



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



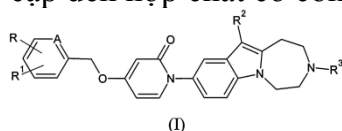
1-0029731

(51)⁸ C07D 487/04; A61P 3/00; A61K 31/551; (13) B
A61P 25/00

- (21) 1-2017-04482 (22) 14/04/2016
(86) PCT/IB2016/052110 14/04/2016 (87) WO2016/166684 20/10/2016
(30) P1500169 15/04/2015 HU
(45) 25/10/2021 403 (43) 25/05/2018 362A
(73) RICHTER GEDEON NYRT. (HU)
Gyömrői út 19-21., H-1103 Budapest, Hungary
(72) BEKE Gyula (HU); ÉLES János (HU); BOROS András (HU); FARKAS Sándor (HU); KESERU György Miklós (HU).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) DẪN XUẤT INĐOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

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



trong đó:

A, R, R¹, R², R³ là như được xác định trong bản mô tả, và/hoặc các muối, và/hoặc chất đồng phân dị hình, và/hoặc chất đồng phân lập thể, và/hoặc chất đồng phân không đối quang, và/hoặc hydrat, và/hoặc solvat, và/hoặc các dạng biến đổi đa hình của chúng.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến dẫn xuất diazepino-indol được thể có công thức chung (I), và các muối dược dụng của chúng, cũng như dược phẩm chứa các hợp chất này, hợp chất trung gian chứa chúng, cũng như mô tả việc sử dụng các hợp chất này để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn liên quan đến hoạt tính của thụ thể hormon tập trung melanin 1.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất diazepino-indol được thể có công thức chung (I) và muối được dụng của chúng, cũng như được phẩm chứa các hợp chất này, hợp chất trung gian của chúng, cũng như mô tả việc sử dụng các hợp chất này để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn liên quan đến hoạt tính của thụ thể hormon tập trung melanin 1.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hormon tập trung melanin (Melanin-concentrating hormone - MCH), một peptit thần kinh dạng vòng, gồm 19 axit amin, được mô tả đầu tiên trong tuyến yên của cá và được phân lập từ phần chiết của nó (Kawauchi et al., Nature 305: 321-323 (1983)). Sau đó, MCH được xác định ở động vật có vú cũng là một nonadeca peptit dạng vòng.

Thụ thể MCH đầu tiên (mà sau này được gọi là MCHR1), là thụ thể bắt cặp với protein G (G-protein coupled receptor - GPCR) được xác định bằng phương pháp "được lý nghịch" ("reverse pharmacological"), mà ở động vật có vú MCH là phối tử tự nhiên của GPCR độc thân (SLC1). Về sau, một thụ thể MCH thứ hai (MCHR2) cũng được xác định. Ở người, có thể tìm thấy cả hai loại thụ thể phụ, trong khi ở loài gặm nhấm chỉ có loại MCHR1.

Thụ thể hormon tập trung melanin (thụ thể hormon tập trung melanin 1 - MCHR1) đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa sự cân bằng năng lượng, sự hấp thụ thức ăn, việc bù lại thức ăn cũng như các hành vi dinh dưỡng. Vai trò của MCH trong sự cân bằng năng lượng và sự hấp thụ thức ăn của động vật có vú đã được nghiên cứu từ lâu (Qu et al., Nature 380: 243-247 (1996); Rossi et al., Endocrinology 138: 351-355 (1997); Shimada et al., Nature 396: 670-674 (1998)).

Các noron, tạo ra hormon tập trung melanin (Melanin-concentrating hormone - MCH), có thể được tìm thấy ở khu vực có hình ống của vùng dưới đồi, là trung tâm tích hợp của sự điều hòa thể dịch thần kinh của sự cân bằng nội mô năng lượng và các phản ứng căng thẳng. MCHR1 có thể tìm thấy ở nhiều vùng của não và được phân bố chủ yếu ở các khu vực liên quan đến việc điều hòa dinh dưỡng, sự cân bằng năng lượng, cảm xúc và căng thẳng. (Hervieu et al., Eur J Neurosci 12: 1194-16 (2000), Saito et al., J Comp Neurol

435: 36-40 (2001), Borowsky et al., Nat Med 8: 825-30 (2002)). The MCH được biểu hiện chủ yếu ở vùng dưới đồi bên cũng như ở vùng bất định dưới đồi.

Ở bộ gặm nhấm, MCH kích thích đồng thời sự hấp thụ thức ăn cũng như sự cân bằng năng lượng (Pissios và Maratos-Flier, Trends Endocrinol Metabol 14: 243-48 (2003); Pissios et al., Peptides 30: 2040-44 (2009)). Sự biểu hiện của MCH tăng ở động vật ăn chay và chuột thiếu hụt leptin (ob/ob). Khi dùng MCH trong não thất (icv – intracerebroventricular) cấp tính, sự hấp thụ thức ăn tăng đáng kể và hoạt động dị hóa giảm. (Qu et al., Nature 380: 243-47 (1996)). Việc dùng MCH trong não thất mãn tính dẫn đến việc sự hấp thụ calo tăng và làm tăng đáng kể thể trọng. Hơn thế nữa, động vật được điều trị đã cho thấy - tương tự như các triệu chứng trao đổi chất ở người – mức glucoza, insulin và leptin gia tăng (Gomori et al., Am J Physiol Endocrinol Metab 284: E583-88 (2003)).

Phù hợp với việc loại bỏ gen MCH (KO) này làm cho các con chuột kháng lại bệnh béo phì do chế độ ăn uống (DIO = diet-induced obesity). Các con chuột biến đổi gen biểu hiện quá mức gen MCH đã tiêu thụ hơn 10% calo và tăng 12% trọng lượng hơn so với các con chuột đối chứng với chế độ ăn giàu chất béo. Glucoza huyết cao và tính kháng insulin cũng xuất hiện, phù hợp với tình trạng tiền tiểu đường (Ludwig et al., J. Clin. Invest. 107, 379-386 (2001)). Chuột MCHR1 KO có sự hấp thụ thức ăn tăng lên một chút, nhưng có khả năng kháng lại bệnh béo phì do chế độ ăn uống và sự trao đổi chất của chúng sẽ tăng lên (Shimada et al., Nature 396: 670-674 (1998)).

Các loài gặm nhấm được điều trị bằng chất đối kháng MCHR1 đã cho thấy có mức hấp thụ thức ăn giảm và tình trạng trao đổi chất tốt hơn, đặc biệt là khi chúng được đưa vào chế độ ăn giàu chất béo (Pissios et al., Peptides 30: 2040-44 (2009); Ito et al., Eur J Pharmacol 624: 77-83 (2009)).

Chất đối kháng MCHR1 có thể đóng vai trò không chỉ trong việc điều chỉnh thể trọng, mà còn để điều trị chứng lo âu và trầm cảm (Smith et al., Neuropsychopharmacol 31: 1135-45 (2006); David et al., J Pharmacol Exp Ther 321: 237-48 (2007); Gehlert et al., J Pharmacol Exp Ther 329:429-38 (2009)).

MCHR1 cũng tham gia vào quá trình sinh bệnh viêm đại tràng thực nghiệm, là mô hình được xem là có liên quan đến bệnh viêm ruột ở người (ví dụ, bệnh Crohn). Việc dùng nội hấp kháng thể MCHR1 hoặc chất đối kháng MCHR1 đối với động vật gặm nhấm đã làm giảm mức nghiêm trọng của bệnh

viêm đại tràng cấp tính gây ra về mặt thực nghiệm và làm tăng tốc độ hồi phục (Kokkotou et al., Proc Natl Acad Sci USA 105: 10613-18 (2008); Fitzpatrick et al., AGA Abstracts, Gastroenterology 136 (5 suppl 1)A-403 (2009); Ziogas et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 304: G876-84 (2013)).

MCHR1 cũng đóng vai trò trong sự phát triển của chứng viêm ruột cấp tính mà đã được chứng minh ở các con chuột được điều trị bằng độc tố *C. difficile* A (Kokkotou et al., Gut 58: 34-40 (2009)).

Sự đối kháng MCHR1 với các chất có trọng lượng phân tử thấp được xem là một chiến lược đầy hứa hẹn dùng để điều trị bệnh béo phì, bệnh trầm cảm, chứng lo âu và bệnh viêm ruột. Các đơn yêu cầu cấp patent sau liên quan đến các chất đối kháng thụ thể MCH: Tempest et al., WO2005/019240; Washburn et al., WO2008/134480; Suh et al., WO2008/140239; Stein et al., WO2009/009501; Johansson et al., WO2010/125390; Christensen et al., WO2010/141539; Lin et al., WO2011/127643; Oost et al., WO2013/131935; Qin et al., WO2013/149362; Ahmad et al., WO2014/039411.

Do việc khám phá ra các thụ thể MCH nên một lượng lớn các hợp chất có hoạt tính đối kháng đã được mô tả. Mặc dù đã có một số nghiên cứu lâm sàng nhưng các hợp chất trong các nghiên cứu này đều không đạt được ứng dụng trong điều trị, ngay cả các nghiên cứu lâm sàng Pha 1 chỉ được thực hiện với 6 hợp chất. Các nghiên cứu đầu tiên được Glaxo Group và Amgen tiến hành vào năm 2004 với các hợp chất lần lượt được gọi là GW856464 và AMG-076/071, với chỉ dẫn về bệnh béo phì. Theo nghiên cứu giai đoạn 1b "Bằng chứng về độ tin cậy" ("proof of confidence") của Bristol-Meyers Squibb (2011) hợp chất BMS-830216 tỏ ra là bất động. Theo nghiên cứu Pha 1 cuối cùng do Astra-Zeneca đưa ra vào tháng 3 năm 2014 và đã bị chấm dứt vào tháng 10. Trong hầu hết các trường hợp, đặc tính dược động học kém và việc gây cảm ứng bởi CYP gây ra sự thất bại của các hợp chất này.

US 2014/206696 mô tả pyridoindol được thế (1-Azinon) hữu ích làm chất đối kháng chọn lọc thụ thể của hormon human hormon cô đặc melanin (MCH 1), được phẩm chứa các hợp chất này, và các phương pháp tương ứng để điều trị bệnh béo phì, chứng lo lắng, trầm cảm và rối loạn tâm thần.

Ennis et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13(14),2369-2372 (2003) mô tả sự thiết kế và tổng hợp 2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4] diazepino [1,7-a] indol, các chất tương tự được thay thế của chúng và các dẫn

xuất biaryl indolin có nguồn gốc từ đó. Các hợp chất này là hữu ích dưới dạng phối tử thụ thể serotonin.

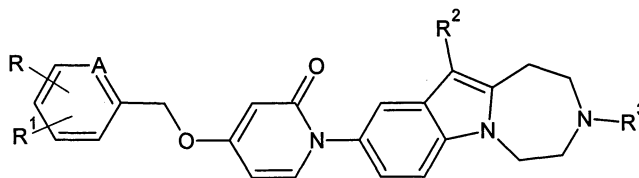
Cần có sự phát triển của các chất đối kháng hormon tập trung melanin, mà phù hợp để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh béo phì, các tình trạng bệnh và biến chứng liên quan đến bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, các rối loạn chuyển hóa, bệnh tâm thần đi kèm với sự tăng cân, bệnh viêm ruột, rối loạn cảm ứng, rối loạn lo âu, rối loạn chu kỳ thức-ngủ, rối loạn nghiện và lạm dụng chất.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp tổng hợp chất đối kháng MCHR1 giống thuốc mới và chọn lọc.

Các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra rằng, dẫn xuất diazepino-indol, dạng tổng hợp, mà chưa được biết trong các tài liệu, có profin hoạt tính đối kháng MCHR1.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I), cũng như các muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân dị hình, chất đồng phân không đối quang, hydrat, solvat, và các dạng biến đổi đa hình của chúng:



Công thức chung (I)

trong đó:

A là CH hoặc nguyên tử nitơ;

R là nguyên tử hydro hoặc halogen hoặc nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R¹ là nguyên tử hydro hoặc halogen hoặc

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc

nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc

nhóm haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa một lần hoặc nhiều lần;

R² là nguyên tử hydro hoặc halogen hoặc

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc

nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc

nhóm haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa một lần hoặc nhiều lần;

R^2 nghĩa là nguyên tử hydro hoặc halogen hoặc

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc

nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc

nhóm haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon được halogen hóa một lần hoặc nhiều lần;

R^3 nghĩa là hydro hoặc

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tùy ý được thế bằng nhóm C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc

nhóm haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa một lần hoặc nhiều lần; hoặc

nhóm C_3-C_6 xycloalkyl, hoặc

nhóm alkanoyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

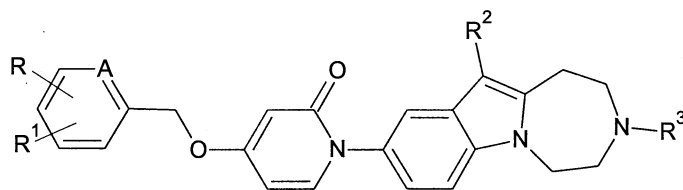
Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I).

Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế hoặc được phẩm chứa chúng có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh béo phì, các tình trạng bệnh và biến chứng của nhiều bệnh lý xảy ra đồng thời liên quan đến bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, các rối loạn trao đổi chất, bệnh tâm thần đi kèm với sự tăng cân, bệnh viêm ruột, rối loạn cảm ứng, rối loạn lo âu, rối loạn chu kỳ thức-ngủ, rối loạn nghiện và lạm dụng chất.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I) để bào chế được phẩm, mà có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh béo phì, các tình trạng bệnh và biến chứng của nhiều bệnh lý xảy ra đồng thời liên quan đến bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, các rối loạn trao đổi chất, bệnh tâm thần đi kèm với sự tăng cân, bệnh viêm ruột, rối loạn cảm ứng, rối loạn lo âu, rối loạn chu kỳ thức-ngủ, rối loạn nghiện và lạm dụng chất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I), cũng như các muối, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân dị hình, chất đồng phân không đối quang, hydrat, solvat, và các dạng biến đổi đa hình của chúng:



Công thức chung (I)

trong đó:

A nghĩa là CH hoặc nguyên tử nitơ;

R nghĩa là nguyên tử hydro hoặc halogen hoặc nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R¹ nghĩa là nguyên tử hydro hoặc halogen hoặc

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc

nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc

nhóm haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa một lần hoặc nhiều lần;

R² nghĩa là nguyên tử hydro hoặc halogen hoặc

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc

nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc

nhóm haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon được halogen hóa một lần hoặc nhiều lần;

R³ nghĩa là hydro hoặc

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tùy ý được thế bằng nhóm C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc

nhóm haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa một lần hoặc nhiều lần; hoặc

nhóm C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc

nhóm alkanoyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Các tác giả sáng chế lưu ý rằng thuật ngữ "nhóm alkyl" khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkoxy" khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm -O-alkyl, trong đó nhóm alkyl nghĩa là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ "nguyên tử halogen" khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ, ví dụ, flo, clo, brom hoặc iot, tốt hơn là flo, clo hoặc brom, tốt hơn nữa là flo hoặc clo.

Thuật ngữ "xycloalkyl" hoặc "C₃-C₆ xycloalkyl" khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm vòng cacbon hoá trị một có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 3 đến 5 nguyên tử cacbon, ví dụ, nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, nhóm xyclobutyl và xyclopropyl được đặc biệt ưu tiên.

Thuật ngữ "haloalkyl" hoặc "nhóm C1-C6 haloalkyl" khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ các nhóm alkyl như vậy, mà được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, tốt hơn là bằng nguyên tử flo. Các nhóm halogen-(alkyl mạch ngắn) là, ví dụ, các nhóm -CF₃, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂CH₂F, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -CF₂-CF₃ cũng như các nhóm được mô tả cụ thể trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Thuật ngữ "alkanoyl" khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm alkyl-C(O)-, trong đó thuật ngữ "alkyl" có nghĩa như được xác định trên đây và nhóm "alkyl" được liên kết đơn với nguyên tử cacbon củnhóm -C(O)-carbonyl.

Nhóm hợp chất được ưu tiên bao gồm các hợp chất có công thức chung (I) trong đó R³ nghĩa là:

- nguyên tử hydro hoặc nhóm axetyl,
- Nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tùy ý được thế bằng nhóm C₃-C₆ xycloalkyl,
- nhóm C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc
- nhóm haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Nhóm hợp chất được ưu tiên hơn nữa bao gồm các hợp chất có công thức chung (I) trong đó R³ nghĩa là:

- nguyên tử hydro,

- Nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tùy ý được thế bằng nhóm C₃-C₄ xycloalkyl hoặc flo nguyên tử, hoặc
- Nhóm C₃-C₄ xycloalkyl.

Nhóm hợp chất được ưu tiên hơn nữa bao gồm các hợp chất có công thức chung (I) trong đó R³ nghĩa là nhóm methyl, etyl, isopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl hoặc floetyl nhómmetyl, etyl, isopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl hoặc floetyl, tốt nhất là nhóm isopropyl hoặc xyclopropylmetyl.

Nhóm hợp chất được ưu tiên bao gồm các hợp chất có công thức chung (I) trong đó R² nghĩa là nguyên tử hydro hoặc halogen hoặc nhóm triflometyl hoặc alkyl C₁-C₃, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, flo hoặc clo hoặc nhóm methyl, tốt nhất là nguyên tử hydro.

Nhóm hợp chất được ưu tiên hơn nữa bao gồm các hợp chất có công thức chung (I) trong đó R¹ nghĩa là:

- nguyên tử hydro hoặc halogen,
- Nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc
- Nhóm C₁-C₃ alkoxy.

Nhóm hợp chất được ưu tiên hơn nữa bao gồm các hợp chất có công thức chung (I) trong đó R¹ nghĩa là nguyên tử hydro, flo hoặc clo hoặc nhóm metoxy hoặc triflometyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, flo hoặc clo.

Nhóm hợp chất được ưu tiên khác nữa bao gồm các hợp chất có công thức chung (I) trong đó tốt hơn là R nghĩa là nguyên tử hydro.

Nhóm hợp chất được ưu tiên bao gồm các hợp chất có công thức chung (I) trong đó R nghĩa là nguyên tử hydro và R¹ là nguyên tử clo.

Nhóm hợp chất được ưu tiên hơn nữa bao gồm các hợp chất có công thức chung (I) trong đó các phương án được ưu tiên nêu trên về các phần tử thế R³, R², R¹, R tùy ý được kết hợp. Theo các phương án được ưu tiên theo sáng chế nghĩa của phần tử thế A có thể hoặc là nhóm CH hoặc nguyên tử nitơ. Sự kết hợp tùy ý của các phương án được ưu tiên hơn hoặc được ưu tiên nhất nêu trên về các phần tử thế R³, R², R¹, R cũng bao gồm các nhóm hợp chất được ưu tiên hơn và được ưu tiên nhất có công thức chung (I).

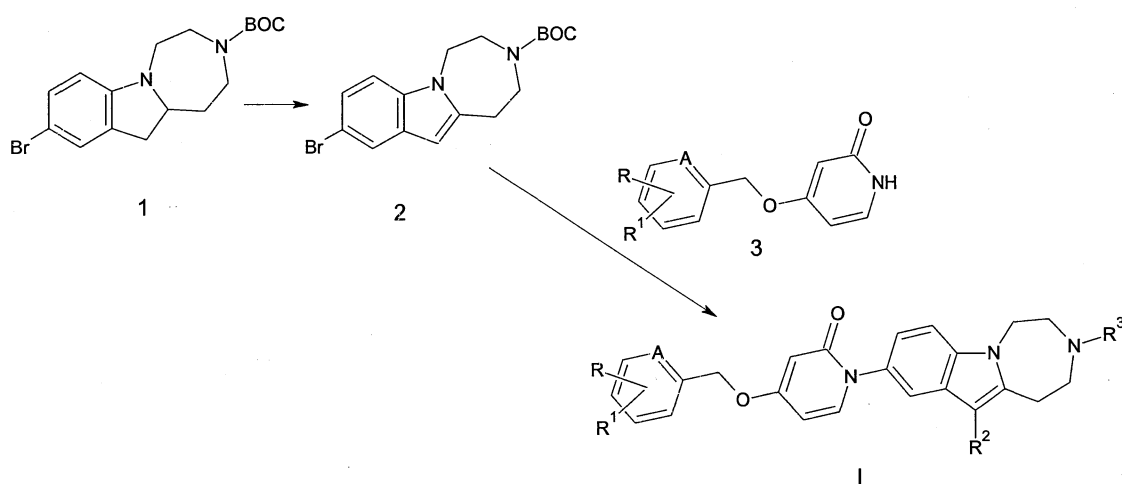
Nhóm hợp chất được ưu tiên bao gồm, ví dụ, hợp chất có công thức chung (I) sau và các muối được dụng của chúng:

4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-etyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(5-flo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-(benzyloxy)-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(4-flo-phenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(4-clo-phenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(2-flo-phenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on
 1-[11-clo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-(benzyloxy)-1-[11-clo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(xyclopropylmetyl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-xyclopropyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-xyclobutyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-[11-metyl-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on

Thuật ngữ “muối được dùng” khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ các muối cộng axit hoặc bazơ của hợp chất có công thức chung (I) mà duy trì hoạt tính sinh học và đặc điểm đặc trưng của hợp chất gốc, và mà có thể được tạo thành với các axit hữu cơ hoặc vô cơ hoặc các bazơ hữu cơ hoặc vô cơ không độc thích hợp. Các muối cộng axit có thể được tạo ra từ các axit vô cơ như, ví dụ, axit clohydric, hydro bromua, hydro iotua, axit sulfuric, axit

sulfamic, axit phosphoric, axit nitric và axit pecloric, cũng như từ các axit hữu cơ như, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit benzoic, axit glycolic, axit phenylaxetic, axit salixylic, axit malonic, axit maleic, axit oleinic, axit pamoic, axit palmitic, axit benzensulfonic, axit toluensulfonic, axit metansulfonic, axit oxalic, axit tartric, axit succinic, axit xitric, axit malic, axit lactic, axit glutamic, axit fumaric và các axit tương tự. Các muối cộng bazơ có thể được tạo thành, ví dụ, từ amoni-, kali-, natri- và amoni hydroxit bậc bốn như, ví dụ, tetrametylamoni hydroxit.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được tổng hợp theo trình tự phản ứng được mô tả trên Sơ đồ 1.



Sơ đồ 1.

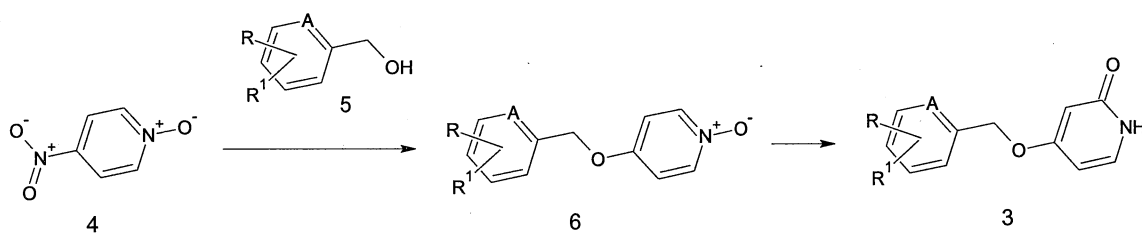
Trừ khi có quy định khác, nghĩa của các phần tử thể là như được mô tả cho công thức chung (I).

Sản phẩm trung gian có công thức (2) thu được từ hợp chất có công thức (1) [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 2369-2372; hợp chất có công thức (13)] bằng cách cho nó phản ứng với chất oxy hoá, tốt hơn là bằng 5,6-dixyano-2,3-điclo-1,4-benzoquinon trong dung môi trơ, tốt hơn là trong tetrahydrofuran, ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong điều kiện phản ứng lạnh, tốt hơn là ở 0°C.

Hợp chất có công thức chung (I), trong đó $R^2=H$, $R^3=tert$ -butoxycarbonyl, được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có công thức (2) phản ứng với hợp chất có công thức chung (3) với sự có mặt của chất xúc tác, tốt hơn là đồng(I) iodua, bazơ, tốt hơn là kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, phối tử, tốt hơn là trans-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-di-amin, trong điều kiện phản ứng nóng, tốt hơn là ở 110°C, trong dung môi trơ, tốt hơn là trong toluen. Khi

$R^2=H$, và $R^3=\text{tert-butoxycarbonyl}$ các hợp chất có công thức chung (I) trong đó $R^3=H$ thu được sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ. Khi $R^2=H$ và $R^3=H$ các hợp chất có công thức chung (I) trong đó $R^3=\text{alkyl}$ hoặc haloalkyl thu được bằng cách khử alkyl hóa, alkyl hóa hoặc haloalkyl hóa. Khi $R^2=H$, và $R^3=H$ các hợp chất có công thức chung (I) trong đó $R^3=\text{axyl}$ thu được bằng cách axyl hóa. Khi $R^2=H$, và $R^3=\text{alkyl}$ hoặc haloalkyl các hợp chất có công thức chung (I) trong đó $R^2=\text{halogen}$ thu được bằng cách halogen hoá. Khi $R^2=\text{iot}$, và $R^3=\text{alkyl}$ các hợp chất có công thức chung (I) trong đó $R^2=\text{alkyl}$ thu được bằng cách phản ứng ngẫu hợp chéo được xúc tác bằng paladi.

Hợp chất có công thức chung (3), cần để tổng hợp hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, được tổng hợp theo trình tự phản ứng được mô tả trên Sơ đồ 2.



Sơ đồ 2

Hợp chất có công thức (4) được cho phản ứng với hợp chất có công thức (5) trong điều kiện chuyển pha, với sự có mặt của chất xúc tác chuyển pha, tốt hơn là benzyltriethylamoni clorua và bazơ, tốt hơn là natri hydroxit, trong hỗn hợp chứa nước và dung môi trơ, tốt hơn là điclorometan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu, tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng, để tạo ra hợp chất trung gian có công thức chung (6). Hợp chất trung gian có công thức chung (3) được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có công thức chung (6) phản ứng với axetic anhydrit ở nhiệt độ hồi lưu, sau đó với metanol và etyl axetat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu, tốt hơn là ở nhiệt độ hồi lưu.

Chất phản ứng cần cho các phản ứng nêu trên và chi tiết về các bước tổng hợp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Một phương án của sáng chế là hợp chất trung gian mới có công thức (2), tert-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat, được tổng hợp trong quy trình tổng hợp hợp chất có công thức chung (I).

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm có hoạt tính đối kháng thụ thể hormon tập trung melanin 1, chứa hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối của chúng dưới dạng hoạt chất với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị cùng với một hoặc nhiều các tá dược và/hoặc dung môi dược dụng.

Dược phẩm có thể ở các dạng đơn liều chứa lượng đã được xác định trước của hoạt chất. Liều lượng này có thể chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối của chúng hoặc phần trăm nhất định của lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị theo cách sao cho các dạng đơn liều này để dùng lặp lại có thể được dùng trong một khoảng thời gian nhất định để đạt được liều lượng có tác dụng điều trị mong muốn. Các dạng đơn liều được ưu tiên là các dạng đơn liều chứa liều lượng hằng ngày hoặc dưới liều hoặc – như đã được đề cập trên đây – phần trăm nhất định của hoạt chất. Hơn thế nữa, các dược phẩm này có thể được bào chế trong dược khoa bất kỳ bằng các phương pháp đã biết.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị” khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ lượng hoạt chất – được so sánh với đối tượng, mà không tiếp nhận lượng như vậy – mà thu được việc điều trị, chữa trị, ngăn ngừa hoặc tiến triển cải thiện của sự đau ốm hoặc tình trạng bệnh lý hoặc tác dụng phụ, hoặc ức chế mức độ tiến triển của sự đau ốm hoặc tình trạng bệnh lý. Thuật ngữ này cũng bao gồm lượng hữu hiệu cần để cải thiện các chức năng sinh lý học bình thường. Trong các ứng dụng điều trị, hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối của chúng có thể được dùng với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị dưới dạng dược chất hoặc hoạt chất chưa bào chế có thể được bào chế dưới dạng thuốc.

Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị chính xác của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của chúng tùy thuộc vào một vài yếu tố, bao gồm – nhưng không chỉ giới hạn ở – độ tuổi và thể trọng của đối tượng được điều trị (bệnh nhân), dạng và mức nghiêm trọng của bệnh lý cần được điều trị, loại dược phẩm/thuốc và đường dùng.

Hơn nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh lý liên quan đến hoạt tính của thụ thể hormon tập trung melanin 1, việc điều trị như vậy bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối của chúng có thể dùng được trong điều trị dưới dạng như vậy hoặc kết hợp với chất mang và/hoặc dung môi có thể dùng được trong điều trị dưới dạng dược phẩm cho đối tượng cần điều trị, tốt hơn là cho động vật có vú, tốt hơn nữa là người. Tốt

hơn là, các phương pháp nêu trên được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến chức năng của thụ thể hormon tập trung melanin 1, như bệnh béo phì, các tình trạng bệnh và biến chứng của nhiều bệnh lý xảy ra đồng thời liên quan đến bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, các rối loạn trao đổi chất, bệnh tâm thần đi kèm với sự tăng cân, bệnh viêm ruột, rối loạn cảm ứng, rối loạn lo âu, rối loạn chu kỳ thức-ngủ, rối loạn nghiện và lạm dụng chất.

Thuật ngữ “điều trị” khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ việc ngăn ngừa và làm thuyên giảm tình trạng bệnh lý cụ thể, khử bỏ hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh lý, làm chậm hoặc khử bỏ sự tiến triển của tình trạng bệnh lý, và ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự xuất hiện lại của tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân hoặc đối tượng được chẩn đoán hoặc đã mắc bệnh trước đó. Việc phòng bệnh (hoặc ngăn ngừa, hoặc trì hoãn bệnh lý) có thể đạt được bằng cách cho sử dụng thuốc theo cách giống hoặc tương tự, như trong trường hợp của bệnh nhân mắc bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý rõ rệt.

Sáng chế mô tả việc điều trị đối tượng, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người mắc bệnh béo phì, các tình trạng bệnh và biến chứng của nhiều bệnh lý xảy ra đồng thời liên quan đến bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, các rối loạn trao đổi chất, bệnh tâm thần đi kèm với sự tăng cân, bệnh viêm ruột, rối loạn cảm ứng, rối loạn lo âu, rối loạn chu kỳ thức-ngủ, rối loạn nghiện và lạm dụng chất hoặc kết hợp của các bệnh lý này. Việc điều trị như vậy bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối của chúng. Việc điều trị như vậy cũng có thể bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là người dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I), hoặc muối của chúng.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ lượng thuốc hoặc hoạt chất mà đủ, ở đối tượng mà nó được dùng, để gây ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng thuốc của mô, hệ, động vật (bao gồm người) đang được tìm kiếm, ví dụ, bởi nhà nghiên cứu hoặc bác sỹ lâm sàng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng bằng đường dùng thích hợp bất kỳ, ví dụ, qua đường miệng, qua trực tràng, qua da, dưới da, dùng khu trú, trong tĩnh mạch, trong cơ, hoặc qua đường mũi.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo nhiều cách, ví dụ, dưới dạng viên nén, viên nang, dạng bột, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, xi-

rô, khí dung (với chất mang rắn hoặc lỏng) viên nang cứng hoặc mềm, viên thuốc đạn, tiêm ở dạng vô trùng.

Tá dược được dụng có thể là, ví dụ, các dạng sau: tinh bột, xenluloza, bột talc, glucoza, lactoza, gelatin, mạch nha, bột gạo, đá phân, silikagel, magie stearat, natri stearat, glyxerin monostearat, natri clorua, sữa gầy dạng khô, glyxerin, propylenglycol, nước, etanol và các dạng tương tự. Các dược chất thích hợp, ví dụ, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất tạo ẩm hoặc chất nhũ hóa, các muối để điều chỉnh áp suất thẩm lọc, dung dịch đệm, và các dược chất tương tự có thể được bổ sung vào dược phẩm.

Các chất bổ trợ và chất mang thích hợp cũng như các phương pháp điều chế dược phẩm là đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này hoặc có thể được tìm thấy trong tài liệu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được dự định chỉ nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Từ phần mô tả trên đây và các ví dụ người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ hiểu được nguyên lý cơ bản của sáng chế và có thể tiến hành các thay đổi và cải biến nhất định mà không làm thay đổi các dấu hiệu và nội dung cơ bản của sáng chế để phù hợp theo sáng chế cho các ứng dụng và các điều kiện khác nhau. Do đó, sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ sau, mà phạm vi của sáng chế được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây.

Nói chung, hợp chất có công thức chung (I) có thể được tổng hợp theo hiểu biết của người có hiểu biết trong lĩnh vực này và/hoặc theo các phương pháp được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và/hoặc bằng các quy trình tương tự. Các dung môi, nhiệt độ, áp suất và các điều kiện phản ứng khác có thể được xác định một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Nguyên liệu ban đầu là sẵn có trên thị trường và/hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp trong tài liệu. Trong quá trình tổng hợp các hợp chất, các phương pháp kết hợp cũng có thể được sử dụng, ví dụ, trong trường hợp khi nhóm chức của các sản phẩm trung gian thu được là thích hợp để dùng trong phương pháp này.

Dữ liệu phổ khối và ^1H NMR của các ví dụ được đưa ra trong tất cả các trường hợp.

Ví dụ tham chiếu 1

tert-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat

(a) Tổng hợp *tert*-butyl 1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat

Dung dịch chứa 3,4 g (18mmol) 1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]điazepino[1,7-a]indol [WO0172752 Ví dụ 1, bước 6] trong 170mL điclometan 3,8mL (27,09mmol) trietylamin được bổ sung, sau đó dung dịch chứa 4,73 g (21,67mmol) di-*tert*-butyl-đicacbonat trong 25mL điclometan được bổ sung từng giọt ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ, sau đó 150mL dung dịch NaHCO₃ bão hoà được bổ sung, các pha được tách và pha nước được chiết bằng 2x50mL điclometan. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng 50mL dung dịch nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa hexan và etyl axetat với tỷ lệ 4:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra 4,88 g (hiệu suất 94%) *tert*-butyl 1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat. MS (EI) 289,2 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp *tert*-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat

Dung dịch chứa 4,87 g (16,9mmol) *tert*-butyl 1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 1, bước (a)] trong 160mL axetonitril dung dịch chứa 3 g (16,9mmol) N-bromo-succinimit trong 45mL axetonitril được bổ sung từng giọt ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ, sau đó 1mL axeton được bổ sung, tiếp tục khuấy trong 5 phút, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa xyclohexan và axeton với tỷ lệ 95:5 làm dung môi rửa giải để tạo ra 4,96 g (hiệu suất 80%) *tert*-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat. MS (EI) 367,1 [M+H]⁺.

(c) Tổng hợp *tert*-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat

Dung dịch chứa 4,95 g (13,5mmol) *tert*-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H,11H,11aH-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 1, bước (b)] trong 120mL tetrahydrofuran 3,37 g (14,8mmol) 5,6-

đixyano-2,3-điclo-1,4-benzoquinon được bổ sung thành từng phần nhỏ ở 0°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 45 phút. 320mL dung dịch nước natri hydroxit 2 M được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, các pha được tách và pha nước được chiết bằng 3x120mL etyl axetat. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng 2x60mL nước, 1x120mL dung dịch nước muối, sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được hoà tan trong 25mL etanol ở nhiệt độ hồi lưu, sau đó sản phẩm rắn được tách ở nhiệt độ trong phòng được lọc, được rửa bằng etanol và hexan và được làm khô để tạo ra 4,05 g (hiệu suất 82%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 387,0 [M+Na]⁺.

Ví dụ tham chiếu 2

4-[(2-flobenzyl)oxy]pyridin-2(1H)-on

(a) Tổng hợp 4-[(2-flobenzyl)oxy]pyridin 1-oxit

Dung dịch chứa 7,74 g (61,4mmol) rượu 2-flo-benzylic và 8,6 g (61,4mmol) 4-nitro-pyridin-*N*-oxit trong 140mL điclotetan 0,392 g (1,72mmol) benzyltrietylamonio clorua và 81mL dung dịch nước NaOH 9 N được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi bổ sung điclotetan và các pha nước được tách, pha nước được chiết hai lần bằng điclotetan, các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được hoà tan trong 350mL etyl axetat ở nhiệt độ hồi lưu, sau đó sản phẩm rắn được tách ở nhiệt độ trong phòng được lọc, được rửa bằng etyl axetat lạnh và được làm khô để tạo ra 7,85 g (hiệu suất 58%) 4-[(2-flobenzyl)oxy]pyridin 1-oxit. MS (EI) 220,1 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp 4-[(2-flobenzyl)oxy]pyridin-2(1H)-on

Hỗn hợp chứa 7,85 g (35,8mmol) 4-[(2-flobenzyl)oxy]pyridin 1-oxit [Ví dụ tham chiếu 2, bước (a)] và 125mL (1,33 mol) axetic anhydrit được hồi lưu trong 4 h, sau đó được cô trong chân không. 142mL etyl axetat và 28mL metanol được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp thu được như vậy được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ, sau đó được cô trong chân không. 63mL etyl axetat được bổ sung vào phần cặn và huyền phù thu được như vậy được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nguyên liệu rắn được lọc, được rửa bằng etyl axetat lạnh và được làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclotetan và metanol với tỷ lệ 10:1 làm dung môi

rửa giải để tạo ra 2,95g (hiệu suất 37%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 220,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ tham chiếu 3

4-[(4-metoxymethyl)oxy]pyridin-2(1H)-on

(a) Tổng hợp 4-[(4-metoxymethyl)oxy]pyridin 1-oxit

Dung dịch chứa 7,87 g (56,96mmol) rượu 4-metoxymethyl và 7,98 g (56,96mmol) 4-nitro-pyridin-*N*-oxit trong 130mL diclometan 0,363 g (1,59mmol) benzyltriethylamoni clorua và 75mL dung dịch nước NaOH 9 N được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi bổ sung diclometan và các pha nước được tách, pha nước được chiết hai lần bằng diclometan, các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được hồi lưu bằng 350mL etyl axetat, sau đó sản phẩm rắn được tách ở nhiệt độ trong phòng được lọc, được rửa bằng etyl axetat lạnh và được làm khô để tạo ra 10,06 g (hiệu suất 58%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 232,1 $[M+H]^+$.

(b) Tổng hợp 4-[(4-metoxymethyl)oxy]pyridin-2(1H)-on

Hỗn hợp chứa 10,06 g (43,5mmol) 4-[(4-metoxymethyl)oxy]pyridin 1-oxit [Ví dụ tham chiếu 3, bước (a)] và 152mL (1,61 mol) axetic anhydrit được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 h, và ngày tiếp theo thêm trong 5 giờ, sau đó được cô trong chân không. 173mL etyl axetat và 35mL metanol được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp thu được như vậy được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ, sau đó được cô trong chân không. 77mL etyl axetat được bổ sung vào phần cặn và huyền phù thu được như vậy được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nguyên liệu rắn được lọc, được rửa bằng etyl axetat lạnh và được làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa diclometan và metanol với tỷ lệ 10:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra 2,089 g (hiệu suất 20%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 232,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ tham chiếu 4

tert-butyl 9-{4-[(5-flopyridin-2-yl)methoxy]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat

Hỗn hợp chứa 0,51 g (1,4mmol) *tert*-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 1, bước (c)], 0,31 g (1,4mmol) 4-[(5-flopyridin-2-yl)methoxy]pyridin-2(1H)-on [EP1916239], 0,27

g (1,4mmol) đồng(I) iotua, 0,64 g (1,96mmol) Cs_2CO_3 , 0,22mL (1,4mmol) *trans*-N,N'-dimethylxyclohexan-1,2-điamin và 30mL toluen được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trong khi khí nitơ được sục qua hỗn hợp. Sau đó,, bình cầu phản ứng được bịt kín bằng vách ngăn, được ngâm vào bể dầu ở nhiệt độ 110°C và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, 14mL dung dịch nước amoni clorua bão hoà được bổ sung vào phần cặn và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hoà và nước, sau đó được làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và trước tiên là điclotetan, sau đó là hỗn hợp chứa điclotetan và metanol với tỷ lệ 98:2 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,48 g (hiệu suất 68%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 505,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham chiếu 5

tert-butyl 9-{4-[(4-metoxypheyl)metoxy]-2-oxo-1,2-đihydropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ *tert*-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 1, bước (c)] và 4-[(4-metoxy-benzyl)oxy]pyridin-2(1H)-on [Ví dụ tham chiếu 3, bước (b)] theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ tham chiếu 4. MS (EI) 516,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham chiếu 6

tert-butyl 9-[4-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-1-il]-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ *tert*-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 1, bước (c)] và 4-(benzyloxy)pyridin-2(1H)-on theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ tham chiếu 4. MS (EI) 486,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham chiếu 7

tert-butyl 9-{4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-2-oxo-1,2-đihydropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat

Hỗn hợp chứa 0,92 g (2,52mmol) *tert*-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 1, bước (c)], 0,64 g

(2,7mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]pyridin-2(1H)-on [EP1916239], 0,51 g (2,7mmol) đồng(I) iotua, 1,14 g (3,5mmol) Cs_2CO_3 , 0,43mL (2,7mmol) *trans*-N,N'-đimetylxcyclohexan-1,2-điamin và 50mL toluen được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trong khi khí nitơ được sục qua hỗn hợp. Sau đó,, bình cầu phản ứng được bịt kín bằng vách ngăn, được ngâm vào bể dầu ở nhiệt độ 110°C và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp chứa 165mL điclotetan:metanol:ccNH₄OH (9:1:0,1), và các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng các phần dung dịch nước muối (mỗi phần là 30mL) cho đến khi pha nước đã tách duy trì không màu, sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và trước tiên là điclotetan, sau đó là hỗn hợp chứa điclotetan và metanol với tỷ lệ 98:2 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,86 g (hiệu suất 66%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 521,2 [M+H]⁺.

Ví dụ tham chiếu 8

tert-butyl 9-{4-[(4-flo-phenyl)metoxy]-2-oxo-1,2-đihydropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ *tert*-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 1, bước (c)] và 4-[(4-flo-benzyl)oxy]pyridin-2(1H)-on [EP1916239] theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ tham chiếu 4. MS (EI) 504,3 [M+H]⁺.

Ví dụ tham chiếu 9

tert-butyl 9-{4-[(4-clo-phenyl)metoxy]-2-oxo-1,2-đihydropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ *tert*-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 1, bước (c)] và 4-[(4-clo-benzyl)oxy]pyridin-2(1H)-on [EP1916239] theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ tham chiếu 4. MS (EI) 520,2 [M+H]⁺.

Ví dụ tham chiếu 10

tert-butyl 9-{4-[(2-flo-phenyl)metoxy]-2-oxo-1,2-đihydropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ *tert*-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 1, bước (c)] và 4-[(2-flo-benzyl)oxy]pyridin-2(1H)-on [Ví dụ tham chiếu 2, bước (b)] theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ tham chiếu 4. MS (EI) 504,2 [M+H]⁺.

Ví dụ tham chiếu 11

tert-butyl 9-(2-oxo-4-{[4-(triflometyl)phenyl]metoxy}-1,2-dihydropyridin-1-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat

Hỗn hợp chứa 0,34 g (0,93mmol) *tert*-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 1, bước (c)], 0,25 g (0,93mmol) 4-{[4-(triflometyl)benzyl]oxy}pyridin-2(1H)-on [WO200989482], 0,18 g (0,95mmol) đồng(I) iotua, 0,42 g (1,3mmol) Cs₂CO₃, 0,15mL (0,95mmol) *trans*-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin và 18mL toluen được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trong khi khí nitơ được sục qua hỗn hợp. Sau đó, bình cầu phản ứng được bịt kín bằng vách ngăn, được ngâm vào bể dầu ở nhiệt độ 110°C và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, 14mL dung dịch amoni clorua bão hoà được bổ sung vào phần cặn, và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hoà và nước, sau đó được làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và trước tiên là điclotetan, sau đó là hỗn hợp chứa điclotetan, metanol và ccNH₄OH với tỷ lệ 98:2:0,1 làm dung môi rửa giải. Sản phẩm thu được được tinh chế tiếp bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng hỗn hợp chứa điclotetan và metanol với tỷ lệ 98:2 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,27 g (hiệu suất 52%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 554,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 1

muối 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]-1,2-dihydropyridin-2-on hydroclorua

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,48 g (0,95mmol) *tert*-butyl 9-{4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 4], 17mL etyl axetat và 8,2mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm. Sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng etyl axetat và dietyl ete, và được làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và trước tiên là điclorometan, sau đó là hỗn hợp chứa điclorometan, metanol và ccNH_4OH với tỷ lệ 95:5:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,29 g (hiệu suất 71%) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(b) Tổng hợp muối hydroclorua

0,12 g (0,28mmol) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 1, bước (a)] được hoà tan trong hỗn hợp chứa 5mL metanol và 2mL hydro clorua 20% trong etyl axetat, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn rắn được nghiền với dietyl ete, được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,089 g (hiệu suất 65%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 405,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,70-9,85 (br m, 2H), 8,63 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,83 (td, $J=8,7, 2,9$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=8,7, 4,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J=8,6, 2,2$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,13 (dd, $J=7,6, 2,8$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,62-4,70 (br m, 2H), 3,31-3,39 (br m, 4H), 3,22-3,31 (br m, 2H).

Ví dụ 2

Muối 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(4-metoxyphe-nyl)-metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on hydroclorua

(a) Tổng hợp muối hydroclorua

Hỗn hợp chứa 0,44 g (0,85mmol) tert-butyl 9-{4-[(4-metoxyphe-nyl)-metoxy]-2-oxo-1,2-đihydropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]-indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 5], 13mL etyl axetat, 1,95mL hydro clorua 20% trong etyl axetat và 20mL metanol được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h, sau đó 20mL metanol được bổ sung và khuấy liên tục trong 3 ngày. Sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,078 g (hiệu suất 20%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 416,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,39-9,53 (br m, 2H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,04 (dd, $J=8,7, 2,1$ Hz, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,04 (dd, $J=7,6, 2,7$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,58-

4,66 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,33-3,41 (br m, 2H), 3,24-3,33 (br m, 4H). Cô phần lọc thu được tiếp 0,26 g (hiệu suất 67%) hợp chất nêu ở đề mục này.

(b) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,32 g (0,71mmol) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(4-metoxypheyl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on hydroclorua [Ví dụ 2, bước (a)], 40mL hỗn hợp chứa điclometan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1 và dung dịch nước NaHCO₃ 5% (pH=8-9) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó các pha được tách. Pha nước được chiết bằng 30mL hỗn hợp chứa điclometan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng 30mL dung dịch nước muối, sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được kết tinh bằng etanol, sản phẩm rắn được lọc và được rửa bằng etanol để tạo ra 0,097 g (hiệu suất 33%) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(4-metoxypheyl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 416,2 [M+H]⁺. Cô nước cái thu được tiếp 0,08 g (hiệu suất 27%) bazơ tự do.

Ví dụ 3

Muối của axit 4-(benzyloxy)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp muối hydroclorua

Hỗn hợp chứa 0,65 g (1,34mmol) tert-butyl 9-[4-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-đihydropyridin-1-yl]-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 6], 20mL etyl axetat và 6mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, sau đó 6mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng etyl axetat và dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,62 g (hiệu suất 100%) muối 4-(benzyloxy)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on hydroclorua. MS (EI) 386,2 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,58 g (1,37mmol) 4-(benzyloxy)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on hydroclorua [Ví dụ 3, bước (a)], 14mL dung dịch nước NaHCO₃ 5% và 40mL hỗn hợp chứa điclometan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1 được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó các pha được tách. Pha nước được chiết bằng 2x12mL

hỗn hợp chứa điclometan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng 15mL dung dịch nước muối, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra 0,44 g (hiệu suất 83%) 4-(benzyloxy)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 386,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(c) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,21 g (0,54mmol) 4-(benzyloxy)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on [Ví dụ 3, bước (b)] trong hỗn hợp chứa điclometan và metanol với tỷ lệ 10:1 0,078 g (0,67mmol) axit maleic được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn rắn được nghiền với etanol, được lọc, được rửa bằng etanol và dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,218 g (hiệu suất 80%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 386,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,80-9,15 (br m, 1,6H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,34-7,49 (m, 6H), 7,05 (dd, $J=8,7, 2,1$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,08 (dd, $J=7,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,04 (s, 2,2H), 5,95 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,50-4,62 (br m, 2H), 3,20-3,45 (m, 6H).

Ví dụ 4

Muối 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on dihiđroclorua

(a) Tổng hợp muối dihiđroclorua

Hỗn hợp chứa 1,32 g (2,54mmol) tert-butyl 9-{4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 7], 15mL metanol, hydro clorua 1,25 M trong metanol và 30mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 1,26 g (hiệu suất 100%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 421,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,72-9,82 (br m, 2H), 8,68 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,51-7,64 (m, 3H), 7,42 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J=8,8, 2,2$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,00-6,40 (br m, tín hiệu của HCl bị che lấp bởi tín hiệu của H_2O ; 1H), 6,13 (dd, $J=7,5, 2,6$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,62-4,70 (m, 2H), 3,22-3,40 (m, 6H).

(b) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 4,44 g (8,52mmol) tert-butyl 9-{4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-

[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3- carboxylat [Ví dụ tham chiếu 7], 130mL etyl axetat và 20mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng etanol và dietyl ete và được làm khô. 85mL dung dịch nước NaHCO₃ 5% và 250mL hỗn hợp chứa điclotetan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1 được bổ sung vào sản phẩm thô, các pha được tách, pha nước được chiết bằng 2x80mL hỗn hợp chứa điclotetan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng 80mL dung dịch nước muối, sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. 50mL dietyl ete được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 3,39 g (hiệu suất 95%) 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 421,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 5

Muối 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(4-flophenyl)methoxy]-1,2-dihiđropyridin-2-on hydroclorua

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,28 g (0,55mmol) tert-butyl 9-{4-[(4-flophenyl)methoxy]-2-oxo-1,2-dihiđropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 8], 10mL etyl axetat và 1,25mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó 1,25mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Sau khi 50mL metanol này được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó hỗn hợp được cô. 40mL hỗn hợp chứa điclotetan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1 và dung dịch nước NaHCO₃ 5% được bổ sung vào phần cặn (độ pH của pha nước là 8-9), hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó các pha được tách. Pha nước được chiết bằng 30mL hỗn hợp chứa điclotetan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng 30mL dung dịch nước muối, sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được nghiền với etanol, sản phẩm rắn được lọc và được rửa bằng etanol để tạo ra 0,104 g (hiệu suất 46%) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(4-flophenyl)methoxy]-1,2-dihiđropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 404,2 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp muối hydroclorua

0,035 g (0,08mmol) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(4-flophenyl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 5, bước (a)] được hoà tan trong hỗn hợp chứa 2mL etanol và 25,5% hydro clorua trong etanol (pH=2), sau đó hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn rắn được nghiền với dietyl ete, được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,021 g (hiệu suất 60%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 404,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,22-9,33 (br m, 2H), 7,49-7,56 (m, 4H), 7,42 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,05 (dd, J=8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,06 (dd, J=7,6, 2,7 Hz, 1H), 5,96 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,57-4,63 (m, 2H), 3,34-3,42 (br m, 2H), 3,26-3,33 (m, 4H).

Ví dụ 6

Muối 4-[(4-clophenyl)metoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on hydroclorua

(a) Tổng hợp muối hydroclorua

Hỗn hợp chứa 0,6 g (1,15mmol) tert-butyl 9-{4-[(4-clophenyl)metoxy]-2-oxo-1,2-đihydropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 9], 20mL etyl axetat và 5mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, sau đó 5mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 95 phút. 5mL điclometan được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng etyl axetat và dietyl ete, sau đó được làm khô để tạo ra 0,6 g (hiệu suất 100%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 420,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,43-9,62 (br m, 2H), 7,51-7,57 (m, 2H), 7,50 (s, 4H), 7,42 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (dd, J=7,6, 2,7 Hz, 1H), 5,95 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,59-4,67 (m, 2H), 3,24-3,41 (m, 6H).

(b) Tổng hợp bazơ

0,56 g (1,2mmol) 4-[(4-clophenyl)metoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on hydroclorua [Ví dụ 6, bước (a)] được hoà tan trong hỗn hợp chứa 15mL dung dịch nước NaHCO₃ 5% và 40mL hỗn hợp chứa điclometan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1. các pha được tách, pha nước được chiết bằng 1x40mL, 2x20mL và 3x40mL hỗn hợp chứa điclometan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng 50mL dung dịch nước muối, sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ khan,

được lọc và được cô trong chân không để tạo ra 0,44 g (hiệu suất 87%) 4-[(4-clophenyl)methoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 420,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 7

Muối 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(2-flophenyl)methoxy]-1,2-dihydropyridin-2-on hydroclorua

(a) Tổng hợp muối hydroclorua

Hỗn hợp chứa 0,44 g (0,87mmol) tert-butyl 9-{4-[(2-flophenyl)methoxy]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl}-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 10], 15mL etyl axetat và 8mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng etyl axetat và dietyl ete, sau đó được làm khô để tạo ra 0,37 g (hiệu suất 96%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 404,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50-9,65 (br m, 2H), 7,40-7,63 (m, 5H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,05 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,06 (dd, J=7,6, 2,8 Hz, 1H), 6,02 (d, J=2,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,60-4,68 (m, 2H), 3,23-3,42 (m, 6H).

(b) Tổng hợp bazơ tự do

0,33 g (0,75mmol) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(2-flophenyl)methoxy]-1,2-dihydropyridin-2-on hydroclorua [Ví dụ 7, bước (a)] được hoà tan trong 15mL dung dịch nước NaHCO₃ 5% và 20mL hỗn hợp chứa diclometan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1. các pha được tách, pha nước được chiết bằng 2x20mL hỗn hợp chứa diclometan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng 25mL dung dịch nước muối, sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra 0,237 g (hiệu suất 78%) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(2-flophenyl)methoxy]-1,2-dihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 404,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 8

Muối 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-{[4-(triflometyl)phenyl]methoxy}-1,2-dihydropyridin-2-on hydroclorua

(a) Tổng hợp muối hydroclorua

Hỗn hợp chứa 0,27 g (0,46mmol) tert-butyl 9-(2-oxo-4-{[4-(triflometyl)phenyl]methoxy}-1,2-dihydropyridin-1-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-

[1,4]điazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat [Ví dụ tham chiếu 11], 15mL etyl axetat, 1,1mL hydro clorua 20% trong etyl axetat và 30mL metanol được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h, sau đó 25mL metanol được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. 1,1mL hydro clorua 20% khác nữa trong etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và khuấy liên tục ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h, sau đó hỗn hợp được cô. Phần cặn được nghiền với etyl axetat, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng etyl axetat và được làm khô để tạo ra 0,138 g (hiệu suất 61%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 454,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,30-9,41 (br m, 2H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,66-7,73 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,42 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J=8,7, 2,1$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,11 (dd, $J=7,6, 2,7$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,57-4,66 (br m, 2H), 3,33-3,41 (br m, 2H), 3,26-3,33 (m, 4H).

(b) Tổng hợp bazơ tự do

0,21 g (0,43mmol) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-{[4-(triflometyl)phenyl]metoxy}-1,2-đihydropyridin-2-on hydroclorua [Ví dụ 8, bước (a)] được hoà tan trong hỗn hợp chứa 6mL dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% và 15mL hỗn hợp chứa điclometan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1. các pha được tách, pha nước được chiết bằng 2x15mL hỗn hợp chứa điclometan và 2-propanol với tỷ lệ 9:1. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng 20mL dung dịch nước muối, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra 0,148 g (hiệu suất 76%) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-{[4-(triflometyl)phenyl]metoxy}-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 454,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 9

Muối 4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on axit maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,05 g (0,124mmol) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 1, bước (a)], 2,5mL metanol, 0,093mL (1,24mmol) dung dịch nước formaldehyt 37% và 0,105 g (1,67mmol) natri xyanoborohyđrua được lắc trong bình phản ứng đậy kín ở 70°C trong 1 giờ. 7mL dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà và 15mL điclometan được bổ sung vào

hỗn hợp phản ứng, các pha được tách, và pha nước được chiết bằng 15mL điclorometan. Các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclorometan, metanol và ccNH_4OH với tỷ lệ trước tiên là 98:2:1, sau đó là 95:5:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,039 g (hiệu suất 76%) 4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

0,039 g (0,093mmol) 4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on bazơ tự do [Ví dụ 9, bước (a)] được hoà tan trong 10mL hỗn hợp chứa điclorometan và etanol với tỷ lệ 9:1, 0,011 g (0,095mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó điclorometan được làm bay hơi cô trong chân không. Dietyl ete được bổ sung vào phần cặn, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,030 g (hiệu suất 60%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 419,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,50-10,50 (br m, 0,6H), 8,62 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,83 (td, $J=8,7, 2,9$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=8,7, 4,4$ Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,43 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J=8,7, 2,1$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,11 (dd, $J=7,5, 2,7$ Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,96 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,20-5,00 (br m, 2H), 3,00-3,70 (br m, 6H), 2,88 (br s, 3H).

Ví dụ 10

Muối 4-(benzyloxy)-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on hydroclorua

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,07 g (0,18mmol) 4-(benzyloxy)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on bazơ tự do [Ví dụ 3, bước (b)], 5mL metanol, 0,132mL (1,82mmol) dung dịch nước formalđehyt 37% và 0,153 g (2,43mmol) natri xyanoborohyđrua được khuấy trong bình phản ứng đậy kín ở 70°C trong 90 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, 8mL dung dịch nước NaHCO_3 bão hoà và 15mL điclorometan được bổ sung vào phần cặn, các pha được tách, và pha nước được chiết bằng 2x15mL điclorometan. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng 25mL dung dịch nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và

được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclotetan, metanol và ccNH_4OH với tỷ lệ 95:2:1 làm dung môi rửa giải, sau đó sản phẩm thu được như vậy được tinh chế tiếp bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng hỗn hợp chứa điclotetan, metanol và ccNH_4OH với tỷ lệ 98:2:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,046 g (hiệu suất 63%) 4-(benzyloxy)-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 400,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(b) Tổng hợp muối hydroclorua

0,046 g (0,115mmol) bazơ tự do 4-(benzyloxy)-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on [Ví dụ 10, bước (a)] được hoà tan trong 10mL điclotetan, 2mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,039 g (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 400,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,08-11,24 (br m, 1H), 7,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 6H), 7,05 (dd, $J=8,8$, 2,2 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,07 (dd, $J=7,4$, 2,7 Hz, 1H), 5,95 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,83-4,94 (br m, 1H), 4,43-4,54 (br m, 1H), 3,65-3,81 (br m, 2H), 3,04-3,46 (br m, 4H), 2,89 (br d, $J=4,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 11

4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Dung dịch chứa 0,3 g bazơ tự do (0,71mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on [Ví dụ 4, bước (b)] trong 50mL axetonitril và 25mL điclotetan 0,7mL (9,4mmol) dung dịch nước formaldehyt 37% và 0,34 g (1,6mmol) natri triaxetoxymorohyđrua được bổ sung ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, 0,17 g (0,8mmol) natri triaxetoxymorohyđrua được bổ sung và hỗn hợp được khuấy tiếp trong 2,5 h. 50mL điclotetan và 40mL dung dịch nước NaHCO_3 5% được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, các pha được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng 2x40mL nước và 40mL dung dịch nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Etanol được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được

cô. Việc bổ sung ethanol được lặp lại và sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng ethanol và được làm khô để tạo ra 0,067 g (hiệu suất 21%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 435,1 $[M+H]^+$. 0,065 g (hiệu suất 21%) khác nữa của hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ nước cái.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,087 g (0,2mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 11, bước (a)], trong 5mL điclotetan và 2mL axeton 0,024 g (0,206mmol) axit maleic được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, axeton được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được cô đến thể tích cuối là 0,5mL. Sản phẩm rắn được tách khỏi axeton, nó được lọc, được rửa bằng axeton và được làm khô để tạo ra 0,083 g (hiệu suất 75%) muối của axit 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on maleic. MS (EI) 435,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,50-10,50 (br m, 0,6H), 8,67 (dd, $J=2,5$, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,4$, 2,5 Hz, 1H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,43 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J=8,7$, 2,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,12 (dd, $J=7,5$, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,94 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,20-5,00 (br m, 2H), 3,10-3,65 (br m, 6H), 2,89 (br s, 3H).

Ví dụ 12

Muối của axit 4-[(4-clophenyl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,05 g (0,119mmol) 4-[(4-clophenyl)metoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 6, bước (b)], 2,5mL metanol, 0,089mL (1,19mmol) dung dịch nước formaldehyt 37%, 0,014mL (0,24mmol) axit axetic và 0,10 g (1,59mmol) natri xyanoborohyđrua được lắc trong bình phản ứng đậy kín ở 70°C trong 1 giờ. 7mL dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà và 15mL điclotetan được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, các pha được tách, và pha nước được chiết bằng 15mL điclotetan. Các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclotetan, metanol và $ccNH_4OH$ với tỷ lệ 98:2:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,042 g (hiệu suất 82%) 4-[(4-

clophenyl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino-[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 434,2 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,042 g (0,097mmol) bazơ tự do 4-[(4-clophenyl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 12, bước (a)] trong 10mL hỗn hợp chứa điclotetan và etanol với tỷ lệ 9:1 0,011 g (0,095mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó điclotetan được làm bay hơi cô trong chân không. Dietyl ete được bổ sung vào phần cặn, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,039 g (hiệu suất 74%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 434,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,57 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 4H), 7,43 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,08 (dd, J=7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,94 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,25-4,90 (br m, 2H), 3,00-3,75 (br m, 6H), 2,88 (br s, 3H).

Ví dụ 13

Muối 4-[(2-flophenyl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on hydroclorua

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Dạng bazơ tự do của 4-[(2-flophenyl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on thu được từ 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(2-flophenyl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 7, bước (b)] theo phương pháp được mô tả ở bước (a) Ví dụ 12. MS (EI) 418,2 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp muối hydroclorua

Dung dịch chứa 0,042 g (0,10mmol) bazơ tự do 4-[(2-flophenyl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 13, bước (a)] trong 10mL hỗn hợp chứa điclotetan và etanol với tỷ lệ 9:1 1mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,030 g (hiệu suất 66%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 418,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,98-11,16 (br m, 1H), 7,51-7,63 (m, 3H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,06 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,06 (dd, J=7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,02 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,80-

4,99 (br m, 1H), 4,38-4,60 (br m, 1H), 3,60-3,83 (br m, 2H), 3,00-3,46 (br m, 4H), 2,89 (br s, 3H).

Ví dụ 14

1-{3-etyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(4-metoxypheyl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on

Dung dịch chứa 0,177 g (0,22mmol) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(4-metoxypheyl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 2, bước (b)] trong 20mL điclometan 0,03mL (0,53mmol) axetalđehyt được bổ sung, sau đó 0,11 g (0,52mmol) natri triaxetoxymorohyđrua được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. 30mL điclometan và 25mL dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, các pha được tách, pha hữu cơ được rửa bằng 2x40mL nước, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclometan và metanol với tỷ lệ 95:5 làm dung môi rửa giải. Sản phẩm thu được được nghiền với dietyl ete, được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,024 g (hiệu suất 25%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 444,3 [M+H]⁺.

Ví dụ 15

4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-etyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Dung dịch chứa 0,3 g (0,71mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 4, bước (b)] trong 50mL điclometan 0,08mL (1,4mmol) axetalđehyt được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 10 phút. Sau đó, 0,33 g (1,56mmol) natri triaxetoxymorohyđrua được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. 40mL dung dịch nước NaHCO₃ 5% được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, các pha được tách, pha hữu cơ được rửa bằng 2x40mL nước, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclometan và metanol với tỷ lệ 9:1 làm

dung môi rửa giải. Sản phẩm rắn thu được được nghiền với etanol và diethyl ete, được lọc, được rửa bằng diethyl ete và được làm khô để tạo ra 0,144 g (hiệu suất 45%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 449,2 $[M+H]^+$.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,10 g (0,23mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-etyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 15, bước (a)] trong 5mL điclotetan và 2mL axeton 0,027 g (0,233mmol) axit maleic được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không axeton được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được cô đến thể tích cuối là 0,5mL. Sản phẩm rắn được tách khỏi axeton, nó được lọc, được rửa bằng axeton và được làm khô để tạo ra 0,116 g (hiệu suất 89%) muối 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-etyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on axit maleic. MS (EI) 449,15 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,30-10,00 (br m, 0,7H), 8,67 (dd, $J=2,5$, 0,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,4$, 2,5 Hz, 1H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,43 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J=8,7$, 2,1 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (dd, $J=7,5$, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,94 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,10-4,20 (br m, 2H), 2,90-4,00 (br m, 8H), 1,26 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 16

1-{3-etyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(4-flophenyl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on

Dung dịch chứa 0,097 g (0,24mmol) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(4-flophenyl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 5, bước (a)] trong 20mL điclotetan 0,03mL (0,53mmol) axetalđehyt được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 10 phút. Sau đó, 0,11 g (0,52mmol) natri triaxetoxylborohyđrua được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. 20mL điclotetan và 40mL dung dịch nước $NaHCO_3$ 10% được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, các pha được tách, pha hữu cơ được rửa bằng 2x30mL nước, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclotetan và metanol với tỷ lệ 95:5 làm dung môi rửa giải. Sản phẩm thu được được nghiền với diethyl ete, được lọc, được rửa bằng diethyl ete và được làm khô để tạo ra 0,022 g (hiệu suất 21%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 432,29 $[M+H]^+$.

Ví dụ 17

1-{3-axetyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on

Dung dịch chứa 0,3 g (0,71mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 4, bước (b)] trong 50mL điclometan 0,2mL (1,4mmol) trietylamin và 0,08mL (1,12mmol) axetic anhydrit được bổ sung ở nhiệt độ dưới 10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, 25mL điclometan được bổ sung và pha hữu cơ được rửa bằng 3x40mL nước. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với etanol, được lọc, được rửa bằng etanol và dietyl ete, và được làm khô để tạo ra 0,21 g (hiệu suất 63%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 463,2 [M+H]⁺.

Ví dụ 18

Muối của axit 4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,11 g (0,27mmol) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 1, bước (a)], 10mL metanol, 0,73mL (9,94mmol) axeton, 0,028mL (0,45mmol) axit axetic và 0,21 g (3,34mmol) natri xyanoborohyđrua được khuấy trong bình phản ứng đậy kín ở 70°C trong 6,25 giờ, sau đó 20mL dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng 3x20mL điclometan, các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclometan, metanol và ccNH₄OH với tỷ lệ 98:2:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,068 g (hiệu suất 56%) 4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 447,2 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,037 g (0,084mmol) bazơ tự do 4-[(5-flopyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 18, bước (a)] trong hỗn hợp chứa điclotetan và etanol với tỷ lệ 9:1 0,01 g (0,084mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,043 g (hiệu suất 90%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 447,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,20-10,10 (br m, 0,7H), 8,62 (br d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,83 (td, $J=8,7$, 3,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=8,7$, 4,4 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,44 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J=8,8$, 2,2 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,11 (dd, $J=7,6$, 2,7 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,95 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,20-5,10 (br m, 2H), 2,90-3,90 (br m, 7H), 1,26 (br d, $J=6,6$ Hz, 6H).

Ví dụ 19

Muối 4-(benzyloxy)-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on hydroclorua

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,07 g (0,18mmol) 4-(benzyloxy)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 3, bước (b)], 5mL metanol, 0,53mL (7,2mmol) axeton, 0,011mL (0,19mmol) axit axetic và 0,153 g (2,43mmol) natri xyanoborohyđrua được khuấy trong bình phản ứng đậy kín ở 75°C trong 4,25 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. 0,039 g (0,62mmol) natri xyanoborohyđrua được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 75°C trong 24 h. 10mL dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng 3x15mL điclotetan, các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra 0,073 g (hiệu suất 95%) 4-(benzyloxy)-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 428,2 $[M+H]^+$.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,0326 g (0,076mmol) 4-(benzyloxy)-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on bazơ tự do [Ví dụ 19, bước (a)] trong 2mL hỗn hợp chứa điclotetan và etanol với tỷ lệ 9:1 0,0089 g (0,076mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó điclotetan được làm bay hơi. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm

rắn được lọc, được rửa bằng diethyl ete và được làm khô để tạo ra 0,039 g (hiệu suất 94%) muối của axit 4-(benzyloxy)-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on maleic. MS (EI) 428,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,20-9,90 (br m, 0,6H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,34-7,50 (m, 6H), 7,05 (dd, $J=8,8, 2,2$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,08 (dd, $J=7,5, 2,6$ Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 5,95 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,20-5,00 (br m, 2H), 2,90-3,90 (br m, 7H), 1,25 (br d, $J=5,9$ Hz, 6H).

(c) Tổng hợp muối hydroclorua

0,073 g (0,17mmol) 4-(benzyloxy)-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on bazơ tự do [Ví dụ 19, bước (a)] được hấp thụ vào 10mL diclometan và 10mL metanol. 5mL hydroclorua 20% trong etyl axetat được bổ sung, hỗn hợp phản ứng được lọc và dung dịch được làm bay hơi. Phần cặn được nghiền với 4mL hỗn hợp chứa etanol và diethyl ete với tỷ lệ 3:1, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng diethyl ete và được làm khô để tạo ra 0,061g (hiệu suất 77%) muối 4-(benzyloxy)-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on hydroclorua. MS (EI) 428,2 $[M+H]^+$.

Ví dụ 20

Muối của axit 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,57 g (1,36mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on [Ví dụ 4, bước (b)], 60mL axetonitril, 0,38 g (2,72mmol) K_2CO_3 và 1,36mL (13,6mmol) 2-iodopropan được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 45 h. Hỗn hợp phản ứng được cô, phần cặn được nghiền với 20mL nước, sản phẩm rắn được lọc và được rửa bằng nước. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa diclometan, metanol và $ccNH_4OH$ với tỷ lệ 95:5:0,1 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,4 g (64%) 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 463,2 $[M+H]^+$.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,47 g (1,015mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on bazơ tự do [Ví dụ 20, bước (a)] trong hỗn hợp chứa điclotetan và metanol với tỷ lệ 10:1 0,13 g (1,117mmol) axit maleic được bổ sung và hỗn hợp được cô. Phần cặn được nghiền với etanol, và sau 1 h khuấy sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng etanol và được làm khô để tạo ra 0,57 g (hiệu suất 96%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 463,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,00-10,00 (br m, 0,5H), 8,67 (br d, J=2,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,44 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (dd, J=7,6, 2,8 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,93 (d, J=2,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,10-5,10 (br m, 2H), 2,70-4,00 (br m, 7H), 1,26 (br d, J=6,7 Hz, 6H).

Ví dụ 21

4-[(4-flophenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on

Dung dịch chứa 0,060 g (0,15mmol) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(4-flophenyl)metoxy]-1,2-dihiđropyridin-2-on [Ví dụ 5, bước (a)], 20mL điclotetan, 0,2mL (1,43mmol) trietylamin và 0,04mL (0,545mmol) axeton 0,1 g (0,47mmol) natri triaxetoxymorohyđrua được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. 0,02mL (0,27mmol) axeton và 0,050 g (2,35mmol) natri xyanomorohyđrua được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 h. Sau bước xử lý này 0,02mL (0,27mmol) axeton và 0,050 g (2,36mmol) natri triaxetoxymorohyđrua khác nữa được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 24 h. 40mL điclotetan và 10mL dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. các pha được tách, pha hữu cơ được rửa bằng 2x30mL nước, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclotetan và metanol với tỷ lệ 9:1 làm dung môi rửa giải. Sản phẩm thu được được kết tinh bằng etanol, sản phẩm rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô. Sản phẩm thu được như vậy và nước cái cô đặc được tinh chế cùng với nhau (0,046 g) bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclotetan và metanol

với tỷ lệ 95:5 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,021 g (hiệu suất 31%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 446,25 $[M+H]^+$.

Ví dụ 22

Muối của axit 4-[(4-clophenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,070 g (0,167mmol) 4-[(4-clophenyl)metoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on bazơ tự do [Ví dụ 6, bước (b)], 6mL metanol, 0,49mL (6,67mmol) axeton và 0,142 g (2,26mmol) natri xyanoborohyđrua được khuấy trong bình phản ứng đậy kín ở 70°C qua đêm. 6mL metanol và 15mL dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng 3x20mL điclometan, các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclometan, metanol và ccNH₄OH với tỷ lệ 95:5:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,065 g (hiệu suất 84%) 4-[(4-clophenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 462,2 $[M+H]^+$.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,065 g (0,14mmol) bazơ tự do 4-[(4-clophenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 22, bước (a)] trong 10mL hỗn hợp chứa điclometan và etanol với tỷ lệ 9:1 0,0164 g (0,14mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó điclometan được làm bay hơi. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,066 g (hiệu suất 81%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 462,2 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,00-10,00 (br m, 0,7H), 7,48-7,58 (m, 6H), 7,43 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,03-6,11 (m, 3,3H), 5,94 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,20-5,05 (br m, 2H), 2,90-3,90 (br m, 7H), 1,18-1,34 (br d, J=6,4 Hz, 6H).

Ví dụ 23

Muối 4-[(2-flophenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on hydroclorua

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,070 g (0,174mmol) 1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-4-[(2-flophenyl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 7, bước (b)], 5mL metanol, 0,51mL (6,95mmol) axeton, 0,02mL (0,35mmol) axit axetic và 0,21 g (3,34mmol) natri xyanoborohyđrua được khuấy trong bình phản ứng đậy kín ở 70°C trong 6,25 h. 15mL dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng 3x15mL điclometan, các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclometan, metanol và ccNH₄OH với tỷ lệ 98:2:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,030 g (hiệu suất 38%) 4-[(2-flophenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 446,2 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp muối hydroclorua

Dung dịch chứa 0,030 g (0,067mmol) 4-[(2-flophenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 23, bước (a)] trong 8mL điclometan 1mL hydroclorua 20% trong etyl axetat được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,025 g (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 446,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,69-10,84 (br m, 1H), 7,42-7,62 (m, 5H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,06 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,06 (dd, J=7,5, 2,7 Hz, 1H), 6,01 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,85-4,95 (br m, 1H), 4,56-4,67 (br m, 1H), 3,67-3,80 (br m, 3H), 3,50-3,61 (br m, 1H), 3,20-3,49 (br m, 2H), 2,99-3,10 (br m, 1H), 1,26-1,34 (m, 6H).

Ví dụ 24

Muối của axit 1-[11-clo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Dung dịch chứa 0,20 g (0,43mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-

đihydropyridin-2-on [Ví dụ 20, bước (a)] trong 2mL điclotetan 0,064 g (0,48mmol) *N*-closucxinimit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và các hỗn hợp khác nhau chứa điclotetan và metanol làm dung môi rửa giải: hỗn hợp với tỷ lệ trước tiên là 98:2, sau đó là 97:3, và cuối cùng là 95:5 để tạo ra 0,146 g (hiệu suất 67%) 1-[11-clo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 497,1 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,1 g (0,2mmol) 1-[11-clo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on bazơ tự do [Ví dụ 24, bước (a)] trong 3mL hỗn hợp chứa điclotetan và etanol với tỷ lệ 9:1 0,0233 g (0,2mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó điclotetan được làm bay hơi cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với diethyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng diethyl ete và được làm khô để tạo ra 0,104 g (hiệu suất 84%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 497,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,00-10,20 (br m, 0,7H) 8,68 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,39 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,14 (dd, J=7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1,86H), 5,95 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,10-4,20 (br m, 2H), 2,85-4,00 (br m, 7H), 1,12-1,32 (br d, 6H).

Ví dụ 25

Muối của axit 1-[11-bromo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Dung dịch chứa 0,20 g (0,43mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 20, bước (a)] trong 4mL điclotetan 0,089 g (0,5mmol) *N*-bromsuxinimit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 75 phút. 40mL điclotetan và 10mL dung dịch nước NaOH 1N được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1

giờ, sau đó các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng 2x10mL dung dịch nước NaOH 1N, nước và nước muối, sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclometan và metanol với tỷ lệ 98:2 làm dung môi rửa giải. Sản phẩm rắn thu được như vậy được nghiền với dietyl ete, được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,056 g (hiệu suất 24%) hợp chất nêu ở đề mục này 1-[11-bromo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1,2-dihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 543,1 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,037 g (0,068mmol) 1-[11-bromo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1,2-dihydropyridin-2-on [Ví dụ 25, bước (a)] trong 2mL hỗn hợp chứa điclometan và etanol với tỷ lệ 9:1 0,0079 g (0,068mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó điclometan được làm bay hơi cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,038 g (hiệu suất 83%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 543,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,10-10,00 (br m, 0,6H), 8,68 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,56-7,64 (m, 2H), 7,31 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,14 (dd, J=7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1,8H), 5,95 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,15-5,10 (br m, 2H), 2,80-4,00 (br m, 7H), 1,15-1,30 (br d, 6H).

Ví dụ 26

Muối của axit 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-[11-iodo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Dung dịch chứa 0,20 g (0,43mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on [Ví dụ 20, bước (a)] trong 4mL điclometan 0,113 g (0,5mmol) *N*-iodosuccinimit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. 40mL điclometan và 10mL dung dịch nước NaOH 1N được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng 2x10mL dung dịch

nước NaOH 1N, nước và nước muối, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclometan và metanol với tỷ lệ 95:5 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,171 g (hiệu suất 67%) 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-[11-iodo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 589,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,040 g (0,068mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-[11-iodo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on [Ví dụ 26, bước (a)] trong 1,2mL hỗn hợp chứa điclometan và etanol với tỷ lệ 9:1 0,0079 g (0,068mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với diethyl eter, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng diethyl eter và được làm khô để tạo ra 0,026 g (hiệu suất 63%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 589,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,20-10,00 (br m, 0,5H), 8,68 (dd, $J=2,5, 0,6$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,14 (dd, $J=7,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1,34H), 5,95 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,25-5,15 (br m, 2H), 2,70-4,00 (m, 7H), 0,90-1,40 (br d, 6H).

Ví dụ 27

Muối 4-(benzyloxy)-1-[11-clo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on hydroclorua

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Dung dịch chứa 0,073 g (0,17mmol) 4-(benzyloxy)-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on [Ví dụ 19, bước (a)] trong 2mL điclometan 0,024 g (0,18mmol) *N*-closuxinimit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 70 phút. 20mL điclometan và 5mL dung dịch nước NaOH 1N được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng 2x5mL dung dịch nước NaOH 1N, nước và nước muối, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa

diclometan và metanol với tỷ lệ 98:2 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,038 g (hiệu suất 48%) 4-(benzyloxy)-1-[11-clo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 462,2 $[M+H]^+$.

(b) Tổng hợp muối hydroclorua

Dung dịch chứa 0,025 g (0,054mmol) 4-(benzyloxy)-1-[11-clo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on bazơ tự do [Ví dụ 27, bước (a)] trong 5mL diclometan 1mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được bổ sung, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,025 g (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 462,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,74-10,88 (br m, 1H), 7,68 (br d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 6H), 7,18 (br d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J=7,6, 2,7$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,90-5,02 (br m, 1H), 4,58-4,71 (br m, 1H), 3,68-3,82 (br m, 3H), 3,25-3,60 (br m, 3H), 3,06-3,21 (br m, 1H), 1,21-1,36 (br m, 6H).

Ví dụ 28

Muối của axit 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(xyclopropylmetyl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,060 g (0,14mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 4, bước (b)], 4mL metanol, 0,017mL (0,3mmol) axit axetic, 0,112mL (1,49mmol) xyclopropanocarboxaldehyt và 0,127 g (2,02mmol) natri xyanoborohyđrua được khuấy trong bình phản ứng đậy kín ở 70°C trong 70 phút. 6mL dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng 2x15mL diclometan, các pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa diclometan, metanol và $ccNH_4OH$ với tỷ lệ 98:2:1 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,061 g (hiệu suất 91%) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(xyclopropylmetyl)-

1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 475,2 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,061 g (0,128mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(xyclopropylmetyl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on [Ví dụ 28, bước (a)] trong 10mL hỗn hợp chứa điclometan và etanol với tỷ lệ 9:1 0,015 g (0,128mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó điclometan được làm bay hơi cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,059 g (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 475,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50-10,40 (br m, 0,6H), 8,67 (br d, J=2,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,44 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (dd, J=7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1,9H), 5,94 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,20-5,10 (br m, 2H), 2,95-4,10 (br m, 8H), 1,05-1,18 (br m, 1H), 0,63-0,72 (br m, 2H), 0,34-0,42 (br m, 2H).

Ví dụ 29

Muối của axit 4-(benzyloxy)-1-{3-xyclopropyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,1 g (0,26mmol) 4-(benzyloxy)-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on [Ví dụ 3, bước (b)], 7mL metanol, 0,030mL (0,52mmol) axit axetic, 0,52mL (2,6mmol) (1-etoxyxyclopropoxy)trimetylsilan và 0,22 g (3,5mmol) natri xyanoborohyđrua được khuấy trong bình phản ứng đáy kín ở 70°C qua đêm. 7mL metanol được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng cô đặc và nó được khuấy ở 70°C trong 10 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng 15mL dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng 3x20mL điclometan, các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng 10mL nước và 15mL dung dịch nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với 5mL hỗn hợp chứa etanol và dietyl ete với tỷ lệ 3:1, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclometan, metanol và ccNH₄OH với tỷ lệ 98:2:1 làm dung môi rửa giải để tạo

ra 0,062 g (hiệu suất 55%) 4-(benzyloxy)-1-{3-xyclopropyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 426,2 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,062 g (0,145mmol) 4-(benzyloxy)-1-{3-xyclopropyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on [Ví dụ 29, bước (a)] trong 10mL hỗn hợp chứa điclometan và etanol với tỷ lệ 9:1 0,017 g (0,146mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó điclometan được làm bay hơi cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,057 g (hiệu suất 72%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 426,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,34-7,56 (m, 8H), 7,02 (dd, J=8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 6,07 (dd, J=7,6, 2,7 Hz, 1H), 5,95 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,35-4,55 (br m, 2H), 2,90-3,80 (br m, 6 H), 2,36-2,58 (br m, 1H), 0,62-0,82 (br m, 4H).

Ví dụ 30

Muối của axit 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-{3-xyclopropyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,3 g (0,71mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on [Ví dụ 4, bước (b)], 30mL metanol, 0,41mL (7,16mmol) axit axetic, 1 g bột 4Å sàng phân tử, 0,43mL (0,21mmol) (1-etoxyxyclopropoxy)trimetylsilan và 0,12 g (1,92mmol) natri xyanoborohyđrua được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc, nguyên liệu rắn được rửa bằng metanol và phần lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclometan và metanol với tỷ lệ 9:1 làm dung môi rửa giải. Phần cặn thu được như vậy được nghiền với etanol, được lọc, được rửa bằng etanol và được làm khô. Sản phẩm rắn thu được được tinh chế tiếp bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclometan và metanol với tỷ lệ 95:5 làm dung môi rửa giải, sau đó được tinh chế lại bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng hỗn hợp chứa điclometan và metanol với tỷ lệ 98:2 làm dung môi rửa giải. Phần cặn được

nghiên với diethyl ete, sau đó diethyl ete được làm bay hơi để tạo ra 0,041 g (hiệu suất 12,5%) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-xyclopropyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 461,2 $[M+H]^+$.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,018 g (0,039mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-xyclopropyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on bazơ tự do [Ví dụ 30, bước (a)] trong 3mL điclorometan và 1mL axeton 0,0046 g (0,040mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Axeton được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được cô đến thể tích cuối là 1,0mL. Sản phẩm rắn được tách khỏi axeton, nó được lọc, được rửa bằng axeton và được làm khô để tạo ra 0,008 g (hiệu suất 35%) hợp chất nêu ở đề mục này. Cô nước cái thu được tiếp 0,005 g (hiệu suất 21%) hợp chất nêu ở đề mục này. Hai phân đoạn được gom lại. MS (EI) 461,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,67 (dd, $J=2,5, 0,7$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,4, 2,5$ Hz, 1H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,40 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,02 (br d, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,37 (br s, 1H), 6,17 (s, 2,8H), 6,11 (dd, $J=7,5, 2,7$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,28-4,62 (br m, 2H), 2,40-3,80 (br m, 7 H), 1,20-1,33 (br m, 1H), 0,62-0,83 (br m, 3H).

Ví dụ 31

Muối của axit 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-xyclobutyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,3 g (0,71mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 4, bước (b)], 50mL điclorometan, 0,2mL (1,43mmol) trietylamin và 0,07mL (0,93mmol) xyclobutanon 0,23 g (1,09mmol) natri triaxetoxymorohyđrua được bổ sung ở nhiệt độ dưới 10°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. 0,2mL (1,43mmol) trietylamin và 0,12 g (0,57mmol) natri triaxetoxymorohyđrua được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng 40mL dung dịch nước $NaHCO_3$ 5% và 2x40mL nước, pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với etanol, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng etanol và được làm khô. Sản phẩm thô được

ting chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclotetan và metanol với tỷ lệ 9:1 làm dung môi rửa giải. Phần cặn thu được như vậy được nghiền với etanol, được lọc, được rửa bằng etanol và diethyl ete và được làm khô để tạo ra 0,10 g (hiệu suất 30%) 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-{3-xyclobutyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 475,2 $[M+H]^+$.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,060 g (0,126mmol) bazơ tự do 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-{3-xyclobutyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 31, bước (a)] trong 8mL điclotetan và 2mL axeton 0,015 g (0,13mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Axeton được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được cô đến thể tích cuối là 0,5mL. Sản phẩm rắn được tách khỏi axeton, nó được lọc, được rửa bằng axeton và được làm khô để tạo ra 0,055 g (hiệu suất 74%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 475,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,40-10,40 (br m, 0,7H), 8,67 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,4, 2,5$ Hz, 1H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,43 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J=8,7, 2,1$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,12 (dd, $J=7,6, 2,7$ Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,94 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,15-5,00 (br m, 2H), 2,70-3,90 (br m, 7H), 2,12-2,31 (br m, 4H), 1,61-1,83 (br m, 2H).

Ví dụ 32

Muối của axit 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-[3-(2-floetyl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 0,060 g (0,143mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 4, bước (b)], 6mL axetonitril, 0,041 g (0,3mmol) kali cacbonat, 0,25 g (1,5mmol) kali iodua và 0,112mL (1,5mmol) 1-bromo-2-flo-etan được khuấy trong bình phản ứng đậy kín ở 65°C qua đêm, ở 50°C trong 72 giờ, sau đó ở 70°C trong 48 giờ. 10mL dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và nó được chiết bằng 3x15mL điclotetan, các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra 0,059 g (hiệu suất 85%) 4-[(5-

clopyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(2-flo-etyl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 467,1 $[M+H]^+$.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,056 g (0,12mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(2-floetyl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on bazơ tự do [Ví dụ 32, bước (a)] trong 2,5mL hỗn hợp chứa điclometan và etanol với tỷ lệ 9:1 0,014 g (0,12mmol) axit maleic và 0,7mL etanol được bổ sung, sau đó điclometan được làm bay hơi cô trong chân không. Sản phẩm rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng etanol và dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,052 g (hiệu suất 74%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 467,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,67 (d, $J=2,4$, 0,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,3$, 2,4 Hz, 1H), 7,51-7,643 (m, 3H), 7,40 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=8,7$, 2,1 Hz, 1H), 6,37 (br s, 1H), 6,13 (s, 2H), 6,11 (dd, $J=7,7$, 2,8 Hz, 1H), 5,94 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,77 (br d, $J=47,6$ Hz, 2H), 4,30-4,62 (br m, 2H), 2,80-3,90 (br m, 8H).

Ví dụ 33

Muối 1-[11-clo-3-(2-floetyl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on đihydroclorua

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Dung dịch chứa 0,060g (0,128mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(2-floetyl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-đihydropyridin-2-on [Ví dụ 32, bước (a)] trong 2mL điclometan 0,018 g (0,138mmol) *N*-closucxinimit được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 65 phút. 20mL điclometan và 5mL dung dịch nước NaOH 1N được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó các pha được tách. Pha hữu cơ được rửa bằng 2x5mL dung dịch nước NaOH 1N, nước và nước muối, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclometan và metanol với tỷ lệ 98:2 làm dung môi rửa giải để tạo ra 0,022 g (hiệu suất 34%) 1-[11-clo-3-(2-floetyl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1,2-đihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 501,1 $[M+H]^+$.

(b) Tổng hợp muối dihydroclorua

Dung dịch chứa 0,022 g (0,044mmol) 1-[11-clo-3-(2-floetyl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1,2-dihydropyridin-2-on [Ví dụ 33, bước (a)] trong 5mL điclometan 1mL hydro clorua 20% trong etyl axetat được bổ sung, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,022 g (hiệu suất 88%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 501,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,48-11,64 (br m, 1H), 8,68 (dd, $J=2,5$, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, $J=8,4$, 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,40 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=8,7$, 2,1 Hz, 1H), 6,14 (dd, $J=7,5$, 2,8 Hz, 1H), 5,96 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,86-5,05 (br m, 3H), 4,55-4,69 (br m, 1H), 3,75-4,05 (br m, 3H, tín hiệu của HCl bị che lấp bởi tín hiệu của H_2O), 3,58-3,74 (br m, 2H), 3,22-3,52 (br m, 4H).

Ví dụ 34

Muối của axit 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-[11-metyl-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on maleic

(a) Tổng hợp bazơ tự do

Hỗn hợp chứa 1,26 g (2,13mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)metoxy]-1-[11-iodo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]điazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on [Ví dụ 26, bước (a)], 44mL of tetrahydrofuran, 0,162 g (0,14mmol) tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và 8mL (16mmol) 2M trimetylnhôm dung dịch trong toluen được hồi lưu trong 170 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, 150mL etyl axetat, 50mL dung dịch nước amoni clorua bão hoà và 25mL dung dịch nước muối được bổ sung. các pha được tách và pha nước được chiết bằng 2x50mL etyl axetat. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng 2x50mL dung dịch nước muối, sau đó được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,87 g sản phẩm thô. Dung dịch chứa 0,568 g sản phẩm thô trong 25mL điclometan 0,054 g (0,24mmol) *N*-iodosucxinimit được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. 0,027 g (0,12mmol) *N*-iodosucxinimit được bổ sung, sau đó sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút 0,027 g

(0,12mmol) N-iodosuccinimit khác nữa được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h, sau đó nó được giữ ở 8°C trong 3 ngày. 100mL điclotetan được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được rửa bằng 2x45mL dung dịch nước NaOH 1N, 1x45mL dung dịch nước muối, sau đó được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) làm chất hấp thụ (Merck) và hỗn hợp chứa điclotetan và metanol với tỷ lệ 95:5 làm dung môi rửa giải. Các phân đoạn cô đặc (0,159 g) được hoà tan trong 1,5mL etanol, sau đó sản phẩm rắn được kết tủa ở nhiệt độ trong phòng được lọc, được rửa bằng etanol, và hỗn hợp chứa dietyl ete và hexan với tỷ lệ 2:1 và được làm khô để tạo ra 0,126 g (hiệu suất 18%) 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-[11-methyl-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on dưới dạng bazơ tự do. MS (EI) 477,2 [M+H]⁺.

(b) Tổng hợp muối của axit maleic

Dung dịch chứa 0,108 g (0,23mmol) 4-[(5-clopyridin-2-yl)methoxy]-1-[11-methyl-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on bazơ tự do [Ví dụ 34, bước (a)] trong 10mL hỗn hợp chứa điclotetan và axeton với tỷ lệ 9:1 0,0271 g (0,23mmol) axit maleic được bổ sung, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Etanol được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được cô đến thể tích cuối là 0,5mL. Dietyl ete được bổ sung và hỗn hợp được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền với dietyl ete, sản phẩm rắn được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô để tạo ra 0,119 g (hiệu suất 87%) hợp chất nêu ở đề mục này. MS (EI) 477,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,10-9,90 (m, 0,6H), 8,68 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,48-7,64 (m, 3H), 7,40 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,12 (dd, J=7,6, 2,7 Hz, 1H), 6,03 (s, 1,9H), 5,93 (d, J=2,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,15-5,05 (br m, 2H), 2,80-3,95 (br m, 7H), 2,21 (s, 3H), 1,24 (br d, J=5,7 Hz, 6H).

Đánh giá sự đối kháng của MCHR1 trong thử nghiệm chức năng

Dữ liệu hoạt tính *in vitro* của hợp chất theo sáng chế được chọn – được thể hiện trong Bảng 1 – được xác định bằng phương pháp sau.

Nguyên liệu được sử dụng:

Các tế bào: Dòng tế bào MCH1 (SLC1) AequeoScreen® của người (Perkin Elmer ES-370-A, Lô số: M4W-A2)

Môi trường F12 (Gibco 21765)

FBS (Gibco 10500)

Dung dịch kháng sinh kháng nấm (Sigma A5955)

G418 (Gibco 11811-023)

Zeoxin (Life Technologies R250-01)

Đĩa 96 lỗ (Costar 3595)

Kit FLIPR Canxi 5 (không rửa) (Molecular Devices R8186)

Probenecid (Sigma P8761)

MCH (Bachem H-1482)

MCH được hoà tan trong nước MilliQ (1 mM), các lượng nhỏ được lấy ra khỏi dung dịch gốc, và được giữ ở -20°C. Mỗi lượng nhỏ chỉ được sử dụng một lần.

HEPES – dung dịch muối được tạo đệm (HBSS): 140 mM NaCl, 5 mM KCl, 10 mM HEPES, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 20 mM glucoza, pH=7,4, 305-315 mOsm

Dung dịch đệm thử nghiệm: HBSS + 2 mM probenecid, pH=7,4

Đo nồng độ canxi trong bào chất ([Ca²⁺]_i):

Các tế bào của dòng tế bào (MCH1 người (SLC1) AequeoScreen®, Perkin Elmer ES-370-A, Lô số: M4W-A2) biểu hiện thụ thể MCH1 của người, Aequerint và G_{α16} được nuôi cấy trong môi trường F12 (Gibco 21765) chứa 10% FBS (Gibco 10500), 1x Dung dịch kháng sinh kháng nấm (Sigma A5955), 400 µg/ml G418 (Gibco 11811-023) và 250 µg/ml Zeoxin (Life Technologies R250-01).

Một ngày trước khi đo [Ca²⁺]_i các tế bào được đặt trong đĩa 96 lỗ (Đĩa 96 lỗ, Costar 3595) ở mật độ 30000 tế bào/lỗ môi trường nuôi cấy nêu trên, nhưng không có G418 và Zeoxin. Vào ngày đo, môi trường nuôi cấy được loại bỏ ra khỏi các tế bào và thuốc nhuộm huỳnh quang nhạy Ca²⁺ (Kit FLIPR Canxi 5, Molecular Devices R8186) được bổ sung vào các tế bào ở mức pha loãng 4x được so sánh với mức pha loãng được khuyến dùng bởi nhà sản xuất, trong thể tích là 100 µl/lỗ, và các tế bào được ủ ở 37°C trong 10 phút. Dung dịch gốc DMSO được điều chế từ hợp chất thử nghiệm, mà được pha loãng bằng dung dịch đệm thử nghiệm (dung dịch muối được tạo đệm HEPES (HBSS): 140 mM NaCl, 5 mM KCl, 10 mM HEPES, 2 mM CaCl₂, 2 mM

MgCl₂, 20 mM glucoza, pH=7,4, 305-315mOsm + 2mM probenecid (Sigma P8761)) (nồng độ DMSO cuối là 1%). Chất dẫn thuốc (DMSO, mẫu xử lý kiểm chứng), hoặc dung dịch đệm chứa hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào các tế bào trong thể tích là 50 µl/lỗ, và các tế bào được ủ ở 37°C thêm trong 60 phút

Việc đo $[Ca^{2+}]_i$ được thực hiện bằng huỳnh quang kế đọc đĩa FlexStation II (Molecular Devices) (kích thích 485 nm, bức xạ 525 nm). MCH được sử dụng làm chất chủ vận (Bachem H-1482). 1 mM dung dịch gốc được điều chế từ chất chủ vận trong nước cất, dung dịch này được phân bố thành các lượng nhỏ, mà được giữ ở -20°C cho đến khi sử dụng. Mỗi lượng nhỏ chỉ được sử dụng một lần. Sự phát huỳnh quang được dò trước khi bổ sung MCH trong 20 giây, và sau khi bổ sung MCH trong 40 giây. MCH được áp dụng ở nồng độ EC₈₀, các giá trị EC₈₀ được xác định riêng biệt cho mỗi đĩa/thử nghiệm. Đối với việc xác định này, toàn bộ đường cong đáp ứng-liều lượng MCH được xác định trên một phần của đĩa này, 4 thông số của đường cong xichma được làm phù hợp với dữ liệu thử nghiệm bằng mức thoái biến không tuyến tính, các giá trị MCH EC₈₀ có nguồn gốc từ đường cong đã làm phù hợp. Dữ liệu phát huỳnh quang thô được chuyển hóa thành các giá trị $\Delta F/F$ (giá trị phát huỳnh quang tối đa thu được sau khi bổ sung MCH được bình thường hóa với đường nền sự phát huỳnh quang: $\Delta F/F = (F_{\max} - F_{\text{đường nền}})/F_{\text{đường nền}}$). Khả năng ức chế của hợp chất thử nghiệm được biểu diễn dưới dạng phần trăm ức chế được tính toán theo công thức sau:

$$\% \text{ ức chế} = 100 \times (1 - (\Delta F/F_{\text{hợp chất}} - \Delta F/F_{\text{DMSO đệm}}) / (\Delta F/F_{\text{MCH đối chứng}} - \Delta F/F_{\text{DMSO dung dịch đệm}})).$$

Các giá trị IC₅₀ của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách làm phù hợp 4 thông số của đường cong xichma với % dữ liệu ức chế. Việc xử lý dữ liệu, bao gồm làm phù hợp đường cong bằng mức thoái biến không tuyến tính, được thực hiện bằng phần mềm SoftMaxPro.

Giá trị IC₅₀

Giá trị IC₅₀ của các ví dụ được nêu trong Bảng 1 dưới đây. Giá trị IC₅₀ của tất cả các ví dụ theo sáng chế là thấp hơn 50 nM. Một phần ba hợp chất có giá trị IC₅₀, được xác định bởi phương pháp nêu trên, thấp hơn 10 nM, và giá trị IC₅₀ của khoảng một phần ba hợp chất là nằm trong khoảng từ 10 nM đến 20 nM.

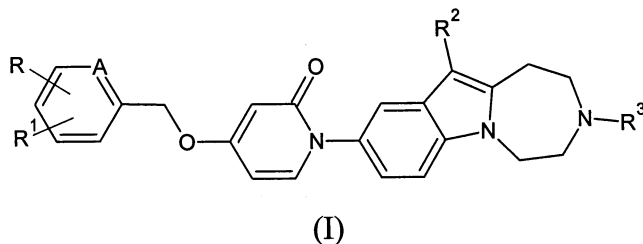
Giá trị IC₅₀ thu được bằng việc đo MCHR1 [Ca²⁺]_i nêu trên được nêu trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Ví dụ	MCHR1 IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	MCHR1 IC ₅₀ (nM)
1	17,6	19	8,2
2	32,9	20	6,2
3	17,7	21	8
4	9,8	22	7,2
5	12	23	15,7
6	11,9	24	18,5
7	27,7	25	30,7
8	123,3	26	38,8
9	14,9	27	29,9
10	9,2	28	6,2
11	9,6	29	12,9
12	9	30	17,2
14	7,9	31	12,3
15	6,5	32	10
16	7,2	33	15,5
17	18,9	34	14,3
18	15,2		

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I):



trong đó:

A là CH hoặc nguyên tử nitơ;

R là nguyên tử hydro hoặc halogen hoặc nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R¹ là nguyên tử hydro hoặc halogen hoặc

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon,

hoặc

nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc

nhóm haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa một lần hoặc nhiều lần;

R² là nguyên tử hydro hoặc halogen hoặc

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon,

hoặc

nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon

hoặc

nhóm haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon được halogen hóa một lần hoặc nhiều lần;

R³ là hydro hoặc

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon,

tùy ý được thế bằng nhóm C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc

nhóm haloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon được halogen hóa một lần hoặc nhiều lần; hoặc

nhóm C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc

nhóm alkanoyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon

và/hoặc các muối, và/hoặc chất đồng phân dị hình, và/hoặc chất đồng phân lập thể, và/hoặc chất đồng phân không đối quang, và/hoặc hydrat, và/hoặc solvat, và/hoặc các dạng biến đổi đa hình của chúng.

2. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, R³ nghĩa là:

nguyên tử hydro, hoặc

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tùy ý được thế bằng nhóm C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc

nhóm C₃-C₆ xycloalkyl, hoặc

nhóm alkanoyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

3. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ, R³ nghĩa là:

nguyên tử hydro,

nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tùy ý được thế bằng nhóm C₃-C₄ xycloalkyl hoặc nguyên tử flo, hoặc

nhóm C₃-C₄ xycloalkyl, hoặc

nhóm axetyl.

4. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ, R³ nghĩa là nhóm metyl, etyl, isopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl hoặc floetyl.

5. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, khác biệt ở chỗ, R³ nghĩa là isopropyl hoặc xyclopropylmetyl.

6. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, khác biệt ở chỗ, R^2 nghĩa là nguyên tử hydro hoặc halogen, nhóm triflometyl hoặc C_1 - C_3 alkyl.

7. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ, R^2 nghĩa là nguyên tử hydro, flo hoặc clo, hoặc nhóm metyl.

8. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, khác biệt ở chỗ, R^2 nghĩa là nguyên tử hydro.

9. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, khác biệt ở chỗ, R^1 nghĩa là:

nguyên tử hydro hoặc halogen, hoặc
nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon,
tùy ý được halogen hóa một lần hoặc nhiều lần; hoặc
nhóm C_1 - C_3 alkoxy.

10. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, khác biệt ở chỗ, R^1 nghĩa là nguyên tử hydro, flo hoặc clo, hoặc nhóm metoxy hoặc triflometyl.

11. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, khác biệt ở chỗ, R^1 nghĩa là nguyên tử hydro, flo hoặc clo.

12. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, khác biệt ở chỗ, R nghĩa là nguyên tử hydro.

13. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, khác biệt ở chỗ, R nghĩa là nguyên tử hydro và R^1 nghĩa là nguyên tử clo.

14. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, khác biệt ở chỗ, A nghĩa là nguyên tử nitơ.

15. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, khác biệt ở chỗ, A nghĩa là CH.

16. Hợp chất theo điểm 1 có công thức sau và các muối được dụng của chúng:

4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-{1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on

4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-metyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on

4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-etyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihiđropyridin-2-on

4-[(5-flo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on

4-(benzyloxy)-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on

4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on

4-[(4-flo-phenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on

4-[(4-clo-phenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on

4-[(2-flo-phenyl)metoxy]-1-[3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on

1-[11-clo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-

4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1,2-dihiđropyridin-2-on

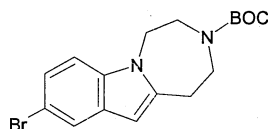
4-(benzyloxy)-1-[11-clo-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on

4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-[3-(xyclopropylmetyl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihiđropyridin-2-on

4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-xyclopropyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-{3-xyclobutyl-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl}-1,2-dihydropyridin-2-on
 4-[(5-clo-pyridin-2-yl)metoxy]-1-[11-metyl-3-(propan-2-yl)-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-9-yl]-1,2-dihydropyridin-2-on.

17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 cùng với các tá dược và chất mang thường được sử dụng để bào chế dược phẩm.

18. Hợp chất có công thức (2), tert-butyl 9-bromo-1H,2H,3H,4H,5H-[1,4]diazepino[1,7-a]indol-3-carboxylat:



(2).