >24 h và cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong axit axetic và isopropylhydrazin hydroclorua (0,11 g, 0,97 mmol) được thêm vào và được gia nhiệt ở 95°C với cột ngưng tụ vigreux được lắp vào trong bốn giờ. Sự kết thúc phản ứng dựa theo LCMS. Cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất **281** (67,7 mg, hiệu suất 26%, M+1 328,1).

Ví dụ 282: 9-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **282**

Thêm nhỏ giọt DMF (6 mL), tiếp theo là hợp chất **271** (100 mg, 0,25 mmol) vào bình phản ứng đáy tròn dung tích 100 mL đã nạp NaH (12 mg, 0,5 mmol). Sau khi khuấy trong khoảng 1 h, iodometan (48 mg, 0,33 mmol) được thêm nhỏ giọt vào ở 0°C trong THF. Sau đó hỗn hợp được tăng đến nhiệt độ trong phòng từ từ và được khuấy trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được cô, sau đó tinh chế bằng pre-TLC (EtOAc) để tạo ra 50 mg (Hiệu suất 52%) hợp chất **282,** ^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,48 – 7,44 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 6,04-5,98(m, 1 H), 4,51-4,43 (m, 4 H), 3,62 (s, 3H), 2,45(s, 3 H),1,60 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), và 15 mg (hiệu suất 16%) chất đồng phân vùng 9-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin **291** ^{1}H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ8,57 (d, J = 8,0 Hz, 1 H),

7,87 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,16 (d, *J*= 6,8 Hz, 1 H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,02-5,96 (m, 1 H), 4,54 - 4,52 (m, 2 H), 4,48-4,47 (m, 2 H), 3,59 (s, 3H), 2,46(s, 3 H),1,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H). LC-MS: m/z= 389 [M+H^+].

Ví dụ 285: 2-(4-(2-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol, hợp chất **285**

Hợp chất **51** được cho phản ứng với dimetylaxetamit-dimetylaxetal trong toluen, tiếp theo là hòa tan trong axit axetic và xử lý bằng metylhydrazin hydroclorua để tạo ra 8-bromo-2-(2,5-dimetyl-2H-[1,2,4]-triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen. MS(ESI+) 360,0/362,0.

Thêm 8-bromo-2-(2,5-dimetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (0,150 g, 0,000416 mol) và kali axetat (0,123 g, 0,00125 mol) trong axetonitril (2,0 mL) và nước (2,0 mL) vào lọ chịu vi sóng. Dung dịch được sục hoàn toàn bằng N_2, 1-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-etyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,148 g, 0,000458 mol) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,0481 g, 0,0000416 mol) được thêm vào và lọ này được bịt kín ngay lập tức. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt bằng vi sóng tới 140°C trong 20 phút. Hỗn hợp được phân bố giữa NH_4Cl bão hòa và DCM và được chiết 3 lần bằng DCM. Các pha hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$, và cô đặc. Sản phẩm được hòa tan trong DCM (5,0 mL) và hydro clorua (0,00125 mol, 4N trong dioxan, 0,31 mL) được thêm nhỏ giọt. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Hỗn hợp được cô và phân bố giữa natri bicacbonat bão hòa và DCM và được chiết 3 lần bằng DCM. Phần lớn sản phẩm được kết tủa trong pha nước - hỗn hợp được lọc và được xử lý bằng HPLC đảo pha, sau đó được tái kết tinh trong EtOH/MeOH để tạo ra 24 mg hợp chất **285** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI+) 392,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,27 (d,

J = 1,7 Hz, 1H), 4,90 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,54-4,48 (m, 4H), 4,21 (s, 3H), 4,16 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,77 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H).

Ví dụ 286: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-metoxyetyl) piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **286**

Thêm kali cacbonat (290 mg, 2,10 mmol) và 1-bromo-2-metoxy-etan (93 mg, 0,67 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **66** (300 mg, 0,61 mmol) trong DMF (3,5 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 60°C trong 4 h trước khi được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng DCM. Hỗn hợp được rửa liên tiếp bằng dung dịch natri hydro cacbonat (dung dịch nước bão hòa), nước và nước muối, sau đó làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (SiO_2, gradien 0-8% MeOH trong DCM) và nghiền thành bột với ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất **286** dưới dạng chất rắn màu trắng (127 mg, 0,29 mmol, 48%). LCMS: R_T = 3,02 phút, $[M+H]^+$ = 437, ^1H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,28 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,62 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,01 (1 H, dd, J = 8,36, 1,77 Hz), 6,85 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 5,90-5,80 (1 H, m), 4,45 (4 H, m), 3,40 (2 H, t, J = 5,89 Hz), 3,20 (3 H, s), 2,93 (2 H, d, J = 11,11 Hz), 2,01 (2 H, dd, J = 12,41, 10,21 Hz), 1,70 (2 H, d, J = 12,52 Hz), 1,58 (2 H, ddd, J = 24,42, 12,21, 3,61 Hz), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz). 3H bị che khuất bởi dung môi.

Ví dụ 287: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropanamit, hợp chất **287**

Thêm axit sulfuric đậm đặc (3,5 mL) vào 2-{4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-yl}-2-metyl-propionitril (312 mg, 0,70 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 3,5 h ở nhiệt độ trong phòng trước khi được rót vào nước

đá và bazơ hóa bằng natri cacbonat. Hỗn hợp nước được chiết bằng 10% MeOH trong DCM (x 5). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4) và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (SiO_2, gradien 0-10% MeOH trong DCM), sau đó được nghiền thành bột với dietyl ete (x 3), để tạo ra hợp chất **287** (196 mg, 0,42 mmol, 60%). LCMS: R_T = 2,67 phút, $[M+H]^+$ = 464, ^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,27 (1 H, d, J = 8,27 Hz), 7,86 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,17 (1 H, d, J = 3,55 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,34, 1,74 Hz), 6,91-6,89 (2 H, m), 5,89-5,79 (1 H, m), 4,48-4,41 (4 H, m), 2,80 (2 H, d, J = 10,82 Hz), 2,17-2,09 (2 H, m), 1,77-1,60 (4 H, m), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,05 (6 H, s). 1H bị che khuất bởi dung môi.

Ví dụ 288: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol, hợp chất **288**

Thêm natri phosphat điaxit (107 mg, 0,75 mmol), TEA (2 giọt) và 2-(2-bromo-etoxy)-tetrahydropyran (38 µL, 0,25 mmol) vào huyền phù của 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua (100 mg, 0,23 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trước khi quá trình bổ sung TEA (100 µL) được thực hiện. Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 5 h, sau đó để yên ở nhiệt độ trong phòng qua ngày nghỉ cuối tuần. Phản ứng được gia nhiệt tới 50°C và được khuấy qua đêm trước khi bổ sung 2-(2-bromo-etoxy)-tetrahydropyran (38 µL, 0,25 mmol) và kali iodua (10 mg, 0,06 mmol), sau đó được khuấy qua đêm ở 55°C. Dung dịch được để nguội và nạp vào cột SCX-2, được rửa bằng MeOH, sau đó rửa giải bằng dung dịch NH_3 2M trong MeOH. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (SiO_2, gradien 0-10% MeOH trong DCM), quá trình này tạo ra hợp chất **288** (31 mg, 0,07 mmol, 31%). LCMS: R_T = 2,59 phút, $[M+H]^+$ 437. ^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8,42 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,58 (1 H, s), 7,00 (1 H, dd,

J = 8,34, 1,83 Hz), 6,88 (1 H, d, J = 1,78 Hz), 5,93-5,83 (1 H, m), 4,46-4,43 (2 H, m), 4,41-4,37 (2 H, m), 3,70 (2 H, t, J = 5,19 Hz), 3,17 (2 H, d, J = 11,24 Hz), 2,68 (2 H, t, J = 5,17 Hz), 2,62-2,50 (1 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,36-2,27 (2 H, m), 2,05-1,85 (4 H, m), 1,54 (6 H, d, J = 6,65 Hz). OH không phát hiện thấy.

Ví dụ 289: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropanamit, hợp chất **289**

Thêm axit sulfuric đậm đặc (1,75 mL) vào 2-{4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-yl}-2-metyl-propionitril (140mg, 0,31 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 h trước khi phản ứng được pha loãng bằng nước đá và trung hòa bằng natri cacbonat. Hỗn hợp nước được chiết bằng 10% MeOH trong DCM (x 5) trước khi pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và cô *trong chân không*. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (SiO_2, gradien 0-10% MeOH trong DCM). Sản phẩm được nghiền thành bột với dietyl ete trước khi được tinh chế bằng HPLC đảo pha (C18, gradien 20-70% MeOH/0,1% axit formic trong nước/0,1% axit formic). Phần cặn thu được được hấp thụ vào MeOH (1,2 mL) và được xử lý bằng dung dịch HCl 0,2 M trong dietyl ete. Dung dịch được cô *trong chân không* tạo ra hợp chất **289** (14 mg, 0,03 mmol, 9%). LCMS: R_T = 2,65 phút, $[M+H]^+$ = 478, ^1H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 9,50 (1 H, m), 8,33 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,02 (1 H, dd, J = 8,36, 1,75 Hz), 6,87 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,78-5,71 (1 H, m), 4,50-4,44 (4 H, m), 3,19-3,04 (2 H, m), 2,91-2,80 (1 H, m), 2,25 (3 H, s), 2,12 (2 H, d, J = 13,49 Hz), 1,98 (2 H, d, J = 13,54 Hz), 1,51 (6 H, s), 1,43 (6 H, d, J = 6,59 Hz). 2H bị che khuất bởi dung môi.

Ví dụ 292: 1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, hợp chất **292**

Thêm lithi perclorat (65 mg, 0,61 mmol) và DIPEA (0,21 mL, 1,21 mmol), tiếp theo là 1,2-epoxy-2-metylpropan (0,54 mL, 0,81 mmol) vào huyền phù đang khuấy của 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen triflo axetat (300 mg, 0,61 mmol) trong THF (8 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 h trước khi bổ sung nước (2,5 mL). Sau khi khuấy thêm 18 h, thì DIPEA (0,16 mL, 0,92 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được gia nhiệt ở 45°C trong 5 h, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 72 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước trước khi được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, được điều hòa trước bằng 25% TEA trong DCM, gradien từ 0 đến 5% metanol trong DCM), sau đó được sấy khô ở nhiệt độ thấp từ metanol/nước và được nghiền thành bột trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất **292** dưới dạng chất rắn màu kem (92 mg, 34%). LCMS: RT = 2,76 phút, [M+H]+ = 451. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,32 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,90 (2 H, d, J = 2,80 Hz), 7,05 (1 H, dd, J = 8,35, 1,77 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,70 Hz), 7,27-4,48 (1 H, m), 4,49 (4 H, q, J = 5,87 Hz), 4,03 (1 H, s), 3,04 (2 H, d, J = 10,80 Hz), 2,46 (1 H, s), 2,23 (4 H, s), 1,70 (4 H, s), 1,48 (6 H, d, J = 6,59 Hz), 1,10 (6 H, s).

Ví dụ 293: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol, hợp chất **293**

Thêm kali cacbonat (290 mg, 2,1 mmol) và 2-(2-bromoetoxy) tetrahydro-2H-pyran vào huyền phù đang khuấy của 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen triflo axetat (300 mg, 0,61 mmol) trong DMF (3,5 mL) và hỗn hợp

được gia nhiệt ở 60°C trong 18 h trước khi được pha loãng bằng DCM. Dung dịch thu được được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, nước và sau đó nước muối trước khi được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 8% metanol trong DCM) để tạo ra 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-{1-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-etyl]-piperidin-4-yl}-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen dưới dạng chất rắn màu kem (147 mg, 48%). 1H NMR 400MHz (CDCl3) δ: 8,44 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd, J = 8,33, 1,81 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 1,75 Hz), 6,01-6,00 (1 H, m), 4,63 (1 H, t, J = 3,54 Hz), 4,46-4,45 (4 H, m), 3,92-3,91 (2 H, m), 3,65 (1 H, m), 3,57-3,49 (1 H, m), 3,15 (2 H, m), 2,73 (2 H, m), 2,53 (1 H, m), 2,25 (2 H, m), 1,87 (5 H, m), 1,73-1,69 (3 H, m), 1,60 (8 H, m).

Dung dịch chứa 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-{1-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-etyl]-piperidin-4-yl}-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (371 mg, 0,73 mmol) trong metanol (3,5 mL) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (3,5 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 45 phút trước khi được cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý dưới các điều kiện phản ứng như trước và được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng trước khi được cô trong chân không. Phần cặn thu được được phân bố giữa DCM/dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, nước được chiết hai lần bằng DCM và các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, cột được điều hòa trước bằng 1% TEA trong DCM, gradien từ 0 đến 7% metanol trong DCM) để tạo ra hợp chất **293** dưới dạng bọt màu vàng (94 mg, 30%). LCMS: RT = 2,61 phút, [M+H]+ = 423. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,32 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,89 (2 H, d, J = 1,96 Hz), 7,05 (1 H, dd, J = 8,31, 1,76 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,88-5,87 (1 H, m), 4,49 (4 H, q, J = 5,91 Hz), 3,53 (2 H, t, J = 7,21 Hz), 3,03

(2 H, d, J = 11,27 Hz), 2,52 (3H, m), 2,16 (2 H, t, J = 11,38 Hz), 1,76 (2 H, d, J = 12,61 Hz), 1,67 (2 H, d, J = 12,75 Hz), 1,47 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ví dụ 294: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(tetrahydro-2H-pyran -4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **294**

Hỗn hợp gồm 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl este của axit triflo-metansulfonic (125 mg, 0,54 mmol), 8-(5,5-dimetyl-[1,3,2]dioxaborinan-2-yl) -2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen (200 mg, 0,491 mmol), $PdCl_2$dppf.DCM (41 mg, 0,05 mmol, 10 mol%), xesi cacbonat (400 mg, 1,23 mmol), DME (2 mL) và nước (0,2 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng DCM, lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 100% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra 8-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (73 mg, 39%). LCMS RT= 4,36. [M+H]+= 378.

Hỗn hợp gồm 8-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (73 mg, 0,19 mmol), 20% paladi hydroxit trên cacbon (50 mg) và EtOAc (10 mL) được loại khí sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 h dưới môi trường khí hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc, phần nước lọc được cô trong chân không và phần cặn được nghiền thành bột trong xyclohexan để tạo ra hợp chất **294** dưới dạng chất rắn màu trắng (51 mg, 71%). LCMS: RT = 4,30 phút, [M+H]+ = 380. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,34 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,91 (2 H, d, J = 1,36 Hz), 7,08 (1 H, dd, J = 8,34, 1,79 Hz), 6,92 (1 H, d, J = 1,73 Hz), 5,90-5,89 (1 H, m), 4,50 (4 H, q, J = 5,58 Hz), 3,96-3,95 (2 H, m), 3,44 (2 H, td, J = 11,21, 3,01 Hz), 2,77-2,76 (1 H, m), 1,73-1,66 (4 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ví dụ 295: Metyl 2-(2-etoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat, hợp chất **295**

Hợp chất **40** (80 mg, 1 đương lượng), axit 2-etoxyphenylboronic (66 mg, 1,75 đương lượng), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (10 mg, 0,05 đương lượng), trong dung dịch nước natri cacbonat 1,0 M (1,0 mL) và axetonitril (1,0 mL) được gia nhiệt tới 140°C trong 10 phút trong lò phản ứng vi sóng bịt kín. Hỗn hợp phản ứng thô được cô và tinh chế nhờ HPLC đảo pha để thu được hợp chất **295** (9 mg). ESI-MS 365,1 $(M)^+$.

Ví dụ 296: Metyl 2-(3-isopropylphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat, hợp chất **296**

Hợp chất **40** (80 mg, 1 đương lượng), axit 3-isopropylphenylboronic (65 mg, 1,75 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (10 mg, 0,05 đương lượng), trong dung dịch nước natri cacbonat 1,0 M (1,0 mL) và axetonitril (1,0 mL) được gia nhiệt tới 140°C trong 10 phút trong lò phản ứng vi sóng bịt kín. Hỗn hợp phản ứng thô được cô và tinh chế nhờ HPLC đảo pha để thu được hợp chất **296** (4 mg). ESI-MS: 363,1 $(M)^+$.

Ví dụ 297: metyl 2-(2-etylphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat, hợp chất **297**

Hợp chất **40** (80 mg, 1 đương lượng), axit 2-etylphenylboronic (60 mg, 1,75 đương lượng), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (10 mg, 0,05 đương lượng), trong dung dịch nước natri cacbonat 1,0 M (1,0 mL) và axetonitril (1,0 mL) được gia nhiệt tới 140°C trong 10 phút trong lò phản ứng vi sóng bịt kín. Hỗn hợp phản ứng thô được cô và tinh chế nhờ HPLC đảo pha để thu được hợp chất **297** (11 mg). ESI-MS: 349,1$(M)^+$.

Ví dụ 298: metyl 2-(2-isopropylphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat, hợp chất **298**

Hợp chất **40** (80 mg, 1 đương lượng), axit 2-isopropylphenylboronic (65 mg, 1,75 đương lượng), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (10 mg, 0,05 đương lượng), trong dung dịch nước natri cacbonat 1,0 M (1,0 mL) và axetonitril (1,0 mL) được gia nhiệt tới 140°C trong 10 phút trong lò phản ứng vi sóng bịt kín. Hỗn hợp phản ứng thô được cô và tinh chế nhờ HPLC đảo pha để thu được hợp chất **298** (23 mg). ESI-MS: 363,1 $(M)^+$.

Ví dụ 299: metyl 2-(3-(triflometyl)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat, hợp chất **299**

Hợp chất **40** (80 mg, 1 đương lượng), axit 3-(triflometyl)phenylboronic (76 mg, 1,75 đương lượng), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (10 mg, 0,05 đương lượng), trong dung dịch nước natri cacbonat 1,0 M (1,0 mL) và axetonitril (1,0 mL) được gia nhiệt tới 140°C trong 10 phút trong lò phản ứng vi sóng bịt kín. Hỗn hợp phản ứng thô được cô và tinh chế nhờ HPLC đảo pha để thu được hợp chất **299** (34 mg). ESI-MS: 389,1 $(M)^+$.

Ví dụ 300: 2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetamit, hợp chất **300**

Hỗn hợp gồm 194 mg (0,500 mmol) 9-bromo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin **411**, 0,436 mL (2,00 mmol) 1-(tert-butyldimetylsilyloxy)-1-metoxyeten, 19,6 mg (0,025mmol) diclobis(tri-o-tolylphosphin)paladi(II) và 309 mg (1,00 mmol) tributyl thiếc florua (309 mg, 1,00 mmol) trong 3,0 ml THF được loại khí và sau đó được gia nhiệt trong 18 h ở 80°C. Hỗn hợp được lọc qua Celite®, phần dịch lọc được trộn với 10 ml nước, hỗn hợp được axit hóa tới pH 2 và được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (0-5% gradien của metanol trong DCM) để tạo ra 98 mg metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)axetat (51%). M/z 382,2. Theo tính toán 381, 18.

Hỗn hợp gồm 98 mg (0,257 mmol) metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetat và 2,0 ml 1,0 M nước lithi hydroxit trong 6 ml hỗn hợp metanol/THF (1:1) được khuấy ở 50°C trong 3 h. Hỗn hợp được cô và axit hóa đến pH 3 bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch nước hydro clorua 1 N. Chất kết tủa được thu gom và làm khô trong chân không cao trong 18 h để tạo ra axit 2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetic. Hiệu suất 58 mg. M/z 368,2. Theo tính toán 367,16.

Hỗn hợp gồm 58 mg (0,158 mmol) axit 2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) axetic, 76 mg (0,20 mmol) N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat, 16 mg (0,30 mmol) amoni clorua và 28 µL (0,200 mmol) TEA trong N,N-3,0 ml dimetylformamit được khuấy trong 40 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không và nghiền thành bột với 10 ml nước. Chất rắn được thu gom và tinh chế bằng RP HPLC (axetonitril gradien) để tạo ra hợp chất **300,** Hiệu suất 8,1 mg. M/z 367,2. Theo tính toán 366,18. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,30 (d, J = 8,2, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,3, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,80 (dt, J = 13,1, 6,5, 1H), 4,49 (q, J = 6,2, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6, 6H).

Ví dụ 302: 1-(4-(2-(1-isopropyl-3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, hợp chất **302**

Bước 1:

Thêm DIPEA (2,70 mL, 15,5 mmol) và HATU (3,54 g, 9,3 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (1,92 g, 6,2 mmol) và tert-butyl este của axit N'-isopropyl-hydrazincarboxylic (1,30 g, 7,5 mmol) trong DMF (20 mL) ở 0°C. Hỗn hợp

phản ứng được khuấy trong 7 h ở nhiệt độ trong phòng trước khi bổ sung DMF (40 mL) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn thu được được phân bố giữa DCM và nước. Pha nước được chiết bằng DCM (x2) trước khi các dịch chiết hữu cơ đợ gom lại, được rửa lần lượt bằng dung dịch axit xitric 10%, dung dịch natri bicacbonat bão hòa, sau đó là nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-90% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra tert-butyl este của axit N'-(8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen-2-cacbonyl)-N'-isopropyl-hydrazincarboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng (3,02 g, hiệu suất định lượng). LCMS RT= 4,76 phút, [M+H]+= 465/467, ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,62 (1 H, s), 8,40 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 7,69 (1 H, s), 7,23-7,22 (2 H, m), 4,81 (1 H, s), 4,44 (4 H, s), 1,32 (9 H, s), 1,13 (6 H, d, J = 6,64 Hz).

Bước 2:

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit N'-(8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-cacbonyl)-N'-issopropyl-hydrazincarboxylic (2,71 g, 5,83 mmol) trong metanol (52 mL) được xử lý bằng HCl 4N trong dioxan (5,83 mL, 23,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm trước khi hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn thu được được nghiền thành bột với dietyl ete để tạo ra N-isopropyl-hydrazit dihydroclorua axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic dưới dạng bọt màu vàng nhạt (2,69 g, hiệu suất định lượng). LCMS RT= 4,17 phút, [M+H]+= 365/367.

Bước 3:

Huyền phù của N-isopropyl-hydrazit dihydroclorua của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (2,69 g, 6,1 mmol) trong DCM (61 mL) được xử lý bằng TEA (3,84 mL, 27,6 mmol). Dung dịch

thu được được làm lạnh tới 0°C trước khi metoxyaxetyl clorua (1,12 mL, 12,3 mmol) được thêm nhỏ giọt và phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1,75 h. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và các pha được tách. Pha nước được chiết bằng DCM (x2) trước khi các pha hữu cơ gom lại được rửa lần lượt bằng dung dịch axit xitric 10%, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Dung dịch hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được cô trong chân không và chất rắn thu được được nghiền thành bột với dietyl ete để tạo ra N-isopropyl-N'-(2-metoxy-axetyl)-hydrazit của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (2,29 g, 5,24 mmol, 86%). LCMS RT= 4,29 phút, [M+H]+= 437/439. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 9,61 (1 H, s), 8,29 (1 H, d, J = 8,63 Hz), 7,71 (1 H, s), 7,27 (1 H, dd, J = 8,64, 2,06 Hz), 7,21 (1 H, d, J = 2,06 Hz), 4,84 (1 H, t, J = 6,91 Hz), 4,45 (4 H, s), 3,92 (2 H, s), 3,33 (3 H, s), 1,15 (6 H, d, J = 6,66 Hz).

Bước 4:

N-isopropyl-N'-(2-metoxy-axetyl)-hydrazit của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (1,00 g, 2,29 mmol) được tạo huyền phù trong phospho (V) oxyclorua (23 mL), sau đó được khuấy ở 100°C trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và sau đó phần cặn được đồng sôi bằng toluen (x3) tạo ra chất rắn màu nâu. Thêm axit axetic (23 mL) và amoni clorua (1,76 g, 22,9 mmol) vào chất rắn màu nâu đó, hỗn hợp thu được được khuấy ở 125°C trong 2,5 h, sau đó bổ sung thêm amoni clorua (0,88 g, 11,4 mmol) vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 125°C trong 1 h, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng nước và được chiết bằng DCM (x3). Các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, tiếp theo là nước muối, sau đó làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Chất rắn thu được được nghiền thành bột với dietyl ete để tạo ra 8-bromo-2-(2-isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-

diaza-benzo[e]azulen dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,73 g, 1,74 mmol, 76%). LCMS RT= 4,95 phút, [M+H]+= 418/420. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 8,29 (1 H, d, J = 8,65 Hz), 7,93 (1 H, s), 7,31 (1 H, dd, J = 8,66, 2,05 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 2,05 Hz), 5,79-5,78 (1 H, m), 4,49 (4 H, s), 4,33 (2 H, s), 3,27 (3 H, s), 1,43 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Bước 5:

Hỗn hợp gồm 8-bromo-2-(2-isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (100 mg, 0,24 mmol), 2-metyl-1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-yl]-propan-2-ol (127 mg, 0,48 mmol), $PdCl_2$(dppf).DCM (9,8 mg, 0,012 mmol), xesi cacbonat (234 mg, 0,72 mmol), DME (1,6 mL), nước (0,27 mL) và IMS (0,5 mL) được loại khí và sau đó được gia nhiệt ở 140°C trong 20 phút nhờ bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước, nước được chiết hai lần bằng DCM và các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng RPHPLC (cột C18, gradien từ 5 đến 95% metanol trong nước + 0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **302** dưới dạng chất rắn màu trắng (40 mg, 35%). LCMS: RT = 3,77 phút, [M+H]+ 478. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,37 (1 H, d, J = 8,38 Hz), 8,17 (1 H, s), 7,94 (2 H, d, J = 7,28 Hz), 7,40 (1 H, dd, J = 8,37, 1,80 Hz), 7,28 (1 H, d, J = 1,77 Hz), 5,89-5,88 (1 H, m), 4,74 (1 H, s), 4,53 (4 H, m), 4,38 (2 H, s), 4,04 (2 H, s), 3,32 (3 H, s), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,10 (6 H, s).

Ví dụ 303: (3R,4R)-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-3-ol, hợp chất **303**

Tert-butyl este của axit 4-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (1,05 g, 2,21 mmol) được hòa tan một phần trong dietylenglycol

dimetyl ete khô (25 mL) và dung dịch chứa phức chất boran/THF (1M trong THF, 13,2 mL, 13,2 mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Sau khi khuấy sơ bộ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được để yên trong 16 h. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá, và nước (2 mL), natri hydroxit 2M (6,5 mL) và 35% hydro peroxit (1,7 mL, 16,24 mmol) được thêm nhỏ giọt lần lượt vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C trong 6 h, sau đó làm nguội, pha loãng bằng nước (khoảng 45 mL) và được chiết ba lần bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4) và cô đặc. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-8,5% metanol trong DCM) để tạo ra hợp chất được nêu ở đề mục (0,78 g, 71%), chứa khoảng 20% chất đồng phân 4-hydroxypiperidin. Sản phẩm này được tái kết tinh hai lần từ EtOAc/metanol để tạo ra tert-butyl este của axit raxemic-trans-3-hydroxy-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic chứa <5% chất đồng phân cis (0,38 g). LCMS RT= 4,44, [M+H]+= 495. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 8,39 (1 H, d, J = 8,25 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,47 (1 H, d, J = 2,62 Hz), 7,03 (1 H, dd, J = 8,29, 1,80 Hz), 6,77 (1 H, s), 6,07-5,99 (1 H, m), 4,37-4,37 (6 H, m), 4,19-4,18 (1 H, m), 3,73-3,73 (1 H, m), 2,66-2,66 (3 H, m), 1,81-1,81 (1 H, m), 1,61 (6 H, d, J = 6,01 Hz), 1,50 (9 H, s).

Thêm từ từ HCl 4M trong dioxan (1,6 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit trans-raxemic-3-hydroxy-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (180 mg, 0,36 mmol) trong DCM (1 mL) và metanol (0,6 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 h trước khi được cô trong chân không. Phần cặn thu được được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra 4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-3-ol, hợp chất này được phân giải để tạo ra chất đồng phân đối ảnh (3R,4R) **303** dưới dạng chất rắn màu trắng (172 mg, định lượng). LCMS: RT = 2,41 phút, [M+H]+

395. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,30 (1H, br, s), 9,10 (1H, br, s), 8,36 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 8,10 (1H, br, s), 8,06 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, J = 8,38 Hz), 6,91 (1 H, s), 5,87 (1H, m), 4,53 (4 H, d, J = 8,12 Hz), 3,90 (1H, br, m), 3,25 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,52 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,50 (1 H, d, J = 6,58 Hz).

Ví dụ 305: 2-(5-(9-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin -2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)axetamit, hợp chất **305**

8-bromo-2-iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen với 2-carbamimidoyl-axetamit hydroclorua và isopropylhydrazin hydroclorua được cho phản ứng theo ví dụ 420, Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra hợp chất **305** (thu được 29 mg). LCMS: 433,0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,79 (dt, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 306: 5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on, hợp chất **306**

Hợp chất **22** (85,0 mg, 0,257 mmol) được hòa tan trong axetonitril (2 mL, 50 mmol) và nước (2 mL, 100 mmol) cùng với kali axetat tan (85,5 mg, 0,871 mmol). Loại khí bằng cách sục khí nitơ trong 5 phút. Axit 2-flopyridin-5-boronic (47,1 mg, 0,334 mmol) được thêm vào, tiếp theo là $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0,035 mmol). Phản ứng được chiếu vi sóng ở 145°C 35 phút. Để nguội đến nhiệt độ trong phòng, chiết bằng EtOAc. Các chất hữu cơ gom lại được cô đặc để thu được hợp chất trung gian floro, 10-(6-flopyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin, hợp chất này được hòa tan trong 1,2-dimetoxyetan (3,00 mL, 28,9 mmol). Dung dịch nước HCl 10% (3 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất **306**, phân tích bằng rHPLC. MS: (ESI+) = 390,1.

Ví dụ 307: 4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-yl)piperazin-2-on, hợp chất **307**

Dung dịch chứa hợp chất **22** (80,0 mg, 0,242 mmol), piperazin-2-on (48,4 mg, 0,484 mmol), XPhos (23,0 mg, 0,0484 mmol), và natri-tert-butoxit (46,5 mg, 0,484 mmol) được gia nhiệt bằng vi sóng ở 125°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite® sau đó rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước, nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, được cô đặc để thu được hợp chất **307**, phân tích bằng rHPLC. MS: (ESI+) = 395,2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,72 (dt, J = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 4,62 – 4,52 (m, 2H), 4,51 – 4,39 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,73 – 3,62 (m, 2H), 3,37 – 3,30 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 308: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl) axetamit, hợp chất **308**

Bước 1:

8-bromo-2-(2-isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (250 mg, 0,60 mmol), pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyridin-1-N-Boc-4-boronic (370 mg, 1,20 mmol), xesi cacbonat (585 mg, 1,79 mmol) và 1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxenpalađi (ii) diclorua, DCM (24 mg, 0,03 mmol) được tạo huyền phù trong DME (4,0 mL), IMS (1,3 mL) và nước (0,68 mL) và hỗn hợp phản ứng được sục bằng khí argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt nhờ bức xạ vi sóng trong ống nghiệm gắn kín ở 140°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước, được chiết bằng DCM (2 × 15 mL) và các chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, rửa giải bằng 5% metanol trong DCM) để thu được tert-butyl este của axit 4-[2-(2-

isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic dưới dạng bọt màu nâu (224 mg, 72%). LCMS: RT = 5,08 phút, [M+H]+ = 521.

Bước 2:

Thêm một lượng xúc tác paladi trên cacbon (10% theo khối lượng) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (224 mg, 0,43 mmol) trong IMS (3 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới môi trường khí hydro ở 50°C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc và các chất rắn được rửa bằng IMS (10 mL). Phần dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, rửa giải bằng 2% MeOH trong DCM) để thu được tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carb-oxylic dưới dạng dầu màu vàng (162 mg, 72%). LCMS: RT = 5,05 phút, [M+H]+ = 523.

Bước 3:

Thêm TFA (1,5 mL, 20,2 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (158 mg, 0,30 mmol) trong DCM (1,5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được đồng sôi bằng ete. Dầu thu được được nghiền thành bột với dietyl ete để tạo ra muối 2-(2-isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trifloaxetat dưới dạng chất rắn, muối này được thu gom bằng cách lọc (103 mg, 64%). LCMS RT = 3,03 phút, [M+H]+ = 423. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,56 (1 H, s), 8,33 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,00 (1 H, dd, J = 8,38,

1,78 Hz), 6,85 (1 H, d, J = 1,73 Hz), 5,81-5,80 (1 H, m), 4,46 (4 H, d, J = 2,51 Hz), 4,33 (2 H, s), 3,34 (2 H, d, J = 12,58 Hz), 3,27 (3 H, s), 2,98-2,95 (2 H, m), 2,82 (1 H, t, J = 11,91 Hz), 1,93 (2 H, d, J = 13,66 Hz), 1,75 (2 H, t, J = 12,95 Hz), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Bước 4:

Huyền phù của muối 2-(2-isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen trifloaxetat (99 mg, 0,18 mmol) trong THF (1,8 mL) được xử lý bằng 2-bromoaxetamit (109 mg, 0,2 mmol) tiếp theo là kali cacbonat (56 mg, 0,41 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trước khi được pha loãng bằng DCM và nước. Lớp nước được chiết hai lần bằng DCM và các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, tiếp theo là nước muối sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong metanol, dung dịch được làm lạnh tới 0°C và được xử lý bằng nước để tạo ra chất kết tủa, chất này được lọc ra và được rửa bằng metanol/nước lạnh để tạo ra chất rắn màu trắng. Chất rắn được đồng sôi bằng metanol, tiếp theo là dietyl ete để tạo ra hợp chất **308** dưới dạng chất rắn màu trắng (38 mg, 43%). LCMS: RT = 2,66 phút, [M+H]+ = 480. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 8,39 (1 H, d, J = 8,32 Hz), 8,16 (1 H, s), 7,09-7,08 (1 H, m), 6,97 (1 H, s), 5,76-5,74 (1 H, m), 4,58 (4 H, d, J = 14,42 Hz), 4,51 (2 H, s), 3,96 (2 H, s), 3,60 (2 H, d, J = 11,71 Hz), 3,37 (3 H, s), 3,20 (2 H, m), 2,86 (1 H, m), 2,03 (4 H, m), 1,53 (6 H, d, J = 6,57 Hz).

Ví dụ 309: 2-(1-isopropyl-3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **309**

Bước 1:

Hỗn hợp gồm 9-bromo-2-iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen (2,00 g, 5,1 mmol), 2-metoxy-axetamidin hydroclorua (0,76 g, 6,1 mmol) và TEA (5,00 mL, 35,9 mmol) trong DMF (38 mL) được xả khí và nạp đầy lại bằng khí nitơ (x3). Phản ứng được xử lý bằng Xantphos (0,15 g, 0,26 mmol) và paladi (II) axetat (57 mg, 0,26 mmol) trước khi phản ứng được sục bằng khí cacbon monoxit và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 3,5 h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sục bằng khí nitơ, sau đó được xử lý bằng isopropyl-hydrazin hydroclorua (1,70 g, 15,0 mmol) và axit axetic (19 mL). Sau khi khuấy ở 60°C trong 1,5 h, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (350 mL). Dung dịch được rửa bằng NaOH 1N (2 x 50 mL), tiếp theo là nước muối (50 mL), sau đó làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-3% metanol trong DCM), sau đó nghiền thành bột với dietyl ete để tạo ra 9-bromo-2-(2-isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (0,85 g, 2,0 mmol, 40%). LCMS RT= 4,95 phút, [M+H]+= 418/420. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 8,44 (1 H, d, J = 2,57 Hz), 7,94 (1 H, s), 7,43 (1 H, dd, J = 8,74, 2,58 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,74 Hz), 5,72-5,63 (1 H, m), 4,49 (4 H, d, J = 3,06 Hz), 4,33 (2 H, s), 3,27 (3 H, s), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Bước 2:

Thêm DCM (6 mL) vào huyền phù của 9-bromo-2-(2-isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen (0,85 g, 2,0 mmol) trong IMS (20 mL). Hỗn hợp được loại khí bằng khí nitơ trước khi được xử lý bằng paladi trên cacbon (10% paladi, 50% nước, 350 mg). Bình phản ứng được tạo chân không và làm đầy lại bằng khí hydro và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h trước khi bổ sung thêm chất xúc tác vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 72 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc, sau đó được cô trong chân không để tạo ra hợp chất **309** dưới dạng

chất rắn màu vàng nhạt (0,73 g, hiệu suất định lượng). LCMS RT= 4,55 phút, [M+H]+= 340. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 8,37 (2 H, dd, J = 9,88, 1,75 Hz), 7,30 (1 H, ddd, J = 7,93, 7,18, 1,70 Hz), 7,12-7,12 (1 H, m), 7,03 (1 H, dd, J = 8,19, 1,22 Hz), 5,83-5,74 (1 H, m), 4,48-4,47 (4 H, m), 4,36 (2 H, s), 3,28 (3 H, s), 1,45 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ví dụ 313: 9-bromo-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **313**

8-bromo-2-iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen với xyclopropancarboxamidin hydroclorua và isopropylhydrazin hydroclorua được ho cphản ứng theo ví dụ 420, Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra hợp chất **313** (thu được 75 mg). LCMS: 414,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,30 (m, H), 7,90 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,75 (dt, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,51 (m. 4H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,93 – 0,85 (m, 2H), 0,84 – 0,77 (m, 12H).

Ví dụ 314: 9-(1-etylpiperidin-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **314**

Thêm axetaldehyt axit axetic (3 giọt, xúc tác) (0,023 mL, 0,41 mmol) và natri triazetoxybohydrua (94 mg, 0,44 mmol) vào huyền phù đang khuấy của 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen triflo axetat (189 mg, 0,37 mmol) trong DCE (3 mL). Sau khi khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng, DCM được thêm vào và hỗn hợp được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, nước và sau đó bằng nước muối trước khi được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 20% metanol trong DCM), sau đó được sấy khô ở nhiệt độ thấp từ metanol/nước và được nghiền thành bột trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất **314** dưới dạng chất rắn màu nâu (18 mg, 12%). LCMS: RT = 2,73

phút, [M+H]+ = 407. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,32 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,90 (2 H, d, J = 2,38 Hz), 7,06 (1 H, d, J = 8,41 Hz), 6,90 (1 H, s), 5,90-5,89 (1 H, m), 4,49 (4 H, d, J = 7,47 Hz), 2,97 (2 H, d, J = 10,98 Hz), 2,34 (2 H, q, J = 7,20 Hz), 1,95 (2 H, t, J = 11,47 Hz), 1,76 (2 H, d, J = 12,54 Hz), 1,72-1,54 (3 H, m), 1,48 (6 H, d, J = 6,59 Hz), 1,02 (3 H, t, J = 7,20 Hz).

Ví dụ 315: (5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol, hợp chất **315**

Dung dịch chứa 8-bromo-2-(2-isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen **309** (280 mg, 0,67 mmol) trong dung dịch nước HBr 48% (4,19 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 4 h trước khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được làm trung hoà bằng cách bổ sung dung dịch nước natri cacbonat 1M và sau đó được chiết bằng DCM, lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không để tạo ra [5-(8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo [e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol dưới dạng chất rắn màu kem (162 mg, 60%). LCMS RT = 4,74 phút, [M+H]+ = 404. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,30 (1 H, d, J = 8,65 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,33 (1 H, dd, J = 8,65, 2,06 Hz), 7,27 (1 H, d, J = 2,03 Hz), 5,82-5,75 (1 H, m), 5,18 (1 H, t, J = 6,03 Hz), 4,51 (4 H, s), 4,40 (2 H, d, J = 5,99 Hz), 1,44 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Dung dịch chứa [5-(8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol (67 mg, 0,17 mmol) trong IMS được loại khí sau đó được xử lý bằng Pd/C (10% khối lượng 120 mg) trước khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới môi trường khí hydro trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®, rửa bằng DCM, phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 7% metanol trong DCM) để tạo ra hợp chất **315** dưới dạng chất rắn màu trắng (13 mg, 24%). LCMS: RT = 3,79 phút,

[M+H]+ = 326. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,42 (1 H, dd, J = 8,03, 1,74 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,33 (1 H, ddd, J = 8,16, 7,12, 1,77 Hz), 7,16-7,16 (1 H, m), 7,06 (1 H, dd, J = 8,18, 1,21 Hz), 5,86 (1 H, t, J = 6,61 Hz), 5,21 (1 H, t, J = 6,03 Hz), 4,52 (4 H, q, J = 5,81 Hz), 4,42 (2 H, d, J = 6,00 Hz), 1,48 (6 H, d, J = 6,61 Hz).

Ví dụ 316: 3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanamit, hợp chất **316**

Hỗn hợp gồm 0,194 g (0,500 mmol) hợp chất **194**, 0,180 mL (2,00 mmol) metyl acrylat, 22,4 mg (0,0999 mmol) paladi axetat , 122 mg (0,400 mmol) tri-o-tolylphosphin và 0,278 mL, (2,00 mmol) TEA trong 4,0 ml DMF được gia nhiệt ở 100°C trong 6 h. Hỗn hợp được cô trong chân không và phân bố giữa EtOAc và nước. Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước HCl loãng, nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế trên cột silic oxit 4 g rửa giải bằng gradien heptan-EtOAc để tạo ra (E)-metyl 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)acrylat. Hiệu suất 0,11g. M/z 380,2, theo tính toán 379,16 .

Dung dịch chứa 0,11 g (0,28 mmol) (E)-metyl 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) acrylat trong 5 ml hỗn hợp THF/etanol được xử lý bằng quá trình hydro hoá bằng 100 mg 10% Pd-C trong 4 h. Hỗn hợp được lọc qua Celite®; phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra metyl 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) propanoat. Hiệu suất 96 mg. M/z 382,2, theo tính toán 381,18, hợp chất này được xử lý bằng lithi hydroxit để tạo ra axit 3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanoic. M/z 368,2, theo tính toán 367,16.

Theo các quy trình của ví dụ 300, metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanoat được chuyển hóa thành hợp chất **316,** M/z 367,1, theo tính toán 366,18. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,29 (d, J = 8,2, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,81 (dt, J = 13,1, 6,4, 1H), 4,48 (s, 4H), 2,80 (t, J = 7,5, 2H), 2,36 (dd, J = 16,8, 9,2, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,5, 6H).

Ví dụ 317: 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin (264), hợp chất **317**

Hỗn hợp gồm [9-clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4] oxazepin-2-carboxamit (0,520 g, 1,96 mmol) và 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (1,305 mL, 9,824 mmol) trong toluen (28,2 mL, 265 mmol) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 h. LCMS: không stm, đỉnh chính m/z 320,1, Sau khi để nguội, hợp chất trung gian được cô. Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian và isopropylhydrazin hydroclorua (0,4345 g, 3,929 mmol) trong axit axetic (18 mL, 320 mmol) được gia nhiệt ở 85°C trong 3 h. Hỗn hợp được để nguội và lọc hết tạp chất không hoà tan. Nước cái được cô trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, lọc, và cô đặc để thu được hợp chất **317,** MS: (ESI+) = 331,0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,29 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 24,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 5,85 (dq, *J* = 13,0, 6,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 5,2, 2,5 Hz, 2H), 4,63 – 4,54 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 318: 1-(5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin, hợp chất **318**

Huyền phù của [5-(8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol **315** (166 mg, 0,51 mmol) trong DCM (5 mL) được xử lý bằng Dess-Martin periodinan (DMP,

238 mg, 0,56 mmol) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h dưới môi trường khí nitơ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung natri thiosulphat (620 mg trong 1mL nước) trước khi bổ sung thêm nước và được chiết hai lần bằng DCM. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không để tạo ra 5-(4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehyt dưới dạng chất rắn màu kem (170 mg, định lượng). LCMS RT = 4,30 phút, [M+H]+ 324, ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,91 (1 H, s), 8,43 (1 H, dd, J = 8,06, 1,78 Hz), 8,11 (1 H, s), 7,34-7,34 (1 H, m), 7,17-7,17 (1 H, m), 7,07 (1 H, dd, J = 8,17, 1,23 Hz), 6,03 (1 H, m), 4,57-4,48 (4 H, m), 1,55 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Hỗn hợp gồm 5-(4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehyt (85 mg, 0,26 mmol), axit axetic (xúc tác, 2 giọt), các rây phân tử 4Å và dimetylamin hydroclorua (24 mg, 0,29 mmol) trong THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút trước khi bổ sung natri triaxetoxybohydrua (66 mg, 0,31 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 18 h, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, tiếp theo là nước và sau đó nước muối, sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng RPHPLC (cột C18, gradien từ 5 đến 98% metanol trong nước + 0,1% HCO2H) để tạo ra hợp chất **318** dưới dạng chất rắn màu trắng (13 mg, 14%). LCMS: RT = 3,18 phút, [M+H]+ 353. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 8,45 (1 H, dd, J = 8,02, 1,76 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,39-7,32 (1 H, m), 7,19-7,19 (1 H, m), 7,09 (1 H, dd, J = 8,15, 1,25 Hz), 5,89 (1 H, m), 4,54 (4 H, d, J = 2,46 Hz), 3,47 (2 H, s), 2,24 (6 H, s), 1,51 (6 H, d, J = 6,59 Hz).

Ví dụ 319: raxemic-cis-2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl) -N,N-dimetylaxetamit, hợp chất **319**

Bước 1:

Tert-butyl este của axit raxemic-trans-3-Hydroxy-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic từ ví dụ 328 (chứa khoảng 24% chất đồng phân 4-hydroxypiperidin, 0,32 g, 0,65 mmol) được hòa tan trong DCM (15 mL) và làm lạnh bằng bể nước đá. Dess-Martin periodinan (0,3 M trong DCM, 4,33 mL, 1,3 mmol) được thêm nhỏ giọt vào, hỗn hợp được khuấy ở 0-10°C trong 7 h, sau đó làm lạnh trong 16 h. Dung dịch nước natri bisulphat và natri bicacbonat (mỗi loại 10 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Các pha được tách và pha nước được chiết hai lần bằng DCM. Các dịch chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-5% metanol trong DCM), sau đó nghiền thành bột với ete để tạo ra tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3-oxo-piperidin-1-carboxylic (86 mg). Một lượng sản phẩm nữa được thu hồi từ chất lỏng nghiền thành bột (59 mg). Hiệu suất tổng 145 mg (45%). LCMS RT= 3,53. [M+H]+= 493, [M+H+MeOH]+ = 525.

Bước 2:

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3-oxo-piperidin-1-carboxylic (145 mg, 0,29 mmol) trong THF khô (10 mL) được làm lạnh tới -78°C và dung dịch chứa lithi tri-sec-butylbohydrua trong THF (L-Selectride®, 1M, 0,30 mL, 0,30 mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1h, sau đó dung dịch nước natri bicacbonat được thêm nhỏ giọt vào. Sau khi tăng đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được chiết ba lần bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng

sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-5% metanol trong DCM) để tạo ra tert-butyl este của axit raxemic-cis-3-hydroxy-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (92 mg, 64%). LCMS RT= 3,39, [M+H]+= 495,

Bước 3:

Thêm từ từ dung dịch chứa hydro clorua trong dioxan (4M, 0,8 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit raxemic-cis-3-hydroxy-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (92 mg, 0,186 mmol) trong DCM (0,5 mL) và metanol (0,3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h 20 phút, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn thu được được nghiền thành bột hai lần bằng ete và làm khô trong chân không để tạo ra raxemic-cis-4-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen-8-yl]-piperidin-3-ol hydroclorua (86 mg, 108%). LCMS RT= 1,93, [M+H]+= 395.

Bước 4:

cis-raxemic-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-3-ol hydroclorua (86 mg, 0,19 mmol) được cho phản ứng với N,N-dimetyl-2-cloaxetamit (26 mg, 0,21 mmol) để tạo ra hợp chất **319** (51 mg, 57%). LCMS: RT = 2,58 phút, [M+H]+ = 480. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,29 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,90-7,90 (2 H, m), 7,08 (1 H, dd, J = 8,37, 1,72 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 1,65 Hz), 5,89-5,88 (1 H, m), 4,56-4,41 (4 H, m), 4,08 (1 H, br), 3,79 (1 H, br), 3,17 (2 H, m), 3,06 (3 H, s), 2,88 (2 H, m), 2,82 (3 H, s), 2,62 (1 H, m), 2,39 (1 H, m), 2,22 (2 H, m), 1,53 (1 H, m), 1,48 (6 H, d, J = 6,61 Hz).

Ví dụ 320: raxemic-trans-2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol -5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl) -N,N-dimetylaxetamit, hợp chất **320**

trans-raxemic-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-3-ol hydroclorua (0,15 g, 0,35 mmol) được cho phản ứng với N,N-dimetyl-2-cloaxetamit (46 mg, 0,38 mmol) để tạo ra hợp chất **320** (135 mg, 80%). LCMS: RT = 2,50 phút, [M+H]+ = 480. 1H NMR 400MHz (CDCl3) δ: 8,40 (1 H, d, J = 8,26 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,43 (1 H, s), 7,08-7,03 (1 H, m), 6,82 (1 H, d, J = 1,72 Hz), 6,02 (1 H, m), 4,38 (4 H, m), 4,10 (1H, br, m), 3,38 (2 H, m), 3,31 (2 H, m), 3,09 (3 H, s), 3,00 (1H, m), 2,98 (3 H, s), 2,47 (2H, m), 1,86 (2 H, m), 1,60 (6 H, dd, J = 6,59, 2,76 Hz).

Ví dụ 321: 2-((1R,3r,5S)-3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-8-azabixyclo[3,2,1] octan-8-yl)axetamit, hợp chất **321**

Bước 1:

Bình phản ứng được nạp hợp chất **52** (1,00 g, 2,67 mmol, bis(neopentyl glycolato)diboron (905 mg, 4,01 mmol), kali axetat (918 mg, 9,35 mmol) và dioxan (12 mL) trước khi bình phản ứng được bịt kín và được loại khí bằng khí nitơ trong 10 phút. Thêm $PdCl_2$dppf.DCM (109 mg, 0,13 mmol, 5 mol%) vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được sục khí khí nitơ trước khi được khuấy ở 90°C trong 65 h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng bằng DCM (200 mL) và được xử lý bằng cacbon hoạt tính. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được rửa bằng nước, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không để tạo ra 8-(5,5-dimetyl-[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen (1,00 g, 2,46 mmol, 92%). LCMS RT= 3,79 phút, [M-HCC(CH3) 2CH+H]+= 340.

Bước 2:

Thêm nhỏ giọt LiHMDS 1M trong THF (2,44 mL, 2,44 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 3-oxo-8-aza-bixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylic (500 mg, 2,22 mmol) trong THF (5 mL) ở -78°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 1 h trước khi bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa N-phenylbis(triflometansulfonimit) (872 mg, 2,44 mmol) trong THF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 4 h trước khi được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không trước khi được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-40% EtOAc trong xyclohexan). Phần cặn thu được được tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-100% DCM trong xyclohexan) để tạo ra tert-butyl este của axit 3-triflometan-sulfonyloxy-8-aza-bixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylic (402 mg, 0,56 mmol, 25%). 1H NMR 400MHz (CDCl3) δ: 6,11 (1 H, s), 4,48 (2 H, m), 3,02 (1H, m), 2,26 (1 H, m), 2,13 (1 H, m), 2,09 (1 H, m), 2,04 (1 H, m), 2,03 (1 H, s), 1,48 (9 H, s).

Bước 3:

Bình phản ứng được nạp 8-(5,5-dimetyl-[1,3,2]dioxaborinan-2-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen (237 mg, 0,56 mmol), $PdCl_2$dppf. DCM (46 mg, 0,06 mmol, 10% mol) và xesi cacbonat (456 mg, 1,40 mmol) trước khi được xả hết khí và sục đầy lại bằng khí nitơ. Thêm dung dịch chứa tert-butyl este của axit 3-triflometan-sulfonyloxy-8-aza-bixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylic (402 mg, 0,56 mmol) trong DME (2 mL), tiếp theo là nước (0,2 mL) vào hỗn hợp thu được. Hỗn hợp phản ứng được tạo chân không và sục đầy bằng khí nitơ trước khi được khuấy ở 110°C trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước, pha hữu cơ được tách, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-100% EtOAc trong xyclohexan) để tạo ra tert-butyl este của axit 3-[2-(2-Isopropyl-2H-

[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-8-aza-bixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylic dưới dạng dầu không màu (177 mg, 0,35 mmol, 63%). LCMS RT= 4,84 phút, [M+H]+= 503.

Bước 4:

Thêm paladi hydroxit trên cacbon (20% paladi, 50% nước, 62 mg) vào dung dịch đã loại khí chứa tert-butyl este của axit 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-8-aza-bixyclo[3,2,1]oct-2-en-8-carboxylic (176 mg, 0,35 mmol) trong axit axetic (7 mL). Bình phản ứng được tạo chân không và làm đầy lại bằng khí hydro (x3) trước khi phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 100 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite®, rửa bằng EtOAc, phần dịch lọc được cô trong chân không để tạo ra hỗn hợp gồm tert-butyl este của axit endo/exo-3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-8-aza-bixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylic dưới dạng gôm màu đen (177 mg, 0,35 mmol, hiệu suất định lượng). LCMS RT= 4,83 phút, [M+H]+ 505.

Bước 5:

Thêm dung dịch 4M HCl trong dioxan (5 mL) và metanol (5 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 3-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-8-aza-bixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylic (177 mg, 0,35 mmol) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h trước khi được cô trong chân không. Phần cặn thu được được hấp thụ vào metanol và nạp vào cột SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó là dung dịch NH_3 2M trong metanol. Các phân đoạn cơ bản được cô trong chân không để tạo ra hỗn hợp gồm endo/exo-8-(8-aza-bixyclo[3,2,1]oct-3-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen dưới dạng

thủy tinh màu nâu (91 mg, 0,22 mmol, 64%). LCMS RT= 2,77 phút và 2,91 phút, [M+H]+= 405.

Bước 6:

Dung dịch chứa endo/exo-8-(8-aza-bixyclo[3,2,1]oct-3-yl)-2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen (91 mg, 0,22 mmol) trong DCM (1 mL) được xử lý bằng TEA (38 µL, 0,27 mmol) tiếp theo là bromoaxetamit (37 mg, 0,27 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 h trước khi được cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 7% 2M NH_3 (metanol) trong DCM) và các chất đồng phân endo/exo được tách bằng RPHPLC (cột C6-phenyl, gradient từ 5 đến 25% axetonitril trong nước + 0,1% HCO_2H trong 20 phút) để tạo ra các hợp chất được nêu ở đề mục dưới dạng các chất rắn màu trắng (3mg và 13mg chất đồng phân rửa giải thứ nhất và thứ hai tương ứng). Chất đồng phân rửa giải thứ nhất được ấn định là hợp chất **321**: LCMS: RT = 2,64 phút, [M+H]+ = 462. 1H NMR 400MHz (CDCl3) δ: 8,45 (1 H, d, J = 8,40 Hz), 8,10 (1H, br),7,97 (1 H, br), 7,89 (1 H, s), 7,67 (1 H, s), 7,14 (1 H, d, J = 8,52 Hz), 7,02 (1 H, s), 5,99 (1 H, m), 5,81 (1 H, br), 4,49-4,47 (4 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,19 (3 H, m), 2,66-2,56 (2 H, m), 2,04-1,96 (4 H, m), 1,66 (2 H, m), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Ví dụ 322: 2-((1R,3s,5S)-3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-8-azabixyclo[3,2,1] octan-8-yl)axetamit, hợp chất **322**

Theo các quy trình được nêu trong ví dụ 321, chất đồng phân rửa giải thứ hai được ấn định là hợp chất **322**: LCMS: RT = 2,70 phút, [M+H]+ = 462. 1H NMR 400MHz (CDCl3) δ: 8,45 (1 H, d, J = 8,31 Hz), 8,02 (1H,br),7,88 (1 H, d, J = 0,67 Hz), 7,74 (1 H, br), 7,66 (1 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 8,35, 1,82 Hz), 6,93 (1 H, d, J = 1,77 Hz), 5,99-5,98 (1 H, m), 5,75 (1 H, br), 4,47-4,46 (4 H, m), 3,42 (2 H, m), 3,16 (2 H, s), 2,92-2,90 (1 H, m), 2,10-

2,08 (2 H, m), 2,00 (2 H, t, J = 12,82 Hz), 1,82-1,81 (4 H, m), 1,59 (6 H, d, J = 6,63 Hz).

Ví dụ 323: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4-metylpiperazin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin, hợp chất **323**

Dung dịch chứa 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin (66,0 mg, 0,200 mmol;), 1-metyl-piperazin, (88,5 µL, 0,798 mmol) và TEA (167 µL, 1,20 mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (3,00 mL, 32,3 mmol) được gia nhiệt bằng vi sóng ở 160°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®, sau đó rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước, nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng rHPLC để tạo ra hợp chất **323,** MS: (ESI+) = 395,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (dt, *J* = 13,2, 6,7 Hz, 1H), 4,49 (m, 4H), 3,61 – 3,48 (m, 4H), 2,42 – 2,34 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 324: 4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,2 -f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-2-on, hợp chất **324**

Theo các quy trình được nêu trong ví dụ 323, 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin và piperazin-2-on được cho phản ứng để tạo ra hợp chất **324,** MS: (ESI+) = 395,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (dt, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,60 – 4,40 (m, 4H), 4,06 (s, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,84 – 3,68 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 325: 4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-2-on, hợp chất **325**

Dung dịch chứa 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin **264** (55,0 mg, 0,166 mmol), piperazin-2-on (0,110 g, 1,10 mmol) và TEA (0,275 mL, 1,97 mmol) trong N-metylpyrolidinon (3,00 mL, 31,1 mmol) được gia nhiệt ở 150°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®, sau đó rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước, nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, được cô đặc để thu được hợp chất **325**, phân tích bằng rHPLC. MS: (ESI+) = 395,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,88 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 4,63 – 4,30 (m, 4H), 4,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,81 – 3,63 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 327: 4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-on, hợp chất **327**

Theo quy trình điều chế hợp chất **203**, được điều chế bằng cách thay thế axit 2-flopyridin-3-ylboronic bằng axit 2-flopyridin-4-ylboronic để tạo ra 10-(2-flopyridin-4-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin (0,242 g, 24%, MS (ESI(+)): m/z 404,9 (M+H), hợp chất này được xử lý bằng dung dịch nước HCl 10% để tạo ra hợp chất **327** (0,141 g, 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H), 8,72 (d, J = 2,2, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,3, 1H), 7,49 (d, J = 6,9, 1H), 7,15 (d, J = 8,6, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,48 (d, J = 6,2, 1H), 5,70 (dt, J = 13,2, 6,7, 1H), 4,56 (s, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 403,1 (M+H).

Ví dụ 328: (3R,4S)-4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-3-ol, hợp chất **328**

Bước 1:

Tert-butyl este của axit 4-[2-(2-Isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (0,60 g, 1,22 mmol) được hòa tan một phần trong dietylenglycol dimetyl ete khô (14 mL) và dung dịch chứa phức chất boran/THF (1M trong THF, 7,29 mL, 7,29 mmol) được thêm nhỏ giọt vào. Sau khi khuấy sơ bộ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được để yên trong 16 h. Sau đó hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá, và nước (1,1 mL), natri hydroxit 2M (3,6 mL) và hydro peroxit 35% (0,94 mL, 8,98 mmol) được lần lượt nhỏ giọt vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C trong 8 h, sau đó làm nguội, pha loãng bằng nước (khoảng 30 mL) và được chiết ba lần bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-10% metanol trong DCM) để tạo ra tert-butyl este của axit raxemic-trans-3-hydroxy-4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (0,46 g, 74%), chứa khoảng 20% chất đồng phân 4-hydroxypiperidin. LCMS RT= 4,48. [M+H]+= 509.

Bước 2:

Tert-butyl este của axit raxemic-trans-3-Hydroxy-4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (0,215 g, 0,42 mmol) được tạo huyền phù trong THF khô (10 mL) và triphenylphosphin (0,22 g, 0,85 mmol) và axit cloaxetic (82 mg, 0,85 mmol) được thêm vào. Dietyl azodicarboxylat (0,133 mL, 0,85 mmol) được thêm nhỏ giọt vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24h. Hỗn hợp được cô đặc và phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-10% metanol trong DCM). Chất không tinh khiết thu được được hòa tan trong DCM khô (5 mL) và triphenylphosphin, axit cloaxetic và dietyl azodicarboxylat được thêm vào (khối lượng như nêu trên). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

16 h, sau đó được cô trong chân không, sản phẩm thô được nghiền thành bột với ete và dung dịch được cô. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-5% metanol trong DCM) để tạo ra tert-butyl este của axit raxemic-cis-3-(2-Clo-axetoxy)-4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic không tinh khiết (0,297 g), hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS RT= 4,61, [M+H]+= 585/587.

Bước 3:

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit raxemic-cis-3-(2-clo-axetoxy)-4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic không tinh khiết (0,297 g) trong dioxan (5 mL) được khuấy đều với dung dịch nước natri hydroxit (1M, 4,2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h, tiếp theo là gia nhiệt ở 50°C trong khoảng 24 h. Hỗn hợp đã nguội được chiết ba lần bằng EtOAc, các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-5% metanol trong DCM) để tạo ra tert-butyl este của axit raxemic-cis-3-hydroxy-4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (17 mg). LCMS RT= 4,50, [M+H]+ 509.

Thêm HCl 4M trong dioxan (1,5 mL) từ từ vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit cis-raxemic-3-hydroxy-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4] triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-carboxylic (17 mg, 0,36 mmol) trong DCM (1 mL) và metanol (0,6 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 h trước khi được cô trong chân không. Phần cặn thu được được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra raxemic cis-4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-

yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-3-ol, hợp chất này được phân giải thành chất đồng phân đối ảnh (3R,4S) **328** dưới dạng chất rắn màu trắng (10 mg, 67%). MS RT 2,47, [M+H]+= 409. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,92 (1H, br, d), 8,33 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,97 (1 H, s), 7,08 (1 H, d, J = 8,36 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 1,66 Hz), 5,79 (1 H, t, J = 6,59 Hz), 4,50 (4 H, d, J = 7,99 Hz), 4,06 (1 H, s), 3,27 (2 H, m), 3,17 (2 H, m), 2,97 (2 H, d, J = 14,58 Hz), 2,32-2,27 (1H, m), 2,29 (3 H, s), 1,74 (1 H, d, J = 13,43 Hz), 1,46 (6 H, d, J = 6,59 Hz).

Ví dụ 329: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit, hợp chất **329**

Huyền phù của 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua (310 mg, 0,72 mmol) trong DCM (6 mL) và TEA (0,3 mL, 2,16 mmol) được siêu âm và được khuấy trước khi bổ sung N,N-dimetyl-2-cloaxetamit (98 mg, 0,8 mmol) và TBAI (28 mg, 0,072 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 72 h ở nhiệt độ trong phòng trước khi được cô trong chân không. Phần cặn thu được được phân bố giữa nước và DCM và pha nước được chiết năm lần bằng DCM, các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% metanol trong DCM) sau đó được nghiền thành bột trong dietyl ete để tạo ra hợp chất **329** dưới dạng chất rắn màu trắng (129 mg, 38%). LCMS: RT = 2,71 phút, [M+H]+ = 478. 1H NMR 400MHz (CDCl3) δ: 8,44 (1 H, d, J = 8,30 Hz), 7,61 (1 H, s), 7,04 (1 H, d, J = 8,43 Hz), 6,91 (1 H, s), 5,91 (1 H, t, J = 6,63 Hz), 4,45 (4 H, d, J = 14,92 Hz), 3,39 (2 H,m), 3,11 (2 H,m), 3,10 (3 H, s), 2,99 (1 H,m), 2,98 (3 H, s), 2,54 (2 H,m), 2,41 (3 H, s), 1,90 (4 H, s), 1,57 (6 H, d, J = 6,65 Hz).

Ví dụ 330: 2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamit, hợp chất **330**

Hỗn hợp gồm trans-raxemic-4-[2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-3-ol hydroclorua (199 mg, 0,46 mmol), 2-bromo-2-metyl-N-metyl propionamit (83 mg, 0,46 mmol), NaOH (2 mL, dung dịch nước 50%), TBAB (16 mg, 0,05 mmol) và DCM (2,5 mL) được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 7,5 h. Các pha được tách và lớp nước được chiết ba lần bằng 10% metanol trong DCM, các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% metanol trong DCM) để tạo ra hợp chất **330** (84 mg, 37%). LCMS: RT = 2,54 phút, [M+H]+ = 494. 1H NMR 400MHz (CDCl3) δ: 8,44 (1 H, d, J = 8,23 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,48 (1 H, s), 7,17 (1 H, br), 7,08 (1 H, m), 6,86 (1 H, s), 6,03-6,01 (1 H, m), 4,77-4,07 (4 H, m), 3,82 (1 H, br), 3,17 (1 H, m), 2,86 (3 H, d, J = 4,98 Hz), 2,85 (2H, m), 2,46 (1 H, m), 2,27 (1 H, m), 2,18 (1 H, m), 1,90 (1 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,61 (6 H, m), 1,27 (6 H, d, J = 10,69 Hz).

Ví dụ 331: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N,N-dimetyl axetamit, hợp chất **331**

Dung dịch chứa 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin **264** (80,0 mg, 0,242 mmol), etyl 2-(piperazin-1-yl)axetat (0,275 g, 1,60 mmol) và TEA (0,400 mL, 2,87 mmol) trong N-metylpyrolidinon (4,36 mL, 45,2 mmol) được gia nhiệt ở 150°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®, sau đó rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước, nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, được cô đặc. Thêm lithi hydroxit hydrat (0,0406 g,

0,967 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian etyl este thô trong THF (3,00 mL, 37,0 mmol) và nước (3,00 mL, 166 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dập tắt bằng nước, sau đó rửa bằng EtOAc. Lớp nước được cô đặc để thu được axit 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)axetic, axit này được sử dụng ở phản ứng tiếp theo. MS: (ESI+) = 439,2.

Axit 2-(4-(2-(1-Isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)axetic (0,050 g, 0,00011 mol) được hòa tan trong DMF (1,79 mL, 0,0231 mol) và xử lý lần lượt bằng N,N-diisopropyletylamin (0,119 mL, 0,000686 mol), dimetylamin hydroclorua (0,0373 g, 0,000457 mol), tiếp theo là N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (0,0521 g, 0,000137 mol). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng 2 h. Bổ sung natri bicacbonat bão hòa, chiết bằng EtOAc. Làm khô các chất hữu cơ bằng natri sulfat và cô đặc để thu được hợp chất **331**, phân tích bằng rHPLC. MS: (ESI+) = 466,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,01 – 5,79 (m, 1H), 4,50 (d, J = 10,0 Hz, 4H), 3,53 (s, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ví dụ 332: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)axetamit, hợp chất **332**

Axit 2-(4-(2-(1-Isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)axetic từ ví dụ 331 (0,050 g, 0,11 mmol) được hòa tan trong DMF (1,79 mL, 0,0231 mol) và xử lý lần lượt bằng N,N-diisopropyletylamin (0,119 mL, 0,686 mmol), amoni clorua (0,0244 g, 0,457 mmol), tiếp theo là N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-aza-benzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (0,0521 g, 0,137 mmol;). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng 2 h. Bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa, chiết

bằng EtOAc. Làm khô các chất hữu cơ bằng natri sulfat và cô đặc để thu được hợp chất **332**, phân tích bằng rHPLC. MS: (ESI+) = 466,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,11 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,93 (dt, J = 13,7, 7,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 10,4 Hz, 4H), 3,57 (s, 5H), 2,91 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ví dụ 333: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9(8H)-on, hợp chất **333**

Dung dịch chứa 9-clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4] oxazepin-2-carboxamit (55,0 mg, 0,166 mmol) trong axit sulfuric (0,70 mL, 13 mmol) và nước (0,70 mL, 39 mmol) được gia nhiệt ở 125°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, trung hòa bằng 1M NaOH, sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, được cô đặc để thu được hợp chất **333** sau quá trình tinh chế rHPLC. MS: (ESI+) = 313,0.

Ví dụ 334: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N-metylaxetamit, hợp chất **334**

Dung dịch chứa 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin (150,0 mg, 0,4535 mmol), etyl 2-(piperazin-1-yl)axetat (0,275 g, 1,60 mmol) và TEA (0,400 mL, 2,87 mmol) trong N-metylpyrolidinon (4,36 mL, 45,2 mmol) được gia nhiệt ở 150°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, sau đó rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, được cô đặc để thu được hợp chất trung gian etyl este, hợp chất này được hòa tan trong THF (8,00 mL, 98,6 mmol) và nước (8,00 mL, 444 mmol). Lithi hydroxit hydrat (0,07612 g, 1,814 mmol) được thêm vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và sau đó dập tắt bằng nước và được rửa bằng EtOAc. Lớp nước được cô đặc để thu được axit 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-

5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4] oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl) axetic. MS: (ESI+) = 439,4.

Axit 2-(4-(2-(1-Isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)axetic (0,050 g, 0,00011 mol) được hòa tan trong DMF (1,79 mL, 0,0231 mol) và được xử lý lần lượt bằng N,N-diisopropyletylamin (0,119 mL, 0,000686 mol) metylamin 2,00 M trong THF (0,228 mL), sau đó là N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (0,0521 g, 0,000137 mol). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng 2 h. Bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa, chiết bằng EtOAc. Làm khô các chất hữu cơ bằng natri sulfat và cô đặc để thu được hợp chất **334**, phân tích bằng rHPLC. MS: (ESI+) = 452,2.

Ví dụ 335: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N,N-dimetyl- axetamit, hợp chất **335**

Axit 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)axetic từ ví dụ 334 (0,050 g, 0,00011 mol) được hòa tan trong DMF (1,79 mL, 0,0231 mol) và xử lý lần lượt bằng N,N-diisopropyletylamin (0,119 mL, 0,000686 mol) dimetylamin hydroclorua (0,0373 g, 0,000457 mol), sau đó là N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (0,0521 g, 0,000137 mol). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng 2 h. Bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa vào, chiết bằng EtOAc. Làm khô các chất hữu cơ bằng natri sulfat và cô đặc để thu được hợp chất **335**, phân tích bằng rHPLC. MS: (ESI+) = 466,3.

Ví dụ 337: 1-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)ure, hợp chất **337**

Hợp chất **40** (0,6 g, 2,0 mmol), được điều chế theo ví dụ 40, 1-isopropyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,477 mmol, 2,02 mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,059 g, 0,084 mmol) được trộn trong bình phản ứng chịu vi sóng dung tích 35 mL. Sau đó, kali cacbonat (1,0 M trong nước, 5 mL) và axetonitril (5 mL) được thêm vào. Tiếp theo bình phản ứng được bức xạ vi sóng ở 140°C trong 20 phút. Hỗn hợp được pha loãng thêm bằng EtOAc và sản phẩm được tách nhờ quá trình chiết axit-bazơ để tạo ra 0,3 g (hiệu suất 50%) axit 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic.

Axit 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylic (0,3 g, 0,9 mmol) được hòa tan trong THF (3 mL) và amoni clorua (0,19 g, 3,6 mmol) và *N*,*N*-diisopropyletylamin (0,31 mL, 1,8 mmol) được thêm vào tiếp theo là HATU (0,37 g, 0,98 mmol) cuối cùng và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 h. Phản ứng kết thúc dựa theo LCMS. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng EtOAc hai lần. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa một lần bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Chất lỏng được lọc và cô tới khô. Phần cặn thô được sử dụng ở phản ứng tiếp theo mà không cần áp dụng các bước tinh chế thêm. Quá trình này tạo ra 0,3 g (định lượng) 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit **346,** MS (ESI+) m/z 338,1 ($M+H^+$), theo tính toán 338,4.

Lithi tetrahydroaluminat (0,047 g, 1,3 mmol) được tạo huyền phù trong THF (8 mL) và được làm lạnh tới 0°C. Dung dịch chứa hợp chất **346** (0,3 g, 0,9 mmol) trong THF (2 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ lạnh trong 10 phút. Bình này được đưa dần dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 h. Phản ứng được dập tắt bằng cách rót vào hỗn hợp gồm dietyl ete và dung dịch nước muối bão hòa Rochelle (1:1). Hỗn hợp chứa nhũ tương đáng kể được khuấy rất mạnh cho đến khi các pha

được tách (khoảng 2 h). Các pha được phân bố và lớp nước được chiết nhiều lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc để thu được (0,15 g, 0,46 mmol) (2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)metanamin **347** (MS (ESI+) m/z 323,1 ($M+H^+$), theo tính toán 323,4), hợp chất này được hòa tan trong axit axetic băng (0,8 mL) và nước (5 mL). Dung dịch chứa kali xyanat (0,114 g, 1,41 mmol) trong nước được thêm nhỏ giọt vào. DMF (3 mL) được thêm vào để giúp hòa tan. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 h. Sau đó, phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 3 h. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc để tạo ra 0,02 g (10% hiệu suất) **337,** MS (ESI+) m/z 367,1 ($M+H^+$), theo tính toán 367,4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 5H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,42 (s, 7H), 4,47 (s, 3H), 4,17 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ví dụ 338: (2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **338**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **93** và L-prolinamit, được cho phản ứng và sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 8% metanol trong DCM), sau đó tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất **338** dưới dạng chất rắn màu trắng (115 mg, 44%). LCMS: RT = 2,48 phút, [M+H]+ 409. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,06 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,33 (1 H, br), 6,92 (1 H, br), 5,97-5,96 (1 H, m), 5,94 (1 H, s), 4,53-4,45 (4 H, m), 4,30 (1 H, d, J = 8,51 Hz), 3,59 (1 H, s), 3,37 (1 H, d, J = 9,93 Hz), 2,18 (1 H, m), 1,95 (3 H, m), 1,47 (6 H, dd, J = 6,59, 3,43 Hz).

Ví dụ 339: 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-4-carboxamit, hợp chất **339**

Hợp chất **93** được xử lý bằng natri hydrua, (1,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng hoặc 40°C trong 15 phút tới 1,25 h trước khi bổ sung benzenbis(trifluormetan) sulfonamit (1,2 đương lượng). Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi sự tiêu thụ hoàn toàn pyridon được xác định (TLC hoặc LCMS), sau đó là amit của axit piperidin-4-carboxylic được thêm vào (1 đến 2,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70 đến 100°C cho đến khi không thấy có phản ứng nữa. Các sản phẩm thô được tách bằng cách loại bỏ dung môi trong chân không, kết tủa từ hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước, bổ sung nước và chiết bằng EtOAc hoặc DCM, hoặc bằng cách sử dụng cột Isolute SCX-2 và sản phẩm thô được tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất **339** dưới dạng chất rắn màu trắng (161 mg, 60%). LCMS: RT = 2,41 phút, [M+H]+ 423. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,10 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 0,65 Hz), 7,83 (1 H, s), 7,27 (1 H, s), 6,76 (1 H, s), 6,34 (1 H, s), 5,93-5,92 (1 H, m), 4,51-4,49 (4 H, m), 4,31 (2 H, d, J = 13,19 Hz), 2,94-2,81 (2 H, m), 2,38-2,35 (1 H, m), 1,73 (2 H, m), 1,53 (2 H, dd, J = 12,25, 3,87 Hz), 1,47 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ví dụ 340: 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-4-ol, hợp chất **340**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **93** và 4-hydroxypiperidin, sản phẩm thô được tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất **340** dưới dạng chất rắn màu trắng (106 mg, 42%). LCMS: RT = 2,48 phút, [M+H]+ = 396. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,09 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,83 (1 H, s), 6,33 (1 H, s), 5,97-5,88 (1 H, m), 4,69 (1 H, d, J = 4,26 Hz), 4,49-4,48 (4 H, m), 4,03-3,99 (2 H, m), 3,75-3,67 (1 H, m), 3,14-3,13 (2 H, m), 1,80-1,71 (2 H, m), 1,47 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,34-1,33 (2 H, m).

Ví dụ 341: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-morpholino-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin, hợp chất **341**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **93** và morpholin, sản phẩm thô được tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất **341** dưới dạng chất rắn màu trắng (107 mg, 44%). LCMS: RT = 3,12 phút, [M+H]+ 382. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 9,14 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,86 (1 H, s), 6,36 (1 H, s), 5,93-5,92 (1 H, m), 4,57-4,48 (4 H, m), 3,70 (4 H, t, J = 4,74 Hz), 3,50 (4 H, t, J = 4,74 Hz), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ví dụ 342: N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl) axetamit, hợp chất **342**

Theo các quy trình của ví dụ 331, hợp chất **342** được điều chế. MS: (ESI+) = 480,2.

Ví dụ 343: 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-3-carboxamit, hợp chất **343**

Dung dịch chứa 9-clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4] oxazepin-2-carboxamit (45,0 mg, 0,136 mmol), axit azetidin-3-carboxylic (30,0 mg, 0,297 mmol) và TEA (0,300 mL, 2,15 mmol) trong rượu isopropyl (1,00 mL, 13,1 mmol) được gia nhiệt ở 150°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước sau đó được rửa bằng EtOAc. Lớp nước được axit hóa, sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, được cô đặc để thu được hợp chất trung gian axit carboxylic, axit 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f]-[1,4]oxazepin-9-yl) azetidin-3-carboxylic (MS: (ESI+) 396,1), hợp chất này được hòa tan (0,060 g, 0,00015 mol) trong DMF (2,37 mL, 0,0306 mol) và xử lý lần lượt bằng N,N-diisopropyletylamin (0,158 mL, 0,000910 mol), amoni clorua (0,0325 g, 0,000607 mol), sau đó là N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-

azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (0,0692 g, 0,000182 mol). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng 2 h. Bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa, chiết bằng EtOAc. Làm khô các chất hữu cơ bằng natri sulfat và cô đặc để thu được hợp chất **343**, phân tích bằng rHPLC. MS: (ESI+) = 395,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,96 – 5,76 (m, 1H), 4,48 (d, J = 10,2 Hz, 4H), 4,09 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,44 (dd, J = 14,5, 7,4 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Ví dụ 345: 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanamit, hợp chất **345**

Hỗn hợp được loại khí gồm 187 mg (0,500 mmol) hợp chất **194**, 320,6 mg (2,000 mmol) (1-trimetylsilyloxy)-1-metoxyprop-1-en, 19,4 mg (0,025 mmol) brom(tri-t-butylphosphin)paladi dime và 154,5 mg (0,500 mmol) tributyl thiếc florua trong 4,0 ml 1,4-dioxan được gia nhiệt trong 18 h ở 105°C. Sau khi xử lý, hỗn hợp gồm các este bão hòa và không bão hòa được tách khỏi sản phẩm của quá trình loại brom bằng phép sắc ký cột rửa giải bằng 1-4% gradien của metanol trong DCM. 98 mg hỗn hợp nêu trên và 100 mg 10% Pd-Cacbon trong 12 ml etanol được hydro hóa ở 1 atm trong 3 h. Hỗn hợp được lọc, phần dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 80 mg metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanoat tinh khiết. M/z 382,1, theo tính toán 381,18.

Metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanoat và lithi hydroxit được cho phản ứng để tạo ra axit 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanoic. M/z 368,2, theo tính toán 367,16, axit này được chuyển hóa thành hợp chất **345,** M/z 367,1, theo tính toán 366,18. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, J = 8,3,

1H), 7,90 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,5, 1H), 7,00 (s,1H), 6,87 (s, 1H), 5,88 (dt, J = 12,5, 6,2, 1H), 4,50 (d, J = 4,7, 4H), 3,57 (q, J = 6,9, 1H), 1,48 (d, J =6,5, 6H), 1,31 (d, J = 6,9, 3H).

Ví dụ 348: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **348**

Tạo thành axit boronic: Dung dịch chứa 2-(2-Isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (Ví dụ 57, 0,495 g, 0,00114 mol) và natri periodat (0,730 g, 0,00341 mol) trong hỗn hợp gồm THF (7,38 mL) và nước (1,84 m) với tỷ lệ 4:1 được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch nước hydro clorua (0,000796 mol, 1N, 0,8 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết 3 lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Chất thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm axit boronic thô (0,154 g, 0,437 mmol), nicken(II)iodua (0,0186 g, 0,0596 mmol), trans-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (0,00904 g, 0,0596 mmol) và natri hexametyldisilazan (0,477 mmol, 2M trong THF, 0,24 mL) trong rượu isopropyl được loại khí (0,91 mL) và DMSO (1,5 mL) vào lọ chịu vi sóng CEM. Hỗn hợp được tiếp tục sục bằng khí nitơ. 3-iodooxetan (0,0731 g, 0,398 mmol) trong rượu isopropyl (0,21 mL) được thêm vào và lọ này được đậy nắp ngay lập tức. Phản ứng được gia nhiệt tới 85°C bằng vi sóng trong 25 phút. Quan sát thấy khoảng 50% chuyển hóa thành sản phẩm bằng LC/MS – quá trình tách bo proton hóa cũng được thấy. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và lọc qua Celite®. Nước được thêm vào và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng DCM. Nguyên liệu thô được nạp dưới dạng chất rắn vào silicagel và tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (50% EtOAc trong các hexan), và tinh chế lại bằng HPLC đảo pha để tạo ra 25,8 mg hợp chất **348** dưới dạng

chất rắn màu trắng. MS(ESI+) 366,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,93 – 5,73 (m, 1H), 4,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,63 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,55-4,46 (m, 4H), 4,33 – 4,18 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ví dụ 352: N-hydroxy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetamit, hợp chất **352**

Theo các quy trình của ví dụ 316, axit 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetic **336** và hydroxylamin được cho phản ứng để tạo ra hợp chất **352,** M/z 369,1, theo tính toán 368,16, 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,69 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,2, 1H), 7,92 (d, J = 2,9, 2H), 7,04 (d, J = 8,2, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,95 – 5,81 (m, 1H), 4,50 (d, J = 5,7, 4H), 3,29 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,6, 6H).

Ví dụ 354: 1-((2-(1-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-di-hydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)ure, hợp chất **354**

C-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-metylamin trong axit axetic và nước được phản ứng với kali xyanat trong nước để tạo ra hợp chất **354,** MS(ESI+) 452,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 7,68 (td, J = 8,7, 6,2 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,44 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,57 (br, 2H), 4,49-4,38 (m, 4H), 4,12 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).

Ví dụ 355: (2-(1-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metanamin, hợp chất **355**

Thêm dimetylaxetamit-dimetylaxetal (7,23 mL, 0,0487 mol) vào dung dịch chứa hợp chất **51** (5,00 g, 0,0162 mol) trong toluen (85 mL). Phản ứng được khuấy ở 95°C trong 4 h. Toluen được loại bỏ *trong chân không* và

nguyên liệu **46** được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS(ESI+) 377,1/379,1.

Sản phẩm **46** (0,0162 mol) được hòa tan trong axit axetic (50 mL). 2,4-diflophenylhydrazin hydroclorua (3,52 g, 0,0195 mol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở 95°C qua đêm. Axit axetic được loại bỏ *trong chân không*. Sản phẩm được nạp dưới dạng chất rắn vào silicagel và tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (4-10% metanol trong DCM) để tạo ra 3,662 g 8-bromo-2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen dưới dạng chất rắn màu cam. MS(ESI+) 458,0/460,0.

8-bromo-2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen được cho phản ứng với kẽm xyanua, và $Pd(PPh_3)_4$ trong DMF dưới bức xạ vi sóng ở 60W trong 30 phút (T_{max} = 175°C) để tạo ra 2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-carbonitril. MS(ESI+) 405,1.

Thêm nhỏ giọt lithi tetrahydroaluminat (1M trong THF) vào 2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-carbonitril trong THF ở 0°C. Phản ứng được khuấy trong 2 h và được dập tắt bằng dung dịch Na_2SO_4 bão hòa cho tới khi sự thoát khí H_2 ngừng. $MgSO_4$ được thêm vào và toàn bộ hỗn hợp được pha loãng bằng các lượng DCM dư, lọc qua Celite®, và cô *trong chân không*. Sản phẩm được tinh chế bằng phép sắc ký nhanh (1-15% MeOH trong DCM ức chế bằng Et_3N) để tạo ra hợp chất **355,** MS(ESI+) 409,1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 7,68 (td, J = 8,7, 6,2 Hz, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 4,48-4,38 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

Ví dụ 356: 9-(1-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)piperidin-4-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-N-isopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-carboxamit, hợp chất **356**

Bước 1:

Bình gắn kín chứa 8-bromo-2-iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen (500 mg, 1,28 mmol), paladi (II) clorua (6 mg, 0,03 mmol) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (15 mg, 0,03 mmol) được sục bằng CO. 2-Isopropylamino etanol (172 mg, 1,67 mmol), và TEA (0,53 mL, 3,8 mmol) được thêm vào dưới dạng dung dịch trong toluen (2,5 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 3,5 h. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2 × 30 mL). Các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 2-3% metanol trong DCM) để thu được (2-hydroxy-etyl)-isopropyl-amit của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (123 mg, 23%). LCMS: RT = 3,11 phút, [M+H]+ = 394/396.

Bước 2:

(2-hydroxy-etyl)-isopropyl-amit của axit 8-bromo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (114 mg, 0,28 mmol), pinacol este của axit 3,6-dihydro-2H-pyridin-1-N-Boc-4-boronic (129 mg, 0,62 mmol), kali cacbonat (96 mg, 0,69 mmol) và $PdCl_2$dppf.DCM (20 mg, 0,02 mmol) được tạo huyền phù trong DMF (1,5 mL), và hỗn hợp phản ứng được sục bằng khí argon. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước, được chiết bằng EtOAc (2 × 15 mL) và các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien 0-2% MeOH trong DCM) để thu được tert-butyl este của axit 4-{2-[(2-hydroxy-etyl)-isopropyl-carbamoyl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-

benzo[e]azulen-8-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (115 mg, 80%). LCMS: RT = 3,48 phút, [M+H]+ = 497.

Bước 3: (2-hydroxy-etyl)-isopropyl-amit hydroclorua của axit 8-piperidin-4-yl- 4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic

Thêm axit clohydric (2 mL, 2M, 4,0 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit 4-{2-[(2-hydroxy-etyl)-isopropyl-carbamoyl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic (112 mg, 0,23 mmol) trong IMS (3 mL) và paladi trên cacbon (20 mg, 10% theo khối lượng) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới môi trường khí hydro ở 50°C trong 4,5 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc và các chất rắn được rửa bằng IMS (10 mL). Phần dịch lọc được cô trong chân không và được đồng sôi bằng axetonitril để thu được (2-hydroxy-etyl)-isopropyl-amit hydroclorua của axit 8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen-2-carboxylic dưới dạng dầu đặc (110 mg). LCMS: RT = 0,32 phút, [M+H]+ = 399.

Thêm kali cacbonat (127 mg, 0,92 mmol), N,N-dimetyl-2-cloaxetamit (36 mg, 0,3 mmol) và KI (xúc tác) vào hỗn hợp được khuấy của (2-hydroxy-etyl)-isopropyl-amit hydroclorua của axit 8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (127 mg, 0,23 mmol) trong DMF (2 mL) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 h trước khi cô trong chân không. Phần cặn thu được được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối, sau đó làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được đi xuống cột Isolute SCX-2 rửa giải bằng DCM/metanol, tiếp theo là dung dịch NH_3 2M trong metanol. Các phân đoạn chính được gom lại và cô trong chân không, phần cặn được xử lý bằng RPHPLC (cột C18, gradien từ 5 đến 95% CH_3CN trong nước + 0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **356** dưới dạng thủy tinh không màu (22 mg, 20%). LCMS: RT = 1,90 phút, [M+H]+ = 484. 1H NMR 400MHz (CDCl3) δ: 8,42 (2 H, s),

8,20 (1H, br, s), 8,34 (1 H, d, J = 8,32 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,04 (1 H, dd, J = 8,40, 1,77 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,69 Hz), 4,63 (2 H, m), 4,45-4,44 (4 H, m), 3,38 (3 H, m), 3,32 (2 H, m), 3,16 (2 H, d, J = 11,21 Hz), 3,11 (3 H, s), 2,99 (3 H, s), 2,56 (1 H, m), 2,48 (2 H, m), 1,87 (4 H, m), 1,42 (6 H, d, J = 6,46 Hz).

Ví dụ 357: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **357**

Huyền phù của 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen triflo axetat (250 mg, 0,51 mmol) trong DCE (5 mL) được thêm axeton (0,06 mL, 0,77 mmol) và các rây phân tử 4Å được khuấy dưới môi trường khí argon trong 10 phút trước khi bổ sung natri triaxetoxy bohydrua (216 mg, 1,02 mmol) và khuấy trong 18 h ở nhiệt độ trong phòng. Axeton (0,06 mL) và natri triaxetoxybohydrua (216 mg) thêm nữa được bổ sung vào và tiếp tục khuấy thêm 24 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, tiếp theo là nước muối và sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Chất rắn thu được được xử lý bằng RPHPLC (gradien từ 20 đến 70% metanol trong nước + 0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **357** dưới dạng chất rắn màu vàng (17 mg, 8%). LCMS: RT = 2,81 phút, [M+H]+ = 421. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,37-8,26 (1 H, m), 7,90-7,89 (2 H, m), 7,05 (1 H, dd, J = 8,33, 1,81 Hz), 6,89 (1 H, d, J = 1,73 Hz), 5,89-5,88 (1 H, m), 4,49-4,48 (4 H, m), 2,91 (2 H, d, J = 10,95 Hz), 2,76-2,75 (1 H, m), 2,46 (1 H, s), 2,26 (2 H, t, J = 11,38 Hz), 1,78 (2 H, d, J = 12,43 Hz), 1,64 (2 H, td, J = 12,20, 3,68 Hz), 1,48 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,01 (6 H, d, J = 6,57 Hz).

Ví dụ 358: 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol, hợp chất **358**

Hỗn hợp gồm 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen hydroclorua (100 mg, 0,255 mmol), etyl este của axit 2-bromo-2-metyl-propionic (45 µL, 0,31 mmol), xesi cacbonat (187 mg, 0,57 mmol) và DMF (0,5 mL) được gia nhiệt ở 70°C trong 3 h, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h, tiếp theo lại được gia nhiệt ở 70°C trong 4 h trước khi cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 5% metanol trong DCM) để tạo ra etyl este của axit 2-{4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-yl}-2-metyl-propionic (47 mg, 36%). LCMS RT= 2,24, [M+H]+= 507.

Dung dịch chứa etyl este của axit 2-{4-[2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-piperidin-1-yl}-2-metyl-propionic (47 mg, 0,092 mmol) trong THF khan (3 mL) được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng lithi nhôm hydrua (dung dịch 1M trong THF, 0,3 mL, 0,3 mmol), hỗn hợp được khuấy và được để ấm đến nhiệt độ trong phòng trước khi tôi bằng cách bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa. Hỗn hợp thu được được chiết hai lần bằng EtOAc, các dịch chiết hữu cơ gom lại được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được xử lý bằng RPHPLC (cột C18, gradien từ 0 đến 60% metanol trong nước + 0,1% axit formic) để tạo ra hợp chất **358** dưới dạng chất rắn màu trắng (20 mg, 47%). LCMS: RT = 2,74 phút, [M+H]+ = 465. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,33 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 8,26 (1 H, s), 7,87 (1 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 8,35, 1,77 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,82-5,81 (1 H, m), 4,49 (4 H, m), 3,38 (2 H, s), 3,21 (2 H, d, J = 11,33 Hz), 2,58 (1 H, t, J = 11,87 Hz), 2,47 (2 H, d, J = 11,47 Hz), 2,26 (3 H, s), 1,85 (2 H, d, J = 12,54 Hz), 1,72 (2 H, m), 1,46 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,07 (6 H, s).

Ví dụ 359: 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] -imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol, hợp chất **359**

Theo các quy trình của ví dụ 358, 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen triflo axetat (103 mg) được chuyển hóa thành hợp chất **359**, chất rắn màu trắng (6,6 mg, tổng hiệu suất 2%). LCMS: RT = 2,73 phút, [M+H]+ = 451. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 8,33 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,91 (2 H, d, J = 2,06 Hz), 7,06 (1 H, dd, J = 8,35, 1,76 Hz), 6,90 (1 H, d, J = 1,71 Hz), 5,90 (1 H, t, J = 6,60 Hz), 4,50 (4 H, dd, J = 11,70, 5,85 Hz), 3,34 (2 H, br, m), 3,13 (2 H, d, J = 11,26 Hz), 2,55 (1H, m), 2,35 (2 H, t, J = 11,38 Hz), 1,81 (2 H, d, J = 12,50 Hz), 1,64 (2 H, d, J = 12,44 Hz), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,02 (6 H, s).

Ví dụ 360: 4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrazolidine-3,5-dion, hợp chất **360**

Hỗn hợp gồm hợp chất **194** (1410 mg (3,77 mmol), dietyl malonat (2,00 mL, 13,2 mmol), paladi (II) axetat (42,3 mg, 0,188 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimetylamino)biphenyl (148 mg, 0,377 mmol) và kali phosphat (2,80 g, 13,2 mmol) trong 6,0 ml 1,4-dioxan được loại khí và được gia nhiệt trong 24 h ở 100°C. Hỗn hợp được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế trên cột silic oxit 24 g rửa giải bằng 1% MeOH trong EtOAc để tạo ra dietyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)malonat. Hiệu suất 974 mg. M/z 454,3, theo tính toán 453,20.

Hỗn hợp gồm 181 mg (0,40 mmol) dietyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)malonat và 0,314 mL (10,0 mmol) hydrazin trong 4,0 ml etanol được gia nhiệt ở 75°C trong 18 h. Hỗn hợp được cô, phần cặn được nghiền thành bột với axit axetic.

Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng axit axetic, etyl ete và tái kết tinh từ hỗn hợp etyl ete/etanol để tạo ra hợp chất **360,** Hiệu suất 59 mg (37,5%). M/z 394,1, theo tính toán 393,15, 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,20 (s, 2H), 8,29 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,89 (d, *J* = 12,9, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,5, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,93 (dt, *J* = 13,1, 6,7, 1H), 4,48 (d, *J* = 7,2, 4H), 1,49 (d, *J* = 6,6, 6H).

Ví dụ 361: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2,2,2-trifloetyl) piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **361**

Huyền phù của 2-(2-isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-piperidin-4-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen triflo axetat (250 mg, 0,51 mmol) trong THF (5 mL) được xử lý bằng TEA và hỗn hợp được sục bằng khí argon. 2,2,2-trifloetyl triflometan sulfonat (0,15 mL, 1,02 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 h. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, tiếp theo là nước muối và sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Phần cặn thu được được hòa tan trong HCl 1,25 M trong metanol, sau đó được cô trong chân không để tạo ra chất rắn, chất rắn này được nghiền thành bột trong IPA, tiếp theo là dietyl ete. Chất rắn thu được được xử lý bằng RPHPLC (cột C18, gradien từ 10 đến 98% metanol trong nước +0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **361** dưới dạng chất rắn màu trắng (49 mg, 23%). LCMS: RT = 4,59 phút, [M+H]+ = 461. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 8,33 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,91-7,91 (2 H, m), 7,08 (1 H, dd, J = 8,36, 1,79 Hz), 6,92 (1 H, m), 5,91-5,90 (1 H, m), 4,51 (4 H, q, J = 5,90 Hz), 3,21 (2 H, q, J = 10,30 Hz), 3,03 (2 H, d, J = 11,25 Hz), 2,45 (3 H, m), 1,76 (2 H, m), 1,69-1,67 (2 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ví dụ 363: 1-((2-(1-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metylamino)-2-metylpropan-2-ol, hợp chất **363**

Thêm isobutylen oxit (0,0359 mL, 0,000404 mol) vào huyền phù đặc của C-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-metylamin (0,150 g, 0,000367 mol) và xesi cacbonat (0,0335 g, 0,000103 mol) trong metanol (0,5 mL). Bình phản ứng này được bịt kín và được gia nhiệt tới 70°C trong 2 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng dietyl ete và nước được thêm vào. Hỗn hợp được chiết 3 lần bằng dietyl ete. Các pha hữu cơ được gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc để thu được 11,2 mg hợp chất **363** dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất 6,4%). MS(ESI+) 481,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 7,68 (td, J = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,29 (td, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 4H), 4,20 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 1,08 (s, 6H).

Ví dụ 364: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin, hợp chất **364**

Dung dịch chứa 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin **264** (35,0 mg, 0,106 mmol) trong metanol (1,91 mL, 47,1 mmol) được thêm TEA (0,0147 mL, 0,106 mmol) và paladi (0,0113 g, 0,0106 mmol). Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng dưới môi trường khí H_2, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®. Chất hòa tan được cô, sau đó được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng H_2O. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột isco để tạo ra hợp chất **364,** MS: (ESI+) = 297,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,49 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,05 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,90 (dt, J = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 4,59 (dt, J = 26,2, 13,1 Hz, 4H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 365: (2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **365**

Dung dịch chứa 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin **264** (25,0 mg, 0,0756 mmol), R-prolinamit (0,0570 g, 0,499 mmol) và TEA (0,125 mL, 0,897 mmol) trong N-metylpyrolidinon (1,36 mL, 14,1 mmol) được gia nhiệt ở 150°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite®, sau đó rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được rửa bằng nước, nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô Na_2SO_4, được cô đặc để thu được hợp chất **365**, phân tích bằng rHPLC. MS: (ESI+) 409,2.

Ví dụ 366: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin, hợp chất **366**

Theo quy trình sản xuất hợp chất 365, hợp chất **366** được điều chế. MS: (ESI+) = 366,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,94 (dd, J = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 4,61 – 4,32 (m, 4H), 3,40 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 1,95 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 1,48 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 367: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-amin, hợp chất **367**

Hỗn hợp gồm 1,936 g (11,00 mmol) 2,6-diclonicotinaldehyt, 6,384 g (44,00 mmol) dung dịch nước etandial và dung dịch nước amoniac (4,996 g, 88,00 mmol) trong 60 ml metanol được khuấy trong 3 h. Hỗn hợp được cô trong chân không và axit hóa đến pH <1 bằng 200 ml dung dịch nước HCl 0,5 N. Dung dịch nước được chiết bằng EtOAc (3x30 ml). Các dịch chiết hữu cơ được gạn ra trong khi nước được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3x30 ml), các dịch chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô và cô trong chân không để tạo ra 2,6-diclo-3-(1H-imidazol-2-yl)pyridin (0,85 g sản phẩm, hiệu suất 36%) M/z 214,0, theo tính toán 212,99. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,1, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 1H), 7,26 (s, 2H).

Hỗn hợp gồm 0,856 g (4,00 mmol) 2,6-diclo-3-(1H-imidazol-2-yl) pyridin, 704 mg (8,00 mmol) etylen cacbonat và 2930 mg (9,00 mmol) xesi cacbonat được gia nhiệt trong 25,0 ml DMF trong 13 h ở 90°C. Hỗn hợp được lọc, phần dịch lọc được cô trong chân không cao, phần cặn được tinh chế trên 10 g cột silic oxit rửa giải bằng 80% EtOAc trong heptan để tạo ra 9-clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin. Hiệu suất 0,359 g (41%). M/z 222,0, theo tính toán 221,04. 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8,84 (d, J = 8,2, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,2, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 4,47 – 4,41 (m, 2H).

Hỗn hợp gồm 0,359 g (1,62 mmol) 9-clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin và 0,913 g (4,06 mmol) N-iodosucxinimit trong 20,0 ml DMF được gia nhiệt ở 80°C trong 60 h. Hỗn hợp được cô trong chân không, phần cặn được phân bố giữa EtOAc (40 ml) và dung dịch 0,1 M nước Na_2CO_3, Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_5$ 5%, nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra 9-clo-2,3-diiodo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin. Hiệu suất 0,644 (84%). M/z 473,9, theo tính toán 472,83, 1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8,85 (d, J = 8,2, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,2, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,60 (dd, J = 9,9, 5,8, 2H), 4,47 – 4,42 (m, 2H).

Isopropylmagie clorua 2,0 M trong THF (0,782 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 0,644 g (1,36 mmol) 9-clo-2,3-diiodo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin trong 12 ml THF ở -10°C. Hỗn hợp được tăng nhiệt độ đến 15°C. Sau đó hỗn hợp được tôi bằng cách bổ sung 20 ml dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc để thu được 9-clo-2-iodo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin. Hiệu suất 448 mg (98%). M/z 348,2, theo tính toán M 346,93. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,83 (d, J = 8,2, 1H), 7,16 (dd, J = 14,0, 5,9, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,61 – 4,54 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 5,0, 2,9, 2H).

Theo quy trình được nêu trong các ví dụ ở đây, bao gồm các ví dụ 20-22, 9-clo-2-iodo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin được chuyển hóa thành 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin. Hỗn hợp gồm 110 mg (0,33 mmol) 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido-[3,2-f][1,4]oxazepin, 87mg (1,3 mmol) metylamoni clorua và 0,23 ml (1,3 mmol) N,N-diisopropyletylamin trong 3,0 ml N-metylpyrolidinon được chiếu vi sóng trong 90 phút ở 170°C. NMP được loại bỏ trong chân không, phần cặn được bazơ hóa bằng dung dịch Na_2CO_3 1 M và phân bố giữa EtOAc và nước. Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 5%, nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng RP HPLC (gradien axetonitril) để tạo ra hợp chất **367.** Hiệu suất 12 mg. M/z 326,3, theo tính toán 325,17. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,37 (d, *J* = 8,6, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,6, 1H), 5,88 (dt, *J* = 13,0, 6,5, 1H), 4,46 (d, *J* = 9,2, 4H), 2,78 (d, *J* = 2,9, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,6, 6H).

Ví dụ 368: (2S,4R)-4-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **368**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **92** và 4-trans-hydroxy-L-prolinamit được cho phản ứng và sản phẩm thô được tái kết tinh từ IMS để tạo ra hợp chất **368** dưới dạng chất rắn màu trắng (86 mg, 53%). LCMS: RT = 2,19 phút, [M+H]+ 439. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,02 (1 H, s), 7,77 (1 H, s), 7,40 (1 H, br), 6,90 (1 H, br), 5,90 (1 H, s), 5,87-5,85 (1 H, m), 5,05 (1 H, d, J = 3,93 Hz), 4,52-4,41 (4 H, m), 4,39 (1 H, m), 4,31 (1 H, m), 3,66 (1 H, dd, J = 10,60, 4,98 Hz), 2,22 (3 H, s), 2,16-2,10 (1 H, m), 2,00-1,99 (1 H, m), 1,43 (6 H, dd, J = 6,59, 2,86 Hz).

Ví dụ 369: (2S)-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **369**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **92** và L-prolinamit, được cho phản ứng và sản phẩm thô được tái kết tinh từ IMS để tạo ra hợp chất **369** dưới dạng chất rắn màu trắng (130 mg, 67%). LCMS: RT = 2,48 phút, [M+H]+ = 423. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,06 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,35 (1 H, br), 6,94 (1 H, br), 5,96 (1 H, s), 5,90-5,88 (1 H, m), 4,50 (4 H, d, J = 17,28 Hz), 4,32 (1 H, m), 3,61 (1 H, m), 3,45 (1H, m)), 2,26 (2 H, s), 2,24-2,15 (1 H, m), 1,98-1,97 (3 H, m), 1,47 (6 H, dd, J = 6,59, 3,27 Hz).

Ví dụ 370: 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-3-ol, hợp chất **370**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **93** và 3-hydroxyazetidin hydroclorua với DIPEA bổ sung (2,2 đương lượng) được cho phản ứng và sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 8% metanol trong DCM), sau đó là tái kết tinh từ IMS để tạo ra hợp chất **370** dưới dạng các tinh thể màu xanh lá cây nhạt (16 mg, 14%). LCMS: RT = 2,26 phút, [M+H]+ 368. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,09 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,84 (1 H, s), 5,95-5,94 (1 H, m), 5,91 (1 H, s), 5,70 (1 H, d, J = 6,40 Hz), 4,59 (1 H, s), 4,55-4,47 (4 H, m), 4,18 (2 H, t, J = 7,66 Hz), 3,70 (2 H, dd, J = 8,85, 4,66 Hz), 1,48 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ví dụ 371: (3R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-3-ol 371

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **93** và (R)-prolinol hydroclorua cùng với DIPEA được bổ sung (2,2 đương lượng), được cho phản ứng và sản phẩm thô được tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất **371** dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây (46 mg, 34%). LCMS: RT = 2,26 phút,

[M+H]+ = 382. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,09 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,82 (1 H, s), 5,97-5,96 (1 H, m), 5,94 (1 H, s), 4,97 (1 H, d, J = 3,62 Hz), 4,49-4,48 (4 H, m), 4,39 (1 H, s), 3,53-3,42 (3 H, m), 2,02-2,00 (1 H, m), 1,90-1,87 (1 H, m), 1,48 (6 H, d, J = 6,60 Hz).

Ví dụ 372: (1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-4-yl)metanol, hợp chất **372**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **93** và 4-piperidin metanol được cho phản ứng và sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 8% metanol trong DCM), sau đó là tái kết tinh từ metanol để tạo ra hợp chất **372** dưới dạng chất rắn màu trắng (69 mg, 48%). LCMS: RT = 2,57 phút, [M+H]+ = 410. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d_6) δ: 9,10 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 6,32 (1 H, s), 5,99-5,90 (1 H, m), 4,54-4,44 (5 H, m), 4,34 (2 H, d, J = 13,11 Hz), 3,28 (2 H, t, J = 5,64 Hz), 2,84 (2 H, t, J = 12,55 Hz), 1,71 (2 H, d, J = 13,74 Hz), 1,65 (1 H, m), 1,49 (6 H, d, J = 6,60 Hz), 1,13 (2 H, t, J = 12,33 Hz).

Ví dụ 373: (2S,4S)-4-flo-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **373**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **93** và 4-cis-flo-L-prolinamit hydroclorua với DIPEA bổ sung (2,2 đương lượng) được cho phản ứng và sản phẩm thô được tái kết tinh từ IMS để tạo ra hợp chất **373** dưới dạng chất rắn màu trắng (56 mg, 22%). LCMS: RT = 2,59 phút, [M+H]+ = 427. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,05 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,80 (1 H, s), 7,11 (1 H, s), 6,92 (1 H, s), 5,93-5,91 (2 H, m), 5,42 (1 H, s), 5,29 (1 H, s), 4,46-4,44 (5 H, m), 3,83-3,54 (2 H, m), 2,28 (1 H, dd, J = 20,28, 14,80 Hz), 1,43 (6 H, dd, J = 6,59, 3,60 Hz).

Ví dụ 374: (2S,4R)-4-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **374**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **93** và 4-trans-hydroxy-L-prolinamit được cho phản ứng và sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% metanol trong DCM) để tạo ra hợp chất **374** dưới dạng chất rắn màu trắng (56 mg, 27%). LCMS: RT = 2,16 phút, [M+H]+ = 425, ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,05 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,42 (1 H, br), 6,92 (1 H, br), 5,95 (1 H, m), 5,92 (1 H, s), 5,07 (1 H, d, J = 3,93 Hz), 4,50-4,49 (4 H, m), 4,40 (1 H, m), 4,32 (1 H, m), 3,67 (1 H, t, J = 5,33 Hz), 2,16 (1 H, m), 2,04 (1 H, m), 1,47 (6 H, dd, J = 6,59, 3,01 Hz).

Ví dụ 375: (2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **375**

Hỗn hợp đã loại khí gồm 374 mg (1,00 mmol) hợp chất **194**, 342,5 mg, (2,000 mmol) L-prolin tert-butyl este, 26 mg (0,050 mmol) bis(tri-t-butylphosphin)paladi và 192 mg (2,00 mmol) natri tert-butoxit trong toluen (10,0 mL, 93,9 mmol) được gia nhiệt ở 95°C trong 24 h. Một lượng tương tự gồm L-prolin tert-butyl este, natri tert-butoxit và chất xúc tác được thêm vào và hỗn hợp được gia nhiệt trong 6 h ở 115°C cho đến khi không còn bromua ban đầu sót lại trong hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được cô trong chân không, phần cặn được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước axit xitric 5%. Các dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và tinh chế trên cột silicagel 12 g rửa giải bằng 4% metanol trong DCM để tạo ra (S)-tert-butyl 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) pyrolidin-2-carboxylat. Hiệu suất 153 mg (độ tinh khiết 55-60%, sản phẩm bị

nhiễm tạp chất là sản phẩm phụ của quá trình loại brom). M/z 465,2, theo tính toán 464,25.

3 ml TFA được thêm vào hỗn hợp gồm 153 mg (S)-tert-butyl 1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxylat và 0,2 ml trietylsilan trong 5 ml DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 h. Hỗn hợp được cô, phần cặn được phân bố giữa dung dịch nước Na_2CO_3 1 M và etyl ete. Lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần nữa. Các lớp hữu cơ được gạn ra, dung dịch nước trung hòa đến độ pH 6. Chất kết tủa được thu gom, được rửa bằng nước, làm khô trong chân không cao trong 36 h để tạo ra axit (S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) pyrolidin-2-carboxylic. Hiệu suất 55 mg. M/z 409,3, theo tính toán 408,19.

Hỗn hợp gồm 55 mg (0,135 mmol) axit (S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) pyrolidin-2-carboxylic, N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (57,0 mg, 0,150 mmol), N,N-diisopropyletylamin (52,2 uL, 0,300 mmol) và amoni clorua (8,02 mg, 0,150 mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (3,0 mL, 32 mmol) được khuấy trong 1 h. Hỗn hợp được cô trong chân không, phần cặn được nghiền thành bột với nước, dung dịch nước HCl 0,01 N, nước, làm khô trong chân không và được xử lý bằng RP HPLC và sau đó tinh chế không đối xứng để tạo ra hợp chất **375,** Hiệu suất 12 mg. M/z 408,2, theo tính toán 407,21, 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (d, J = 8,9, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,36 (dd, J = 9,0, 2,4, 1H), 6,07 (d, J = 2,4, 1H), 5,91 (dq, J = 13,3, 6,5, 1H), 4,44 (d, J = 6,5, 4H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,57 (t, J = 7,0, 1H), 3,24 (d, J = 9,0, 1H), 2,23 (dd, J = 12,1, 6,9, 1H), 1,98 (dd, J = 14,8, 11,3, 3H), 1,47 (dd, J = 6,6, 3,3, 6H).

Ví dụ 376: (2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **376**

Theo các quy trình của ví dụ 316, hợp chất **194** và 1-(tert-butyldimetyl-silyloxy)-1-metoxyeten được cho phản ứng để tạo ra metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) axetat. M/z 368,2, theo tính toán 367,16

Metyl 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetat và lithi hydroxit được cho phản ứng để tạo ra axit 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetic **336,** M/z 354,1, theo tính toán 353,15.

Hợp chất **336** và amoniac được cho phản ứng để tạo ra hợp chất **376,** M/z 353,1, theo tính toán 352,16. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, J = 8,3, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,2, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,95 – 5,81 (m, 1H), 4,50 (d, J = 5,8, 4H), 3,38 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,5, 6H).

Ví dụ 377: (2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **377**

Etylmagie bromua (3,0 M trong Et_2O, 100 mmol, 33,3 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch chứa 9-clo-2-iodo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin (10,0 g, 28,8 mmol) trong THF (173 mL) ở -20°C. Hỗn hợp được duy trì ở nhiệt độ này trong 20 phút và sau đó được để ấm đến nhiệt độ môi trường trong khoảng 1 h. Tại thời điểm này, phản ứng lại được làm lạnh tới -20°C và DMF (8,9 mL, 115 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Tiếp tục khuấy trong 16 h trước khi tôi bằng dung dịch nước bão hòa amoni clorua (220 mL) và pha loãng thêm bằng EtOAc (250 mL). Các pha được tách và

lớp nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Các phân đoạn hữu cơ gom lại được rửa một lần bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Quá trình này tạo ra 7,08 g (hiệu suất 98%) 9-clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-carbaldehyt dưới dạng chất rắn màu vàng với độ tinh khiết >95% như được xác định bằng HPLC phân tích. MS (ESI+): m/z 249,8 ($M+H^+$), theo tính toán 249,65.

9-clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-carbaldehyt (1,1 g, 4,4 mmol), dung dịch nước etandial 40% (2,1 mL, 18,0 mmol), amoni hydroxit (2,55 mL, 65,5 mmol) và metanol (10,5 mL) được trộn trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 100 mL. Hỗn hợp thu được được khuấy cùng nhau ở nhiệt độ trong phòng trong 6 h. Kết thúc quá trình này, hỗn hợp được làm bay hơi tới khô và phần dầu còn lại được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (0-100% EtOAc trong DCM, gradient chậm) để tạo ra 1,13 g (hiệu suất 86%) 9-clo-2-(1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin.

Thêm Cs_2CO_3 (0,6 g, 2,0 mmol) tiếp theo là isopropyl iodua (0,2 mL, 2 mmol) vào dung dịch chứa 9-clo-2-(1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin (0,402 g, 1,4 mmol) trong DMF (9,6 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong khoảng 20 h. Sau đó hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và EtOAc. Hỗn hợp được chiết hai lần bằng EtOAc, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (0-10% MeOH trong DCM). Quá trình tạo ra 0,22 g (hiệu suất 48%) 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin, hợp chất này được trộn với L-prolinamit (0,152 g, 1,33 mmol) trong *N*,*N*-dimetylaxetamit (6,7 mL) và bịt kín trong bình áp suất. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 150°C trong 40 h, tại thời điểm đó một lượng bổ sung L-prolinamit (0,152 g, 1,33 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được tiếp tục gia nhiệt trong 12 h. Chỉ 50% chuyển hóa được thấy khi kết thúc giai đoạn này và ngừng gia

nhiệt và nguyên liệu được tinh chế bằng rp-HPLC rửa giải bằng 0,1% NH_4OH trong axetonitril để tạo ra 19,8 mg (hiệu suất 8%) hợp chất **377,** MS (ESI+) m/z 408,2 ($M+H^+$), theo tính toán 408,5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 2H), 6,89 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,72 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 4,56 – 4,38 (m, 4H), 4,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,17 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,98 (dd, J = 31,1, 24,1 Hz, 4H), 1,44 (d, J = 4,2 Hz, 6H).

Ví dụ 378: (2S)-1-(2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **378**

Thêm 1,1-dimetoxy-N,N-dimetylmetanamin (4,82 mL, 0,0363 mol) vào dung dịch chứa amit của axit 8-clo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e] azulen-2-carboxylic (2,40 g, 0,00907 mol) trong toluen (40 mL). Bình thót cổ này được bịt kín và được gia nhiệt tới 95°C trong 8 h. Phản ứng kết thúc dựa theo TLC. Dung môi được loại bỏ *trong chân không* để tạo ra 1-dimetylamino-metylidenamit của axit 8-clo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic, hợp chất này được sử dụng dưới dạng thô. MS(ESI+) 320,1.

1-dimetylamino-metylidenamit của axit 8-Clo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic (0,00907 mol) được hòa tan trong axit axetic (36 mL). 2,4-diflophenylhydrazin hydroclorua (1,965 g, 0,01088 mol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C trong 2,5 h. AcOH được loại bỏ *trong chân không*. Nguyên liệu được nghiền thành bột trong *i*PrOH để tạo ra 2,828 g (hiệu suất 78% trong 2 bước) 8-clo-2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen dưới dạng bột màu nâu nhạt sạch bằng ^1H NMR. MS(ESI+) 401,1.

Dung dịch chứa 8-clo-2-[2-(2,4-diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (0,200 g, 0,499 mmol), L-prolinamit (0,171 g, 0,00150 mol) và TEA (0,417 mL, 0,00299 mol) trong *N*-metylpyrolidinon (5 mL) dưới môi trường khí N_2 được gia nhiệt tới 150°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM. NH_4Cl bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng DCM. Các pha hữu cơ được gom lại, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc. Nguyên liệu được tinh chế bằng HPLC đảo pha để thu được 94 mg (hiệu suất 39%) hợp chất **378** dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt. MS(ESI+) 479,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (td, J = 8,7, 6,0 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 6,92 (br, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,47 – 4,36 (m, 4H), 4,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,83 (m, 3H).

Ví dụ 379: (2R)-2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-1-carboxamit, hợp chất **379** và (2S)-2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro- benzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-1-carboxamit, hợp chất **380**

Thêm sec-butyllithi (0,00584 mol, 1,4M trong xyclohexan, 4,17 mL) vào dung dịch chứa *N*-(tert-butoxycacbonyl)pyrolidin (1,02 mL, 0,00584 mol) và *N,N,N',N'*-tetrametyletylendiamin (0,881 mL, 0,00584 mol) trong 2-metoxy-2-metylpropan khan (12 mL) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 h ở -78°C. Dung dịch chứa kẽm diclorua (0,00350 mol, 0,5 M trong THF, 7,0 mL) được thêm nhỏ giọt có khuấy mạnh và được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Sau đó nhiệt độ phản ứng được tăng đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy thêm 30 phút. Thêm dung dịch kẽm clorua pyrolidin (1,25 đương lượng, 0,243M, 11,9 mL) vào bình thót cổ đã sục đầy N_2 chứa hợp chất **48** (0,900 g, 0,00232 mol), paladi axetat (0,0260 g, 0,000116 mol) và tri-t-butylphosphoni tetrafloborat (0,0420 g, 0,000145 mol). Hỗn hợp phản

ứng được gia nhiệt tới 90°C qua đêm. Quá trình chuyển hóa không hoàn toàn thành sản phẩm được quan sát thấy bằng LC/MS. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM và lọc qua Celite®. Dung dịch NH_4Cl bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc. Sản phẩm thô được hòa tan lại trong DCM (4,5 mL). TFA (5,5 mL) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC đảo pha và các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC không đối xứng để thu được 10 mg từng chất đồng phân đối ảnh của 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-pyrolidin-2-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e]azulen dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI+) 379,2.

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa kali xyanat (0,00579 g, 0,0000713 mol) trong nước (0,13 mL) vào dung dịch chứa 2-(2-isopropyl-5-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-8-pyrolidin-2-yl-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a-diaza-benzo[e] azulen (0,009 g, 0,00002 mol) trong axit axetic (4,06 µL, 0,0000713 mol) và nước (0,13 mL). DMF (0,13 mL, 0,0017 mol) được thêm vào để hòa tan các chất phản ứng. Phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm, làm lạnh xuống, lọc, và rửa bằng nước lạnh. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách làm kết tủa trong MeOH/nước để tạo ra 10 mg của từng chất đồng phân đối ảnh **379** và **380,** MS(ESI+) 422,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,90 – 5,76 (m, 1H), 5,69 (br, 2H), 4,89 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 4H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,92 – 1,65 (m, 3H), 1,45 (dd, J = 6,6, 3,9 Hz, 6H).

Ví dụ 381: (2S)-4,4-diflo-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **381**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **93** và 4,4-diflo-L-prolinamit hydroclorua với DIPEA bổ sung (2,2 đương lượng) được cho phản ứng và sản phẩm thô được xử lý bằng RPHPLC (cột C18, gradien từ 5 đến 95% axetonitril trong nước + 0,1% HCO_2H), sau đó tái kết tinh từ IMS để tạo ra hợp chất **381** dưới dạng chất rắn màu trắng (24 mg, 11%). LCMS: RT = 3,21 phút, [M+H]+ = 445. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,11 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,53 (1 H, br), 7,14 (1 H, br), 6,08 (1 H, s), 5,99-5,91 (1 H, m), 4,61 (1 H, dd, J = 9,53, 4,24 Hz), 4,58-4,49 (4 H, m), 4,00-3,98 (2 H, m), 2,91-2,90 (1 H, m), 2,45 (1 H, dd, J = 13,51, 4,18 Hz), 1,49 (6 H, dd, J = 6,59, 3,35 Hz).

Ví dụ 382: (2S,4S)-4-flo-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **382**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **92** và 4-cis-flo-L-prolinamit hydroclorua với TEA bổ sung (2,5 đương lượng), được cho phản ứng và sản phẩm thô được tái kết tinh từ IMS/DCM để tạo ra hợp chất **382** dưới dạng chất rắn màu trắng (68 mg, 42%). LCMS: RT = 2,58 phút, [M+H]+ 441. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,04 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,10 (1 H, s), 6,91 (1 H, s), 5,95 (1 H, s), 5,87-5,80 (1 H, m), 5,42 (1 H, s), 5,29 (1 H, s), 4,49-4,36 (5 H, m), 3,74-3,73 (2 H, m), 2,46-2,45 (1 H, m), 2,20 (3 H, s), 1,40 (6 H, dd, J = 6,59, 3,37 Hz).

Ví dụ 383: (2S)-4,4-diflo-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **383**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **92** và 4,4-diflo-L-prolinamit hydroclorua với TEA bổ sung (2,5 đương lượng) được cho phản ứng và sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 5% metanol trong DCM) để tạo ra hợp chất **383** dưới dạng chất rắn màu trắng

(29 mg, 17%). LCMS: RT = 3,14 phút, [M+H]+ = 459. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,09 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, J = 0,64 Hz), 7,55 (1 H, br), 7,15 (1 H, br), 6,05 (1 H, s), 5,93-5,81 (1 H, m), 4,61 (1 H, dd, J = 9,53, 4,24 Hz), 4,58-4,49 (4 H, m), 4,00-3,98 (2 H, m), 2,91-2,90 (1 H, m), 2,45 (1 H, dd, J = 13,51, 4,18 Hz), 2,25 (3H, s), 1,49 (6 H, dd, J = 6,59, 3,35 Hz).

Ví dụ 384: (2S,4S)-4-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **384**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **93** và 4-cis-hydroxy-L-prolinamit được cho phản ứng và sản phẩm thô được tái kết tinh từ IMS để tạo ra hợp chất **384** dưới dạng chất rắn màu trắng (75 mg, 28%). LCMS: RT = 2,32 phút, [M+H]+ 425. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,08 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,47 (1 H, br), 7,13 (1 H, br), 6,00 (1 H, s), 5,95-5,94 (1 H, m), 5,28 (1 H, d, J = 6,27 Hz), 4,51 (4 H, d, J = 11,64 Hz), 4,32 (2 H, m), 3,60 (1 H, m), 3,50 (1 H, m), 2,42 (1 H, t, J = 4,54 Hz), 1,94 (1 H, d, J = 13,24 Hz), 1,49 (6 H, dd, J = 6,59, 2,75 Hz).

Ví dụ 385: (2S,4S)-4-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol -5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin -2-carboxamit, hợp chất **385**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **92** và 4-cis-hydroxy-L-prolinamit được cho phản ứng và sản phẩm thô được tái kết tinh từ IMS để tạo ra hợp chất **385** dưới dạng chất rắn màu trắng (74 mg, 46%). LCMS: RT = 2,34 phút, [M+H]+ 439. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,05 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,45 (1 H, br), 7,11 (1 H, br), 5,98 (1 H, s), 5,90-5,84 (1 H, m), 5,27 (1 H, d, J = 6,27 Hz), 4,48 (4 H, m), 4,31-4,28 (2 H, m), 3,59 (1 H, dd, J = 10,61, 4,77 Hz), 3,48 (1 H, d, J = 10,45 Hz), 2,40-2,38 (1 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,93 (1 H, d, J = 13,06 Hz), 1,45 (6 H, dd, J = 6,59, 2,55 Hz).

Ví dụ 386: 2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin, hợp chất **386**

9-Clo-2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin (0,044 g, 0,13 mmol), được điều chế theo ví dụ 377, được hấp thụ trong etanol (5 mL) và 20% paladi hydroxit trên cacbon (19 mg, 0,03 mmol), và axit axetic băng (0,2 mL) được thêm vào. Hỗn hợp được tạo chân không dưới áp suất giảm và tái tuần hoàn bằng khí H_2. Quy trình này được lặp lại hai lần. Cuối cùng, phản ứng được đặt dưới môi trường khí H_2 và được khuấy ở nhiệt độ môi trường 2 h. Kết thúc giai đoạn này, hỗn hợp được lọc qua đệm Celite® và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng rp-HPLC (0,1% NH_4OH trong axetonitril) để tạo ra 13 mg (hiệu suất 39%) hợp chất **386,** MS (ESI+) m/z 296,1 ($M+H^+$), theo tính toán 295,3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,66 (dq, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 4,57 (td, J = 7,9, 3,5 Hz, 4H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 387: (5-(9-clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin -2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol, hợp chất **387**

Huyền phù của 8-clo-2-[5-metoxymetyl-2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4] triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (500 mg, 1,20 mmol) trong dung dịch nước HBr 48% (2,1 mL) được bịt kín và được gia nhiệt ở 100°C trong 3 h trong khi theo dõi cẩn thận bằng LCMS. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào dung dịch lạnh chứa KOH 10%. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc (độ tinh khiết ~90% bằng phân tích LCMS và 1H NMR). Chất rắn được sử dụng ở các bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Một lượng nhỏ được tinh chế bằng HPLC để tạo ra 17 mg hợp chất **387,** LCMS: 401,0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,27 (s, 1H),

8,11 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,81 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 5,34 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,71 – 4,57 (m, 4H), 4,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

Ví dụ 388: (2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2-carboxamit, hợp chất **388**

Dung dịch chứa 2,64 g (8,00 mmol) 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin **264** trong 250 ml axit axetic băng được đặt trong bình thủy tinh cao áp dung tích 350 ml. Bình phản ứng được đóng kín và hỗn hợp được gia nhiệt trong 64 h ở 155°C. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa màu trắng xuất hiện. Hỗn hợp được cô đến thể tích 50 ml trong chân không, chất rắn được lọc ra, được rửa bằng axit axetic, etyl ete và làm khô bằng không khí. Khối lượng 1,68 g. Sản phẩm này được khuấy với 15 ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong 1 h, lọc ra, được rửa bằng 2x 10 ml nước, được hòa tan trong hỗn hợp THF/nước (10:1) và cô đặc. Phần cặn được làm khô trong chân không cao trong 18 h để tạo ra 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9(10H)-on. Hiệu suất 1,12 g (45%). M/z 313,1, theo tính toán 312,13. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,78 (dt, J = 13,2, 6,6, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 2H), 4,50 – 4,45 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,6, 6H).

Natri hydrua (192 mg (4,80 mmol) của huyền phù 60% trong dầu khoáng) được thêm vào huyền phù của 600 mg (1,92 mmol) 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9(10H)-on trong 5,0 ml dimetylformamit và hỗn hợp được gia nhiệt ở 45°C trong 1 h. N-Phenylbis(triflometansulphonimit) (1373 mg, 3,842 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng nêu trên được gia nhiệt ở 45°C trong 20 h. Hỗn hợp được phân bố giữa EtOAc và axit xitric 5%, các dịch chiết hữu cơ

được rửa bằng nước (x2), nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc. Phần cặn được tinh chế trên cột silic oxit 12 g rửa giải 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl triflometansulfonat bằng 4% MeOH trong DCM. Hiệu suất 560 mg (66%). M/z 445,2, theo tính toán 444,08.

Hỗn hợp gồm 134 mg (0,30 mmol) 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl triflometan-sulfonat, (S)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2-carboxamit (84,1 mg, 0,750 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (61,0 µL, 0,350 mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (3,0 mL, 32 mmol) được gia nhiệt trong 18 h ở 80°C. Hỗn hợp được cô trong chân không cao, phần cặn được nghiền thành bột với dung dịch nước axit xitric 5%. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng dung dịch nước axit xitric, nước, làm khô trong chân không và tinh chế bằng RP HPLC (gradien axetonitril) để tạo ra hợp chất **388,** Hiệu suất 28 mg. M/z 407,2, theo tính toán 406,19. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,13 (dd, J = 6,2, 1,9, 1H), 6,02 – 5,88 (m, 3H), 4,97 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 9,3, 7,1, 4H), 4,39 – 4,18 (m, 2H), 1,48 (dd, J = 6,6, 2,5, 6H).

Ví dụ 390: (5-(9-(pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol, hợp chất **390**

(5-(9-clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol **387** được cho phản ứng với pyrolidin để tạo ra hợp chất **390** (13 mg) dưới dạng chất rắn không màu. LCMS: 436,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,84 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 5,32 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,50 (m, 4H), 4,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,41 (m, 4H), 1,95 (m, 4H).

Ví dụ 391: (2S)-1-(2-(1-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **391**

Amit của axit (S)-1-(2-Iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e] azulen-8-yl)-pyrolidin-2-carboxylic với axetamidin hydroclorua và 3,5-diflophenylhydrazin hydroclorua được cho phản ứng theo ví dụ 420. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC đảo pha để tạo ra hợp chất **391** (13 mg, hiệu suất 11%). LCMS: 493,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,58 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,45 (m, 4H), 4,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 3H).

Ví dụ 392: (2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)propanamit, hợp chất **392**

Dung dịch chứa 9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin **264** (0,1 g, 0,3 mmol), được điều chế theo ví dụ 377, và L-alaninamit HCl (0,15 g, 1,21 mmol) trong *N*,*N*-dimetylaxetamit (1 mL) được gia nhiệt ở 90°C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế trực tiếp bằng rp-HPLC để tạo ra 8 mg (hiệu suất 7%) hợp chất **392,** MS (ESI+) m/z 383,1 ($M+H^+$), theo tính toán 383,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,99 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,92 (dt, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 5,8 Hz, 4H), 4,37 – 4,21 (m, 1H), 1,47 (dd, J = 6,6 Hz, 6H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 393: (2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-3,3-dimetylpyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **393**

Theo các quy trình của ví dụ 388, 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl) -5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl triflometan-sulfonat và (S)-3,3-dimetylpyrolidin-2-carboxamit được cho phản ứng để tạo ra hợp chất **393,** M/z 437,2, theo tính toán 436,23. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,95(dd, *J* = 14,5, 7,9, 2H), 4,49 (dd, *J* = 14,6, 5,6, 4H), 3,90 (s, 1H), 3,63 (t, *J* = 8,5, 1H), 3,43 (d, *J* = 7,8,1H), 1,96 (dd, *J* = 21,1, 9,3, 1H), 1,68 (dd, *J* = 11,9, 5,8, 1H), 1,48 (dd, *J* = 6,6, 3,6, 6H), 1,08 (d, *J* = 6,9, 6H).

Ví dụ 394: (5-(9-(dimetylamino)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f] [1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol, hợp chất **394**

(5-(9-clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol **387** được cho phản ứng với dimetylamin-HCl để tạo ra hợp chất **394** (11 mg) dưới dạng chất rắn không màu. LCMS: 410,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (q, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,50 (m,4H), 4,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H).

Ví dụ 395: (2S,3S)-3-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **395**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **92** và 3-trans-hydroxy-L-prolinamit được cho phản ứng và sản phẩm thô được tái kết tinh từ IMS để tạo ra hợp chất **395** dưới dạng chất rắn màu trắng (63 mg, 39%). LCMS: RT = 2,23 phút, [M+H]+ 439. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,07 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,38 (1 H, br), 7,02 (1 H, br), 5,97 (1 H, s), 5,91-5,90 (1 H, m), 5,27 (1 H, d, J = 3,77 Hz), 4,50 (5 H, m), 4,35 (1 H, t, J = 5,08 Hz), 4,27 (2 H, m), 3,65 (1 H, m), 2,25 (3 H, s), 2,07 (1 H, m), 1,89 (1 H, m), 1,46 (6 H, dd, J = 6,60, 3,78 Hz).

Ví dụ 396: (2S,3R)-3-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol- 5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **396**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **92** và 3-cis-hydroxy-L-prolinamit được cho phản ứng và sản phẩm thô được tái kết tinh từ IMS sau đó được nghiền thành bột trong IMS nóng để tạo ra hợp chất **396** dưới dạng chất rắn màu trắng (37 mg, 23%). LCMS: RT = 2,29 phút, [M+H]+ 439. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,04 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,17 (1 H, br), 6,91 (1 H, br), 5,91 (1 H, s), 5,88 (1 H, m), 5,22 (1 H, d, J = 4,70 Hz), 4,47 (4 H, m), 4,24 (1 H, m), 3,64 (1 H, m), 3,37 (1 H, m), 2,24 (3 H, s), 2,07 (2 H, m), 2,02 (1 H, m), 1,44 (6 H, dd, J = 6,59, 3,11 Hz).

Ví dụ 397: (2S,3R)-3-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **397**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **93** và 3-cis-hydroxy-L-prolinamit được cho phản ứng và sản phẩm thô được xử lý bằng RPHPLC (cột C18, gradien từ 15 đến 55% metanol trong nước + 0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **397** dưới dạng bột màu trắng (11 mg, 6%). LCMS: RT = 2,28 phút, [M+H]+ 425. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,08 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,85 (1 H, s), 7,20 (1 H, br), 6,94 (1 H, br), 6,00-5,98 (1 H, m), 5,94 (1 H, s), 5,25 (1 H, d, J = 4,81 Hz), 4,51-4,50 (4 H, m), 4,47 (1 H, m), 4,27 (1 H, m), 3,68 (1 H, m), 3,41 (1 H, m), 2,09-2,08 (1 H, m), 2,04-2,01 (1 H, m), 1,50 (6 H, dd, J = 6,59, 3,26 Hz).

Ví dụ 398: (2S,3S)-3-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **398**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **93** và 3-trans-hydroxy-L-prolinamit được cho phản ứng và sản phẩm thô được xử lý bằng RPHPLC (cột C18, gradien từ 15 đến 55% metanol trong nước + 0,1% HCO_2H) để tạo ra hợp chất **398** dưới dạng bột màu trắng (63 mg, 39%). LCMS: RT = 2,20 phút, [M+H]+ 425. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,09 (1 H, s), 7,91 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,40 (1 H, br), 7,04 (1 H, br), 5,99 (1 H, m), 5,89 (1H, s), 5,29 (1 H, d, J = 3,76 Hz), 4,53 (4 H, m), 4,29 (1 H, m), 4,21 (1 H, br), 3,66 (1 H, d, J = m) 3,50 (1 H, m), 2,13-2,02 (1 H, m), 1,91 (1 H, dd, J = 12,83, 6,39 Hz), 1,50 (6 H, dd, J = 6,59, 3,95 Hz).

Ví dụ 399: (2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **399**

Theo các quy trình của ví dụ 378, 1-dimetylamino-metylidenamit của axit 8-Clo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic được cho phản ứng với trifloetylhydrazin để tạo ra 8-clo-2-[5-metyl-2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen (MS(ESI+) 385,1/387,1), hợp chất này được cho phản ứng với L-prolinamit để tạo ra hợp chất **399,** MS(ESI+) 463,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,86 – 5,72 (m, 2H), 4,55-4,54 (m, 4H), 4,35-4,26 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 3H).

Ví dụ 400: (2S,4R)-4-flo-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl) -5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **400**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **92** và 4-trans-flo-L-prolinamit được cho phản ứng và sản phẩm thô được tái kết tinh từ IMS để tạo ra hợp chất **400** dưới dạng chất rắn màu trắng (53 mg, 33%). LCMS: RT = 2,77 phút, [M+H]+ 441. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,01 (1 H, s),

7,75 (1 H, s), 7,51 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 5,96 (1 H, s), 6,00-5,66 (1 H, m), 5,46 (1 H, s), 5,33 (1 H, s), 4,45-4,44 (4 H, m), 4,34 (1 H, t, J = 8,00 Hz), 3,86 (1 H, s), 3,71 (1 H, ddd, J = 36,66, 12,73, 3,36 Hz), 2,53-2,52 (1 H, m), 2,20 (3 H, s), 1,40 (6 H, dd, J = 6,59, 2,53 Hz).

Ví dụ 401: (2S,4R)-4-flo-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **401**

Theo các quy trình của ví dụ 339, hợp chất **92** và 4-trans-flo-L-prolinamit được cho phản ứng và sản phẩm thô được tái kết tinh từ IMS để tạo ra chất rắn màu trắng. Nước cái được cô trong chân không và phần cặn được xử lý bằng sắc ký nhanh (SiO_2, gradien từ 0 đến 10% metanol trong DCM) và các sản phẩm tinh khiết được kết hợp để tạo ra hợp chất **401** dưới dạng chất rắn màu trắng (45 mg, 28%). LCMS: RT = 2,80 phút, [M+H]+ = 427. ^{1}H NMR 400MHz (DMSO-d6) δ: 9,02 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J = 0,63 Hz), 7,80 (1 H, s), 7,51 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 5,97 (1 H, s), 5,90-5,89 (1 H, m), 5,46 (1 H, s), 5,33 (1 H, s), 4,50-4,43 (4 H, m), 4,34 (1 H, t, J = 8,09 Hz), 3,73-3,72 (1 H, m), 2,53-2,52 (1 H, m), 2,13-2,12 (1 H, m), 1,43 (6 H, dd, J = 6,59, 2,68 Hz).

Ví dụ 405: (2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-N-metylpyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **405**

Theo các quy trình của ví dụ 388, 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl) -5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl triflometan-sulfonat và (S)-N-metylpyrolidin-2-carboxamit được cho phản ứng để tạo ra hợp chất **405,** M/z 423,2, theo tính toán 422,22. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 4,3, 1H), 5,95 (p, *J* =6,7, 2H), 4,58 – 4,41 (m, 4H), 4,35 (d, *J* = 8,5, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 3,41 –

3,33 (m, 1H), 2,57 (d, *J* =4,6, 3H), 2,15 (dd, *J* = 10,8, 7,7, 1H), 1,94 (d, *J* = 6,6, 3H), 1,47 (dd, *J* = 6,6, 2,4, 6H).

Ví dụ 406: (2S,3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-3-metylpyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **406**

Theo các quy trình của ví dụ 388, 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl triflometan-sulfonat và (2S,3S)-3-metylpyrolidin-2-carboxamit được cho phản ứng để tạo ra hợp chất **406,** M/z 432,2, theo tính toán, 422,22. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,57 (s,1H), 6,01 – 5,88 (m, 2H), 4,49 (d, J = 8,8, 4H), 3,88 (s, 1H), 3,55 (t, J = 6,7, 2H), 2,32 (dd, J = 10,3, 6,4, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,59 (dd, J = 12,0, 5,7, 1H), 1,48 (dd, J = 6,6, 2,9, 6H), 1,10 (d, J = 6,9, 3H).

Ví dụ 409: (2S)-1-(2-(1-xyclohexyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **409**

Theo các quy trình của ví dụ 378, 1-dimetylamino-metylidenamit của axit 8-clo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic được cho phản ứng với xyclohexylhydrazin hydroclorua để tạo ra 8-clo-2-(2-xyclohexyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e] azulen (MS(ESI+) 371,2/373,2), hợp chất này được cho phản ứng với L-prolinamit để tạo ra hợp chất **409,** MS(ESI+) 449,2.

Ví dụ 410: (2S)-1-(2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydro-imidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit, hợp chất **410**

Theo các quy trình của ví dụ 378, 1-dimetylamino-metylidenamit của axit 8-clo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-carboxylic được

cho phản ứng với 2-clophenylhydrazin hydroclorua để tạo ra 8-clo-2-[2-(2-clo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e] azulen (MS(ESI+) 399,1/401,1), hợp chất này được cho phản ứng với L-prolinamit để tạo ra hợp chất **410,** MS(ESI+) 477,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,66-7,52 (m, 3H), 7,29 (br, 1H), 6,91 (br, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,45-4,38 (m, 4H), 4,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,61-3,53 (s, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 2,23 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,84 (m, 3H).

Ví dụ 413: (5-(9-(dimetylamino)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f] [1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol, hợp chất **413**

8-Clo-2-iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen với 2-metoxyaxetamidin hydroclorua và isopropylhydrazin hydroclorua được cho phản ứng theo ví dụ 420 để tạo ra 8-clo-2-(2-isopropyl-5-metoxymetyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen sau khi thu gom bằng cách lọc (1,42 g, hiệu suất 66%)

8-Clo-2-[5-metoxymetyl-2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen được cho phản ứng với dung dịch nước nước HBr 48% để tạo ra [5-(8-clo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol sau quá trình tinh chế bằng FCC (CH_2Cl_2/MeOH), hiệu suất tách 29%.

[5-(8-Clo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol được cho phản ứng với dimetylamin-HCl để tạo ra hợp chất **413** (10 mg) dưới dạng chất rắn không màu. LCMS: 370,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,98 – 5,85 (m, 1H), 5,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,44 (m, 4H), 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 417: (5-(9-(3,3-difloazetidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl) metanol, hợp chất **417**

[5-(8-Clo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol được cho phản ứng với 3,3-difloazetidin-HCl để tạo ra hợp chất **417** (23 mg) dưới dạng chất rắn không màu. LCMS: 418,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,14 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,87 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 5,18 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,60 – 4,47 (m, 4H), 4,41 (overlapping m, 6H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 420: 2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(2-metylbenzyl)pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4] oxazepin, hợp chất **420**

Dung dịch chứa 8-clo-2-iodo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e] azulen (2,00 g, 0,58 mmol) và axetamidin hydroclorua (0,653 g, 0,69 mmol) được hòa tan trong DMF (20 mL) và Et_3N (4,0 mL) được xử lý bằng 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (Xantphos, 0,166 g, .029 mmol) và $Pd(OAc)_2$ (0,0646 g, 0,029 mmol) dưới môi trường khí nitơ. Bình này được gắn quả bóng chứa cacbon monoxit và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 65°C trong 2 h. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch chứa trifloetyl hydrazin (70% khối lượng trong H_2O, 1,12 g, 0,69 mmol) trong axit axetic (5 mL) được thêm vào. Sau 3 h ở 65°C, hỗn hợp được để nguội và pha loãng bằng nước. 8-Clo-2-[5-metyl-2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a, 9-triaza-benzo[e]azulen được thu gom bằng cách lọc (được rửa bằng nước và hexan, làm khô trong chân không, 1,74 g, hiệu suất 78%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,76 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 4,71 – 4,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H).

Lọ chịu vi sóng dung tích 10 mL được nạp 8-clo-2-[5-metyl-2-(2,2,2-triflo-etyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-

benzo[e]azulen (85 mg, 0,22 mmol) và 2-(2-metyl-benzyl)-pyrolidin (231 mg, 6 đương lượng). 0,5 ml NMP và 0,5 ml TEA được thêm vào. Lọ này được bịt kín và được gia nhiệt ở 160°C trong 24 h. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch được tinh chế trực tiếp bằng HPLC đảo pha (0,1% NH_4OH/ACN). Chất rắn tách ra còn được tinh chế bằng SFC không đối xứng (cột AD, 35% MeOH đẳng dòng) để tạo ra 27 mg chất đồng phân đối ảnh và 29 mg hợp chất **420** (tổng hiệu suất 48%). LCMS: 524,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,08 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,27 – 7,06 (m, 4H), 5,99 (s, 1H), 5,80 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 4,50 (m, 4H), 4,38 (br s, 1H), 3,49 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 – 1,89 (m, 2H), 1,81 – 1,71 (m, 2H).

Ví dụ 421: 2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(piperidin-1-ylmetyl)pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin, hợp chất **421**

[5-(8-Clo-4,5-dihydro-6-oxa-1,3a,9-triaza-benzo[e]azulen-2-yl)-1-isopropyl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl]-metanol được cho phản ứng với 1-pyrolidin-2-ylmetyl-piperidin để tạo ra hợp chất **421** sau khi HPLC đảo pha (67 mg). LCMS: 542,2.

Ví dụ 423: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **423**

Lọ chịu vi sóng được nạp huyền phù của 9-bromo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin **411** (0,239 mg, 0,617 mmol) trong 3,0 ml ACN/1,0 mL nước. Thêm kali axetat (182 mg, 1,85 mmol) và pinacol este của axit 1-metylpyrazol boronic (154 mg, 740 mmol) vào huyền phù. Huyền phù phản ứng được loại khí bằng cách sục khí nitơ qua hỗn hợp đang khuấy bằng bơm tiêm. Sau vài phút, bơm tiêm được loại bỏ và $Pd(PPh_3)_4$ (57 mg, 56 mmol) được thêm vào và lọ phản ứng được bịt kín nhanh. Lọ đã bịt kín này được gia

nhiệt nhanh bằng vi sóng ở 150°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước x 1, nước muối x 1 và làm khô (Na_2SO_4) trước khi cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế để tạo ra 132 mg hợp chất **423** (hiệu suất theo lý thuyết 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, J = 23,3 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,83 (dt, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 4,51 (s, 4H), 3,87 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 424: 2-(3-amino-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carbonitril, hợp chất **424**

Theo các quy trình của ví dụ 425, 2-(10-bromo-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-imidazol-4-amin (150 mg, 0,350 mmol) được chuyển hóa thành 31 mg hợp chất **424** (hiệu suất theo lý thuyết 24%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,58 (q, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,48 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 4,60 (d, *J* = 9,0 Hz, 4H).

Ví dụ 425: 2-(3-amino-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carbonitril, hợp chất **425**

Lọ chịu vi sóng được nạp dung dịch chứa 2-(9-bromo-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-imidazol-4-amin (0,200 mg, 0,466 mmol) trong 1,0 ml DMF. Thêm kẽm xyanua (160 mg, 1,4 mmol) vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng cách sục khí nitơ qua hỗn hợp đang khuấy bằng bơm tiêm. Sau vài phút, bơm tiêm được loại bỏ và bis(ditertbutyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopalađi(II) (66 mg, 0,093 mmol) được thêm vào và lọ phản ứng được bịt kín nhanh. Lọ đã bịt kín này được gia nhiệt nhanh bằng vi sóng ở 125°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước x 1, nước

muối x 1 và làm khô (Na_2SO_4) trước khi cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế để tạo ra 81 mg hợp chất **425** (hiệu suất theo lý thuyết 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (dd, J = 11,8, 5,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 75,8 Hz, 1H), 7,78 – 7,40 (m, 2H), 5,58 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H).

Ví dụ 431: 5-(9-xyclopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin, hợp chất **431**

Lọ chịu vi sóng được nạp dung dịch chứa 5-(9-bromo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin (100 mg, 0,200 mmol) trong 0,500 ml THF và 0,300 mL nước. Thêm kali phosphat (164 mg, 0,770 mol) và pinacol este của axit xyclopropyl boronic (308 mg, 1,48 mol) vào dung dịch này. Huyền phù phản ứng được loại khí bằng cách sục khí nitơ qua hỗn hợp đang khuấy bằng bơm tiêm. Sau vài phút, bơm tiêm được loại bỏ và bis(ditertbutyl(4-dimetylaminophenyl) phosphin)diclopaladi(II) (20 mg, 0,026 mmol) được thêm vào và lọ phản ứng được bịt kín nhanh. Lọ đã bịt kín này được gia nhiệt nhanh bằng vi sóng ở 130°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước x 1, nước muối x 1 và làm khô (Na_2SO_4) trước khi cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế để tạo ra 16,7 mg hợp chất **431** (hiệu suất theo lý thuyết 14%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,73 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,46 (d, J = 2,3 Hz, 4H), 2,04 – 1,86 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,11 – 0,88 (m, 2H), 0,72 (q, J = 4,9 Hz, 2H).

Ví dụ 442: 5-(10-xyclopropyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin, hợp chất **442**

Theo các quy trình của ví dụ 431, 5-(10-bromo-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-

amin (150 mg, 0,350 mmol) được chuyển hóa thành 8,4 mg hợp chất **442** (hiệu suất theo lý thuyết 6,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,73 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,46 (d, J = 2,3 Hz, 4H), 2,04 – 1,86 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,11 – 0,88 (m, 2H), 0,72 (q, J = 4,9 Hz, 2H).

Ví dụ 443: 2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carbonitril, hợp chất **443**

Lọ chịu vi sóng được nạp dung dịch chứa 9-bromo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin **411** (0,300 mg, 0,699 mmol) trong 2,0 ml DMF. Thêm kẽm xyanua (250 mg, 2,1 mmol) vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng cách sục khí nitơ qua hỗn hợp đang khuấy bằng bơm tiêm. Sau vài phút, bơm tiêm được loại bỏ và bis(di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)-phosphin)diclopaladi(II) (100 mg, 0,140 mmol) được thêm vào và lọ phản ứng được bịt kín nhanh. Lọ đã bịt kín này được gia nhiệt nhanh bằng vi sóng ở 125°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng đã để nguội được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước x 1, nước muối x 1 và làm khô (Na_2SO_4) trước khi cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng RP-HPLC điều chế để tạo ra 156 mg hợp chất **443** (hiệu suất theo lý thuyết 59%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,74 – 7,46 (m, 2H), 5,79 (dt, J = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 4,57 (s, 4H), 2,29 (d, J = 28,5 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 475: 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(metylsulfonyl) phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **475**

Dung dịch chứa **52 194** (0,050 g, 0,13 mmol) và kali phosphat đã nghiền mịn (0,0851 g, 0,401 mmol) trong DMF (0,5 mL) được loại khí hoàn toàn bằng N_2, Axit 2-metylsulfonylphenylboronic (0,053 g, 0,27 mmol),

paladi axetat (0,0015 g, 0,0067 mmol) và S-Phos (0,00686 g, 0,0167 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được gia nhiệt bằng vi sóng trong 30 phút ở 180°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và lọc qua Celite®. Dung dịch NH_4Cl bão hòa được thêm vào và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom lại, làm khô bằng Na_2SO_4 và cô đặc. Cặn thô được tinh chế bằng HPLC đảo pha để thu được 8,1 mg hợp chất **475** dưới dạng chất rắn màu trắng. MS(ESI+) 450,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (td, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,93 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,57 (q, J = 5,7 Hz, 4H), 2,93 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 476: 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)benzamit, hợp chất **476**

Theo các quy trình của ví dụ 475, **52 194** được cho phản ứng với axit (2-aminocacbonylphenyl)boronic để tạo ra hợp chất **476,** MS(ESI+) 415,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,93 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 5,7 Hz, 4H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 477: 9-(2-etylphenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin, hợp chất **477**

Theo các quy trình của ví dụ 475, **52 194** được cho phản ứng với axit 2-etylphenylboronic để tạo ra hợp chất **477,** MS(ESI+) 400,2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,93 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 4,65 – 4,41 (m, 4H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ví dụ 478: (2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)phenyl)metanol, hợp chất **478**

Theo các quy trình của ví dụ 475, hợp chất **52** được cho phản ứng với axit 2-(hydroxymetyl)phenylboronic để tạo ra hợp chất **478,** MS(ESI+) 402,1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,02 – 5,83 (m, 1H), 5,16 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,56 (q, J = 6,1 Hz, 4H), 4,45 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 901: thử nghiệm gắn kết p110α (alpha) PI3K

Các thử nghiệm gắn kết: Các thử nghiệm phân cực ban đầu được tiến hành dựa vào phân tích HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Các mẫu dùng cho các phép đo ái lực phân cực phát quang được chuẩn bị bằng cách bổ sung p110 alpha PI3K pha loãng theo nhiều bậc với tỷ lệ 1:3 (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA) bắt đầu với nồng độ cuối cùng là 20 μg/mL trong chất đệm phân cực (10 mM tris pH 7,5, 50 mM NaCl, 4 mM $MgCl_2$, 0,05%Chaps, và 1 mM DTT) đến nồng độ cuối cùng là 10mM PIP_2 (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.). Sau thời gian ủ 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, các phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung mẫu lai thử GRP-1 và PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) với các nồng độ cuối cùng lần lượt là 100 nM và 5 nM. Đọc bằng bộ lọc giới hạn chuẩn dùng cho nhóm huỳnh quang rhodamin (λex = 530 nm; λem = 590 nm) trong các đĩa Proxiplates đen thể tích thấp 384 giếng (PerkinElmer, Wellesley, MA.). Các trị số phát huỳnh quang được vẽ đồ thị dưới dạng hàm số phụ thuộc vào nồng độ protein, và thu được các trị số EC_{50} bằng cách điều chỉnh dữ liệu theo phương trình 4 thông số nhờ sử dụng phần mềm KaleidaGraph (Synergy software, Reading, PA). Thử nghiệm này còn thiết

lập nồng độ protein thích hợp để sử dụng trong các thử nghiệm so sánh tiếp theo với các chất ức chế.

Các trị số ức chế IC_{50} được xác định bằng cách bổ sung 0,04 mg/mL p110 alpha PI3K (nồng độ cuối cùng) được kết hợp với PIP_2 (nồng độ cuối cùng 10mM) vào các giếng chứa các chất đối kháng pha loãng theo bậc với tỷ lệ 1:3 với nồng độ cuối cùng bằng 25mM ATP (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) trong chất đệm phân cực. Sau thời gian ủ 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, các phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung mẫu lai thử GRP-1 và PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) với các nồng độ cuối cùng lần lượt là 100 nM và 5 nM. Đọc bằng bộ lọc giới hạn chuẩn dùng cho nhóm huỳnh quang rhodamin (λex = 530 nm; λem = 590 nm) trong các đĩa Proxi plates đen thể tích thấp 384 giếng (PerkinElmer, Wellesley, MA.). Các trị số phân cực huỳnh quang được vẽ đồ thị dưới dạng hàm số phụ thuộc nồng độ chất đối kháng và thu được các trị số EC_{50} bằng cách điều chỉnh dữ liệu theo phương trình 4 thông số bằng phần mềm Assay Explorer (MDL, San Ramon, CA.).

Theo cách khác, sự ức chế PI3K được xác định bằng thử nghiệm đo phóng xạ nhờ sử dụng enzym tái tổ hợp, tinh khiết và ATP với nồng độ là 1 μM. Hợp chất có công thức I được pha loãng theo bậc với 100% DMSO. Phản ứng kinaza được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung PBS. Sau đó các trị số IC_{50} được xác định nhờ chọn đường cong đáp ứng liều dạng sích ma (hệ số góc có thể biến đổi).

Ví dụ 902: Thử nghiệm tăng sinh tế bào in vitro

Hiệu quả của các hợp chất có công thức I được xác định bằng thử nghiệm quá trình tăng sinh tế bào nhờ sử dụng phương pháp dưới đây (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza và các đồng tác giả (2002) Cancer Res. 62:5485-5488):

1, Một phần dung dịch của 100 µl dịch nuôi cấy tế bào chứa khoảng 10^4 tế bào (PC3, Detroit562, hoặc MDAMB361,1) trong môi trường được đặt trong mỗi giếng của đĩa có vách mờ đục, 384 giếng.

2, Các giếng đối chứng được chuẩn bị chứa môi trường và không có các tế bào.

3, Hợp chất được thêm vào các giếng thử nghiệm và ủ trong 3-5 ngày.

4, Các đĩa được làm cân bằng tới nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút.

5, Thể tích của chất phản ứng CellTiter-Glo ngang bằng với thể tích của môi trường nuôi cấy tế bào có mặt trong mỗi giếng được thêm vào.

6, Các lượng được trộn trong 2 phút bằng máy lắc quỹ đạo để kích thích phân giải tế bào.

7, Đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút để làm ổn định tín hiệu phát quang.

8, Mức phát quang được ghi và biểu thị trong các biểu đồ là RLU = các đơn vị phát quang tương đối.

Theo cách khác, các tế bào được cấy với mật độ tối ưu trong đĩa 96 giếng và ủ trong 4 ngày với sự có mặt của hợp chất. Sau đó Alamar Blue™ được thêm vào môi trường thử nghiệm, và các tế bào được ủ trong 6 h trước khi đọc ở tại mức kích thích 544 nm, phát xạ 590 nm. Các trị số EC_{50} được tính toán nhờ chọn đường cong đáp ứng liều dạng sích ma. Thuật ngữ EC_{50} đề cập đến nồng độ hiệu quả bán tối đa và nồng độ tại đó dược chất tạo ra sự đáp ứng nửa chừng giữa đáp ứng giới hạn và tối đa sau một khoảng thời gian tiếp xúc đã định. Nó thường được sử dụng làm tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả dược chất.

Các hiệu quả chống tăng sinh của các hợp chất có công thức I được xác định bằng thử nghiệm CellTiter-Glo® chống lại các dòng tế bào u khác nhau, bao gồm như sau:

Dòng tế bào	Kiểu mô	Tình trạng đột biến	EC50 (µmol) **107**	EC50 (µmol) **180**	EC50 (µmol) **186**	EC50 (µmol) **196**	EC50 (µmol) **207**
AU565	Vú	WT	0,259	0,230	0,47	0,152	3,729
BT474	Vú	PI3K (amped			0,324	0,086	1,678
CAL120	Vú	WT		2,121			
CAL51	Vú	PI3K/PTEN		0,672			
EFM19-2A	Vú	WT		0,146			
EVSA-T	Vú	PTEN	1,406	2,035	1,997	1,123	1,769
HCC1954	Vú	PI3K		0,168	0,420	0,128	3,388
KPL4	Vú	PI3K		0,039	0,088	0,016	1,364
MCF7	Vú	PI3K		0,121			
MDA-MB-231	Vú	K-RAS		10			
MDA-MB-361,1	Vú	PI3K	1,050	0,214	0,710	0,178	10
MFM223	Vú	PI3K		0,439	1,099	0,211	7,253
SKBR3	Vú	WT		0,144	0,860		
T47D	Vú	PI3K		0,123	0,133	0,045	0,762

Colo205	Ruột kết	B-Raf		0,259			
HCT116	Ruột kết	PI3K/KRAS		1,02			
KM12	Ruột kết	PTEN				4,687	10
MDST8	Ruột kết	PTEN				4,009	7,789
RKO	Ruột kết	PI3K		2,5			
LN229	U thần kinh đệm	PI3K		0,869			
U87MG	U thần kinh đệm	PTEN		0,787		1,019	5,769
H1703	Phổi (NSCLC)	WT		0,225		0,136	
H2122	Phổi (NSCLC)	K-RAS		0,515	2,948	0,366	10
H520	Phổi (NSCLC)	PTEN				0,264	1,287
537MEL	U ác tính	PTEN		2,433			
A2058	U ác tính	PTEN		10		9,24	
A375	U ác tính	B-Raf		10		10	
IGROV1	Buồng trứng	PI3K		0,06			
TOV21GX1	Buồng trứng	PI3K/PTEN		3,592			

PC3	Tuyến tiền liệt	PTEN	0,999	0,769	1,300	0,864	0,762

Ví dụ 903: độ thẩm thấu Caco-2

Các tế bào Caco-2 được cấy vào các đĩa Milipore Multiscreen với mật độ 1 x 10^5 tế bào/cm^2, và nuôi cấy trong 20 ngày. Việc đánh giá độ thẩm thấu của hợp chất sau đó được tiến hành. Các hợp chất được bôi lên bề mặt đỉnh (A) của các đơn lớp tế bào và sự thẩm thấu của hợp chất vào ngăn bên ưa kiềm (B) được xác định. Điều này được thực hiện theo hướng ngược lại (B-A) để kiểm tra sự vận chuyển hoạt tính. Giá trị hệ số thẩm thấu, P_{app}, đối với mỗi hợp chất, đơn vị đo tốc độ thẩm thấu của hợp chất qua màng, được tính toán. Các hợp chất được tạo nhóm theo khả năng hấp thụ thấp (P_{app} </= 1,0 x 10^6cm/s) hoặc cao (P_{app} >/= 1,0 x 10^6cm/s) dựa vào sự so sánh với các hợp chất đối chứng với sự hấp thụ của người đã được xác minh.

Để đánh giá về khả năng của hợp chất bị mất hoạt tính, tỷ lệ vận chuyển từ ngăn bên ưa kiềm (B) tới đỉnh (A) so với từ A đến B được xác định. Các trị số của B-A/A-B >/= 1,0 chứng tỏ xuất hiện sự mất hoạt tính tế bào.

Ví dụ 904: Hệ số thanh lọc tế bào gan

Huyền phù của các tế bào gan người bảo quản lạnh được sử dụng. Các quá trình ủ được tiến hành với nồng độ hợp chất là 1mM hoặc 3µM với mật độ tế bào bằng 0,5 x 10^6 tế bào sống được/mL. Nồng độ DMSO cuối cùng trong quá trình ủ là khoảng 0,25%. Các quá trình ủ đối chứng cũng được tiến hành không có các tế bào phát hiện sự thoái biến không enzym bất kỳ. Các mẫu sao chép (50µL) được loại bỏ ra khỏi hỗn hợp ủ ở 0, 5, 10, 20, 40 và 60 phút (mẫu đối chứng chỉ ở 60 phút) và bổ sung vào metanol chứa chất nội chuẩn (100µL) - để kết thúc phản ứng. Tolbutamit, 7-hydroxycoumarin, và testosteron có thể được sử dụng làm các hợp chất đối chứng. Các mẫu được

làm ly tâm và các dịch nổi tại mỗi thời điểm được thu gom để phân tích bằng LC-MSMS. Từ biểu đồ của tỷ lệ diện tích đỉnh ln (diện tích đỉnh hợp chất gốc/diện tích đỉnh chất nội chuẩn) theo thời gian, hệ số thanh thải thực chất (CL_{int}) được tính toán như sau: CL_{int} (µl/phút/triệu tế bào) = V x *k*, trong đó *k* là hằng số tốc độ loại trừ, thu được từ gradien của nồng độ ln được vẽ biểu đồ theo thời gian; V là giới hạn thể tích thu được từ thể tích ủ và được biểu hiện bằng µL 10^6 tế bào^{-1}.

Ví dụ 905: Quá trình ức chế sắc tố tế bào P450

Các hợp chất có công thức I có thể được sàng lọc đối kháng các đích CYP450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) với khoảng 10 nồng độ lặp lại hai lần, với nồng độ đỉnh là khoảng 100 µM. Các chất ức chế chuẩn (furafyllin, sulfaphenazol, tranylxyprophút, quinidin, ketoconazol) có thể được sử dụng làm các đối chứng. Các đĩa được đọc nhờ sử dụng BMG LabTechnologies PolarStar theo kiểu phát huỳnh quang.

Ví dụ 906: Quá trình kích thích sắc tố tế bào P450

Các tế bào gan người mới phân lập từ một người cho có thể được nuôi cấy trong khoảng 48 giờ trước khi bổ sung hợp chất có công thức I với ba nồng độ và ủ trong 72 giờ. Các chất nền thử nghiệm đối với CYP3A4 và CYP1A2 được bổ sung vào trong 30 phút và 1 giờ trước khi kết thúc quá trình ủ. Vào 72 giờ, các tế bào và môi trường được loại bỏ và mức độ chuyển hoá của mỗi chất nền thử nghiệm được xác định số lượng bằng LC-MS/MS. Thử nghiệm được kiểm soát bằng cách sử dụng tác nhân gây kích thích các P450 riêng biệt ủ ở một nồng độ trong ba lần.

Ví dụ 907: Gắn kết protein trong huyết tương

Các dung dịch của hợp chất có công thức I (5 µm, nồng độ DMSO cuối cùng 0,5%) được tạo ra trong chất đệm và 10% huyết tương (thể tích/thể tích trong chất đệm). Đĩa thẩm tích HT 96 giếng được tập hợp sao cho mỗi

giếng được chia đôi bằng màng tế bào bán thẩm. Dung dịch đệm được thêm vào một mặt của màng và dung dịch huyết tương vào mặt kia; sau đó các quá trình ủ được tiến hành ở 37°C trong hơn 2 giờ trong ba lần. Sau đó các tế bào được làm rỗng, và các dung dịch cho mỗi mẻ của các hợp chất được kết hợp thành hai nhóm (không chứa huyết tương và chứa huyết tương), sau đó được phân tích bằng LC-MSMS nhờ sử dụng hai bộ chuẩn hiệu chỉnh cho các dung dịch không chứa huyết tương (6 điểm) và chứa huyết tương (7 điểm). Trị số không gắn kết phân đoạn đối với hợp chất được tính toán.

Ví dụ 908: Phong bế kênh hERG

Các hợp chất có công thức I được đánh giá về khả năng điều biến sự chảy thoát rubidi khỏi các tế bào HEK-294 biểu hiện ổn định các kênh hERG kali nhờ sử dụng các phương pháp pha loãng đã có sẵn. Các tế bào được tạo ra trong môi trường chứa RbCl, được dàn mỏng vào các đĩa 96 giếng và sinh trưởng qua đêm để tạo ra các đơn lớp. Các thử nghiệm thoát dòng được khởi đầu bằng cách hút môi trường và rửa mỗi giếng bằng 3 x 100µL chất đệm ủ sơ bộ (chứa $[K^+]$ thấp) ở nhiệt độ trong phòng. Sau lần hút cuối cùng, 50 µL hợp chất gốc thử nghiệm (2x) được thêm vào mỗi giếng và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó chất đệm kích thích 50 µL (chứa [K+] cao) được thêm vào mỗi giếng tạo ra các nồng độ hợp chất thử nghiệm cuối cùng. Sau đó các đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng thêm 10 phút. Sau đó 80 µL dịch nổi từ mỗi giếng được chuyển vào các giếng tương đương của đĩa 96 giếng và phân tích bằng phép nghiên cứu phổ phát xạ nguyên tử. Hợp chất được đánh giá như các đường cong gấp đôi 10 pt, n=2, từ nồng độ đỉnh là 100 µM.

Ví dụ 909: Ghép khác loài khối u in vivo

Các con vật thích hợp cho các thử nghiệm chuyển gen có thể mua được từ các nguồn thương mại chuẩn. Các nhóm gồm chuột trụi lông Taconic (được cấy dưới da ở phần sườn sau các tế bào ung thư vú MDA-MB-361,1 (thể đột biến PI3K). Chuột đã ghép mô khác loài được sử dụng thuốc hàng

ngày trong 21 ngày với dược chất hoặc chất dẫn. Kích cỡ khối u được ghi lại hai lần một tuần trong quá trình nghiên cứu. Trọng lượng cơ thể chuột cũng được ghi lại hai lần một tuần và chuột được quan sát đều đặn. Thể tích khối u được đo theo hai chiều (chiều dài và chiều rộng) nhờ sử dụng các kẹp Ultra Cal-IV (Model 54-10-111; Fred V. Fowler Co., Inc.; Newton, MA) và phân tích nhờ sử dụng Excel v.11,2 (Microsoft Corporation; Redmond, WA). Các biểu đồ ức chế khối u được vẽ nhờ sử dụng KaleidaGraph, Version 3,6 (Synergy Software; Reading, PA). Thể tích khối u được tính toán bằng công thức: cỡ khối u (mm^3) = (số đo dài hơn x số đo ngắn hơn^2) x 0,5.

Trọng lượng cơ thể con vật được xác định nhờ sử dụng cân Adventurera Pro AV812 (Ohaus Corporation; Pine Brook, NJ). Các biểu đồ được tạo ra nhờ sử dụng KaleidaGraph Version 3,6. Sự thay đổi phần trăm khối lượng được tính toán nhờ sử dụng công thức: sự thay đổi tỷ lệ phần trăm trọng lượng theo nhóm = (1-(khối lượng ban đầu/khối lượng mới)) x 100.

Chuột mà có thể tích khối u của chúng vượt quá 2000 mm^3 hoặc sự hao hụt khối lượng của chuột > 20% khối lượng ban đầu của chúng ngay lập tức được gây chết êm ái theo hướng dẫn quy định.

Mức độ ức chế sự phát triển của khối u (% INH) khi kết thúc thử nghiệm (EOS) được tính toán nhờ sử dụng công thức % INH = 100 x (EOS thể tích trung bình của các khối u ở các con vật dùng chất dẫn – EOS thể tích trung bình của các khối u ở các con vật dùng thuốc)/EOS thể tích trung bình của các khối u ở các con vật dùng chất dẫn.

Tỷ lệ mắc phải khối u (TI) được xác định dựa vào số lượng các khối u có thể đo được còn lại ở mỗi nhóm khi kết thúc thử nghiệm. Đáp ứng một phần (PR) được xác định là > 50% nhưng giảm < 100% thể tích khối u, so với thể tích khối u ban đầu, được thấy vào ngày bất kỳ của thử nghiệm. Đáp ứng hoàn toàn (CR) được xác định là giảm 100% thể tích khối u, so với thể tích khối u ban đầu, được thấy vào ngày bất kỳ của thử nghiệm. Dữ liệu được

phân tích và các trị số p được xác định nhờ thử nghiệm Dunnett với phần mềm thống kê JMP, version 5,1,2 (SAS Institute; Cary, NC). Các thể tích khối u riêng lẻ khi kết thúc thử nghiệm và thể tích khối u trung bình ± các trị số SEM được tính toán nhờ sử dụng phần mềm thống kê JMP, version 5,1,2, Dữ liệu trọng lượng cơ thể được vẽ đồ thị dựa vào tỷ lệ phần trăm trung bình của thay đổi từ các trọng lượng cơ thể ban đầu ± SEM.

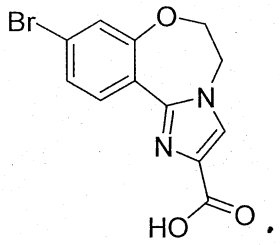
Ví dụ 910: Thử nghiệm kích thích phospho AKT

Trong đĩa nuôi cấy mô 6 giếng, các tế bào được cấy với mật độ 5×10^5 tế bào trên một giếng qua đêm. Các tế bào được xử lý bằng EC_{80} của hợp chất có công thức I. Sau khi xử lý, các tế bào được rửa một lần bằng PBS lạnh và làm tan trong 1X chất đệm chiết tế bào (1X Cell Extraction Buffer) của Biosource (Carlsbad, CA) có bổ sung các chất ức chế proteaza (Roche, Mannheim, Germany), 1mM PMSF, và các hỗn hợp chất ức chế Phosphataza 1 và 2 của Sigma (St. Louis, MO). Quá trình xác định nồng độ protein được tiến hành nhờ sử dụng kit thử nghiệm Pierce BCA Protein (Rockford, IL). Các mức pAkt (Ser^{473}) và Akt tổng được đánh giá nhờ sử dụng các kit hạt của Biosource (Carlsbad, CA) và hệ Luminex Bio-Plex (Bio-Rad, Hercules, CA).

Các từ "bao gồm," và "gồm có," khi được sử dụng trong phần mô tả trên đây và trong yêu cầu bảo hộ dưới đây được dùng để chỉ rõ sự có mặt của các dấu hiệu, các số nguyên, các thành phần, hoặc các bước đã nêu nhưng chúng không loại trừ sự có mặt hoặc sự bổ sung của một hoặc nhiều dấu hiệu, các số nguyên, các thành phần, các bước hoặc các nhóm khác nữa của chúng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu trúc:



2. Hợp chất để bào chế thuốc điều trị dự phòng hoặc chữa bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(2,4-diflophenyl)-N-metyl-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-2-carboxamit

2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit

2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-brom-4,5-dihydrobenzo -2H-oxepino[4,5-d]pyrazol

2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-9-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-(pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-brom-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino [4,5-d]pyrazol

2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-8-carboxamit

2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrazol-4yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-metyl-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-(2-hydroxyetyl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-carboxamit

(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)(S-dioxothiomorpholino) metanon

(4-(2-hydroxypropan-2-yl)piperidin-1-yl)(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)metanon

9-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-b][1,4]oxazepin-3-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit

N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-9-carboxamit

(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)(S-dioxothiomorpholino)metanon

(4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-9-yl)metanon

N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-10-carboxamit

(4-isopropylpiperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)metanon

N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit

(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-10-yl)metanon

morpholino(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)metanon

(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d] [1,4]oxazepin-9-yl)(4-(2,2,2-trifloetyl) piperazin-1-yl)metanon

N-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(isoxazol-3-yl)-4,5-dihydrobenzo [b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

N-(1H-pyrazol-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-9-carboxamit

2-(4-((2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)piperazin-1-yl)etanol

(4-hydroxypiperidin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-10-yl)metanon

9-(piperidin-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin

N-((2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)pyrazin-2-amin

2-hydroxy-1-(4-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo [b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)piperazin-1-yl)etanon

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit

(2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)(4-isopropylpiperazin-1-yl)metanon

2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit

2-(4-cyano-1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

N-(2-hydroxyetyl)-N-isopropyl-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-2-carboxamit

4-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)piperazin-2-one

2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol

2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit

9-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(piperazin-1-cacbonyl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d] pyrazol

2-(4-isopropyl-4H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-N-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol-9-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin

1-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo [1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanon

2-hydroxy-1-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl) azetidin-1-yl)etanon

2-hydroxy-1-(4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanon

9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)piperidin-4-yl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin

((3S,5R)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl)(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)metanon

2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-piperid-4-yl-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo [1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)axetamit

N-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b] pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4]oxazepin

N-metyl-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(1-(2-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-carboxamit

(2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metanon

N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-9-carboxamit

N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-2-(1-(*S*-dioxo-tetrahydrothiophen-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-10-carboxamit

2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(pyridin-4-ylmetyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d] [1,4]oxazepin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(1-isopropylazetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo[1,5-d][1,4] oxazepin-9-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metoxy-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo [1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)etanol

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b]pyrazolo [1,5-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol

2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-8-(1-(2-(metylsulfonyl) etyl)azetidin-3-yl)-4,5-dihydrobenzo-2H-oxepino[4,5-d]pyrazol

2-(3-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-axetamit

N-hydroxy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxamit

2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxamit

2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4] triazol-3-yl]-9-[1-(2-metansulfonyl-etyl)-piperidin-4-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen

2-{4-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-pyrazol-1-yl}-etanol

1-(4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol

2-(4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-axetamit

2-(4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-etanol

1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

2-{3-[2-(2-Isopropyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl]-azetidin-1-yl}-axetamit

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol

1-(3-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-2-metyl-propan-2-ol

metyl 2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat

metyl 2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol

10-brom-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

[4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-1-(2-metansulfonyl-etyl)-piperidin-4-yl]-metanol

2-(4-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-9-yl}-piperidin-1-yl)-2-metyl-propan-1-ol

1-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)azetidin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl) axetamit

(1-aminoxyclopropyl)(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)metanon

9-brom-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

1-(4-(2-(1-isopropyl-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamit

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimetyletansulfonamit

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit

9-(4,4-dimetyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

N-isopropyl-2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) azetidin-1-yl)axetamit

2-(3-{2-[2-(2,4-Diflo-phenyl)-2H-[1,2,4]triazol-3-yl]-4,5-dihydro-2H-6-oxa-1,2-diaza-benzo[e]azulen-8-yl}-azetidin-1-yl)-etanol

1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-one

9-(1-(2-(3-floazetidin-1-yl) etylsulfonyl)azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-2-metylpropanamit

2-(4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol

2-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol

2-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-imidazol-2-yl)-10-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

2-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol

2-(3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-1-yl)-N-metylaxetamit

1-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamit

Axit 2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoic

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

3-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl) pyridin-2(1H)-one

5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyridin-2-amin

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol

2-(2-(9-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-N-metylaxetamit

N,N-dietyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanamin

5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrimidin-2-amin

9-(1H-imidazol-5-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-(metylsulfonyl)etyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit

2-hydroxy-1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-one

(2S)-2-hydroxy-1-(3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)propan-1-one

2-(4-(2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)etanol

2-(3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)etanol

5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(4-metylpiperazin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

9-(5-flopyridin-3-yl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(3-amino-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-cacbonitril

N-(5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyridin-2-yl)axetamit

9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin

9-brom-2-(1-isopropyl-3-(metylthio)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

5-(9-(5-flopyridin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanamit

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyridin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin

5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-N-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) piperidin-1-yl)axetamit

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamit

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetyletansulfonamit

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoic axit

1-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

5-(9-flo-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl -1H-1,2,4-triazol-3-amin

2-(4-(2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etanol

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-metyl-1-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl)-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) pyrimidin-2-amin

5-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-one

N-(azetidin-3-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-amin

3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-10-ylamino)propan-1,2-diol

3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-one

1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-one

3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [4,3-f][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-one

2-(5-(9-xyclopropyl-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1-ol

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-metyl-1H-imidazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol

1-(4-(2-(3-(hydroxymetyl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

N-tert-butyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N-metylaxetamit

N-etyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit

N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N-metylaxetamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4,5-dihydrobenzo[b][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]oxazepin

10-flo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

9-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

5-(10-flo-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

9,10-diflo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

2-(4-(2-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2-metoxyetyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropanamit

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) piperidin-1-yl)etanol

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropanamit

1-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-imidazol-2-yl)-2-metylpropan-2-ol

9-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

1-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)etanol

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

3. Hợp chất để bào chế thuốc điều trị dự phòng hoặc chữa bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm:

metyl 2-(2-etoxyphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxylat

metyl 2-(3-isopropylphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxylat

metyl 2-(2-etylphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxylat

metyl 2-(2-isopropylphenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-carboxylat

metyl 2-(3-(triflometyl)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxylat

2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl) axetamit

2-(5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)etanol

1-(4-(2-(1-isopropyl-3-(metoxymetyl) -1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

(3R,4R)-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-3-ol

raxemic-cis/trans-2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit

2-(5-(9-brom-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl) axetamit

5-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [4,3-f][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-one

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [4,3-f][1,4]oxazepin-10-yl)piperazin-2-one

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-(metoxymetyl) -1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)axetamit

2-(1-isopropyl-3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metoxy-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin

9-flo-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

5-(9,10-diflo-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

9-brom-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

9-(1-etylpiperidin-4-yl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

(5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol

3-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanamit

9-clo-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin

1-(5-(5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin

raxemic-cis-2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit

raxemic-trans-2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit

2-((1R,3r,5S)-3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl) axetamit

2-((1R,3S,5S)-3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl) axetamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(4-metylpiperazin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f] [1,4]oxazepin

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-2-one

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-2-one

4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-yl)pyridin-2(1H)-one

(3R,4S)-4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-3-ol

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit

2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamit

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl) piperazin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)axetamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9(8H)-one

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)-N-metylaxetamit

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl) piperazin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit

Axit 2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetic

1-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)ure

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-4-carboxamit

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-4-ol

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-morpholino-5,6-dihydroimidazo [1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin

N-isopropyl-2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-1-yl)axetamit

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,2-f][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-3-carboxamit

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanamit

(2R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)propanamit

2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-carboxamit

(2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)metanamin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamit

2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,2-dimetylpropanamit

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetamit

N-hydroxy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)axetamit

(9-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)(S-dioxothiomorpholino)metanon

1-((2-(1-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)ure

(2-(1-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metanamin

9-(1-(2-(dimetylamino)-2-oxoetyl) piperidin-4-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-N-isopropyl-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol

2-(4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-ol

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrazolidine-3,5-dione

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin

2-(3-hydroxy-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-1-yl)-N,N-dimetylaxetamit

1-((2-(1-(2,4-diflophenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)metylamino)-2-metylpropan-2-ol

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin

(2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-9-amin

(2S,4R)-4-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-3-ol

(3R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-3-ol

(1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-4-yl)metanol

(2S,4S)-4-flo-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S,4R)-4-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S)-1-(2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2R)-2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-1-carboxamit

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-1-carboxamit

(2S)-4,4-diflo-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S,4S)-4-flo-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S)-4,4-diflo-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S,4S)-4-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S,4S)-4-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin

(5-(9-clo-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol

(2R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2-carboxamit

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-2-carboxamit

(5-(9-(pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol

(2S)-1-(2-(1-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)propanamit

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-3,3-dimetylpyrolidin-2-carboxamit

(5-(9-(dimetylamino)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol

(2S,3S)-3-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S,3R)-3-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S,3R)-3-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S,3S)-3-hydroxy-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S,4R)-4-flo-1-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S,4R)-4-flo-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-2-metylpyrolidin-2-carboxamit

1-isopropyl-4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-3-carboxamit

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino) axetamit

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-N-metylpyrolidin-2-carboxamit

(2S,3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-3-metylpyrolidin-2-carboxamit

(2S,4R)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-4-metoxypyrolidin-2-carboxamit

(2S,3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-3-metoxypyrolidin-2-carboxamit

(2S)-1-(2-(1-xyclohexyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl) pyrolidin-2-carboxamit

(2S)-1-(2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl) pyrolidin-2-carboxamit

9-brom-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

etyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat

(5-(9-(dimetylamino)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-metyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

(5-(9-(3,3-difloazetidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol

9-clo-2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin

2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(1-metylpiperidin-2-yl)pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin

2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(2-metylbenzyl)pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f] [1,4]oxazepin

2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(piperidin-1-ylmetyl)pyrolidin-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin

2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N,N-dimetyl-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f] [1,4]oxazepin-9-amin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin

2-(3-amino-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-cacbonitril

2-(3-amino-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-cacbonitril

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yloxy) axetamit

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)axetamit

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yloxy)-2-metylpropanamit

(2S,4R)-4-cyano-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

5-(9-xyclopropyl-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

5-(10-flo-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

3-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-2-metylpropanamit

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

(3S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-3-cacbonitril

N-((1H-pyrazol-5-yl)metyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)propan-1-ol

2-(1-isopropyl-3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

N-(3,4-dimetoxybenzyl)-2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

5-(10-xyclopropyl-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-cacbonitril

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylamino)axetamit

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)etansulfonamit

(R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

9-(diflometyl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit

4-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-carboxamit

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)-1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)etanol

2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol -5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d] pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yloxy)-3-metylbutanamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo [1,2-d][1,4]oxazepin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-10-cacbonitril

2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-N-(2-(metylsulfonyl) benzyl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

1-(2-(2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)etyl) pyrolidin-2-one

2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)axetamit

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-2-carboxamit

2-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)(metyl) amino)Axetamit

N-(3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)-2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

N-((1H-imidazol-2-yl)metyl)-2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

1-(2,2,2-trifloetyl)-5-(10-(triflometyl) -5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin

2-(2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)-1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)etanol

8-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-yl)-3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-one

3-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)butanamit

2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ol

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-2-carboxamit

(3S)-4-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)morpholine-3-carboxamit

2-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

(2R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)propanamit

2-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)axetamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2-(metylsulfonyl)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)benzamit

9-(2-etylphenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

(2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)phenyl)metanol

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-amin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-9-amin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

10-(diflometyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[4,3-f][1,4]oxazepin

1-isopropyl-5-(10-(triflometyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin

(2R)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

N-(3,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido [3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-amin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ol

2-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)axit axetic

9-(diflometoxy)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-amin

(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)butanamit

(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)butanamit

2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-d]pyrido[3,4-f][1,4]oxazepin-9-ylamino)axetamit

3-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)metyl) oxetan-3-amin

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-2-carboxamit

9-etyl-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperidin-2-carboxamit

(2S)-3-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)butanamit

(2R)-3-metyl-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl) -1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)butanamit

etyl 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat

metyl 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

Axit 3-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H -1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoic

9-isopropoxy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

metyl 2-(4-(2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropanoat

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yloxy)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

9-etoxy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2,2,2-trifloetoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

Axit (2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanoic

(2S)-3-hydroxy-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yloxy)propanamit

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yloxy)butanamit

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metoxy-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-metoxy-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

9-etoxy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

9-isopropoxy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(2,2,2-trifloetoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-9-(oxetan-3-yloxy)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

9-xyclopropoxy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

9-xyclobutoxy-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

9-xyclobutoxy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

N-((3-aminooxetan-3-yl)metyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-amin

(3-amino-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-3-yl)metanol

2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylamino)axetamit

1-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)xyclopropancarboxamit

2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)xyclopropancarboxamit

(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylamino)propanamit

2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)xyclopropancarboxamit

(2S)-3-hydroxy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yloxy)propanamit

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)pentanamit

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)-4-metylpentanamit

4. Hợp chất để bào chế thuốc điều trị dự phòng hoặc chữa bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm:

9-xyclopropoxy-2-(1-isopropyl-3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)-3-metylbutanamit

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylthio)propanamit

2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylthio)propanamit

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-2-carboxamit

(2S)-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-ylamino)propanamit

(2S)-2-(2-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

(2S)-4-hydroxy-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy) butanamit

(2S)-3-metoxy-2-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-ylamino)propanamit

(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)piperazin-2-carboxamit

(2S)-2-(2-(1-etyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

(2S)-2-(2-(1-tert-butyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

(2S)-2-(2-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-9-yl)metyl carbamat

(2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)pyrolidin-2-carboxamit

2-xyclopropyl-2-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)axetamit

(2S)-2-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)(metyl)amino)propanamit

(2S)-1-(2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)azetidin-2-carboxamit

1-((2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl)metyl)-1-metylure

(2S)-1-(2-(3-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-9-yl)azetidin-2-carboxamit

(2S)-2-(2-(1-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yloxy)propanamit

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-phenyl-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

1-isopropyl-5-(10-phenyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin

2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

1-isopropyl-5-(10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin

1-(2-clophenyl)-5-(10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin

10-(4-clophenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

5-(10-(4-clophenyl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

10-(4-clophenyl)-2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-phenyl-5,6-dihydrobenzo[f] imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

1-(2-clophenyl)-5-(10-phenyl-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin

2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-10-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

1-(2-clophenyl)-5-(10-(4-clophenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin

9-(4-clophenyl)-2-(1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin

9-(4-clophenyl)-2-(1-(2-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4] oxazepin

5-(9-(4-clophenyl)-5,6-dihydrobenzo [f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-2-yl)-1-isopropyl-1H-1,2,4-triazol-3-amin

1-(2-clophenyl)-5-(9-(4-clophenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d] [1,4]oxazepin-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-amin。