



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

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

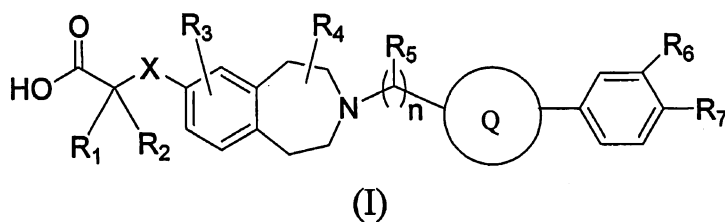
(11) 
1-0019684

(51)⁷ **A61P 1/18, A61K 31/55, A61P 3/06, 3/10, (13) B**
C07D 223/16, 409/06, 403/06, 401/06,
417/06, 413/06, 405/06

- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2008-02520 | (22) | 17.04.2007 | | |
| (86) | PCT/US2007/066772 | 17.04.2007 | (87) | WO2007/121432 | 25.10.2007 |
| (30) | 60/793,001 | 18.04.2006 | US | | |
| (45) | 27.08.2018 | 365 | (43) | 25.05.2009 | 254 |
| (73) | JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium | | | | |
| (72) | GEE-HONG, Kuo (US), ZHANG, Yan (CN), SHEN, Lan (CN), LU, Songfeng (US),
DEMAREST, Keith T. (US), PELTON, Patricia (US) | | | | |
| (74) | Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP) | | | | |

(54) **HỢP CHẤT AXIT BENZOAZEPIN-OXY-AXETIC CÓ HOẠT TÍNH LÀM CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ ĐƯỢC HOẠT HOÁ BẰNG CHẤT TĂNG SINH PEROXISOM DELTA (PPAR-DELTA) ĐỂ LÀM TĂNG MỨC LIPOPROTEIN TỶ TRỌNG CAO - CHOLESTEROL (HDL-C), LÀM GIẢM MỨC LIPOPROTEIN TỶ TRỌNG THẤP - CHOLESTEROL (LDL-C) VÀ LÀM GIẢM MỨC CHOLESTEROL VÀ ĐƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hữu ích làm chất chủ vận thụ thể được hoạt hóa bằng chất tăng sinh peroxisom (PPAR). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm để sử dụng trong điều trị một hoặc nhiều tình trạng bệnh lý bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đái tháo đường, bệnh thận, bệnh thần kinh, bệnh vông mạc, hội chứng buồng trứng đa nang, cao huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ, đột quỵ, rối loạn ruột kích thích, bệnh viêm, bệnh đục thể thủy tinh, các bệnh tim mạch, hội chứng X về chuyển hoá, chứng tăng LDL-cholesterol huyết, chứng loạn lipid huyết (bao gồm chứng tăng triglycerit huyết, chứng tăng cholesterol huyết, chứng tăng lipid huyết hỗn hợp, và chứng giảm HDL-cholesterol huyết), chứng xơ động mạch, bệnh béo phì, và các rối loạn khác liên quan đến quá trình chuyển hoá lipid và các biến chứng nội cân bằng năng lượng của chúng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới hợp chất axit benzoazepin-oxy-axetic có hoạt tính làm chất chủ vận thụ thể được hoạt hóa bằng chất tăng sinh peroxisom delta (PPAR-delta) để làm tăng mức lipoprotein tỷ trọng cao – cholesterol (HDL-C), làm giảm mức lipoprotein tỷ trọng thấp – cholesterol (LDL-C) và làm giảm mức cholesterol và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể được hoạt hoá bằng chất tăng sinh peroxisom (peroxisome proliferator-activated receptors – PPARs) được coi là các chất cảm ứng chuyển hoá có khả năng điều tiết quá trình biểu hiện các gen có liên quan đến nội cân bằng glucoza và lipid. Các thụ thể này là thành viên của siêu họ thụ thể nhân chứa heterodime RXR và là yếu tố phiên mã được hoạt hoá bằng phối tử. Các chất chủ vận kiểu phụ PPAR α (ví dụ Gemfibrozil) và PPAR γ (ví dụ Avandia®) lần lượt được sử dụng để điều trị chứng loạn lipid huyết và bệnh đái tháo đường. Mỗi thụ thể có mức phân bố khác nhau trong mô với PPAR α có mức biểu hiện cao nhất ở gan, PPAR γ ở mô mỡ và PPAR δ có mức phân bố rộng nhất được biểu hiện ở rộng khắp ở chuột trưởng thành (Braissant et al., 1996) và ở người, sự biểu hiện được phát hiện thấy ở nhiều mô khác nhau liên quan đến quá trình chuyển hoá lipid bao gồm gan, thận, mỡ bụng và cơ xương (Auboeuf et al., 1997).

Gần đây, các phối tử hiệu nghiệm đối với PPAR δ đã được công bố, nhờ đó cho phép hiểu rõ hơn về chức năng của nó trong quá trình chuyển hoá lipid (Barak et

al, 2002; Oliver et al., 2001; Tanaka et al, 2003; Wang et al., 2003). Tác dụng chính của các hợp chất này ở chuột nhất db/db (Leibowitz et al., 2000) và khi nâu bị béo phì (Oliver et al., 2001) là làm tăng mức lipoprotein tỷ trọng cao cholesterol (HDL-C) và làm giảm mức triglyxerit với tác dụng yếu đối với glucoza (mặc dù mức insulin giảm xuống ở khi). HDL-C có tác dụng loại bỏ cholesterol ra khỏi các tế bào ngoại vi thông qua quá trình được gọi là vận chuyển cholesterol ngược. Công đoạn đầu tiên và giới hạn tốc độ là vận chuyển cholesterol và các phospholipit trong tế bào đến hợp phần apolipoprotein A-I của HDL, do chất vận chuyển cấu trúc (cassette) gắn kết với ATP (ATP binding cassette transporter) A1 (ABCA1) làm trung gian (Lawn et al., 1999). Việc hoạt hoá PPAR δ dường như có tác dụng làm tăng mức HDL-C thông qua quá trình điều tiết phiên mã ABCA1 (Oliver et al., 2001). Do đó, bằng cách gây cảm ứng ARN thông tin ABCA1 trong các đại thực bào, chất chủ vận PPAR δ có thể làm tăng mức HDL-C ở bệnh nhân và loại bỏ cholesterol dư ra khỏi các đại thực bào chứa đầy lipit, một trong số các yếu tố chính trong quá trình tiến triển tổn thương xơ động mạch. Chất chủ vận này có thể được dùng làm một liệu pháp thay thế cho các thuốc statin, là các thuốc ít có tác dụng đối với HDL-C và chủ yếu có tác dụng làm giảm mức LDL-C, hoặc thuốc fibrat, chất chủ vận PPAR α duy nhất đã được bán ra thị trường, thuốc này có hiệu lực thấp và chỉ có tác dụng làm tăng mức HDL-C ở mức khiêm tốn. Ngoài ra, tương tự như thuốc fibrat, chất chủ vận PPAR δ cũng có khả năng làm giảm mức triglyxerit, một yếu tố nguy cơ khác đối với bệnh tim mạch.

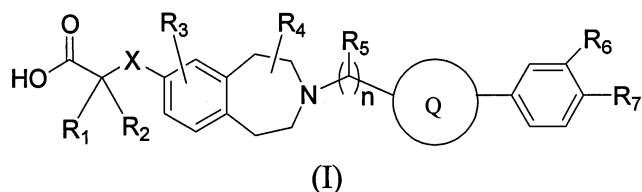
Công bố đơn quốc tế số WO 2005/041959 đã mô tả các axit phenoxyaxetic, đặc biệt là axit 4-((phenoxyalkyl)thio)-phenoxyaxetic và các chất tương tự, hữu ích làm chất chủ vận PPAR kép.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP 1 445 258 A đã mô tả các hợp chất benzisoxazol là chất hoạt hóa PPAR delta, ngoài ra, công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP 1 424 330 A đã mô tả các chất hoạt hóa PPAR delta.

Các ví dụ về chất chủ vận PPAR delta đã biết có nhiều công dụng khác nhau đối với chứng tăng lipid huyết, bệnh đái tháo đường, hoặc chứng xơ động mạch bao gồm L-165041 (Leibowitz et al., 2000) và GW501516 (Oliver et al., 2001). Vẫn cần có thêm các chất chủ vận PPAR delta mới có tác dụng làm tăng mức HDL-C, làm giảm mức LDL-C và/hoặc làm giảm mức cholesterol. Ngoài ra, cũng cần có thêm các chất chủ vận PPAR delta mới để điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh thận, bệnh thần kinh, bệnh vồng mạc, hội chứng buồng trứng đa nang, cao huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ, đột quỵ, rối loạn ruột kích thích, bệnh viêm, bệnh đục thể thủy tinh, bệnh tim mạch, hội chứng X về chuyển hoá, chứng tăng LDL-cholesterol huyết, chứng loạn lipid huyết (bao gồm chứng tăng triglycerit huyết, chứng tăng cholesterol huyết, chứng tăng lipid huyết hỗn hợp, và chứng giảm HDL-cholesterol huyết), chứng xơ động mạch, bệnh béo phì, và các rối loạn khác liên quan đến quá trình chuyển hoá lipid và các biến chứng nội cân bằng năng lượng của chúng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nhằm đáp ứng nhu cầu nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó:

X là liên kết cộng hoá trị, O, hoặc S;

R₁ và R₂ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₈alkyl, và C₁₋₈alkyl được thế, hoặc R₁, R₂ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C₃₋₇cycloalkyl;

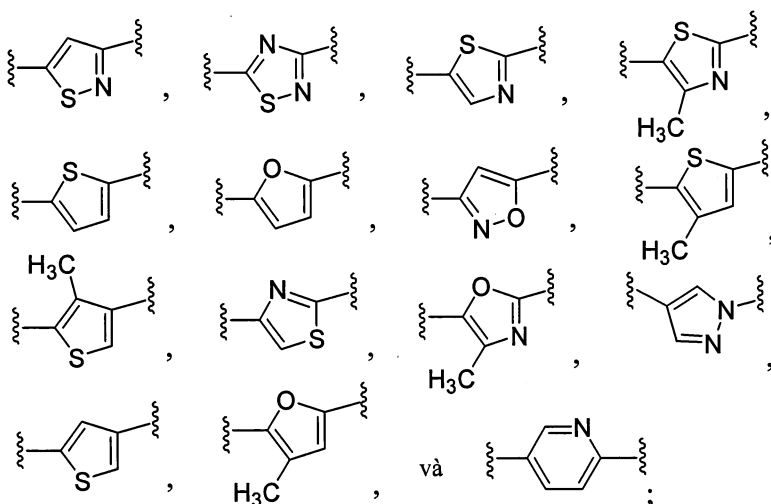
R₃ là H;

R₄ và R₅ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cycloalkyloxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, C₁₋₄alkyl được thế halo, C₁₋₄alkyl được thế amino, C₁₋₄alkyl được thế C₆₋₁₀aryl, C₁₋₄alkyl được thế xyano, và C₁₋₄alkyl được thế hydroxy;

R₆ và R₇ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkyl được thế halo, C₁₋₃alkoxy, và C₁₋₃alkoxy được thế halo;

n bằng 1; và

Q được chọn từ nhóm bao gồm:



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), các hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh lý do PPAR delta trực tiếp hoặc gián tiếp gây ra.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ dưới đây có nghĩa như sau:

“C_{a-b}” (trong đó a và b là số nguyên) được dùng để chỉ gốc chứa từ a đến b nguyên tử cacbon. Ví dụ, C₁₋₃ được dùng để chỉ gốc chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon.

“Alkyl” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon hoá trị một bão hoà hoặc không bão hoà, dạng mạch nhánh, mạch thẳng hoặc mạch vòng được tạo ra bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon đơn trong alkan, alken hoặc alkyn gốc. Các nhóm alkyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl; các nhóm etyl như etanyl, etenyl, etynyl; các nhóm propyl như propan-1-yl, propan-2-yl, xyclopropan-1-yl, prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl, xycloprop-1-en-1-yl; xycloprop-2-en-1-yl, prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl, v.v.; các nhóm butyl như butan-1-yl, butan-2-yl, 2-metyl-propan-1-yl, 2-metyl-propan-2-yl, xyclobutan-1-yl, but-1-en-1-yl, but-1-en-2-yl, 2-metyl-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1,3-dien-1-yl, buta-1,3-dien-2-yl, xyclobut-1-en-1-yl, xyclobut-1-en-3-yl, xyclobuta-1,3-dien-1-yl, but-1-yn-1-yl, but-1-yn-3-yl, but-3-yn-1-yl, v.v.; và các nhóm tương tự. Nếu mức bão hoà cụ thể được nêu rõ, thì danh pháp “alkanyl”, “alkenyl” và/hoặc “alkynyl” được sử dụng, như được xác định dưới đây. Theo các phương án được ưu tiên, nhóm alkyl là (C₁-C₆)alkyl, với (C₁-C₃) là được đặc biệt ưu tiên. Nhóm alkyl vòng có thể là C₃₋₁₀alkyl; tốt hơn nếu xycloalkyl là C₃₋₇xycloalkyl.

“Alkanyl” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon hoá trị một bão hoà dạng mạch nhánh, mạch thẳng hoặc mạch vòng được tạo ra bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon đơn trong alkan gốc. Các nhóm alkanyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanyl; etanyl; các nhóm propanyl như propan-1-yl, propan-2-yl, xyclopropan-1-yl, v.v.; các nhóm butyanyl như butan-1-yl, butan-2-yl, 2-metyl-propan-1-yl, 2-metyl-propan-2-yl, xyclobutan-1-yl, v.v.; và các nhóm tương tự. Theo các phương án được ưu tiên, nhóm alkanyl là (C₁₋₈) alkanyl, với (C₁₋₃) là được đặc biệt ưu tiên.

“Alkenyl” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon hoá trị một không bão hoà dạng mạch nhánh, mạch thẳng hoặc mạch vòng có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon được tạo ra bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon đơn trong alken gốc. Gốc này có thể có cấu hình cis hoặc trans xung quanh (các) liên kết đôi. Các nhóm alkenyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl; các nhóm propenyl như prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl, prop-2-en-2-yl, xycloprop-1-en-1-yl; xycloprop-2-en-1-yl; các nhóm butenyl như but-1-en-1-yl, but-1-en-2-yl, 2-metyl-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1,3-dien-1-yl, buta-1,3-dien-2-yl, xyclobut-1-en-1-yl, xyclobut-1-en-3-yl, xyclobuta-1,3-dien-1-yl, v.v.; và các nhóm tương tự.

“Alkynyl” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon hoá trị một không bão hoà dạng mạch nhánh, mạch thẳng hoặc mạch vòng có ít nhất một liên kết ba carbon-carbon được tạo ra bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon đơn trong alkyn gốc. Các nhóm alkynyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl; các nhóm propynyl như prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl, v.v.; các nhóm butynyl như but-1-yn-1-yl, but-1-yn-3-yl, but-3-yn-1-yl, v.v.; và các nhóm tương tự.

“Heteroalkyl” và “heteroalkanyl” lần lượt được dùng để chỉ gốc alkyl hoặc alkanyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon (và các nguyên tử hydro có liên quan cần thiết bất kỳ) độc lập được thay thế bằng các nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau (trong đó bao gồm nguyên tử hydro hoặc các nguyên tử khác cần thiết bất kỳ). Các nguyên tử khác loại điển hình để thay thế cho (các) nguyên tử cacbon bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, N, P, O, S, Si, v.v.. Các nguyên tử khác loại được ưu tiên là O, N và S. Theo đó, gốc heteroalkanyl có thể chứa một hoặc nhiều nhóm nguyên tử khác loại giống hoặc khác nhau, chẳng hạn bao gồm, và không chỉ giới hạn ở, epoxy (-O-), epidioxy (-O-O-), thioete (-S-), epidithio (-SS-),

epoxythio (-O-S-), epoxyimino (-O-NR'-), imino (-NR'-), biimino (-NR'-NR'-), azino (=N=N-), azo (-N=N-), azoxy (-N-O-N-), azimino (-NR'-N=N-), phosphano (-PH-), λ^4 -sulfano (-SH₂-), sulfonyl (-S(O)₂-), và các nhóm tương tự, trong đó mỗi nhóm R' độc lập là hydro hoặc (C₁-C₆) alkyl.

“Aryl” được dùng để chỉ gốc hydrocacbon thơm hoá trị một được tạo ra bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon đơn trong hệ vòng thơm gốc. Các nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các gốc được tạo ra từ axeantrylen, axenaphtylen, axephenantrylen, antraxen, azulen, benzen, crysen, coronen, floranthen, floren, hexaxen, hexaphen, hexalen, *as*-indaxen, *s*-indaxen, indan, inden, naphtalen, octaxen, octaphen, octalen, ovalen, penta-2,4-dien, pentaxen, pentalen, pentaphen, perylen, phenalen, phenantren, pixen, pleiaden, pyren, pyrantren, rubixen, triphenylen, trinaphtalen, và các nhóm tương tự. Theo phương án được ưu tiên, nhóm aryl là (C₅₋₂₀) aryl, với (C₅₋₁₀) là được đặc biệt ưu tiên. Các nhóm aryl được đặc biệt ưu tiên hơn là nhóm phenyl và naphtyl.

“Arylalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, thường là nguyên tử cacbon cuối, được thay thế bằng gốc aryl. Các nhóm arylalkyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, 2-phenyletan-1-yl, 2-phenylen-1-yl, naphtylmetyl, 2-naphtyletan-1-yl, 2-naphtylen-1-yl, naphtobenzyl, 2-naphtophenyletan-1-yl và các nhóm tương tự. Nếu các gốc alkyl cụ thể được nêu rõ, thì danh pháp arylalkanyl, arylakenyl và/hoặc arylalkynyl được sử dụng. Theo phương án được ưu tiên, nhóm arylalkyl là (C₆₋₂₆) arylalkyl, ví dụ gốc alkanyl, alkenyl hoặc alkynyl trong nhóm arylalkyl là (C₁₋₆) và gốc aryl là (C₅₋₂₀). Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, nhóm arylalkyl là (C₆₋₁₃), ví dụ gốc alkanyl, alkenyl hoặc alkynyl trong nhóm arylalkyl là (C₁₋₃) và gốc aryl là (C₅₋₁₀). Các nhóm arylalkyl được ưu tiên hơn nữa là phenylalkanyl.

“Alkanyloxy” được dùng để chỉ gốc rượu hydrocacbon hoá trị một bão hoà dạng mạch nhánh, mạch thẳng hoặc mạch vòng được tạo ra bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử oxy hydroxit trong rượu. Các nhóm alkanyloxy điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanyloxy; etanyloxy; các nhóm propanyloxy như propan-1-yloxy ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), propan-2-yloxy ($((\text{CH}_3)_2\text{CHO}-)$, xyclopropan-1-yloxy, v.v.; các nhóm butanyloxy như butan-1-yloxy, butan-2-yloxy, 2-metyl-propan-1-yloxy, 2-metyl-propan-2-yloxy, xyclobutan-1-yloxy, v.v.; và các nhóm tương tự. Theo phương án được ưu tiên, nhóm alkanyloxy là nhóm (C_{1-8}) alkanyloxy, với (C_{1-3}) là được đặc biệt ưu tiên.

“Heteroaryl” được dùng để chỉ gốc dị vòng thơm hoá trị một được tạo ra bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi một nguyên tử đơn trong hệ dị vòng thơm gốc. Các nhóm heteroaryl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gốc được tạo ra từ carbazol, imidazol, indazol, indol, indolin, indolizin, isoindol, isoindolin, isoquinolin, isothiazol, isoxazol, naphthyridin, oxadiazol, oxazol, purin, pyran, pyrazin, pyrazol, pyridazin, pyridin, pyrimidin, pyrol, pyrolizin, quinazolin, quinolin, quinolizin, quinoxalin, tetrazol, thiadiazol, thiazol, thiophen, triazol, xanten, và các nhóm tương tự. Theo phương án được ưu tiên, nhóm heteroaryl là heteroaryl có 5-20 cạnh, với heteroaryl có 5-10 cạnh là được đặc biệt ưu tiên.

“Xycloheteroalkyl” được dùng để chỉ gốc alkyl dạng vòng đơn hoặc vòng đôi bão hoà hoặc không bão hoà, trong đó một nguyên tử cacbon được thay thế bằng N, O hoặc S. Theo một số phương án cụ thể, xycloheteroalkyl có thể chứa đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Các gốc xycloheteroalkyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gốc được tạo ra từ imidazolidin, morpholin, piperazin, piperidin, pyrazolidin, pyrrolidin, quinuclidin, và các gốc tương tự. Theo phương án được ưu tiên, xycloheteroalkyl là xycloheteroalkyl có 3-6 cạnh.

“Xycloheteroalkanyl” được dùng để chỉ gốc alkanyl dạng vòng đơn hoặc vòng đôi bão hoà, trong đó một nguyên tử cacbon được thay thế bằng N, O hoặc S. Theo một số phương án cụ thể, xycloheteroalkanyl có thể chứa đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Các gốc xycloheteroalkanyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gốc được tạo ra từ imidazolidin, morpholin, piperazin, piperidin, pyrazolidin, pyrrolidin, quinuclidin, và các gốc tương tự. Theo phương án được ưu tiên, xycloheteroalkanyl là xycloheteroalkanyl có 3-6 cạnh.

“Xycloheteroalkenyl” được dùng để chỉ gốc alkenyl dạng vòng đơn hoặc vòng đôi bão hoà, trong đó một nguyên tử cacbon được thay thế bằng N, O hoặc S. Theo một số phương án cụ thể, xycloheteroalkenyl có thể chứa đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Các gốc xycloheteroalkenyl điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gốc được tạo ra từ imidazolin, pyrazolin, pyrolin, indolin, pyran, và các gốc tương tự. Theo phương án được ưu tiên, xycloheteroalkenyl là xycloheteroalkenyl có 3-6 cạnh.

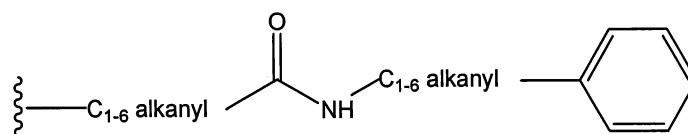
Thuật ngữ “được thế” được dùng để chỉ gốc trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro độc lập được thay thế bằng (các) nhóm thế giống hoặc khác nhau. Các nhóm thế điển hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -X, -R, -O⁻, =O, -OR, -O-OR, -SR, -S⁻, =S, -NRR, =NR, -CX₃, -CN, -OCN, -SCN, -NCO, -NCS, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -NHOH, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R, -P(O)(O⁻)₂, -P(O)(OH)₂, -C(O)R, -C(O)X, -C(S)R, -C(S)X, -C(O)OR, -C(O)O⁻, -C(S)OR, -C(O)SR, -C(S)SR, -C(O)NRR, -C(S)NRR và -C(NR)NRR, trong đó mỗi nhóm X độc lập là halogen (tốt hơn là -F, -Cl hoặc -Br) và mỗi nhóm R độc lập là -H, alkyl, alkanyl, alkenyl, alkynyl, alkyliden, alkylidyn, aryl, arylalkyl, arylheteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl hoặc heteroaryl-heteroalkyl, như được xác định ở đây. Các nhóm thế được ưu tiên bao gồm hydroxy, halogen, C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkanyloxy, alkanyloxy flo hoá, alkyl flo hoá, C₁₋₈alkylthio, C₃₋₈xycloalkyl,

C₃₋₈cycloalkanyloxy, nitro, amino, C₁₋₈alkylamino, C₁₋₈dialkylamino, C₃₋₈cycloalkylamino, xyano, carboxy, C₁₋₇alkanyloxycarbonyl, C₁₋₇alkylcarbonyloxy, formyl, carbamoyl, phenyl, aroyl, carbamoyl, amidino, (C₁₋₈alkylamino)carbonyl, (arylamino)carbonyl và aryl(C₁₋₈alkyl)carbonyl.

Khi đề cập đến các nhóm thế, thuật ngữ “độc lập” nghĩa là nếu có thể có nhiều hơn một nhóm thế thì các nhóm thế này có thể là giống hoặc khác nhau.

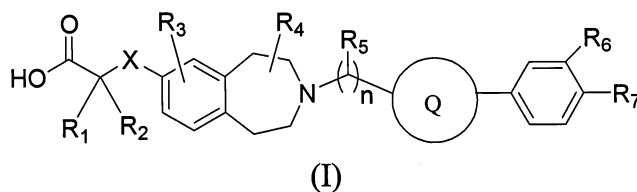
Trong cấu trúc bất kỳ chứa ký hiệu ζ , thì ký hiệu này được dùng để chỉ (các) vị trí của (các) hoá trị mở mà tại đó cấu trúc riêng phần này gắn với phần còn lại của phân tử.

Trong toàn bộ bản mô tả này, phần cuối của mạch bên chỉ định được mô tả trước, tiếp đó là nhóm chức liền kề về phía điểm gắn. Ví dụ, nhóm thế “phenylC₁₋₆alkanylaminocarbonylC₁₋₆alkyl” được dùng để chỉ nhóm có công thức:



Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) để sử dụng làm chất chủ vận PPAR delta:

trong đó:



trong đó:

X là liên kết cộng hoá trị, O, hoặc S;

R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-8} alkyl, và C_{1-8} alkyl được thế, hoặc R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C_{3-7} ycloalkyl;

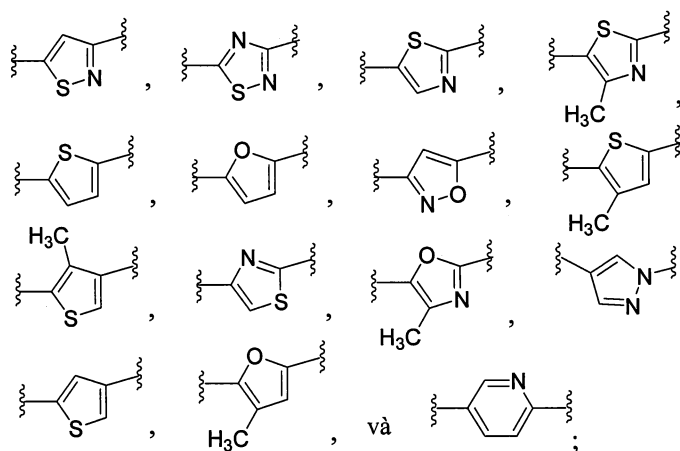
R_3 là H;

R_4 và R_5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C_{1-8} alkyl, C_{3-7} ycloalkyl, C_{3-7} ycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-7} ycloalkyloxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl, C_{1-4} alkyl được thế halo, C_{1-4} alkyl được thế amino, C_{1-4} alkyl được thế C_{6-10} aryl, C_{1-4} alkyl được thế xyano, và C_{1-4} alkyl được thế hydroxy;

R_6 và R_7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyl được thế halo, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} alkoxy được thế halo;

n bằng 1; và

Q được chọn từ nhóm bao gồm:

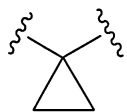


và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dựng của chúng.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó:

X là O; hoặc

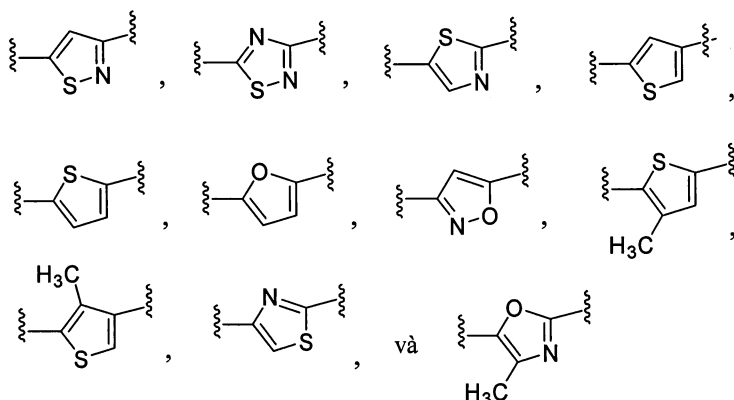
R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-8} alkyl, hoặc R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C_{3-5} cycloalkyl, và cụ thể hơn R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và CH_3 , hoặc R_1 , R_2 và

nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành  ; hoặc

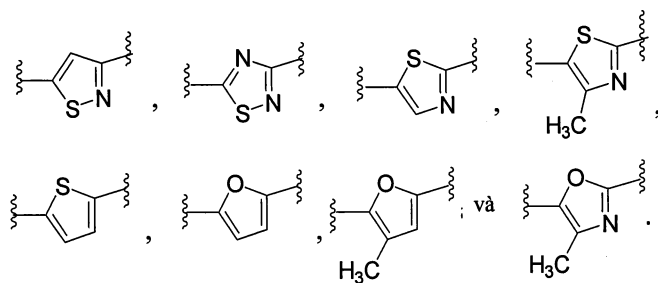
R_4 và R_5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-8} alkyl, và cụ thể hơn R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$; hoặc

R_6 và R_7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C_{1-3} alkyl được thế halo, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} alkoxy được thế halo, và cụ thể hơn R_6 là H và R_7 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-3} alkyl được thế halo, và C_{1-3} alkoxy được thế halo, và cụ thể hơn R_7 được chọn từ nhóm bao gồm F, CF_3 , và $-O-CF_3$; hoặc

Q được chọn từ nhóm bao gồm:



và cụ thể hơn Q được chọn từ nhóm bao gồm:



Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được mô tả trên đây, trong đó:

X là O;

R₁, R₂, R₄, và R₅ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C₁₋₃alkyl, hoặc R₁, R₂ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C₃₋₅cycloalkyl; và

R₆ và R₇ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkyl được thế halo, và C₁₋₃alkoxy được thế halo;

và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất, muối hoặc solvat có công thức (I) như được mô tả ở đây được phối hợp với chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng, trong đó được phẩm này có thể được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh lý do PPAR delta trực tiếp hoặc gián tiếp gây ra.

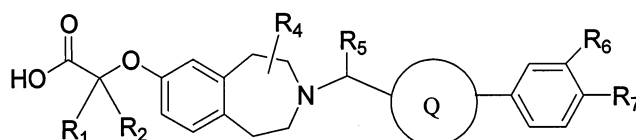
Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng ở đối tượng, trong đó bệnh hoặc tình trạng này được tác động bằng cách điều biến PPAR delta.

Do đó, theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất, muối hoặc solvat có công thức (I) như được mô tả ở đây với lượng có tác dụng điều trị được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng ở động vật có vú, trong đó bệnh hoặc tình trạng này được tác động bằng cách điều biến thụ thể PPAR delta. Cụ thể hơn, lượng có tác dụng điều trị chứa liều nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 15.000mg. Cụ thể hơn, lượng có tác dụng điều trị chứa liều nằm trong khoảng từ 50mg đến 1000mg. Cụ thể hơn, lượng có tác dụng điều trị chứa liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 1000mg.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất, muối hoặc solvat có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh thận, bệnh thần kinh, bệnh vồng mạc, hội chứng buồng trứng đa nang, cao huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ, đột quy, rối loạn ruột kích thích, bệnh viêm, bệnh đục thể thủy tinh, các bệnh tim mạch, hội chứng X về chuyển hoá, chứng tăng LDL-cholesterol huyết, chứng loạn lipid huyết (bao gồm chứng tăng triglycerit huyết, chứng tăng cholesterol huyết, chứng tăng lipid huyết hỗn hợp, và chứng giảm HDL-cholesterol huyết), chứng vữa xơ động mạch, và bệnh béo phì. Cụ thể hơn, lượng có tác dụng điều trị chứa liều nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 15.000mg. Cụ thể hơn, lượng có tác dụng điều trị chứa liều nằm trong khoảng từ 50mg đến 1000mg. Cụ thể hơn, lượng có tác dụng điều trị chứa liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 1000mg.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến kit chứa hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh thận, bệnh thần kinh, bệnh vồng mạc, hội chứng buồng trứng đa nang, cao huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ, đột quy, rối loạn ruột kích thích, bệnh viêm, bệnh đục thể thủy tinh, các bệnh tim mạch, hội chứng X về chuyển hoá, chứng tăng LDL-cholesterol huyết, chứng loạn lipid huyết (bao gồm chứng tăng triglycerit huyết, chứng tăng cholesterol huyết, chứng tăng lipid huyết hỗn hợp, và chứng giảm HDL-cholesterol huyết), chứng vữa xơ động mạch, và bệnh béo phì, trong một hoặc nhiều đồ chứa. Cụ thể hơn, lượng có tác dụng điều trị chứa liều nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 15.000mg. Cụ thể hơn, lượng có tác dụng điều trị chứa liều nằm trong khoảng từ 50mg đến 1000mg. Cụ thể hơn, lượng có tác dụng điều trị chứa liều nằm trong khoảng từ 100mg đến 1000mg.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

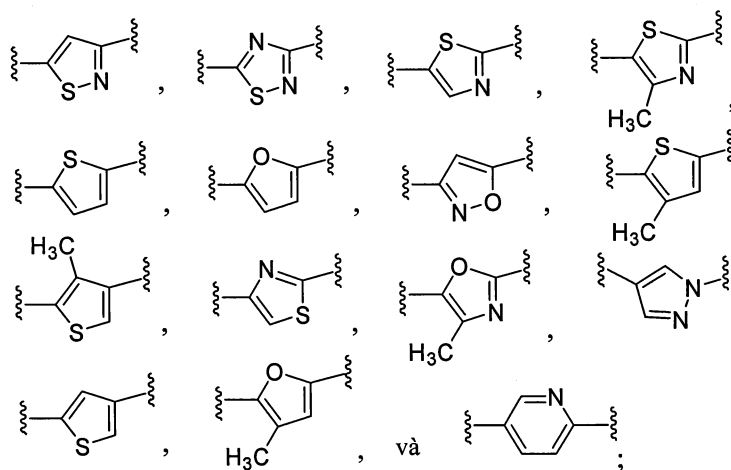
trong đó

R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-8} alkyl, hoặc R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C_{3-5} cycloalkyl;

R_4 và R_5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-8} alkyl;

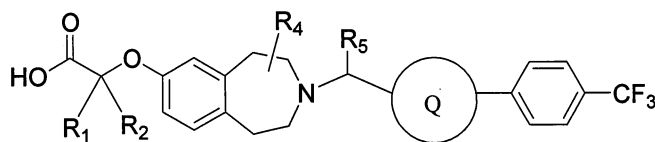
R_6 và R_7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-3} alkyl, halo, và C_{1-3} alkyl được thế halo; và

Q được chọn từ nhóm bao gồm:



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

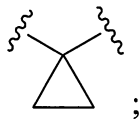
Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ib):



(Ib)

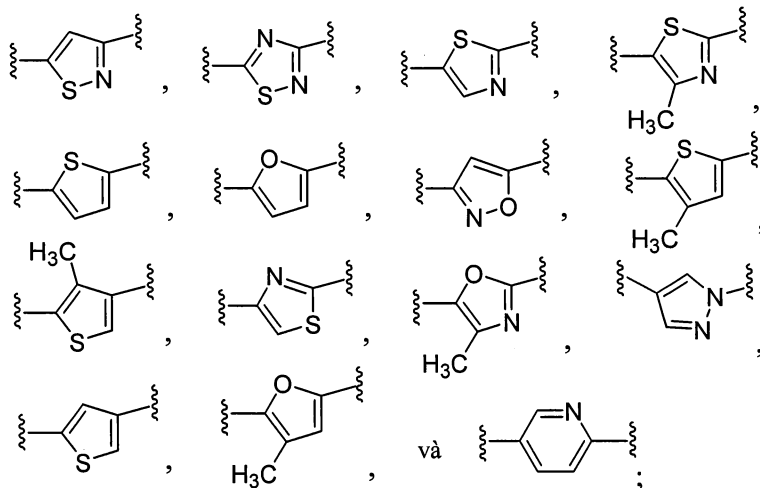
trong đó

R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và CH_3 , hoặc R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành



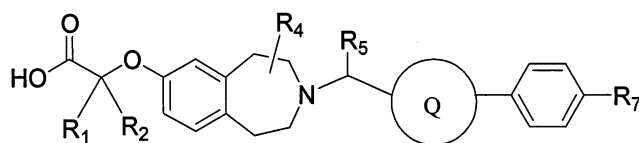
R_4 và R_5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , và $-CH_2CH_3$; và

Q được chọn từ nhóm bao gồm:



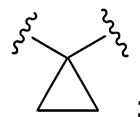
và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ic):



(Ic)

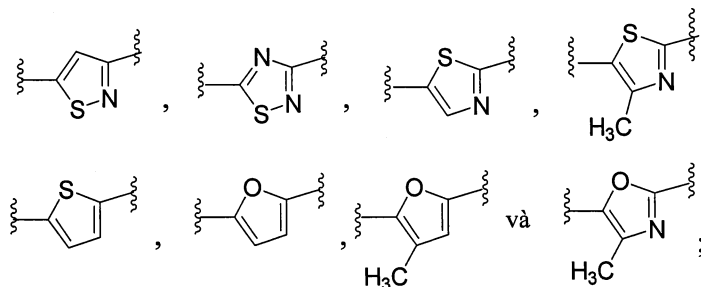
R_1 , R_2 , và R_4 , độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và CH_3 , hoặc R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành



R_5 được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , và $-CH_2CH_3$;

R_7 là halo hoặc C_{1-3} alkyl được thế halo; và

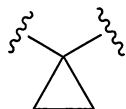
Q được chọn từ nhóm bao gồm:



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

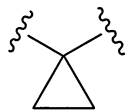
Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ic) được mô tả ở trên, trong đó:

- (a) R_1 hoặc R_2 là H;
- (b) cả R_1 và R_2 đều là H;
- (c) R_1 hoặc R_2 là CH_3 ;
- (d) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 ;
- (e) R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành



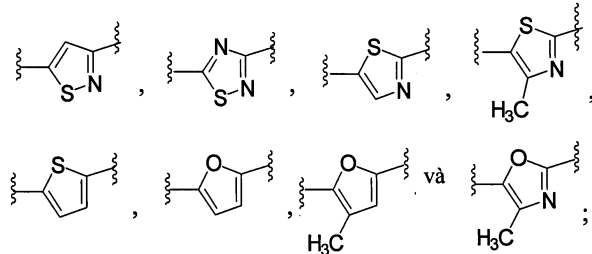
- (f) R_4 là H hoặc CH_3 ;
- (g) R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$;
- (h) R_1 hoặc R_2 là H và R_4 là H hoặc CH_3 ;
- (i) cả R_1 và R_2 đều là H và R_4 là H hoặc CH_3 ;
- (j) R_1 hoặc R_2 là H và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$;
- (k) cả R_1 và R_2 đều là H và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$;

- (l) R_1 hoặc R_2 là CH_3 và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (m) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (n) R_1 hoặc R_2 là H, R_4 là H, và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (o) cả R_1 và R_2 đều là H, R_4 là H, và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (p) R_1 hoặc R_2 là CH_3 , R_4 là H, và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (q) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_4 là H, và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (r) R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành
-
- , R_4 là H, và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (s) R_7 là CF_3 ;
- (t) R_7 là Cl;
- (u) R_1 hoặc R_2 là H, R_7 là CF_3 , và R_4 là H hoặc CH_3 ;
- (v) cả R_1 và R_2 đều là H, R_7 là CF_3 , và R_4 là H hoặc CH_3 ;
- (w) R_1 hoặc R_2 là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (x) cả R_1 và R_2 đều là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (y) R_1 hoặc R_2 là CH_3 , R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (z) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (aa) R_1 hoặc R_2 là H, R_4 là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (bb) cả R_1 và R_2 đều là H, R_4 là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (cc) R_1 hoặc R_2 là CH_3 , R_4 là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (dd) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_4 là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (ee) R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành

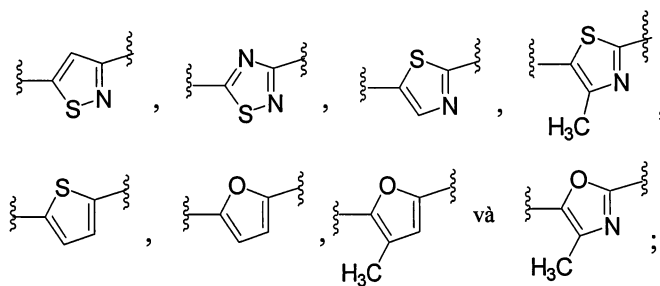


, R_4 là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$;

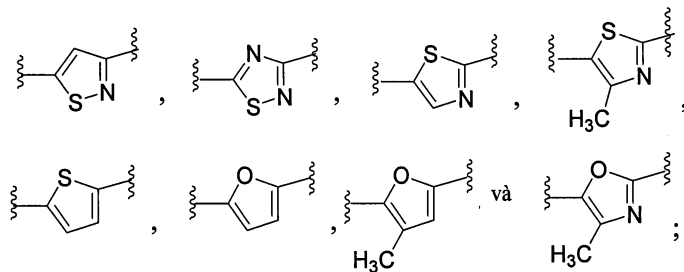
(ff) Q được chọn từ nhóm bao gồm:



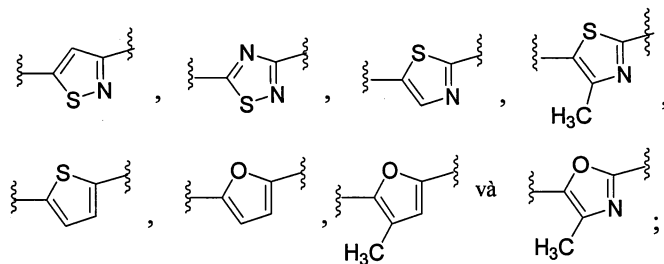
(gg) R_1 hoặc R_2 là H và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



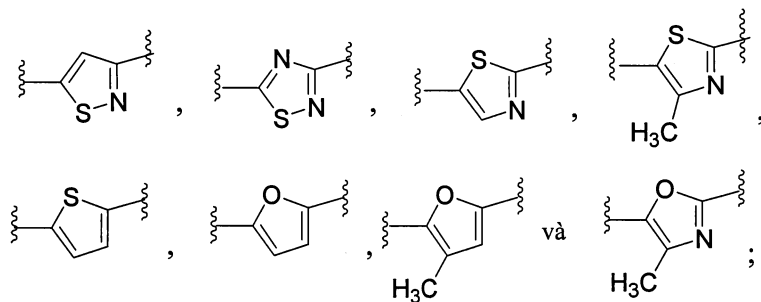
(hh) cả R_1 và R_2 đều là H và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



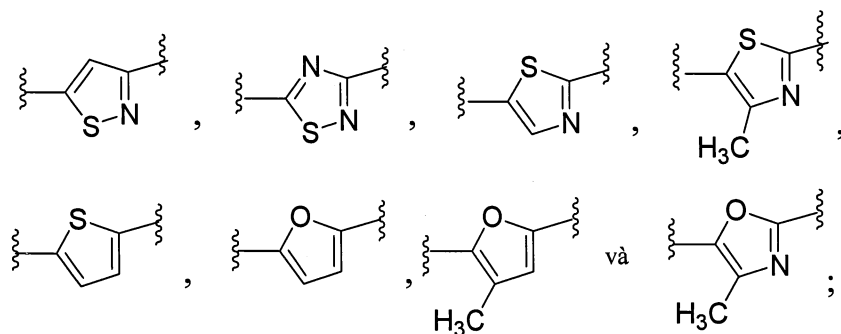
(ii) R_1 hoặc R_2 là CH_3 và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



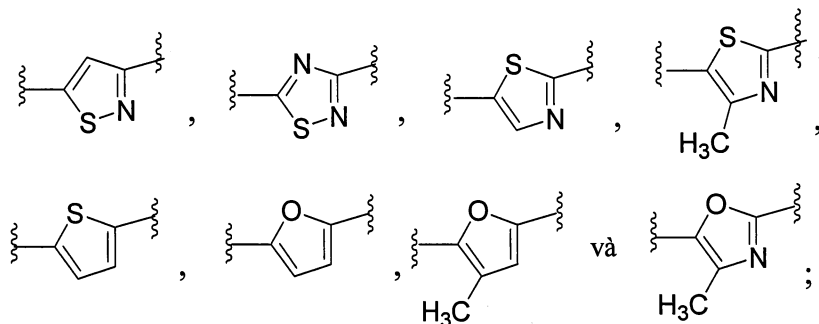
(jj) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



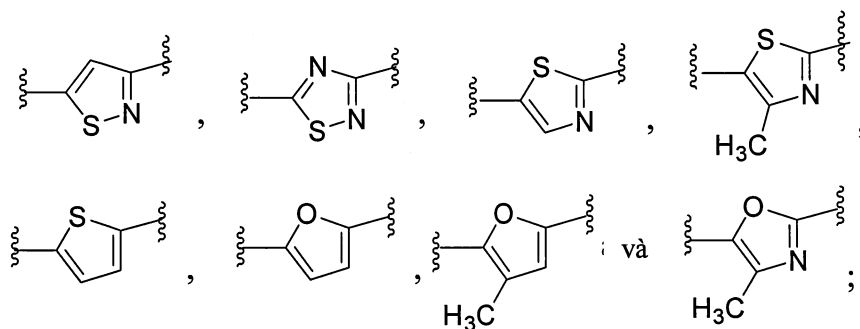
(kk) R_4 là H hoặc CH_3 và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



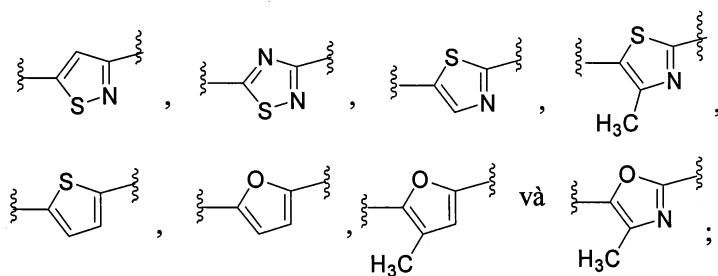
(ll) R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$ và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



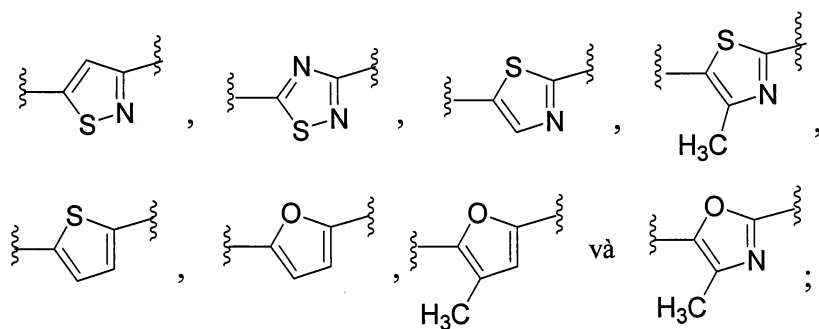
(mm) R_1 hoặc R_2 là H và R_4 là H hoặc CH_3 và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



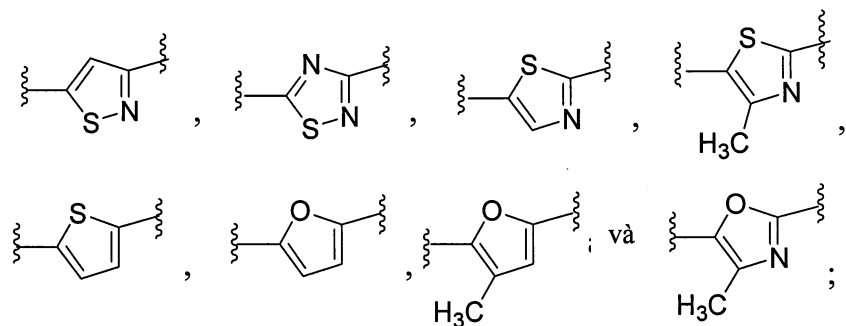
(nn) cả R_1 và R_2 đều là H và R_4 là H hoặc CH_3 và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



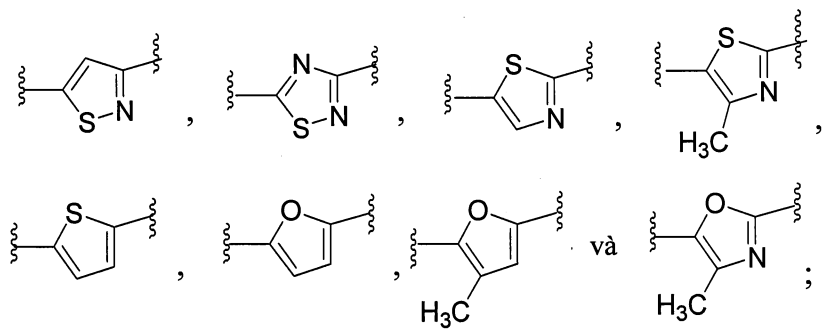
(oo) R_1 hoặc R_2 là H và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



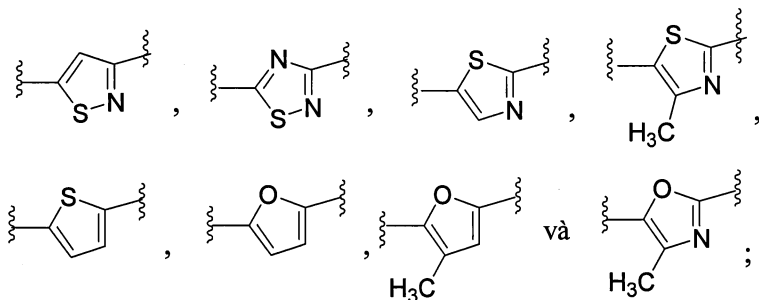
(pp) cả R_1 và R_2 đều là H và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



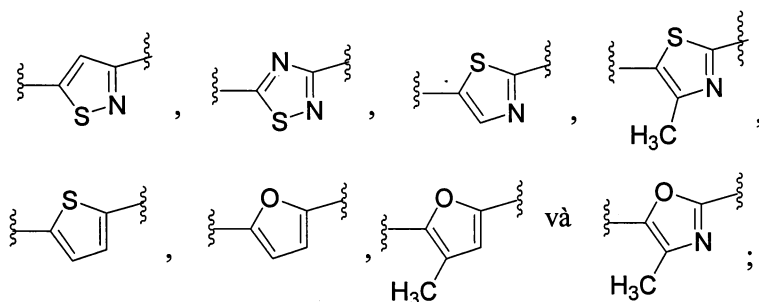
(qq) R_1 hoặc R_2 là CH_3 và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



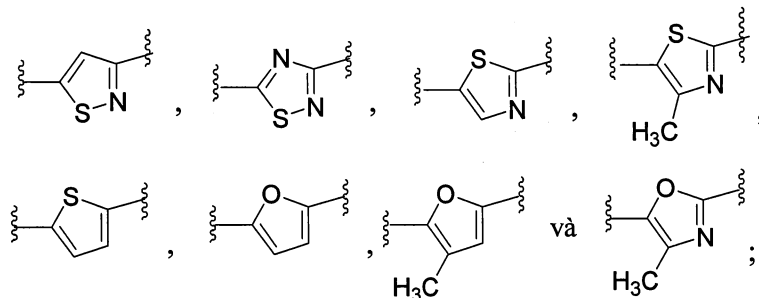
- (rr) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



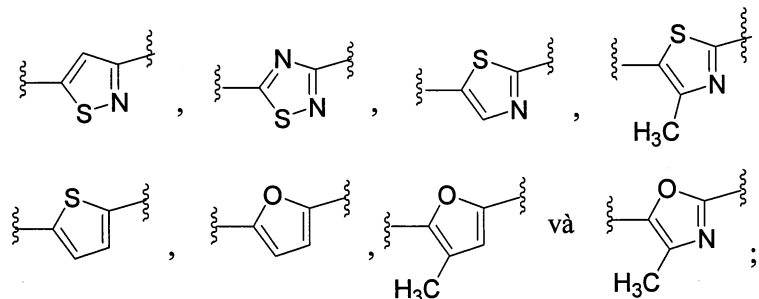
- (ss) R_1 hoặc R_2 là H, R_4 là H, R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



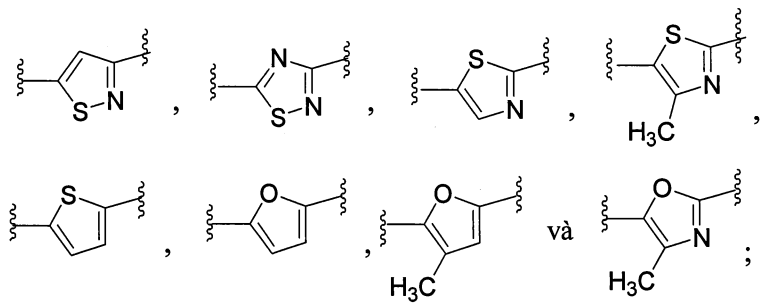
- (tt) R_1 và R_2 đều là H, R_4 là H, R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



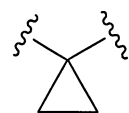
- (uu) R_1 hoặc R_2 là CH_3 , R_4 là H, R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



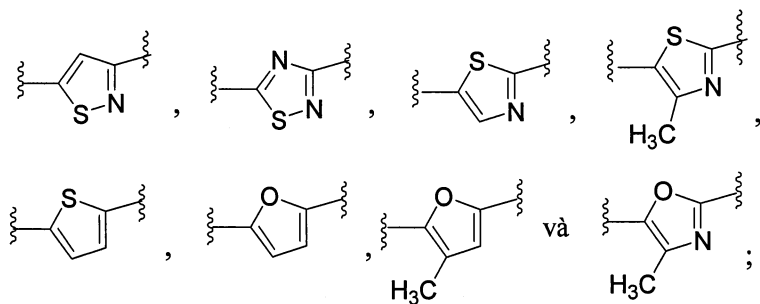
- (vv) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_4 là H, R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



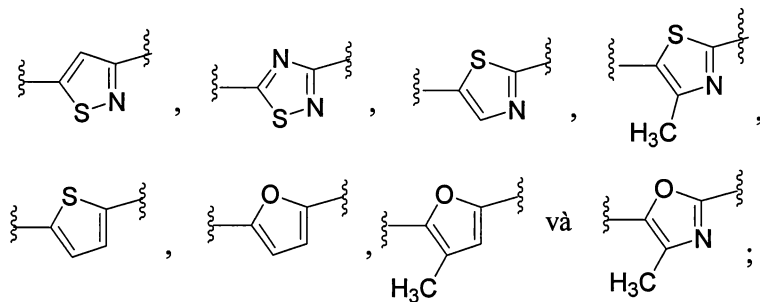
(ww) R₁, R₂ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành



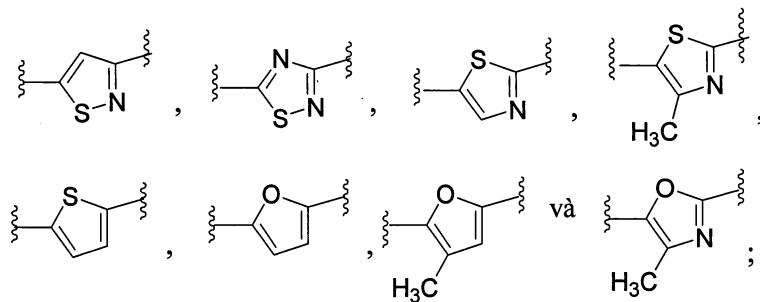
 , R₄ là H, R₅ là H, CH₃, hoặc -CH₂CH₃, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



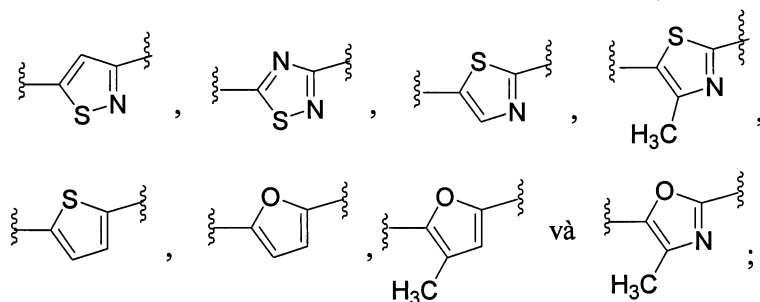
(xx) R₇ là CF₃ và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



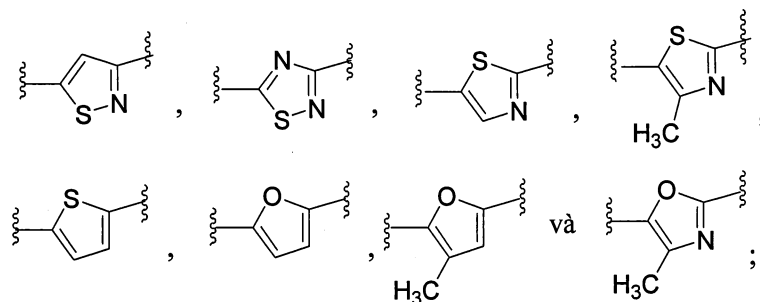
(yy) R_7 là Cl và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



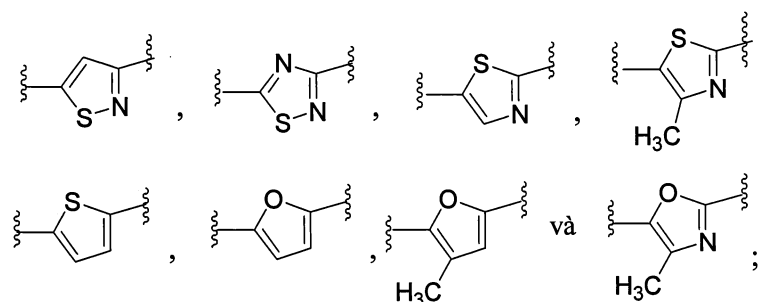
(zz) R₁ hoặc R₂ là H, R₇ là CF₃, R₄ là H hoặc CH₃, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



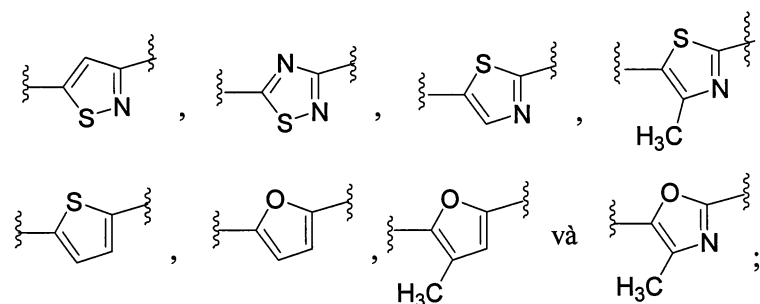
(aaa) cả R_1 và R_2 đều là H, R_7 là CF_3 , R_4 là H hoặc CH_3 , và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



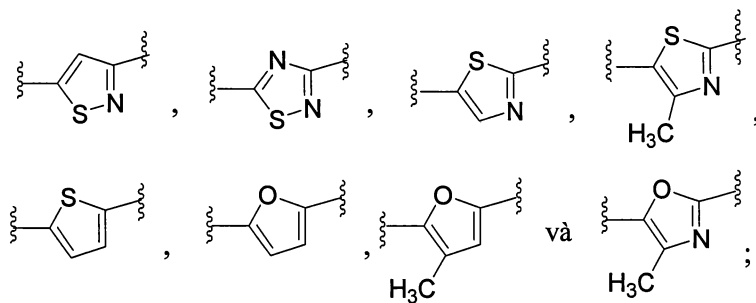
(bbb) R_1 hoặc R_2 là H, R_7 là CF_3 , R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



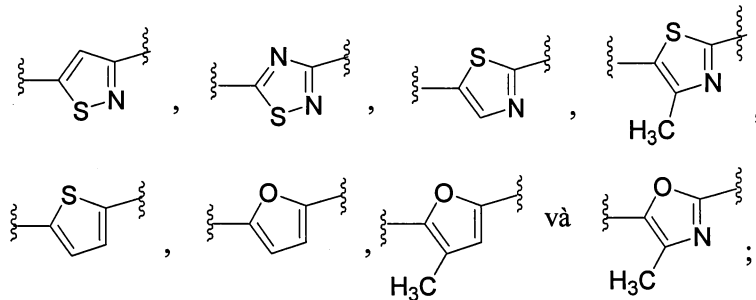
(ccc) cả R_1 và R_2 đều là H, R_7 là CF_3 , R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



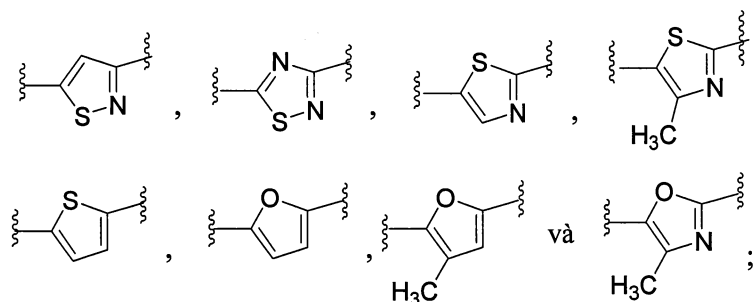
(ddd) R_1 hoặc R_2 là CH_3 , R_7 là CF_3 , R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



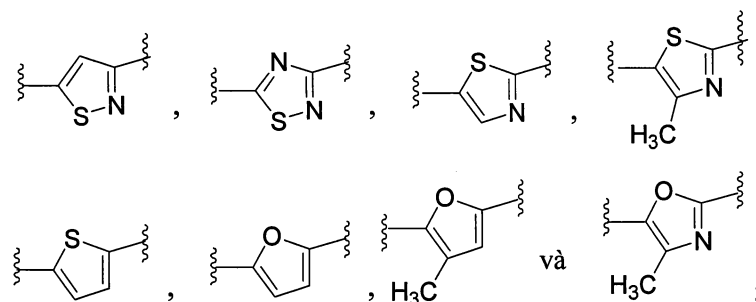
(eee) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_7 là CF_3 , R_5 là H , CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



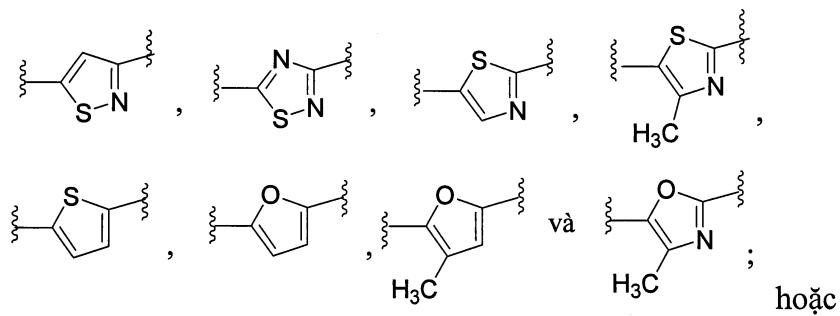
(fff) R_1 hoặc R_2 là H , R_4 là H , R_7 là CF_3 , R_5 là H , CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



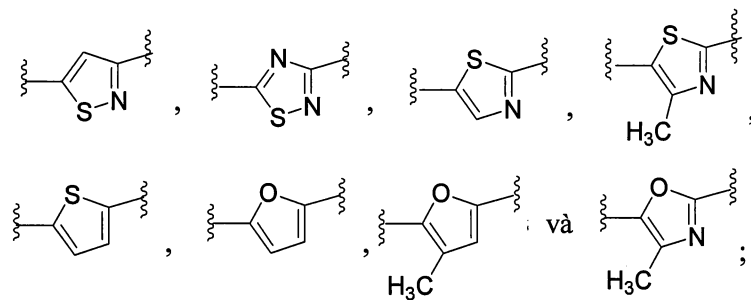
(ggg) cả R_1 và R_2 đều là H , R_4 là H , R_7 là CF_3 , R_5 là H , CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



(hhh) R_1 hoặc R_2 là CH_3 , R_4 là H , R_7 là CF_3 , R_5 là H , CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:

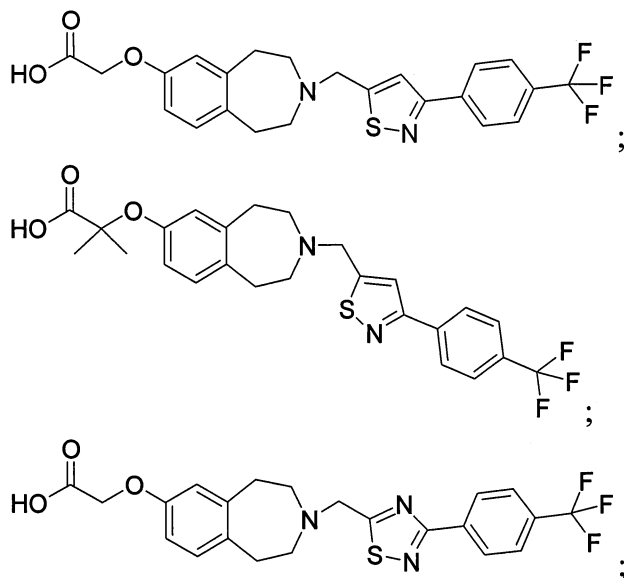


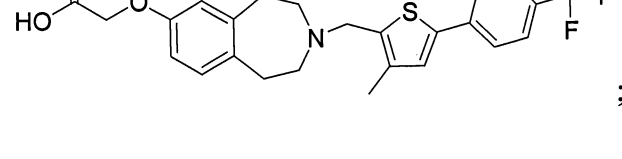
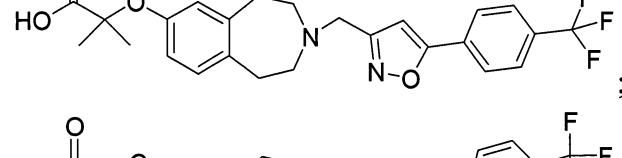
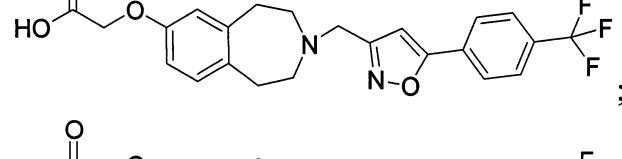
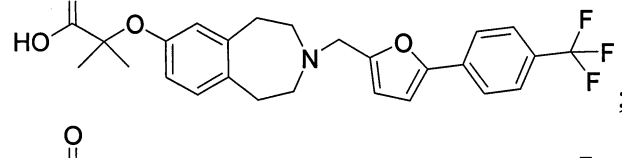
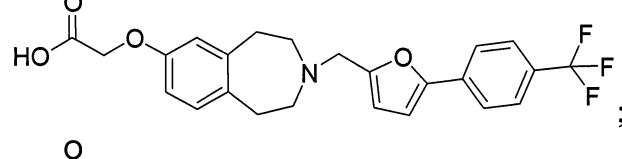
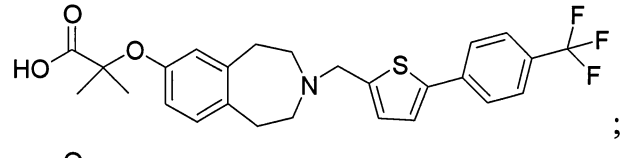
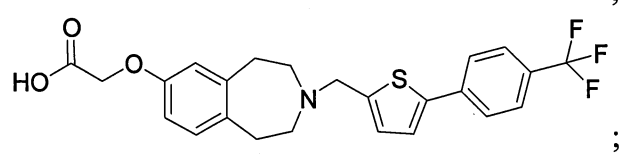
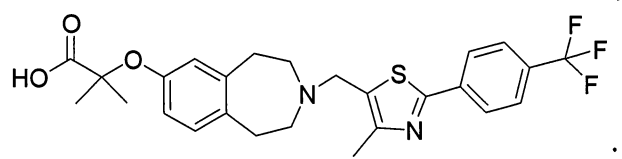
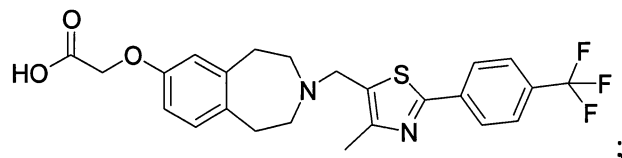
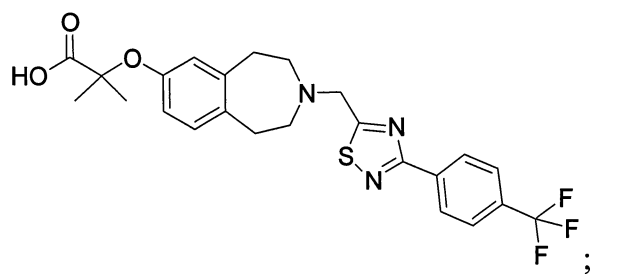
- (iii) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_4 là H , R_7 là CF_3 , R_5 là H , CH_3 , hoặc -
 CH_2CH_3 , và Q được chọn từ nhóm bao gồm:

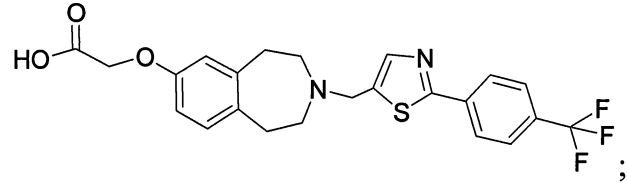
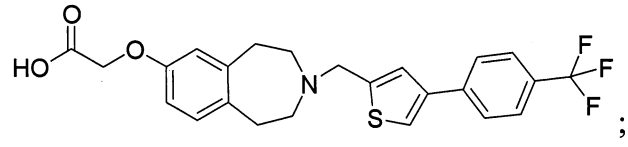
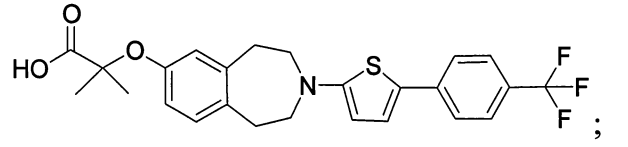
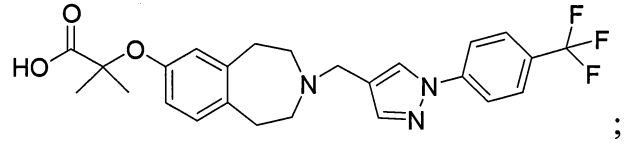
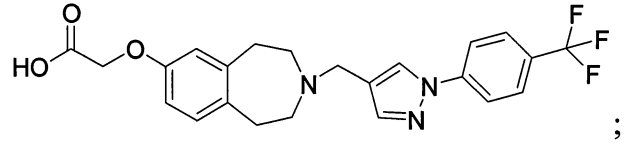
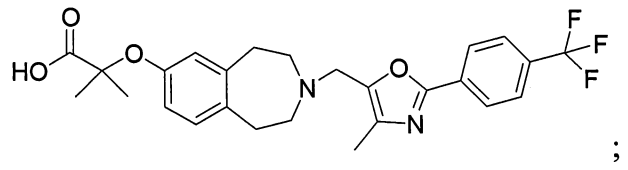
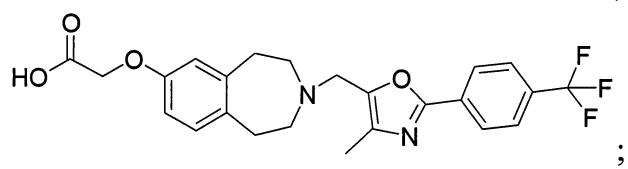
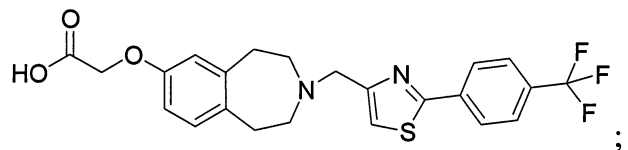
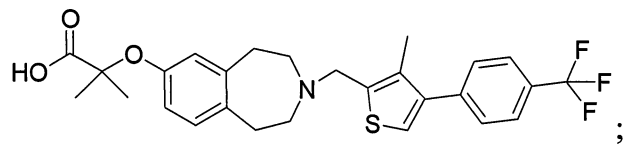
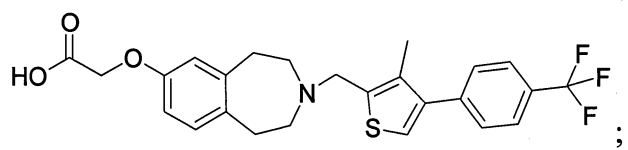
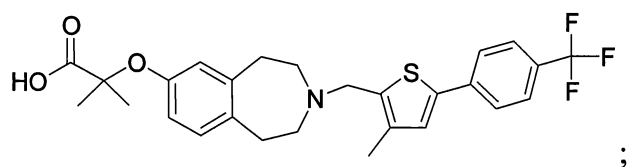


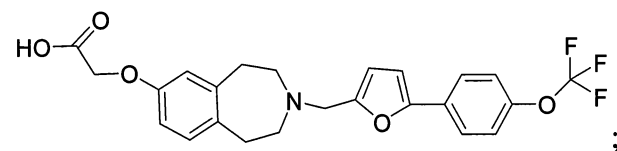
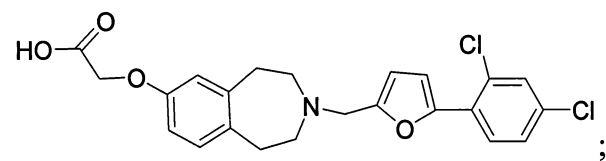
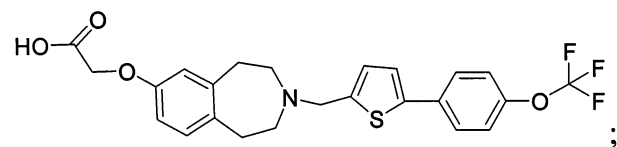
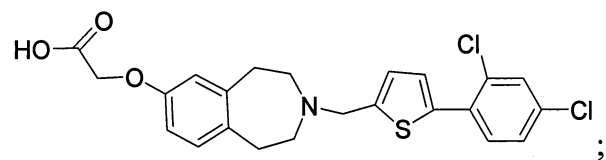
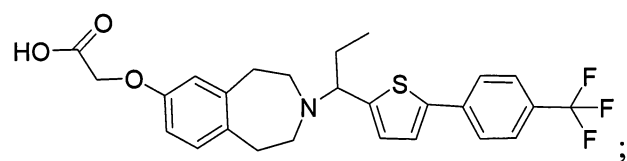
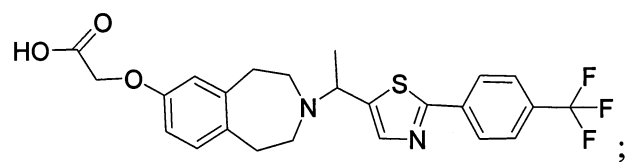
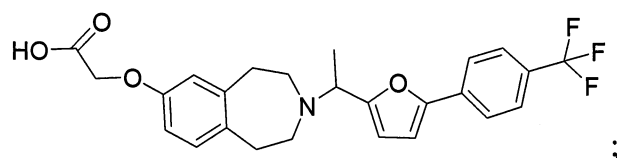
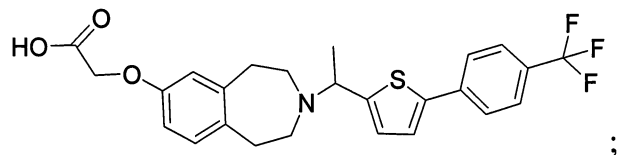
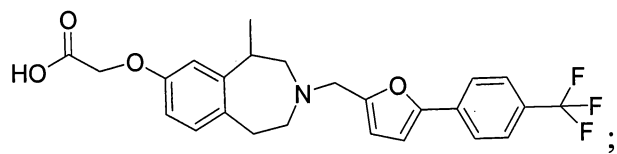
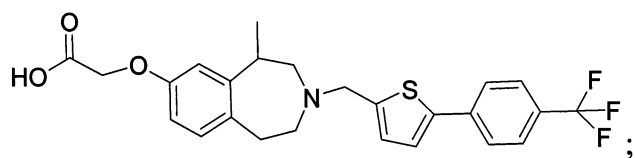
và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

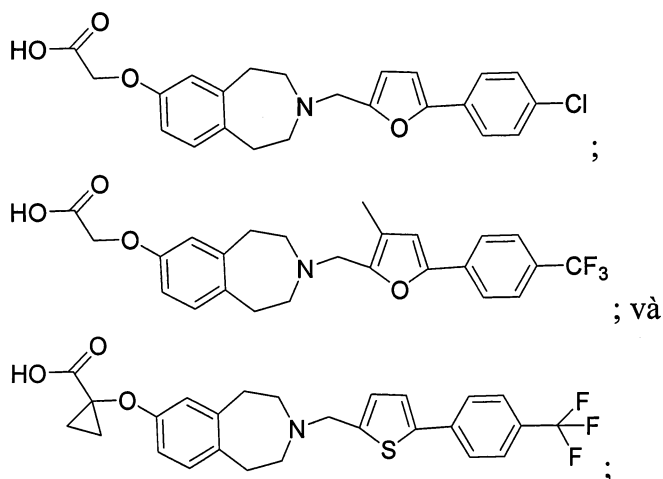
Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



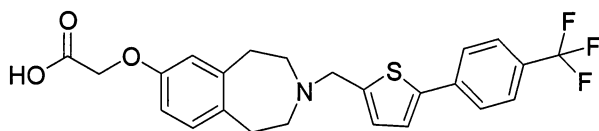




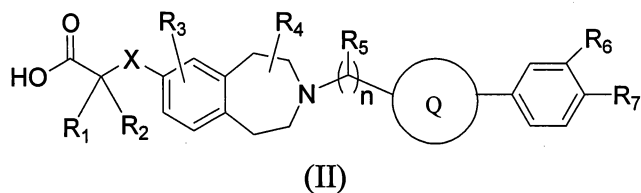




và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng. Cụ thể, hợp chất có công thức (I) là hợp chất:



Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (II):



trong đó:

X là liên kết cộng hoá trị, O, hoặc S;

R₁ và R₂ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₈alkyl, và C₁₋₈alkyl được thế, hoặc R₁, R₂ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C₃₋₇xycloalkyl;

R₃ là H;

R₄ và R₅ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇xycloalkyl, C₃₋₇xycloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇xycloalkyloxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, C₁₋₄alkyl được thế halo, C₁₋₄alkyl

được thế amino, C₁₋₄alkyl được thế C₆₋₁₀aryl, C₁₋₄alkyl được thế heteroaryl, C₁₋₄alkyl được thế xyano, và C₁₋₄alkyl được thế hydroxy;

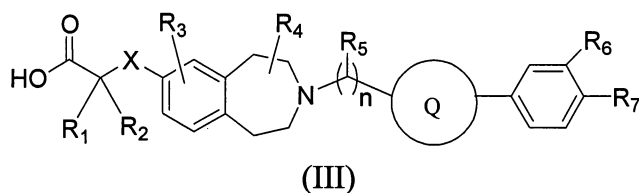
R₆ và R₇ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkyl được thế halo, C₁₋₃alkoxy, và C₁₋₃alkoxy được thế halo;

n bằng 1; và

Q là C₆₋₁₀aryl;

và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (III):



trong đó:

X là liên kết cộng hoá trị, O, hoặc S;

R₁ và R₂ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₈alkyl, và C₁₋₈alkyl được thế, hoặc R₁, R₂ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C₃₋₇cycloalkyl;

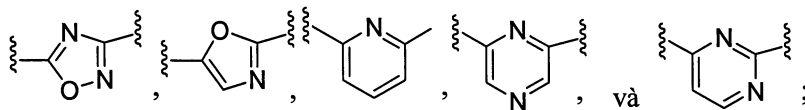
R₃ là H;

R₄ và R₅ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cycloalkyloxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, C₁₋₄alkyl được thế halo, C₁₋₄alkyl được thế amino, C₁₋₄alkyl được thế C₆₋₁₀aryl, C₁₋₄alkyl được thế heteroaryl, C₁₋₄alkyl được thế xyano, và C₁₋₄alkyl được thế hydroxy;

R₆ và R₇ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkyl được thế halo, C₁₋₃alkoxy, và C₁₋₃alkoxy được thế halo;

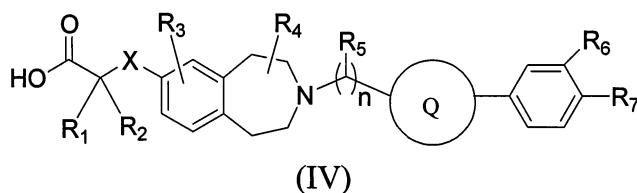
n bằng 1 hoặc 2; và

Q được chọn từ nhóm bao gồm:



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (IV):



trong đó:

X là liên kết cộng hoá trị, O, hoặc S;

R₁ và R₂ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₈alkyl, và C₁₋₈alkyl được thế, hoặc R₁, R₂ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C₃₋₇cycloalkyl;

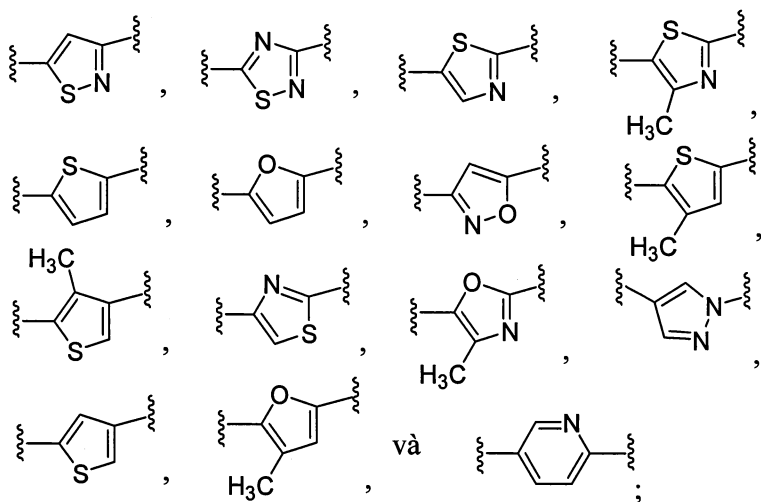
R₃ là H;

R₄ và R₅ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cycloalkyloxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, C₁₋₄alkyl được thế halo, C₁₋₄alkyl được thế amino, C₁₋₄alkyl được thế C₆₋₁₀aryl, C₁₋₄alkyl được thế xyano, và C₁₋₄alkyl được thế hydroxy;

R₆ và R₇ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkyl được thế halo, C₁₋₃alkoxy, và C₁₋₃alkoxy được thế halo;

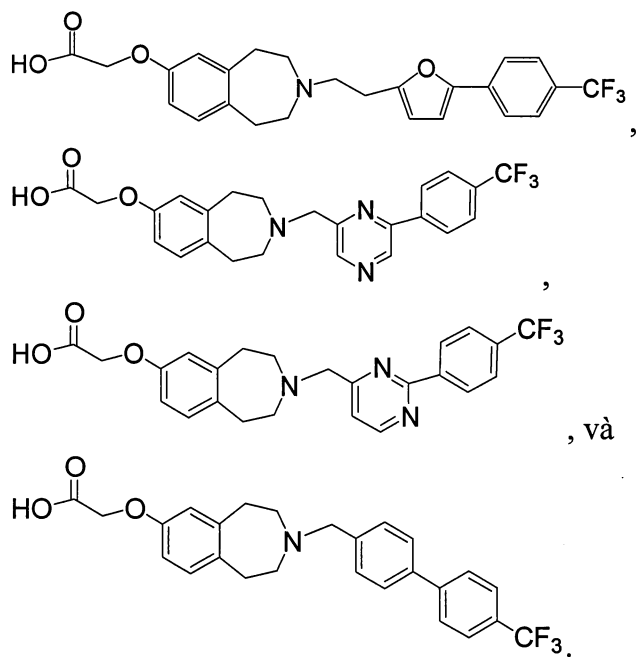
n bằng 2; và

Q được chọn từ nhóm bao gồm:



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dùng của chúng.

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



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dùng của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể có mặt dưới dạng muối được dụng. Để sử dụng trong dược phẩm, “muối của hợp chất theo sáng chế” được dùng để chỉ các “muối được dụng” không độc (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm.Sci., 01/1997, 66, 1, 1). Tuy nhiên, các muối khác đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ có thể được sử dụng để điều chế hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng. Các axit hữu cơ hoặc vô cơ đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit clohydric, bromhydric, iohydric, percloric, sulfuric, nitric, phosphoric, axetic, propionic, glycolic, lactic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, citric, benzoic, mandelic, metansulfonic, hydroxyetansulfonic, benzensulfonic, oxalic, pamoic, 2-naphtalensulfonic, *p*-toluensulfonic, cyclohexansulfamic, salicylic, sacarinic hoặc axit trifloaxetic. Các bazơ hữu cơ hoặc vô cơ đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối bazơ hoặc cation như benzathin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin, procain, nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri và kẽm.

Phạm vi của sáng chế cũng bao gồm các tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế. Nói chung, các tiền dược chất là dẫn xuất chức của các hợp chất có thể chuyển hoá dễ dàng *in vivo* thành hợp chất mong muốn. Theo đó, trong các phương pháp điều trị theo sáng chế, thuật ngữ “sử dụng” bao hàm việc điều trị các rối loạn khác nhau đã được mô tả bằng hợp chất được bộc lộ cụ thể ở đây hoặc bằng hợp chất có thể không được bộc lộ cụ thể, nhưng có khả năng chuyển hoá thành hợp chất cụ thể như vậy *in vivo* sau khi sử dụng cho bệnh nhân. Các phương pháp thông thường để lựa chọn và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả trong tài liệu: “Design of Prodrugs”, H. Bundgaard biên tập, Elsevier, 1985, chẳng hạn. Các dạng tiền dược chất nhóm hydroxy đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, C₁₋₄alkanylete, C₁₋₄alkanylete được thế, và este C₁₋₄alkanyl.

Nếu hợp chất theo sáng chế có ít nhất một tâm không đối xứng, thì chúng có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh. Thêm vào đó, nếu hợp chất này có

hai hoặc nhiều tâm không đối xứng, thì chúng có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân không đối quang. Cần hiểu rằng tất cả các chất đồng phân như vậy và hỗn hợp của chúng đều được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, một số dạng tinh thể của hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các chất đa hình và các chất đa hình như vậy cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, một số hợp chất theo sáng chế có thể tạo solvat với nước (tức là hydrat) hoặc dung môi hữu cơ thông thường, và các solvat như vậy cũng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Nếu quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế tạo ra hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, thì các chất đồng phân này có thể được tách ra bằng các kỹ thuật thông thường như sắc ký tuyển chọn. Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế dưới dạng racemic, hoặc các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ có thể được tách ra bằng quy trình tổng hợp đặc hiệu đối ảnh hoặc phân giải. Ví dụ, hợp chất này có thể được phân giải thành các chất đồng phân đối ảnh là hợp phân của chúng bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn, như tạo cặp chất đồng phân không đối quang bằng cách tạo muối với axit quay quang, như axit (-)-di-p-toluoyl-d-tartric và/hoặc axit (+)-di-p-toluoyl-l-tartric, tiếp đó kết tinh phân đoạn và tái tạo bazơ tự do. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được phân giải bằng cách tạo este hoặc amit đồng phân không đối quang, tiếp đó tách bằng phương pháp sắc ký và loại bỏ chất phụ trợ không đối xứng. Theo cách khác, hợp chất này có thể được phân giải bằng cách sử dụng cột HPLC không đối xứng.

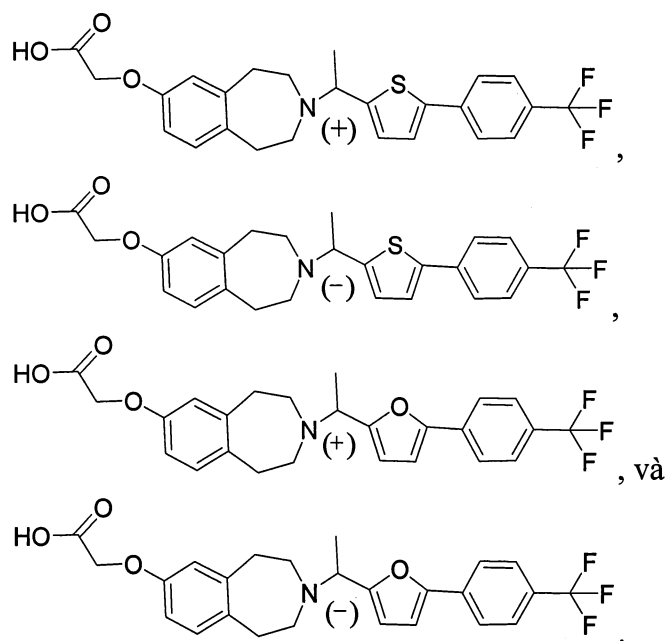
Do đó, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa chất đồng phân đối ảnh quay phải của hợp chất có công thức (I), trong đó chế phẩm này hầu như không chứa chất đồng phân quay trái của hợp chất này. Trong trường hợp này, hầu như không chứa nghĩa là chất đồng phân quay trái có mặt với lượng ít hơn 25%, tốt hơn nếu ít hơn 10%, tốt hơn nữa nếu ít hơn 5%, tốt hơn nữa nếu ít hơn 2% và thậm chí còn tốt hơn nữa nếu ít hơn 1% trên cơ sở phương trình sau:

$$\% \text{ chất đồng phân quay trái} = \frac{(\text{Khối lượng chất đồng phân quay trái})}{(\text{Khối lượng chất đồng phân quay phải}) + (\text{Khối lượng chất đồng phân quay trái})} \times 100$$

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa chất đồng phân đối ảnh quay trái của hợp chất có công thức (I), trong đó chế phẩm này hầu như không chứa chất đồng phân quay phải của hợp chất này. Theo sáng chế, “hầu như không chứa” nghĩa là chất đồng phân quay phải có mặt với lượng ít hơn 25%, tốt hơn nếu ít hơn 10%, tốt hơn nữa nếu ít hơn 5%, tốt hơn nữa nếu ít hơn 2% và thậm chí tốt hơn nữa nếu ít hơn 1% trên cơ sở phép tính sau:

$$\% \text{ chất đồng phân quay phải} = \frac{(\text{Khối lượng chất đồng phân quay phải})}{(\text{Khối lượng chất đồng phân quay phải}) + (\text{Khối lượng chất đồng phân quay trái})} \times 100$$

Cu thể, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm



trong đó hợp chất này hầu như không chứa chất đồng phân đối ảnh còn lại tương ứng.

Trong quy trình bất kỳ trong số các quy trình để điều chế hợp chất theo sáng chế, có thể cần hoặc và/hoặc phải bảo vệ nhóm nhạy cảm hoặc dễ phản ứng trên phân tử bất kỳ trong số các phân tử có liên quan. Quá trình bảo vệ này có thể được tiến hành bằng cách sử dụng các nhóm bảo vệ thông thường như các nhóm được mô tả trong tài liệu: *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; và T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ trong công đoạn thuận tiện bất kỳ sau đó bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Mặc dù các hợp chất theo sáng chế (kể cả muối được dùng và solvat được dùng của chúng) có thể được sử dụng riêng rẽ, song nói chúng thường được sử dụng phối hợp với chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dùng được lựa chọn theo đường dùng thuốc dự kiến và kỹ thuật thực hành được hoặc thú y tiêu chuẩn. Theo đó, sáng chế đề cập đến dược phẩm và chế phẩm dùng trong thú y chứa hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dùng.

Ví dụ, trong dược phẩm theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế có thể được phối hợp với (các) chất kết dính, (các) chất pha loãng, (các) chất tạo hỗn dịch, (các) chất bao, và/hoặc (các) chất gây hoà tan thích hợp bất kỳ.

Viên nang hoặc viên nén chứa hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một viên hoặc hai hoặc nhiều viên cùng lúc, nếu thích hợp. Ngoài ra, cũng có thể sử dụng hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm giải phóng kéo dài.

Theo cách khác, hợp chất có công thức chung (I) có thể được sử dụng bằng cách xông hoặc sử dụng dưới dạng thuốc đạn hoặc thuốc đặt âm đạo, hoặc chúng có thể được sử dụng khu trú dưới dạng thuốc xức, dung dịch, kem, thuốc mỡ hoặc bột rắc. Một phương pháp khác để sử dụng thuốc qua da là sử dụng băng dán ngoài da. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào kem là nhũ tương trong nước chứa polyetylen glycol hoặc dầu parafin. Chúng cũng có thể được đưa vào thuốc

mỡ trong chất nền sáp trắng hoặc parafin mềm trắng với nồng độ nằm trong khoảng từ 1 và 10% trọng lượng cùng với chất làm ổn định và chất bảo quản, nếu cần thiết.

Đối với một số ứng dụng, tốt hơn nếu được phẩm theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng dưới dạng viên nén chứa tá dược như tinh bột hoặc lactoza, hoặc dưới dạng viên nang hoặc viên trứng, riêng rẽ hoặc phối hợp với tá dược, hoặc dưới dạng cốm ngọt, dung dịch hoặc hỗn dịch chứa chất tạo hương vị hoặc chất tạo màu.

Thêm vào đó, dược phẩm theo sáng chế (cũng như hợp chất theo sáng chế riêng rẽ) cũng có thể được tiêm ngoài đường tiêu hoá, ví dụ trong hốc, trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc dưới da. Trong trường hợp này, dược phẩm sẽ chứa chất mang hoặc chất pha loãng thích hợp.

Để sử dụng ngoài đường tiêu hoá, tốt nhất nếu dược phẩm này được dưới dạng dung dịch nước vô trùng, dung dịch này có thể chứa các chất khác, ví dụ muối hoặc monosacarit với lượng đủ để làm cho dung dịch trở nên đẳng trương với máu.

Để sử dụng bằng cách ngậm trong miệng hoặc đặt dưới lưỡi, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng viên nén hoặc viên hình thoi, dược phẩm này có thể được bào chế theo phương pháp thông thường.

Ví dụ, dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế được mô tả ở đây làm hoạt chất có thể được bào chế bằng cách trộn kỹ hợp chất hoặc các hợp chất với chất mang được dụng theo các kỹ thuật bào chế dược phẩm thông thường. Chất mang có thể có nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào đường dùng thuốc mong muốn (ví dụ đường miệng, ngoài đường tiêu hoá). Theo đó, đối với dược phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, cốm ngọt và dung dịch, chất mang và chất phụ gia thích hợp bao gồm nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo hương vị, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất tạo màu và các chất tương tự; đối với dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng, như bột, viên nang và viên nén, chất mang và chất

phụ gia thích hợp bao gồm tinh bột, đường, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây rã và các chất tương tự. Ngoài ra, dược phẩm dạng rắn dùng qua đường miệng cũng có thể được bao bằng các chất như đường chẳng hạn hoặc được bao tan trong ruột để làm thay đổi vị trí hấp thu chính. Để sử dụng ngoài đường tiêu hoá, chất mang thường là nước vô trùng và các thành phần khác có thể được thêm vào để làm tăng độ tan hoặc để bảo quản. Hỗn dịch hoặc dung dịch tiêm cũng có thể được bào chế bằng cách sử dụng chất mang chứa nước cùng với các chất phụ gia thích hợp.

Có lợi nếu hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng với liều đơn hàng ngày, hoặc tổng liều hàng ngày có thể được sử dụng với các phân liều hai, ba hoặc bốn lần mỗi ngày. Thêm vào đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng dược phẩm dùng khu trú qua đường trong mũi chứa chất dẫn thích hợp để sử dụng qua đường trong mũi, hoặc dưới dạng băng dán ngoài da mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết để sử dụng qua da.

Điều hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực này là liệu có tác dụng điều trị của hoạt chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa chúng sẽ thay đổi tùy theo tác dụng mong muốn. Theo đó, liều tối ưu cần sử dụng có thể được xác định một cách dễ dàng và sẽ thay đổi tùy thuộc theo hợp chất cụ thể được sử dụng, cách dùng thuốc, hàm lượng hoạt chất trong dược phẩm, và sự tiến triển của tình trạng bệnh lý. Ngoài ra, các yếu tố có liên quan đến đối tượng cụ thể được điều trị, bao gồm lứa tuổi, thể trọng, chế độ ăn và thời gian dùng thuốc, sẽ dẫn việc phải điều chỉnh liều với mức độ điều trị thích hợp. Theo đó, liều nêu trên là ví dụ về trường hợp trung bình. Tất nhiên, có các trường hợp cụ thể, trong đó khoảng liều cao hơn hoặc thấp hơn có thể được sử dụng, và khoảng liều này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong dược phẩm và chế độ liều bất kỳ trong số các dược phẩm và chế độ liều nêu trên hoặc trong dược phẩm và chế

độ liều đã biết trong lĩnh vực này mỗi khi việc sử dụng hợp chất theo sáng chế là cần thiết đối với đối tượng cần điều trị.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất được phẩm dạng đóng gói hoặc thành phẩm được có một hoặc nhiều đồ chứa được nạp một hoặc nhiều thành phần trong số các được phẩm chế phẩm thú y theo sáng chế. Tuy ý kèm theo (các) đồ chứa này có thể là chỉ dẫn về thuốc được trình bày phù hợp với các quy định của cơ quan chính phủ cho việc sản xuất, sử dụng hoặc buôn bán được phẩm hoặc sản phẩm sinh học, chỉ dẫn này phản ánh sự cho phép lưu hành của cơ quan có thẩm quyền đối với việc sản xuất, sử dụng hoặc buôn bán để sử dụng cho người.

Để sử dụng qua đường miệng, tốt hơn nếu được phẩm này được bào chế dưới dạng viên nén chứa 0,01, 10,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, và 500 miligam hoạt chất để điều chỉnh liều dùng cho đối tượng được điều trị theo triệu chứng.

Các ví dụ về tình trạng bệnh lý nằm trong phạm vi của sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đái tháo đường, bệnh thận, bệnh thần kinh, bệnh võng mạc, hội chứng buồng trứng đa nang, cao huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ, đột quỵ, rối loạn ruột kích thích, bệnh viêm, bệnh đục thể thủy tinh, các bệnh tim mạch, hội chứng X về chuyển hoá, chứng tăng LDL-cholesterol huyết, chứng loạn lipid huyết (bao gồm chứng tăng triglycerit huyết, chứng tăng cholesterol huyết, chứng tăng lipid huyết hỗn hợp, và chứng giảm HDL-cholesterol huyết), chứng vữa xơ động mạch, bệnh béo phì, và các rối loạn khác liên quan đến quá trình chuyển hoá lipid và các biến chứng nội cân bằng năng lượng của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm chất chủ vận PPAR delta để điều trị, phòng ngừa hoặc ức chế quá trình tiến triển của tình trạng bệnh lý do PPAR delta trực tiếp hoặc gián tiếp gây ra.

Các hợp chất theo sáng chế là đặc biệt hữu ích để điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh thận, bệnh thần kinh, bệnh võng mạc, hội chứng buồng trứng đa nang,

cao huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ, đột quỵ, rối loạn ruột kích thích, bệnh viêm, bệnh đực thể thủy tinh, các bệnh tim mạch, hội chứng X về chuyển hoá, chứng tăng LDL-cholesterol huyết, chứng loạn lipid huyết (bao gồm chứng tăng triglycerit huyết, chứng tăng cholesterol huyết, chứng tăng lipid huyết hỗn hợp, và chứng giảm HDL-cholesterol huyết), chứng vữa xơ động mạch, bệnh béo phì, và các rối loạn khác có liên quan đến quá trình chuyển hoá lipid và các biến chứng nội cân bằng năng lượng của chúng.

Để sử dụng hợp chất theo sáng chế để trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như các được mô tả ở trên, liều có tác dụng điều trị có thể được chuyên gia trong lĩnh vực này xác định bằng cách sử dụng các mô hình thử nghiệm đã được thiết lập trên động vật. Liều này có thể nằm trong khoảng từ 0,01mg đến 15.000mg hoạt chất được sử dụng từ 1 đến 4 lần mỗi ngày cho người có thể trọng trung bình (70kg).

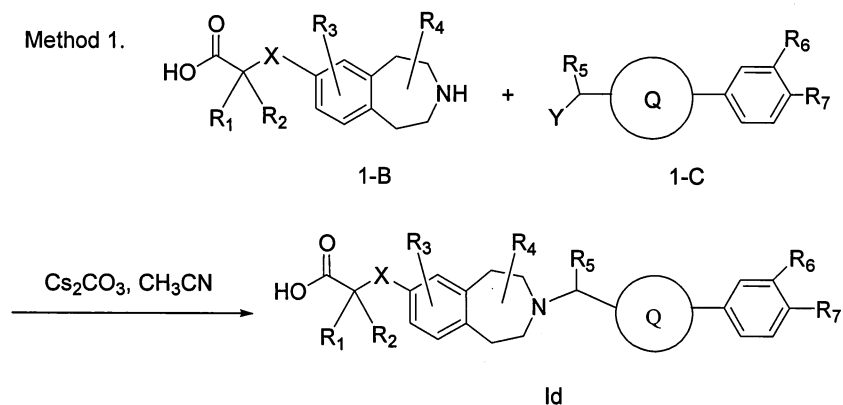
Các phương pháp tổng hợp chung

Các hợp chất đại diện theo sáng chế có thể được tổng hợp theo các phương pháp tổng hợp chung được mô tả dưới đây cũng như trong các ví dụ minh họa dưới đây. Do các quy trình này chỉ được đưa ra nhằm mục đích minh họa, nên cần hiểu rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các phản ứng hoá học và điều kiện phản ứng được mô tả ở đây. Việc điều chế các nguyên liệu ban đầu khác nhau được sử dụng trong các sơ đồ phản ứng nằm trong phạm vi kiến thức của chuyên gia trong lĩnh vực này.

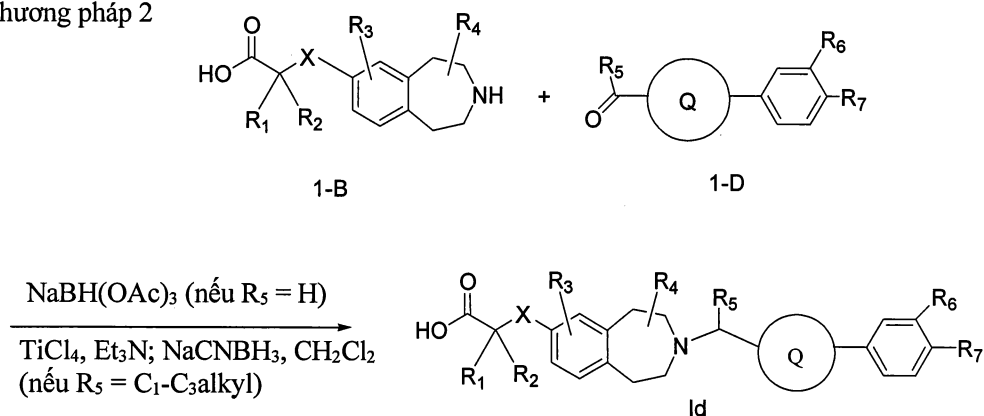
Sơ đồ 1. Phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có công thức (Id)

Phương pháp 1

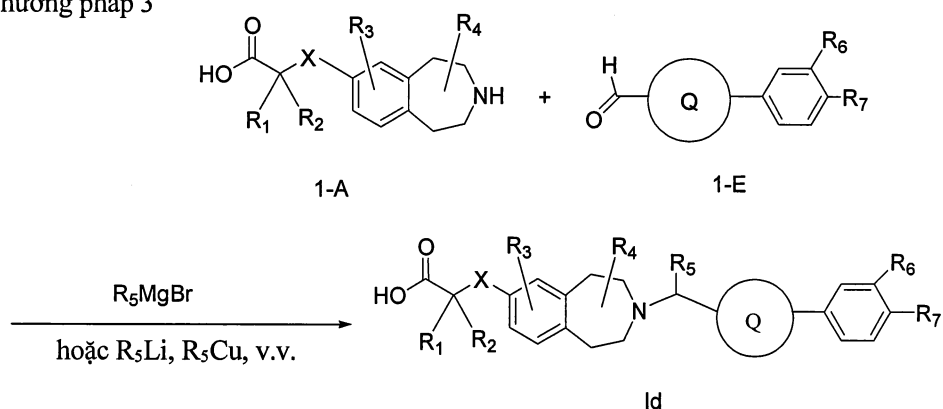
Method 1.



Phương pháp 2



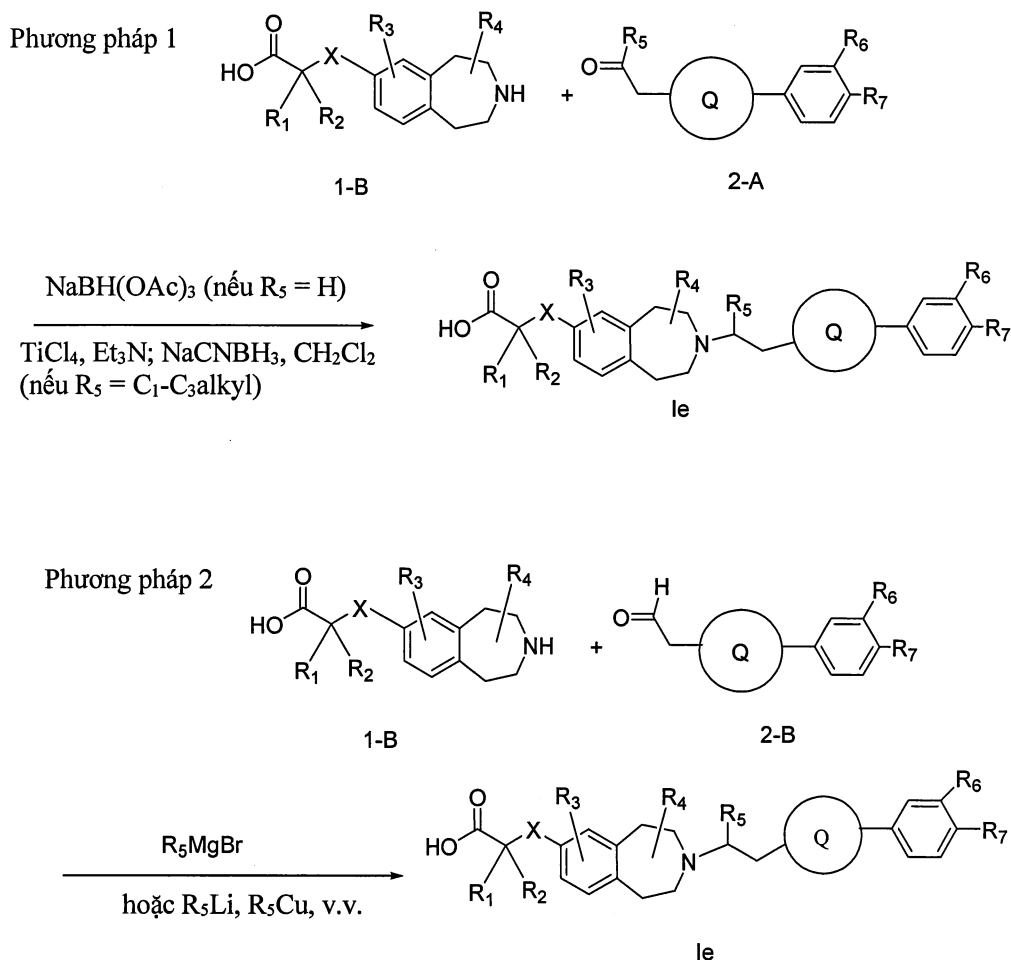
Phương pháp 3



Sơ đồ 1, trong đó R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X và Q là như được mô tả ở trên, mô tả một số phương pháp chung để tổng hợp các hợp chất có công thức Id. Ví dụ, trong Phương pháp 1, việc alkyl hoá hợp chất benzoazepin được thể 1-B bằng hợp chất có công thức 1-C, trong đó Y có thể là nhóm rời chuyển như Br, Cl, I, mesylat,

v.v., trong điều kiện bazơ, như Cs_2CO_3 trong CH_3CN , có thể tạo ra hợp chất có công thức Id tương ứng. Trong Phương pháp 2, việc amin hoá khử hợp chất có công thức 1-B bằng aryl aldehyt 1-D (ví dụ $\text{R}_5 = \text{H}$) bằng cách sử dụng $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ sẽ tạo ra hợp chất có công thức Id; hoặc cho hợp chất có công thức 1-B phản ứng với aryl keton (ví dụ $\text{R}_5 = \text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl) để thu được bazơ Shiff, tiếp đó khử bằng NaCNBH_3 để thu được hợp chất có công thức Id. Trong Phương pháp 3, cho hợp chất có công thức 1-B phản ứng với aryl aldehyt có công thức 1-E để thu được bazơ Shiff, tiếp đó cho phản ứng với thuốc thử alkyl hữu cơ như thuốc thử Grignard, CH_3Li , hoặc thuốc thử đồng hữu cơ, để thu được hợp chất có công thức Id.

Sơ đồ 2. Phương pháp chung để tổng hợp hợp chất có công thức (Ie)



Sơ đồ 2, trong đó $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, X$ và Q là như được mô tả ở trên, mô tả một số phương pháp chung để tổng hợp các hợp chất có công thức Ie. Ví dụ, trong Phương pháp 1, tiến hành amin hoá khử hợp chất có công thức 1-B bằng aryl aldehyt có công thức 2-A (ví dụ $R_5 = H$) bằng cách sử dụng $NaBH(OAc)_3$ để tạo ra hợp chất có công thức Ie; hoặc cho hợp chất có công thức 1-B phản ứng với aryl keton (ví dụ $R_5 = C_1-C_3$ alkyl) để thu được bazơ Shiff, tiếp đó khử bằng $NaCNBH_3$ để tạo ra hợp chất có công thức Ie. Trong Phương pháp 2, cho hợp chất có công thức 1-B phản ứng với aryl aldehyt có công thức 2-B để thu được bazơ Shiff, tiếp đó khử bằng thuốc thử alkyl kim loại như thuốc thử Grignard, CH_3Li , hoặc thuốc thử đồng kim loại, để thu được hợp chất có công thức Ie.

Các hợp chất có công thức (I) ở dạng không đối xứng có thể được tách ra thành các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ bằng cách sắc ký trên pha tĩnh không đối xứng. Theo cách khác, các hợp chất có tính bazơ theo sáng chế có thể được chuyển hoá thành muối dạng đồng phân không đối quang bằng cách phối hợp với axit không đối xứng và phân giải thành các chất đồng phân đối ảnh của chúng bằng kỹ thuật kết tinh phân đoạn.

Nói chung, tốt hơn nếu sản phẩm tương ứng của từng công đoạn trong quy trình được tách ra khỏi các hợp phần khác của hỗn hợp phản ứng và tiến hành tinh chế trước khi sử dụng nó làm nguyên liệu ban đầu trong công đoạn tiếp theo. Các kỹ thuật tách thường bao gồm kỹ thuật làm bay hơi, chiết, kết tủa và lọc. Các kỹ thuật tinh chế thường bao gồm kỹ thuật sắc ký cột (Still, W. C. et. al., J. Org. Chem. 1978, 43, 2921), sắc ký lớp mỏng, kết tinh và chưng cất. Cấu trúc của các sản phẩm cuối, hợp chất trung gian và nguyên liệu ban đầu được xác định bằng phương pháp quang phổ, đo phổ và phân tích bao gồm phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance – NMR), phổ khối (mass spectrometry – MS) và sắc ký lỏng (HPLC). Trong phần mô tả quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế, etyl ete, tetrahydrofuran và dioxan là các ví dụ thông thường về dung môi ete;

benzen, toluen, hexan và heptan là các dung môi hydrocacbon thông thường và diclometan và dicloetan là các dung môi hydrocacbon halogen hoá đại diện. Trong trường hợp nếu sản phẩm được tách ra dưới dạng muối cộng axit thì có thể thu được bazơ tự do bằng cách sử dụng các kỹ thuật mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết. Trong trường hợp nếu sản phẩm được tách ra dưới dạng muối cộng axit, thì muối này có thể chứa một hoặc nhiều đương lượng axit. Các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất theo sáng chế có thể được tách ra bằng cách sử dụng kỹ thuật HPLC không đối xứng.

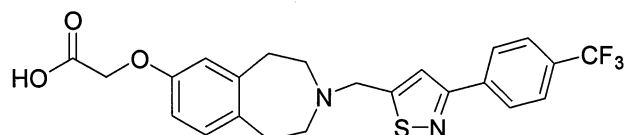
Các chữ viết tắt

Ac	=	CH ₃ C(O)-
DCE	=	dicloetan
DMF	=	N,N-dimetylformamit
DMSO	=	dimetylsulfoxit
dppf	=	diphenylphosphinoferoxen
Et	=	etyl
EtOAc	=	etyl axetat
HATU	=	N-[(dimetylamino)(3H-1,2,3-triazolo(4,5-b)pyridin-3-yloxy)metylen]-N-metylmetyanamini hexaflophosphat
LAH	=	lithi nhôm hydrua
Me	=	metyl
Ph	=	phenyl
PPA	=	axit polyphosphoric
psi	=	pascal trên inơ vuông
<i>t</i> -Boc	=	tert-butoxycarbonyl
<i>t</i> -Bu	=	tert-butyl
TEA	=	trietylamin
TFA	=	axit trifloaxetic
THF	=	tetrahydrofuran

TLC	=	sắc ký lớp mỏng
LiN(TMS) ₂	=	Lithi bis(trimetylsilyl)amit
Tol	=	toluen

Ví dụ thực hiện sáng chế

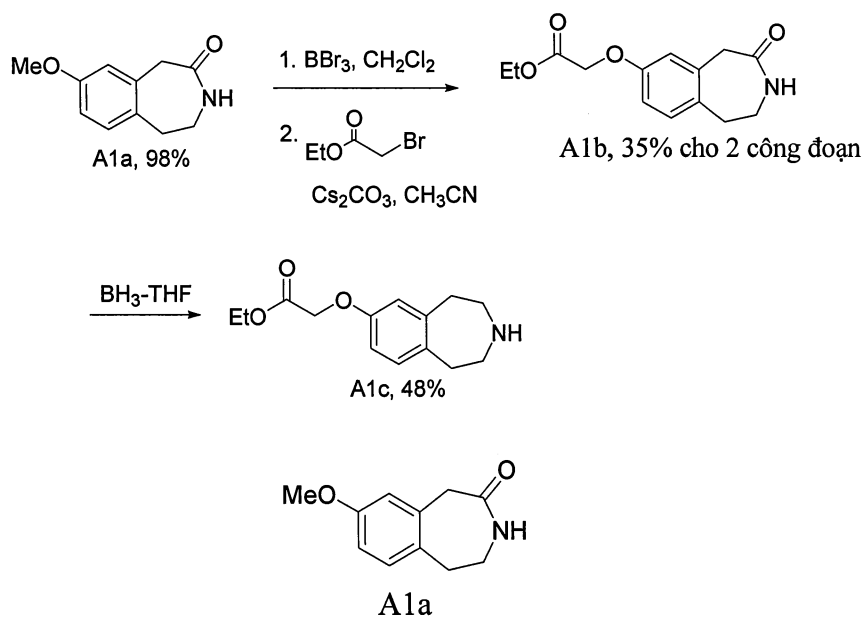
Ví dụ A



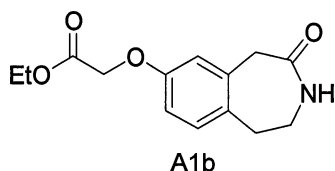
Hợp chất 1: Axit {3-[3-(4-triflormetyl-phenyl)-isothiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ A1 và Sơ đồ A2.

Sơ đồ A1



Hợp chất A1a có thể được điều chế theo các quy trình đã được công bố (patent Mỹ số 4,659,706 và công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP 204349 A).

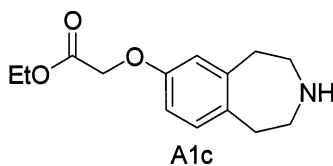


A1b

Este etyl của axit (4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-axetic

Thêm BBr_3 (1M trong CH_2Cl_2 , 11,4ml, 11,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức A1a (725mg, 3,8mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) ở -78°C . Để tăng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Thêm từ từ MeOH (5ml) vào để tòi hỗn hợp phản ứng. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được cô để thu được chất rắn màu vàng.

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất phenol thô thu được ở trên, etyl bromoaxetat (950mg, 5,69mmol) và Cs_2CO_3 (2,47g, 7,58mmol) trong CH_3CN (15ml) ở 80°C trong 20 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp thu được được phân bố giữa EtOAc và H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 350mg (35%) hợp chất có công thức A1b dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,77 (dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 5,83 (bs, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,58 - 3,52 (m, 2 H), 3,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 286 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



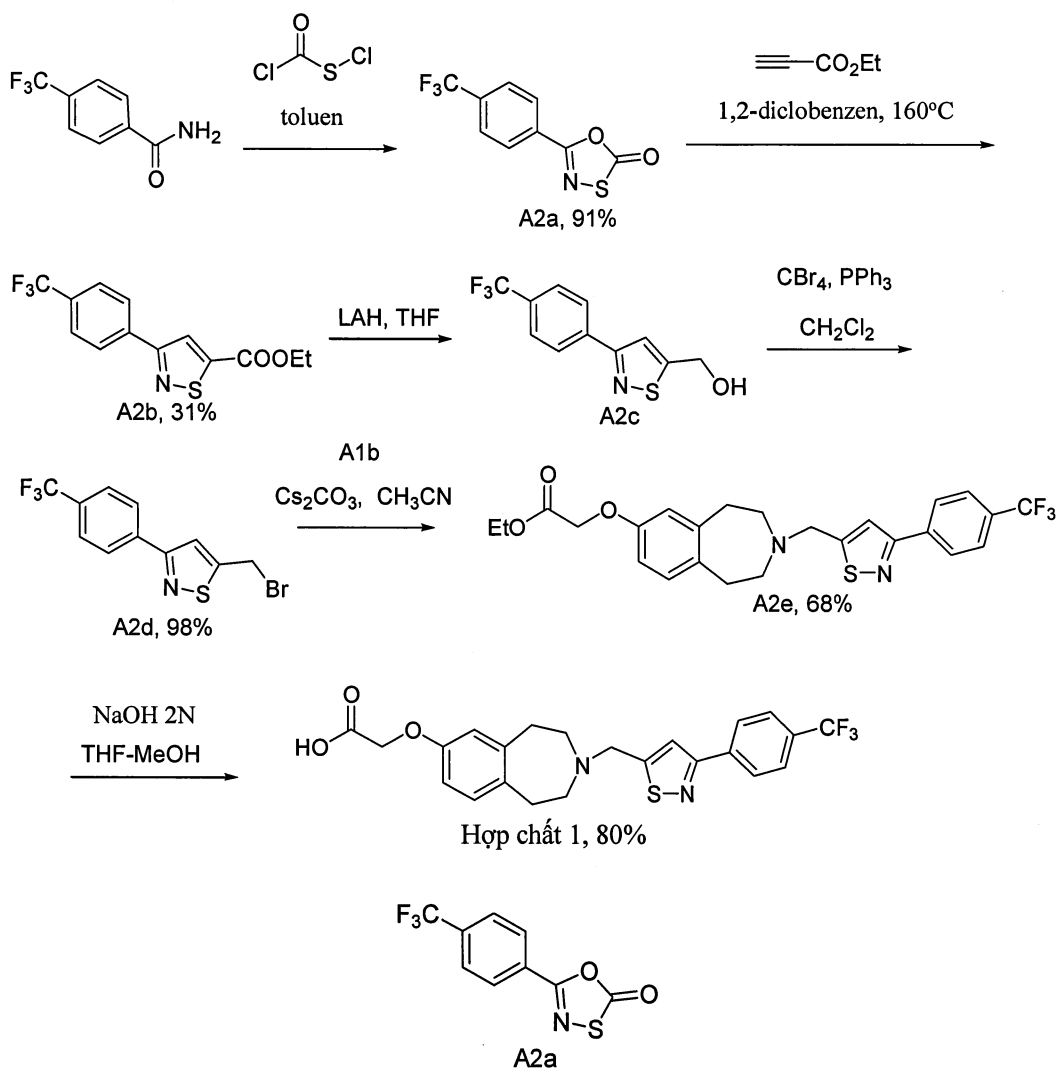
A1c

Este etyl của axit (2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-axetic

Thêm nhỏ giọt dung dịch boran 1M-THF (1ml, 1,02mmol) vào dung dịch chứa hợp chất A1b (90mg, 0,342mmol) trong THF (5ml) được làm lạnh bằng nước đá và khuấy trộn. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ rồi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch thu được được làm lạnh lại xuống nhiệt độ

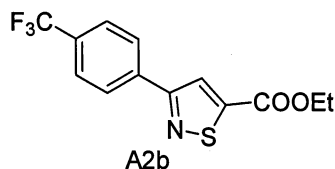
0°C và thêm từ từ dung dịch HCl 1N (2ml) vào để phá huỷ lượng boran dư. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, cô dung dịch thu được để loại bỏ THF. Dung dịch trong nước thu được được rửa bằng EtOAc rồi bazơ hoá bằng Na₂CO₃ cho đến độ pH > 10 rồi chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô (Na₂SO₄), cô và làm khô trong chân không để thu được 43mg (48%) hợp chất A1c dưới dạng dầu dạng gel màu vàng: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,97 (bm, 4 H), 2,84 (bm, 4 H), 2,67 (s, 1 H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 250 (M+H⁺).

Sơ đồ A2



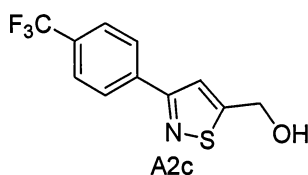
5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[1,3,4]oxathiazol-2-on

Đun nóng hỗn hợp phản ứng gồm 4-trifluorometylbenzamid (11,3g, 59,8mmol), clocarbonylsulfenyl clorua (10,1ml, 119,6mmol) trong toluen (120ml) ở nhiệt độ 80°C trong 15 giờ, làm nguội và cô. Chuyển chất rắn thu được vào phễu thủy tinh xốp, rửa bằng một lượng nhỏ ethanol và làm khô trong chân không để thu được 13,4g (91%) hợp chất A2a dưới dạng tinh thể màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H).



Este etyl của axit 3-(4-triflometyl-phenyl)-isothiazol-5-carboxylic

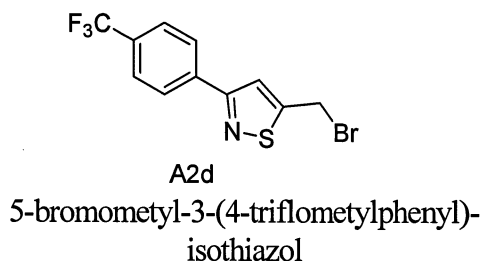
Đun nóng hỗn hợp phản ứng gồm hợp chất A2a (608mg, 2,46mmol) và etyl propiolat (726mg, 7,41mmol) trong clobenzen (10ml) ở nhiệt độ 135°C trong 20 giờ. Phân tích bằng phương pháp TLC cho thấy vẫn còn lại một lượng nguyên liệu ban đầu A2a. Thêm etyl propiolat (726mg, 7,41mmol) và 1,2-diclobenzen (10ml) với lượng bổ sung vào và đun nóng dung dịch thu được ở nhiệt độ 160°C trong 7 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 229mg (31%) hợp chất A2b dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (s, 1 H), 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 4,44 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,43 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).



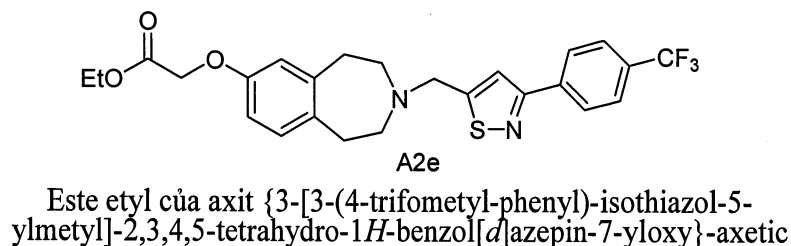
[3-(4-triflometyl-phenyl)-isothiazol-5-yl]- metanol

Thêm LiAlH_4 1,0M (0,21ml, 0,21mmol) trong THF vào dung dịch chứa hợp chất A2b (104mg, 0,345mmol) trong THF (2ml) ở -78 °C. Sau khi khuấy ở -78°C trong 30 phút, thêm nước từ từ vào và để tăng nhiệt độ hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng. Chất rắn kết tủa được lọc ra và rửa bằng CH_2Cl_2 . Dịch lọc được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà, và dung dịch nước thu được được chiết lại bằng CH_2Cl_2 . Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô và cô để thu được 98mg hợp chất A2c thô dưới dạng chất rắn màu vàng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J =$

8,3 Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 5,06 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 260 ($M+H^+$).

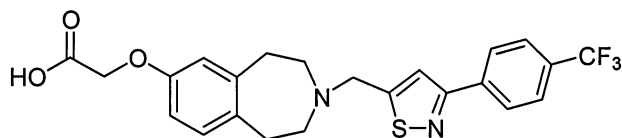


Thêm PPh_3 (1,3g, 5,01mmol) và CBr_4 (1,7g, 5,01mmol) vào dung dịch chứa hợp chất A2c (1,0g, 3,86mmol) trong CH_2Cl_2 (25ml) ở $0^\circ C$. Để tăng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1,36g (98%) hợp chất A2d dưới dạng chất rắn màu trắng:



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất A1e (15mg, 0,060mmol), hợp chất A2d (23mg, 0,072mmol) và Et_3N (20mg, 0,18mmol) trong CH_3CN (1ml) trong 5 giờ. Thêm $EtOAc$ và H_2O vào và lớp nước được chiết bằng $EtOAc$. Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 20mg (68%) hợp chất A2e dưới dạng chất rắn màu trắng: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,59 (s, 2

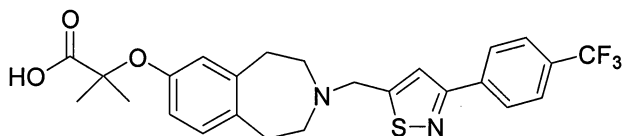
H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,98 (s, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,70 (m, 4 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 491 ($M+H^+$).



Hợp chất 1

Axit {3-[3-(4-triflormetyl-phenyl)-isothiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất A2e (20mg, 0,041mmol) và dung dịch NaOH 2M (41 μ l, 0,082mmol) trong THF-MeOH (0,6 ml-0,2ml) trong môi trường N_2 trong 2 giờ và cô. Thêm CH_2Cl_2 và nước vào, hỗn hợp thu được được axit hoá bằng dung dịch HCl đậm đặc. Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng CH_2Cl_2 . Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 15mg (80%) Hợp chất 1 dưới dạng chất rắn màu trắng: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,75 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,07 (m, 4 H), 2,93 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 463 ($M+H^+$).

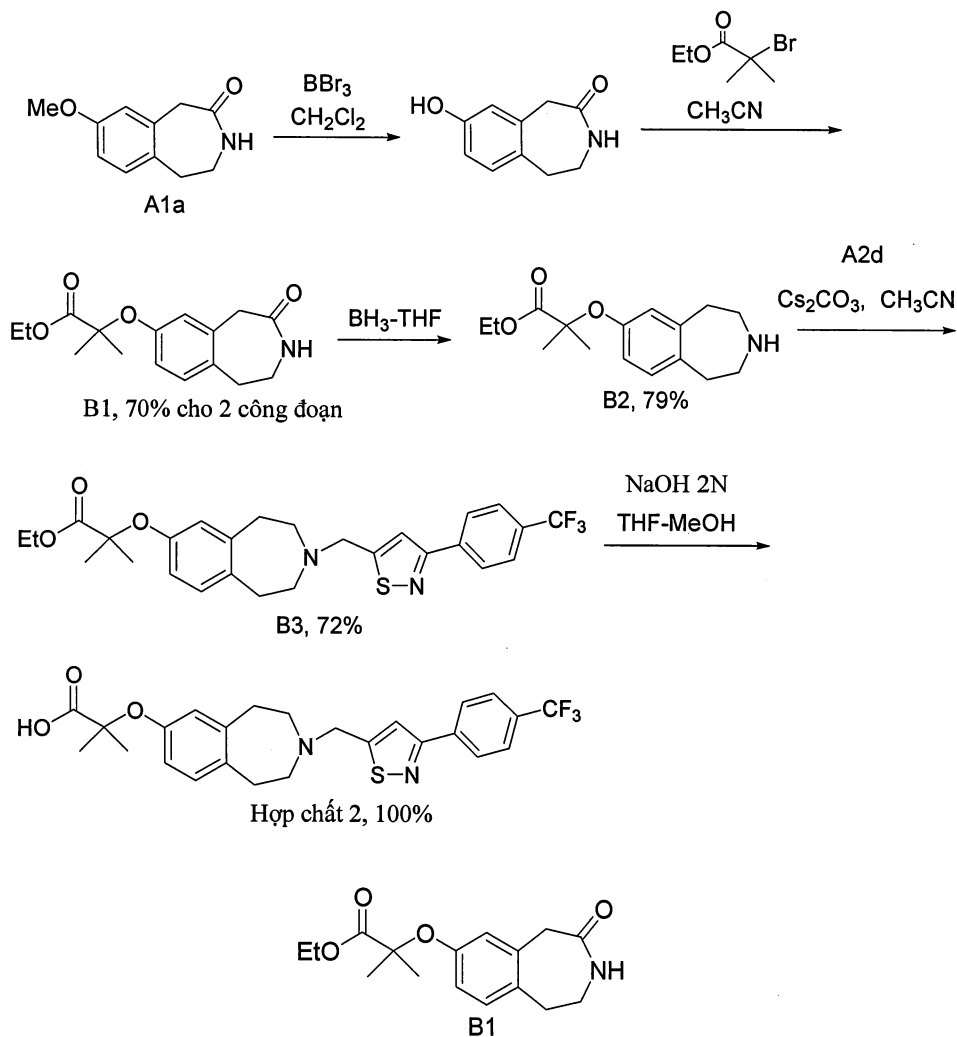


Hợp chất 2: Axit 2-metyl-2-{3-[3-(4-triflormetyl-phenyl)-isothiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

Ví dụ B

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ B.

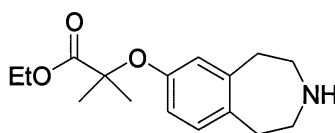
Sơ đồ B



Este etyl của axit 2-metyl-2-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy)-propionic

Thêm BBr_3 (1M trong CH_2Cl_2 , 62,8ml, 62,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất A1a (4,0g, 20,9mmol) trong CH_2Cl_2 (20ml) ở -78°C . Để tăng nhiệt độ hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Thêm từ từ MeOH (5ml) vào để tối hỗn hợp phản ứng. Tiếp đó, cô hỗn hợp phản ứng để thu được chất rắn màu vàng.

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất phenol thô thu được ở trên, etyl bromoisobutyrat (6,1g, 31,4mmol) và Cs_2CO_3 (20,8g, 63,8mmol) trong CH_3CN (200ml) ở 80°C trong 20 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp thu được được phân bố giữa EtOAc và H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 4,2g (70%) hợp chất B1 dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,68 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,57 - 3,52 (m, 2 H), 3,04 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 1,53 (s, 6 H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 314 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

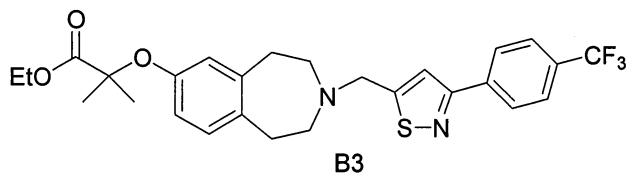


B2

Este etyl của axit 2-metyl-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-propionic

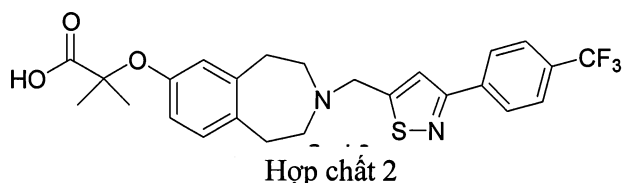
Thêm nhỏ giọt dung dịch boran 1M-THF (20,5ml, 20,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất B1 được làm lạnh bằng nước đá và khuấy (2,0g, 6,85mmol) trong THF (20ml). Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch thu được được làm lạnh lại đến 0°C và thêm từ từ dung dịch HCl 1N (25ml) vào để phá huỷ lượng boran dư. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, dung dịch thu được được cô để loại bỏ THF. Dung dịch nước thu được được rửa bằng EtOAc, bazơ hoá bằng Na_2CO_3 cho đến độ pH > 10 rồi chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được 1,5g (79%) hợp chất B2 dưới dạng dầu dạng gel không màu: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,64 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1 H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H),

H), 2,99 (m, 2 H), 2,88 (m, 2 H), 1,59 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 278 ($M+H^+$).



Este etyl của axit 2-metyl-2-{3-[3-(4-triflometyl-phenyl)-isothiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]-azepin-7-yloxy}-propionic

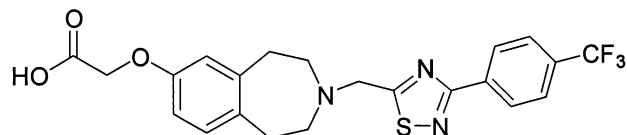
Hợp chất B3 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất A2e, trong đó thay thế hợp chất A1b bằng hợp chất B2 (chất rắn màu trắng, 72%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,64 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,57 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,05 (s, 2 H), 2,92 (m, 4 H), 2,80 (m, 4 H), 1,57 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 519 ($M+H^+$).



Axit 2-metyl-2-{3-[3-(4-triflometyl-phenyl)-isothiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất 2 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 1. Thu được hợp chất 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (100%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,72 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,33 (m, 4 H), 3,11 (m, 4 H), 1,54 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 491 ($M+H^+$).

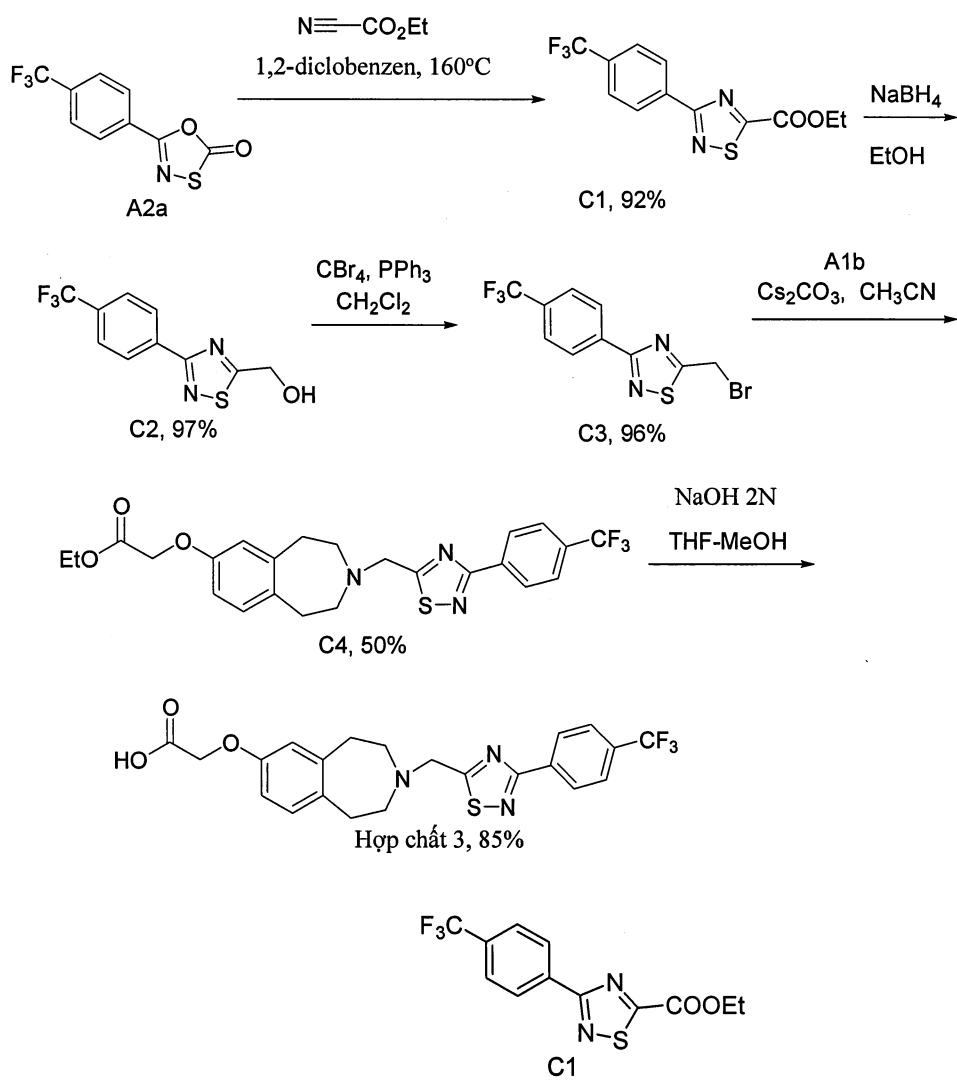
Ví dụ C



Hợp chất 3: Axit {3-[3-(4-triflometyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

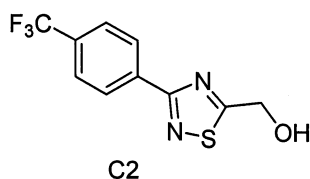
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ C.

Sơ đồ C



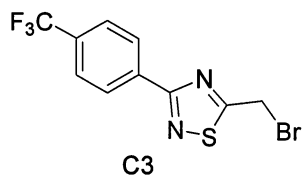
Este etyl của axit 3-(4-triflometyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-carboxylic

Đun nóng hỗn hợp phản ứng gồm hợp chất A2a (448mg, 1,81mmol) và etyl xynoformat (722mg, 7,29mmol) trong 1,2-diclobenzen (7ml) ở 160°C trong 20 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 505mg (92%) hợp chất C1 dưới dạng chất rắn màu vàng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 4,57 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 303 ($\text{M}+\text{H}^+$).



[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-yl]-methanol

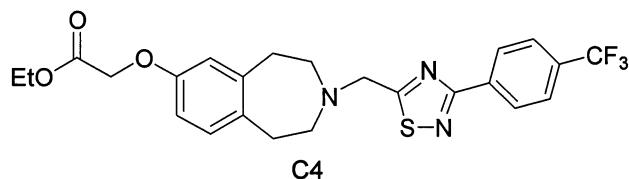
Thêm NaBH_4 (64mg, 1,7mmol) vào dung dịch chứa hoặc C1 (200mg, 0,662mmol) trong EtOH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ, thêm vài giọt nước vào để tối lượng hydrua dư. Tiếp đó, EtOH được làm bay hơi, và phần cặn được phân bố giữa CH_2Cl_2 và nước. Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được 167mg (97%) hợp chất C2 dưới dạng tinh thể màu trắng nhò: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 2,65 (br, 1 H); MS (ES) m/z : 261 ($\text{M}+\text{H}^+$).



5-bromomethyl-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol

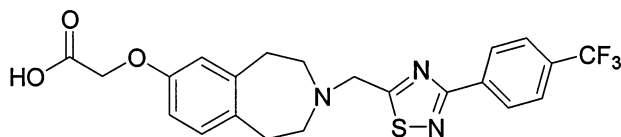
Hợp chất C3 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất A2d. Thu được hợp chất C3 dưới dạng chất rắn màu trắng (96%): ^1H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 4,83 (s, 2 H); MS (ES) m/z: 321 (M-H⁺).



Este etyl cúa axit {3-[3-(4-triflometyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất C4 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất A2e. Thu được hợp chất C4 dưới dạng chất rắn màu trắng (50%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,65 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,11 (s, 2 H), 2,95 - 2,83 (m, 8 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 492 ($\text{M}+\text{H}^+$).

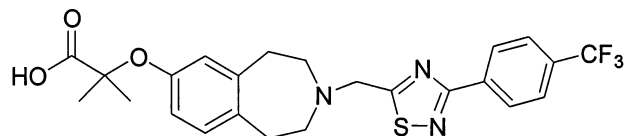


Hợp chất 3

Axit {3-[3-(4-triflometyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 3 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 1. Thu được hợp chất 3 dưới dạng chất rắn màu trắng (85%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,73 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,22 (m, 4 H), 3,07 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 464 ($\text{M}+\text{H}^+$).

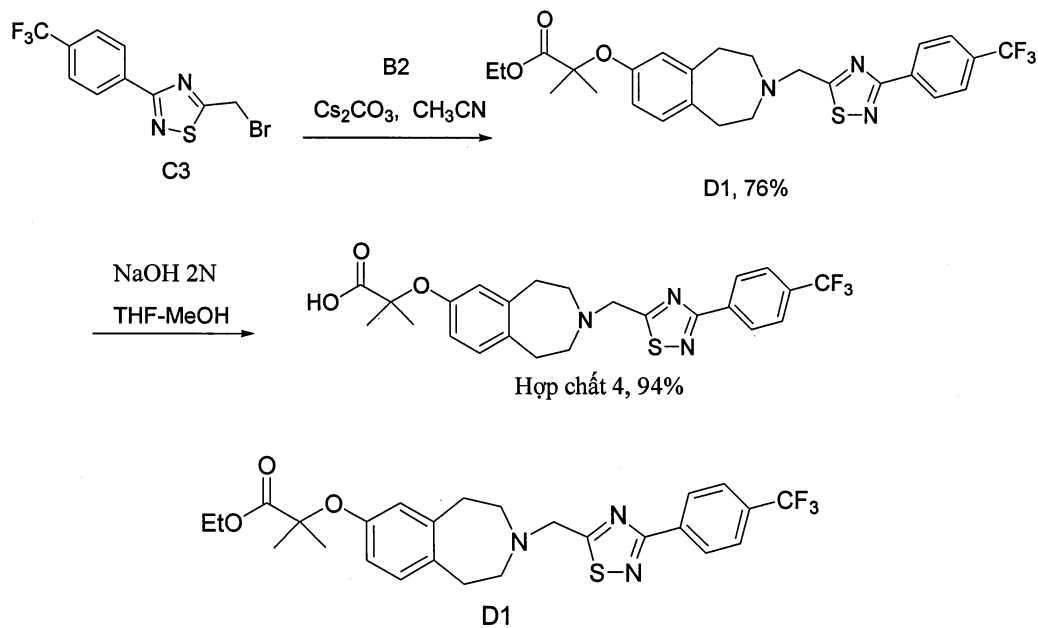
Ví dụ D



Hợp chất 4: Axit 2-metyl-2-{3-[3-(4-triflometyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ D.

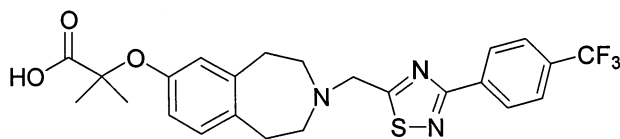
Sơ đồ D



Este etyl của axit 2-metyl-2-{3-[3-(4-triflometyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất D1 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất B3. Thu được hợp chất B3 dưới dạng chất rắn màu trắng (76%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,58 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1 H), 4,24 (q, $J =$

7,1 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 2,91 (m, 4 H), 2,88 (m, 4 H), 1,58 (s, 6 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 520 (M+H⁺).

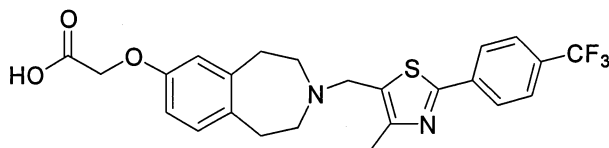


Hợp chất 4

Axit 2-metyl-2-{3-[3-(4-triflometyl-phenyl)-[1,2,4]thiadiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất 4 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 2. Thu được hợp chất 4 dưới dạng chất rắn màu trắng (94%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,50 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 3,46 (m, 4 H), 3,16 (m, 4 H), 1,55 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 492 (M+H⁺).

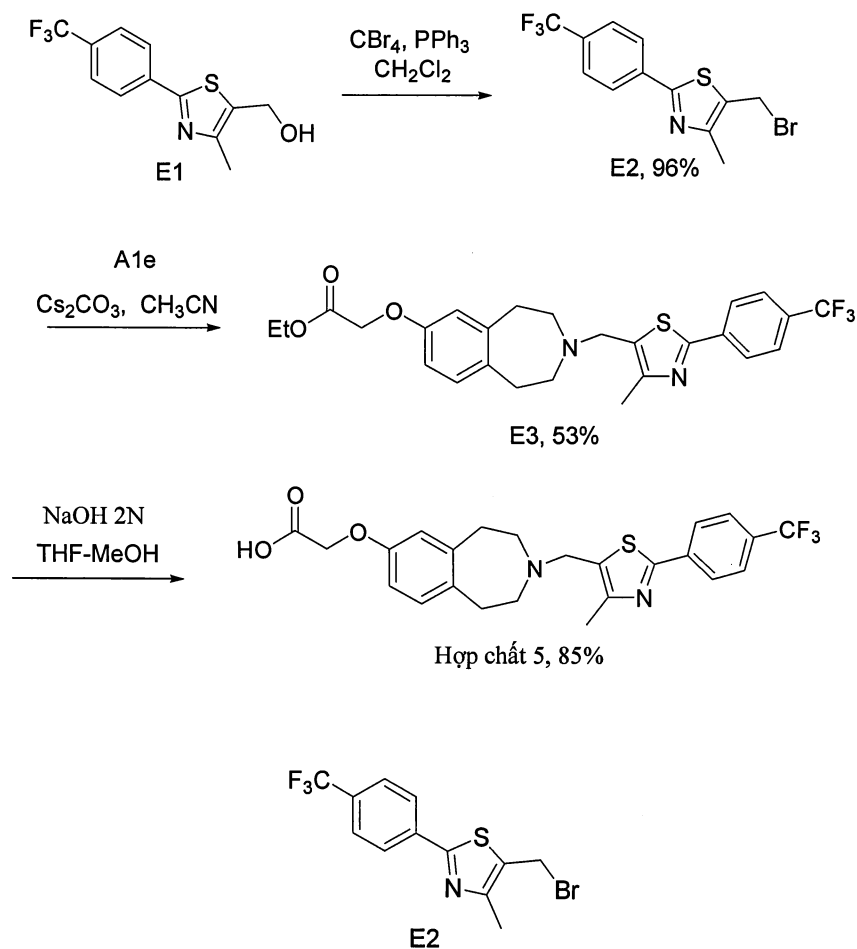
Ví dụ E



Hợp chất 5: Axit {3-[4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

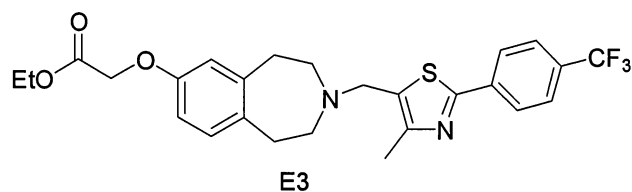
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ E.

Sơ đồ E



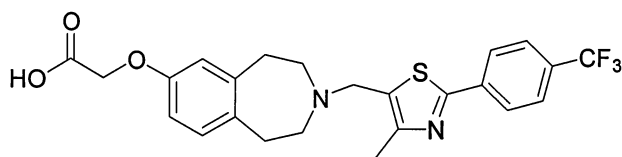
5-bromomethyl-4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol

Hợp chất E2 được điều chế từ hợp chất E1 (*Bioorg & Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13 (9), 1517-1521) theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất A2d. Thu được hợp chất E2 dưới dạng chất rắn màu trắng (96%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H).



Este etyl của axit {3-[4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl}oxy}-axetic

Hợp chất E3 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất A2e. Thu được hợp chất E3 dưới dạng chất rắn màu trắng (53%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,90 - 2,83 (m, 4 H), 2,72 - 2,64 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 505 ($\text{M}+\text{H}^+$).

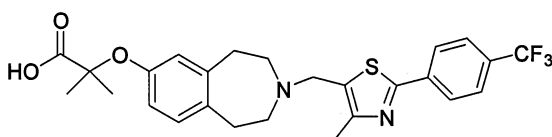


Hợp chất 5

Axit {3-[4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 5 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 1. Thu được hợp chất 1 dưới dạng chất rắn màu trắng (85%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,97 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,71 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,40 - 2,85 (m, 8 H), 2,49 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 477 ($\text{M}+\text{H}^+$).

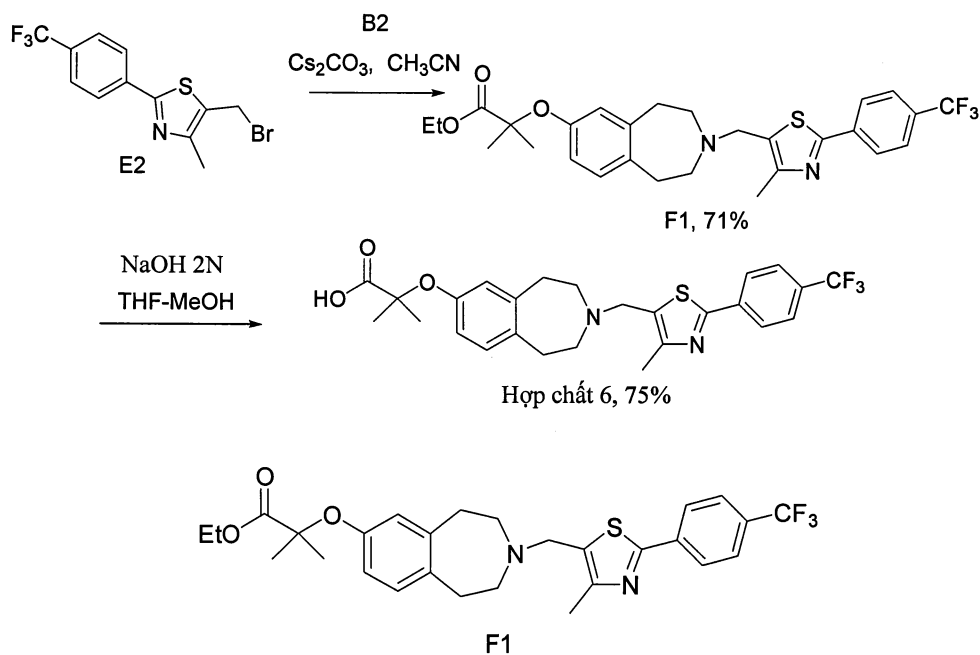
Ví dụ F



Hợp chất 6: Axit 2-metyl-2-{3-[4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

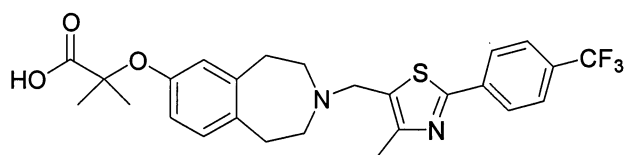
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ F.

Sơ đồ F



Este etyl của axit 2-metyl-2-{3-[4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất F1 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất B3. Thu được hợp chất F1 dưới dạng chất rắn màu trắng (71%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,56 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1 H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,85 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 1,57 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 533 ($\text{M}+\text{H}^+$).



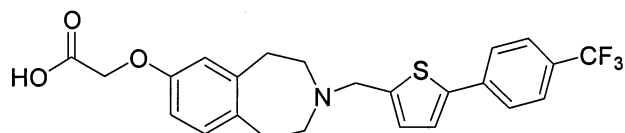
Hợp chất 6

Axit 2-metyl-2-{3-[4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất 6 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 2. Thu được hợp chất 6 dưới dạng chất rắn màu trắng (75%): ^1H

NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,31 - 3,24 (m, 4 H), 3,01 - 2,97 (m, 4 H), 2,52 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 505 ($M+H^+$).

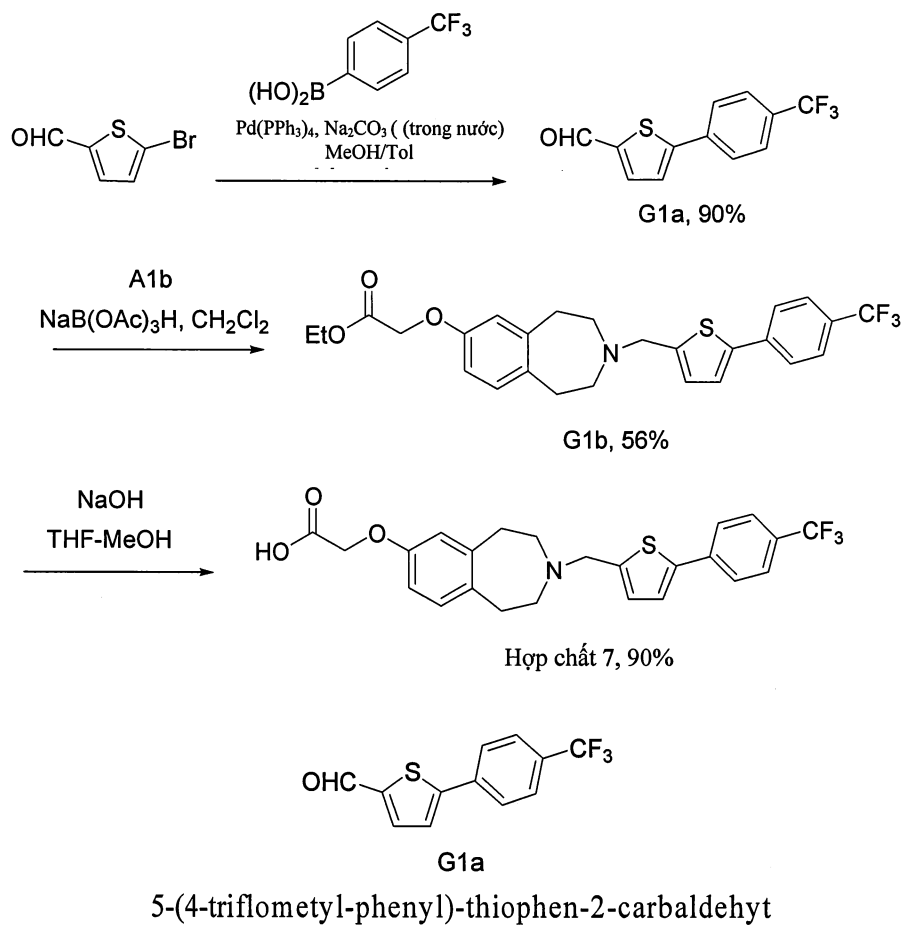
Ví dụ G



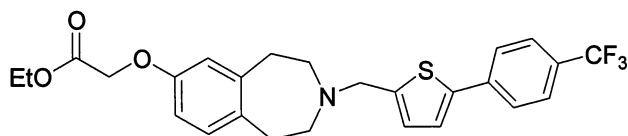
Hợp chất 7: Axit {3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ G1 hoặc Sơ đồ G2.

Sơ đồ G1



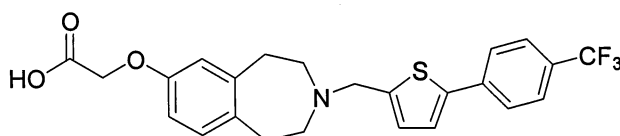
Loại khí hỗn hợp gồm 5-bromothiophen-2-carboxyaldehyt (2g, 10,5mmol), axit 4-triflometyl-benzenboronic (2,19g, 11,5mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_4)_3$ (605mg, 0,52mmol) và dung dịch Na_2CO_3 2N (21ml, 42mmol) trong toluen/MeOH (30ml/15ml) bằng N_2 rồi khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và H_2O và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất G1a (2,4g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,92 (s, 1 H), 7,79 - 7,77 (m, 3 H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,48 (d, $J = 3,9$ Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 279 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



G1b

Este etyl của axit {3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất A1b (100mg, 0,401mmol) và hợp chất G1a (113mg, 0,442mmol) trong diclometan (4ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Thêm $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (170mg, 0,803mmol) vào rồi khuấy hỗn hợp thu được trong 17 giờ. Thêm dung dịch NaHCO_3 bão hoà vào và chiết dung dịch thu được bằng CH_2Cl_2 . Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất G1b (110mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 2,91 - 2,87 (m, 4 H), 2,71 - 2,67 (m, 4 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 490 ($\text{M}+\text{H}^+$).



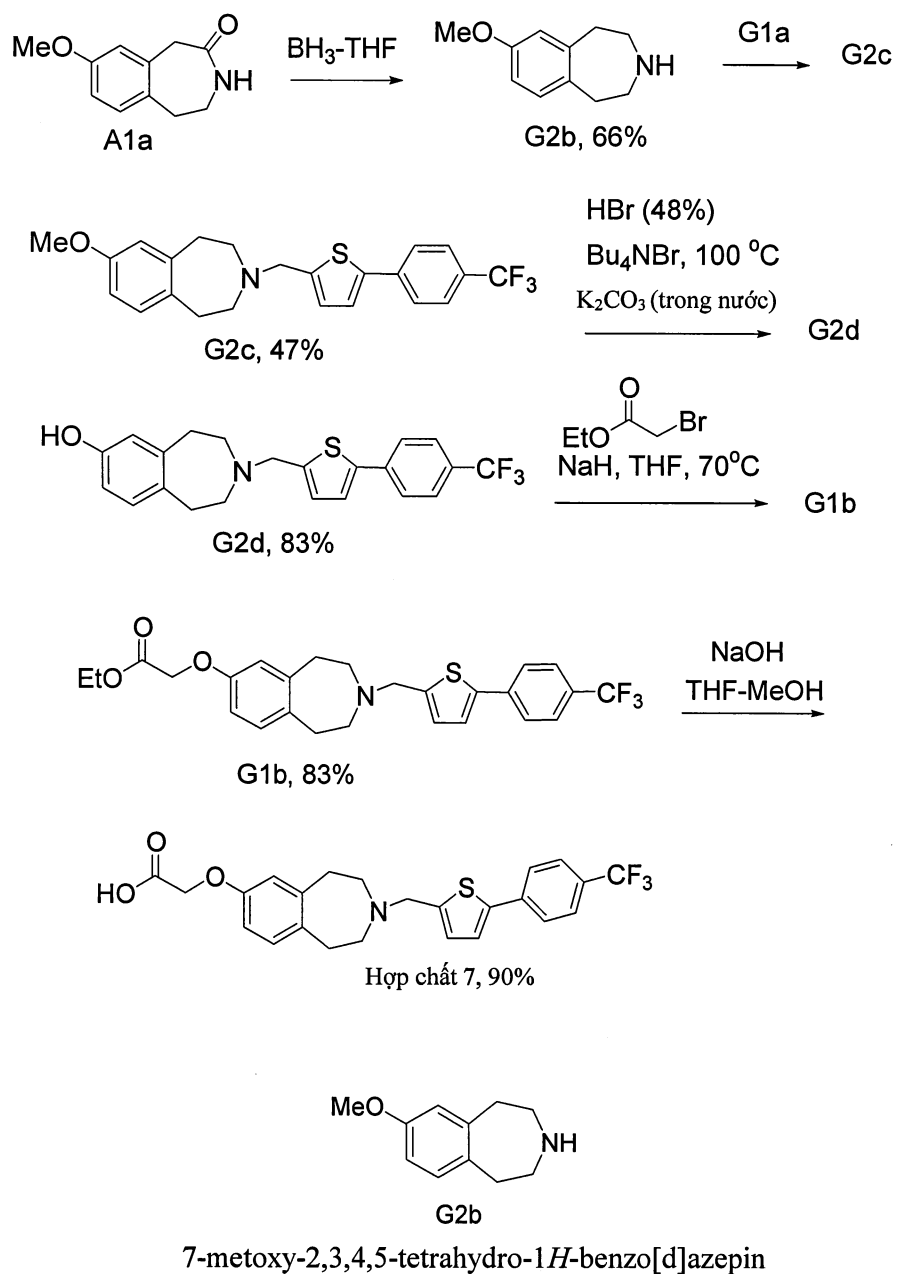
Hợp chất 7

Axit {3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

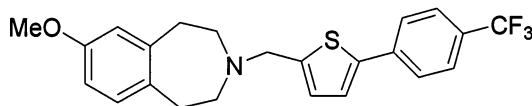
Hợp chất 7 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 1. Thu được hợp chất 7 dưới dạng chất rắn màu trắng (90%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,80

(d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,76 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,35 - 3,28 (m, 4 H), 3,13 - 3,07 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 462 ($M+H^+$).

Sơ đồ G2



Thêm nhỏ giọt dung dịch boran 1M-THF (1ml, 1,02mmol) vào dung dịch chứa hợp chất A1a (1,91g, 10 mmol) trong THF (50ml) được làm lạnh bằng nước đá và khuấy. Hợp chất A1a được điều chế theo các quy trình đã được công bố (đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 204349). Tiếp đó, bồn nước đá được lấy ra và đun nóng hồi lưu dung dịch thu được trong 3 giờ. Khi làm lạnh lại đến nhiệt độ 0°C, thêm MeOH (2ml) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 35 phút và cô. Phần cặn rắn màu trắng tạo ra được xử lý bằng dung dịch HCl 6N (50ml), đun nóng hồi lưu hỗn hợp thu được trong 1 giờ rồi để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước thu được được rửa bằng Et₂O rồi bazơ hoá bằng dung dịch NaOH 5N cho đến độ pH > 10 và chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước muối, làm khô (Na₂SO₄), cô và làm khô trong chân không để thu được hợp chất G2b (1,17g, 66%) dưới dạng dầu màu vàng trong suốt: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,70 - 6,60 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,01 - 2,83 (m, 8 H), 2,34 (br, 1 H).

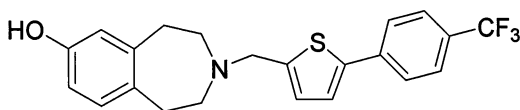


G2c

7-methoxy-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin

Thêm AcOH (0,65ml, 11,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất G2b (2,02g, 11,4mmol) và hợp chất G1a (2,92g, 11,4mmol) trong diclometan (50ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ. Thêm Na(OAc)₃BH (3,62g, 17,1mmol) vào rồi khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ nữa. Thêm dung dịch NaOH 2N vào (độ pH khoảng 11) và chiết dung dịch thu được bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô (Na₂SO₄), cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất G2c (2,23g, 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 3,8

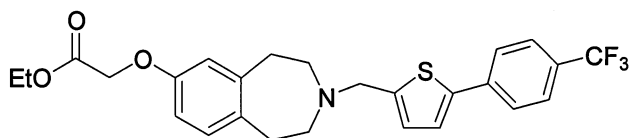
Hz, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 6,66 - 6,62 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,91 (m, 4 H), 2,72 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 418 ($M+H^+$).



G2d

3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất G2c (2,21g, 5,30mmol), HBr (48%, 6,0ml, 53,0mmol) và Bu₄NBr (171mg, 0,53mmol) trong AcOH (6ml) ở 100°C trong 16,5 giờ. Thêm dung dịch K₂CO₃ bão hoà vào cho đến độ pH khoảng 10 và chiết dung dịch thu được bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô (Na₂SO₄) và cô để thu được hợp chất G2d (1,77g, 83%) dưới dạng chất rắn màu be: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,60 - 6,57 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 2,94 (m, 4 H), 2,82 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 404 ($M+H^+$).



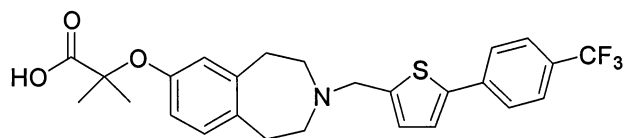
G1b

Este etyl của axit {3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl}-axetic

Thêm hợp chất G2d (1,07g, 2,64mmol) trong THF (5ml), tiếp đó thêm etyl bromoaxetat (0,35ml, 3,17mmol) vào dung dịch chứa NaH (60% trong dầu khoáng, 317mg, 7,93mmol) trong THF (12ml). Sau khi khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội, tôi bằng dung dịch NH₄Cl bão hoà và phân bố giữa ete và nước. Pha hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), cô và tinh

chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất G1b (1,02g, 79%), hợp chất này được chuyển hoá thành hợp chất 7 theo phương pháp như được mô tả ở trên.

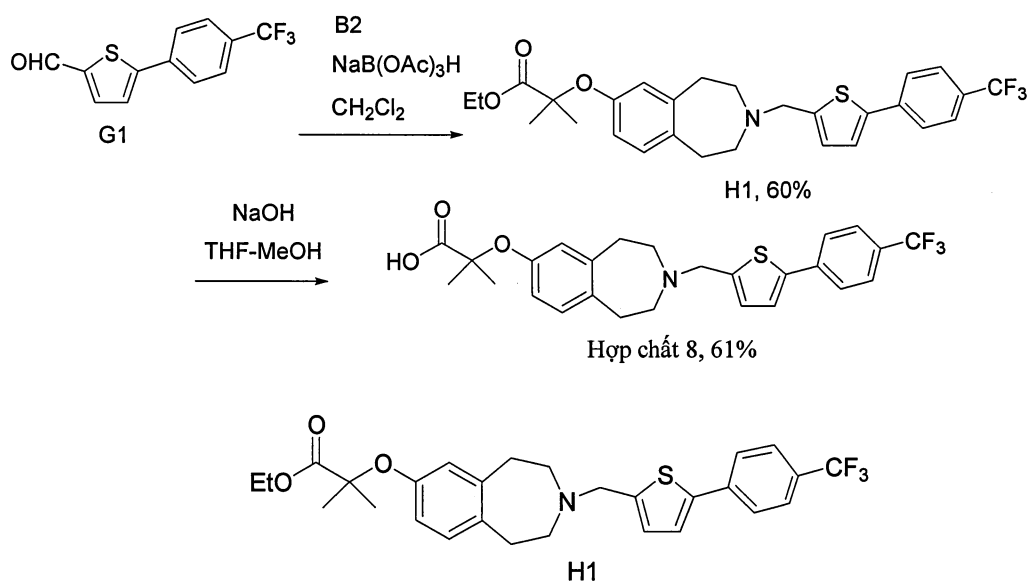
Ví dụ H



Hợp chất 8: Axit 2-metyl-2-{3-[5-(4-triflormetyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ H.

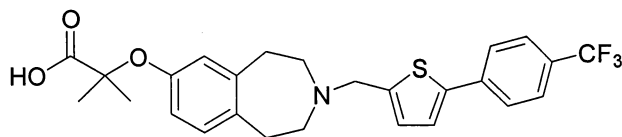
Sơ đồ H



Este etyl của axit 2-metyl-2-{3-[5-(4-triflormetyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất H1 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất G2. Thu được hợp chất H1 dưới dạng chất rắn màu trắng (60%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,24 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,94 - 6,91 (m, 2 H), 6,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,2, 2,6$

Hz, 1 H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,74 (m, 4 H), 1,57 (s, 6 H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 518 ($M+H^+$).

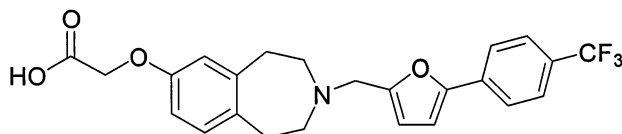


Hợp chất 8

Axit 2-metyl-2-{3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất 8 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 2. Thu được hợp chất 8 dưới dạng chất rắn màu trắng (61%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,73 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,21 - 3,00 (m, 8 H), 1,54 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 490 ($M+H^+$).

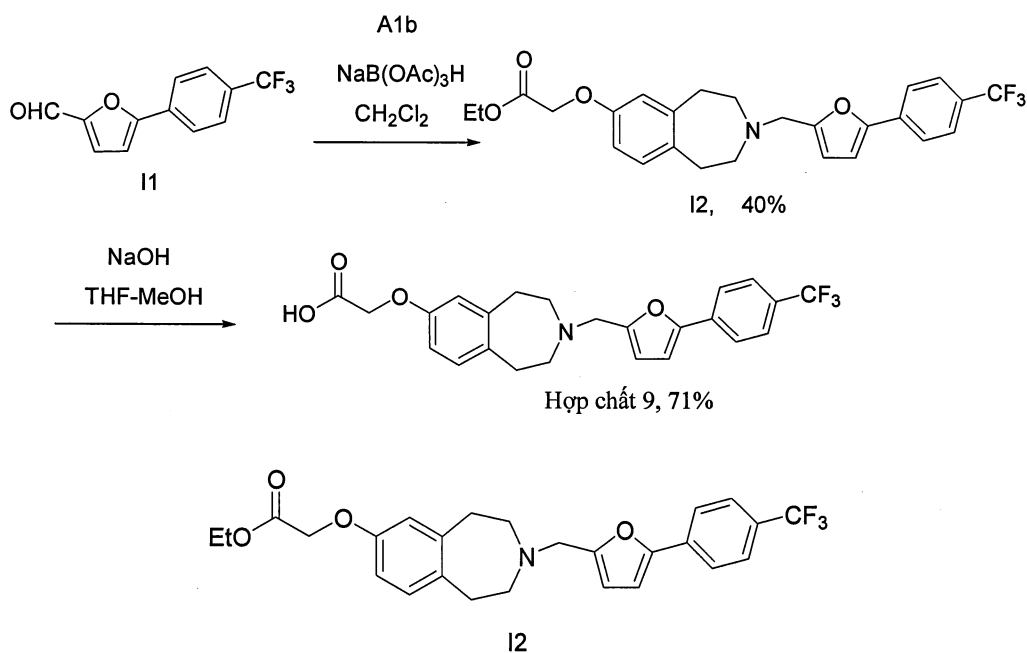
Ví dụ I



Hợp chất 9: Axit {3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

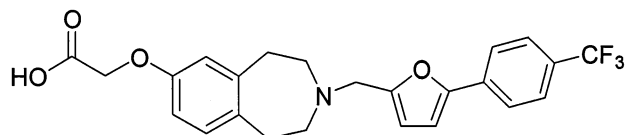
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ I.

Sơ đồ I



Este etyl của axit {3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

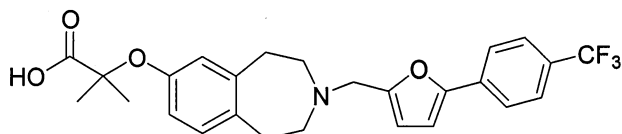
Hợp chất 12 được điều chế từ hợp chất 11 (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2003, 13(13), 2159-2161) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất G2. Thu được hợp chất 12 dưới dạng chất rắn màu trắng (40%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,68 (m, 2 H), 6,60 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 6,30 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,92 - 2,87 (m, 4 H), 2,73 - 2,67 (m, 4 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Hợp chất 9
Axit {3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 9 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 1. Thu được hợp chất 9 dưới dạng chất rắn màu trắng (71%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,98 - 6,94 (m, 2 H), 6,75 - 6,69 (m, 3 H), 4,44 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,14 (m, 4 H), 2,82 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 446 ($\text{M}+\text{H}^+$).

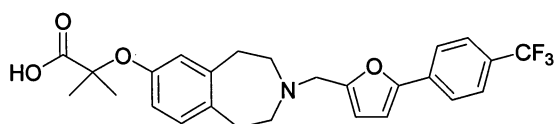
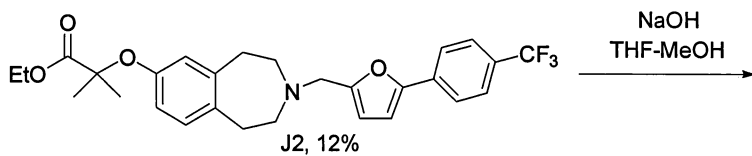
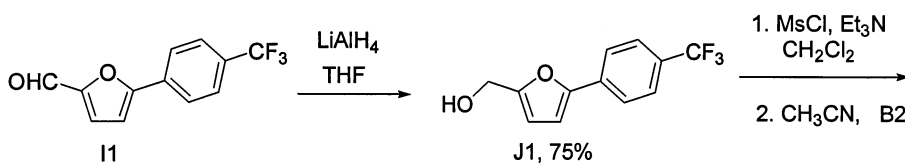
Ví dụ J



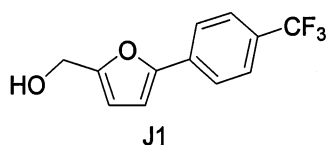
Hợp chất 10: 2-metyl-2-{3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ J.

Sơ đồ J

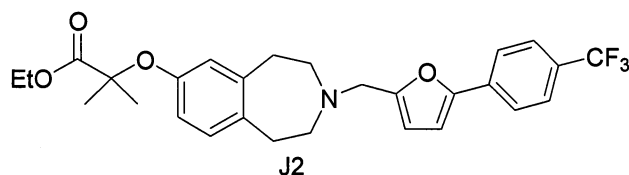


Hợp chất 10, 65%



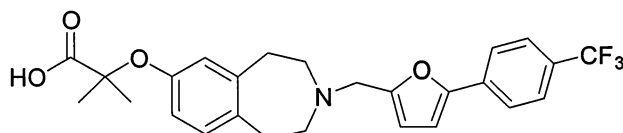
[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-yl]metanol

Hợp chất J1 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất E1. Thu được hợp chất J1 dưới dạng chất rắn màu trắng (75%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,73 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,42 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 4,69 (d, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 1,75 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 225 (M-OH).



Este etyl của axit 2-metyl-2-{3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

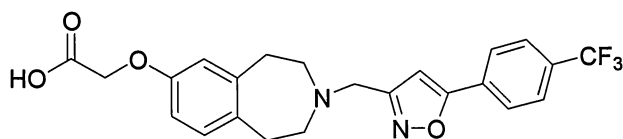
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất J1 (80mg, 0,33mmol), metansulfonyl clorua (38mg, 0,33mmol) và trietylamin (230 μl , 1,65mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Thêm hợp chất B2 (50mg, 0,165mmol) trong CH_3CN (1ml) vào và khuấy dung dịch thu được qua đêm trong môi trường N_2 . Hỗn hợp thu được được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột (EtOAc/hexan) để thu được 10mg (12%, 2 công đoạn) hợp chất J2 dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1 H), 6,30 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,87 (m, 4 H), 2,71 (m, 4 H), 1,56 (s, 6 H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Hợp chất 10:
Axit 2-metyl-2-{3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất 10 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 2. Thu được hợp chất 2 dưới dạng chất rắn màu trắng (65%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,10 - 7,05 (m, 2 H), 6,87 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,72 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,40 (m, 4 H), 3,11 (m, 4 H), 1,54 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 474 ($\text{M}+\text{H}^+$).

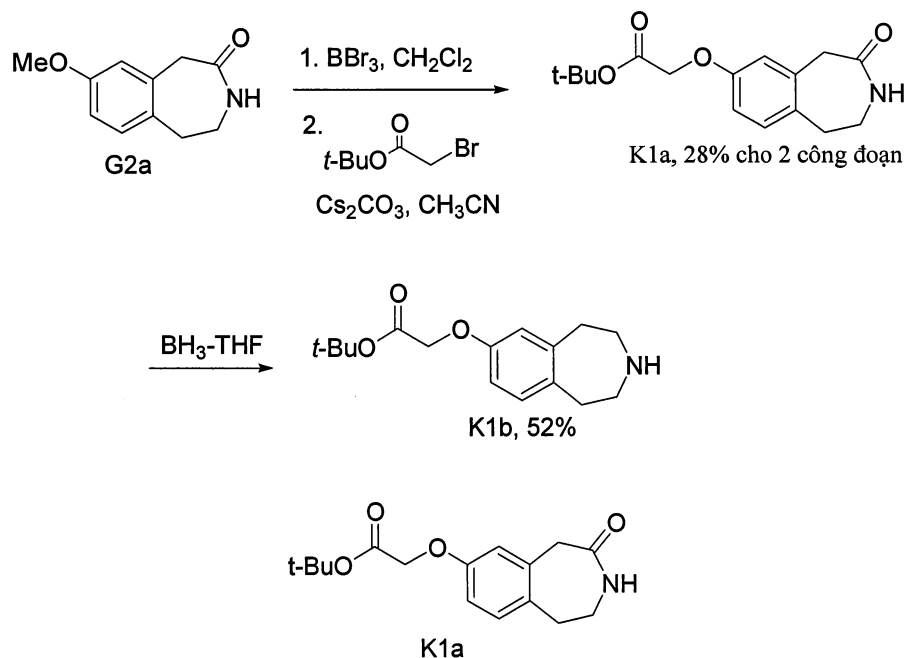
Ví dụ K



Hợp chất 11: Axit {3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

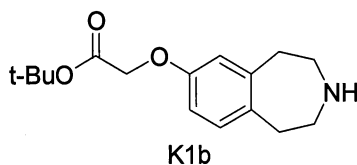
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ K1 và Sơ đồ K2.

Sơ đồ K1



Este tert-butyl của axit (4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy)-axetic

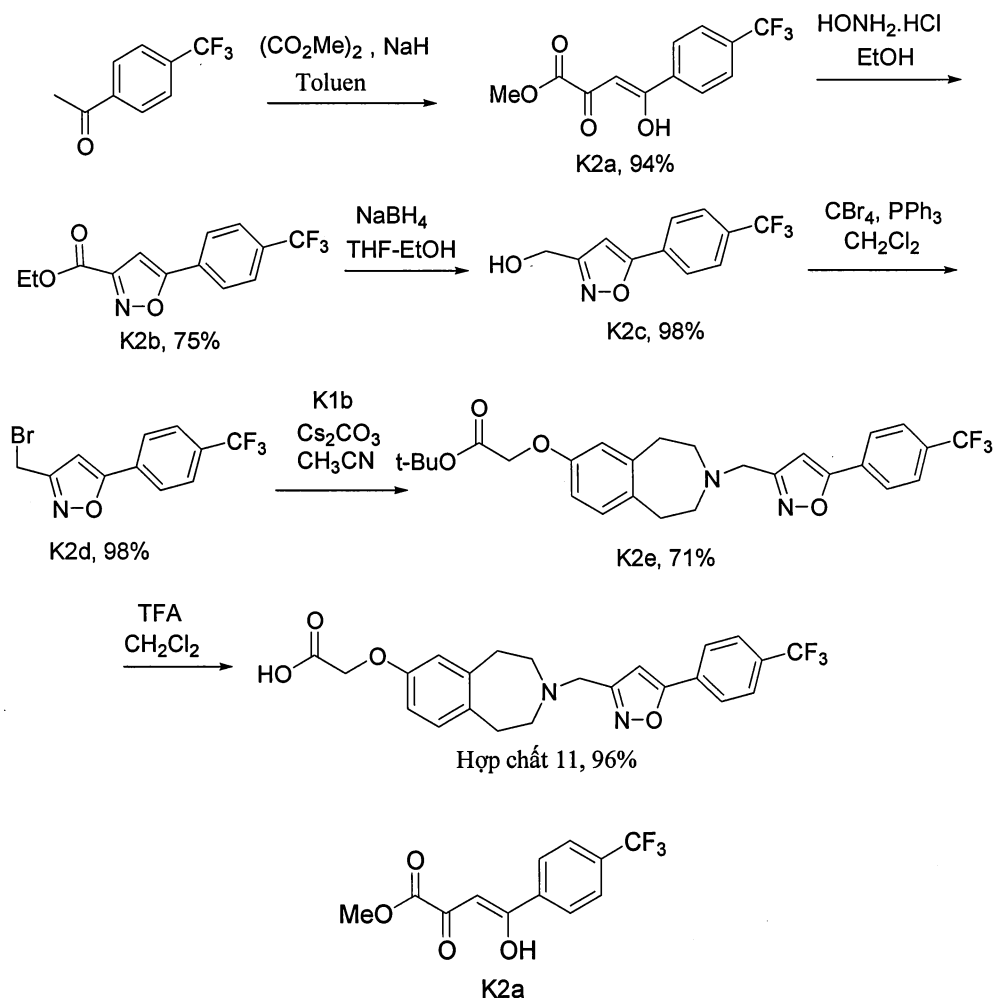
Hợp chất K1a được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất A1b. Thu được hợp chất K1a dưới dạng chất rắn màu trắng (28% cho 2 công đoạn): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,76 (dd, $J = 8,4, 2,7$ Hz, 1 H), 6,67 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 5,79 (brs, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,58 - 3,52 (m, 2 H), 3,06 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 1,49 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 314 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



Este tert-butyl của axit (2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy)-
axetic

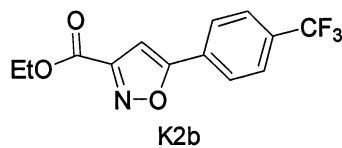
Hợp chất K1b được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất A1c. Thu được hợp chất K1b dưới dạng dầu màu vàng (52%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,63 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 2,93 - 2,84 (m, 8 H), 1,49 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 278 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Sơ đồ K2



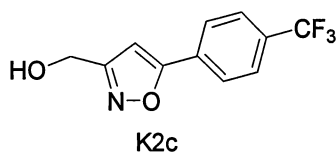
Este metyl của axit 4-hydroxy-2-oxo-4-(4-triflometyl-phenyl)-but-3-enoic

Thêm từng phần NaH (60%, 636mg, 15,9mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-triflometyl-phenyl)etanon (2,0g, 10,6mmol) và dimetyl oxylat (1,63g, 13,8mmol) trong toluen (50ml) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ rồi ở 60°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm từ từ H_2O vào để tủa hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp thu được được axit hoá bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 2,74g (94%) hợp chất K2a dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,10 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 297 (M^+Na^+).



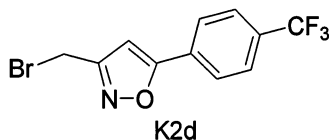
Este etyl của axit 5-(4-triflometyl-phenyl)-isoxazol-3-carboxylic

Thêm hydroxylamin hydro clorua (2,05g, 29,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất K2a (2,7g, 9,85mmol) trong EtOH (40ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ rồi ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất kết tủa được lọc và rửa bằng EtOH. Chất rắn màu trắng thu được được làm khô trong chân không để thu được 2,0g (75%) hợp chất K2b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 4,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 286 ($\text{M}+\text{H}^+$).



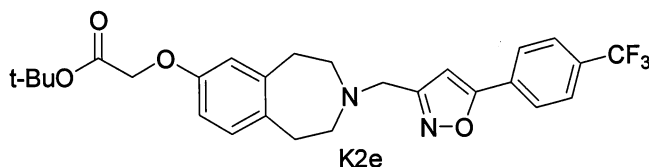
[5-(4-triflometyl-phenyl)-isoxazol-3-yl]metanol

Hợp chất K2c được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất C2. Thu được hợp chất K2c dưới dạng chất rắn màu trắng (98%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,70 (s, 1 H), 4,84 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 244 ($\text{M}+\text{H}^+$).



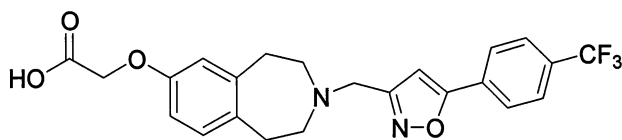
3-bromometyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-isoxazol

Hợp chất K2d được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất A2d. Thu được hợp chất K2d dưới dạng chất rắn màu trắng (98%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,73 (s, 2 H), 4,49 (s, 2 H); MS (ES) m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Este tert-butyl của axit {3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất K2e được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất A2e. Thu được hợp chất K2e dưới dạng chất rắn màu trắng (71%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,90 - 2,86 (m, 4 H), 2,72 - 2,67 (m, 4 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 503 ($\text{M}+\text{H}^+$).



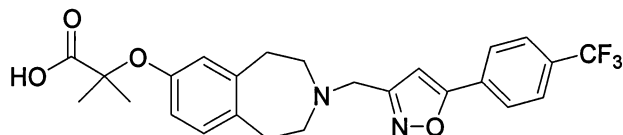
Hợp chất 11

Axit {3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Thêm axit trifloaxetic (0,1ml) vào dung dịch chứa hợp chất K2e (38,5mg, 0,076mmol) trong CH_2Cl_2 (1ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 30mg (96%) hợp chất 11 dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,17 - 7,13 (m, 2 H), 6,85 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H),

6,78 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 4 H), 3,5 (m, 4 H), 3,18 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 447 ($M+H^+$).

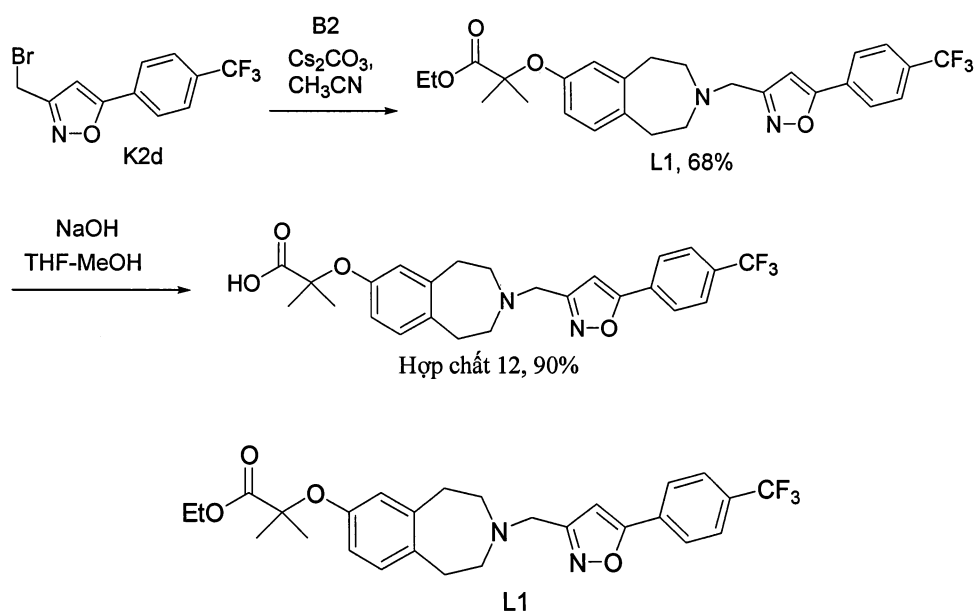
Ví dụ L



Hợp chất 12: Axit 2-metyl-2-{3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ L.

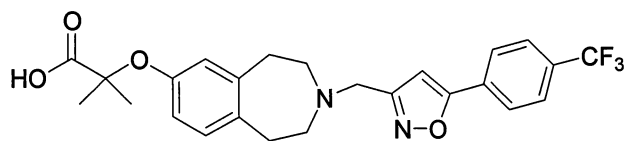
Sơ đồ L



Este etyl của axit 2-metyl-2-{3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất L1 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất B3. Thu được hợp chất L1 dưới dạng chất rắn màu trắng (68%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,63 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1 H),

4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,88 - 2,86 (m, 4 H), 2,73 - 2,70 (m, 4 H), 1,57 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 503 ($M+H^+$).

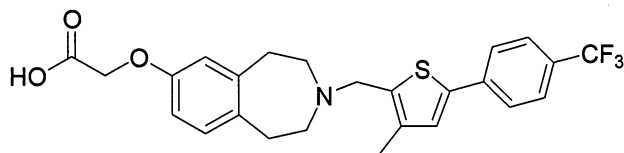


Hợp chất 12

Axit 2-metyl-{3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-isoxazol-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất 12 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất 2. Thu được hợp chất 12 dưới dạng chất rắn màu trắng (90%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,73 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,54 (m, 4 H), 3,16 (m, 4 H), 1,55 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 475 ($M+H^+$).

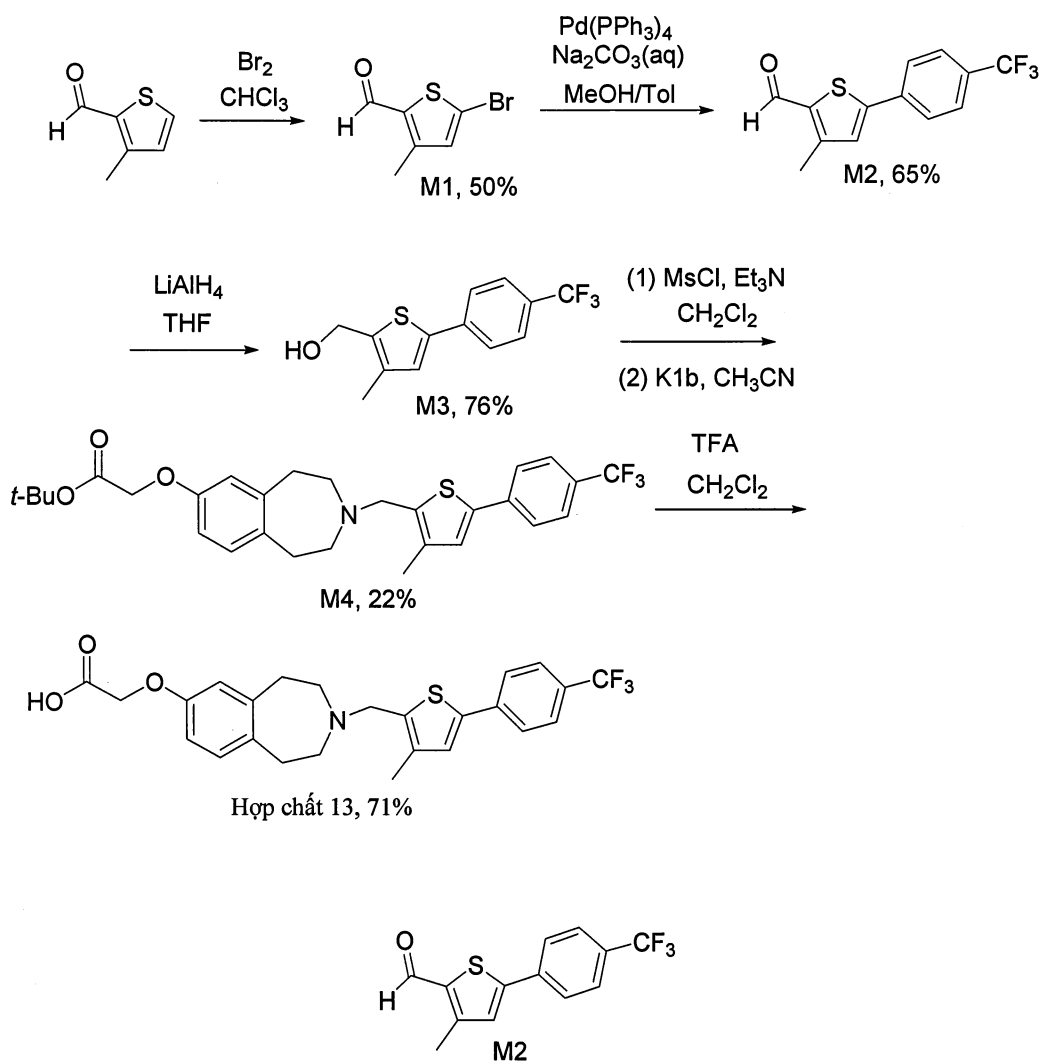
Ví dụ M



Hợp chất 13: Axit {3-[3-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

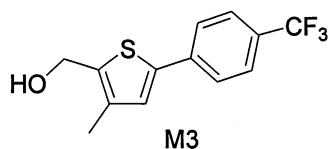
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ M.

Sơ đồ M



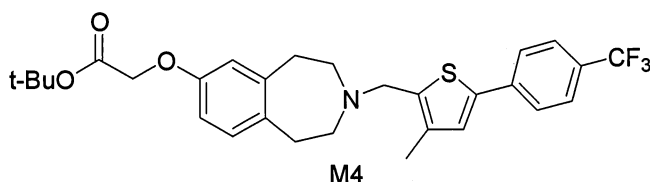
3-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-carbaldehyt

Hợp chất M2 được điều chế từ hợp chất M1 (J. Chem. Soc., Perkin Trans 2, 1972, 1866) theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất G1a. Thu được hợp chất M2 dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng (65%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,05 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 2,61 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 293 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



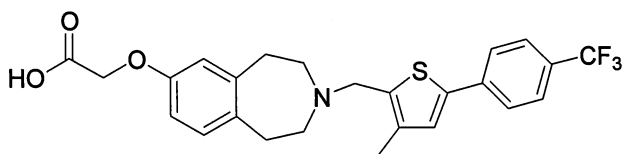
[3-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-
metanol

Hợp chất M3 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất E1. Thu được hợp chất M3 dưới dạng chất rắn màu trắng (76%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,68 (brs, 1 H); MS (ES) m/z : 255 (M-OH).



Este etyl của axit {3-[3-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất M4 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất J2. Thu được hợp chất M4 dưới dạng chất rắn màu trắng (22%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 2,88 (m, 4 H), 2,69 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 532 (M+H $^+$).

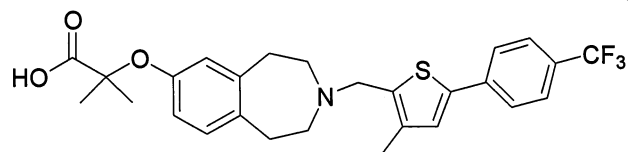


Hợp chất 13

Axit {3-[3-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-
tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

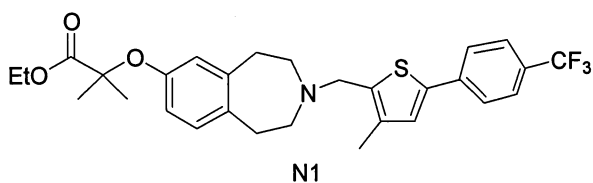
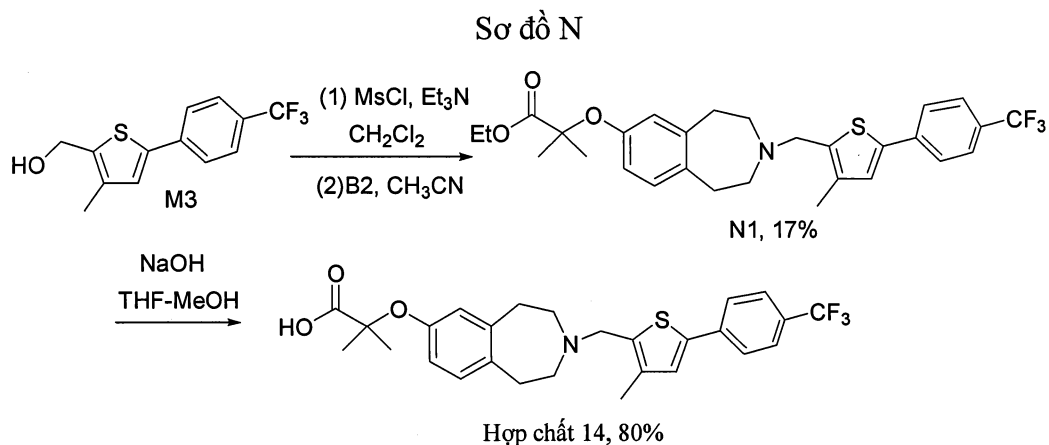
Hợp chất 13 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất 11. Thu được hợp chất 13 dưới dạng chất rắn màu trắng (71%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 6,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,73 - 6,70 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 3,17 (m, 4 H), 2,84 (m, 4 H), 2,29 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 476 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ N



Hợp chất 14: Axit 2-metyl-2-{3-[3-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

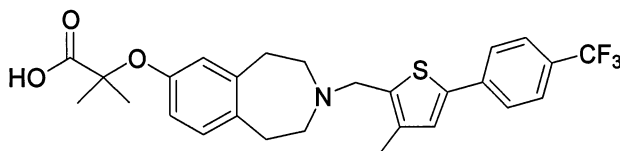
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ N.



Este etyl của axit 2-metyl-2-{3-[3-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất N1 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất M4. Thu được hợp chất N1 dưới dạng chất rắn màu trắng (17%): ^1H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,55 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,86 (m, 4 H), 2,70 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H), 1,58 (s, 6 H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 532 (M+H⁺).

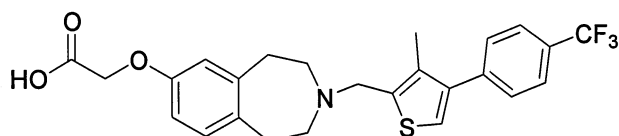


Hợp chất 14

Axit 2-metyl-2-{3-[3-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất 14 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất 2. Thu được hợp chất 14 dưới dạng chất rắn màu trắng (80%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,29 (m, 4 H), 3,13 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 1,55 (s, 6 H); MS (ES) m/z: 504 (M+H⁺).

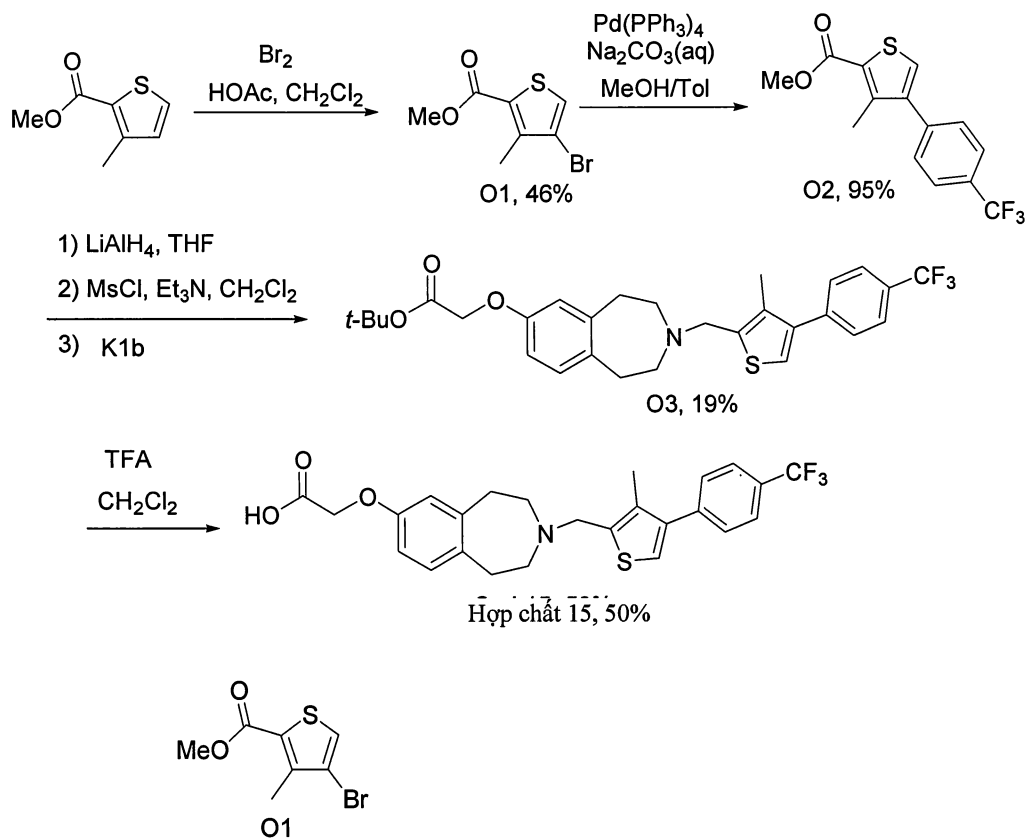
Ví dụ O



Hợp chất 15: Axit {3-[3-metyl-4-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

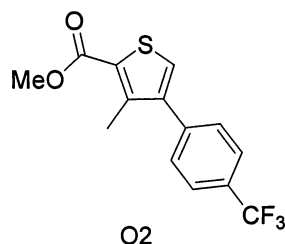
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ O.

Sơ đồ O



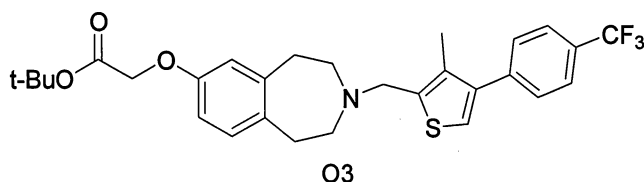
Este metyl của axit 4-bromo-3-metyl-thiophen-2-carboxylic

Thêm Br_2 (0,79ml, 15,3mmol) vào dung dịch chứa este metyl của axit 3-metylthiophen-2-carboxylic (2,0g, 12,8mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) và axit axetic (10ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ rồi phân bố giữa CH_2Cl_2 và H_2O . Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 . Các pha hữu cơ được gộp lại, rửa bằng bão hoà natri thiosulfat dung dịch, làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 1,4g (46%) hợp chất O1 dưới dạng chất rắn màu trắng: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H).



Este metyl của 3-metyl-4-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-carboxylic

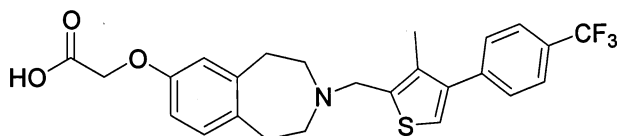
Hợp chất O2 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất G1. Thu được hợp chất O2 dưới dạng chất rắn màu trắng (95%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H).



Este tert-butyl của axit {3-[3-metyl-4-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Thêm dung dịch LiAlH_4 1,0M (2,16ml, 2,16mmol) trong THF vào dung dịch chứa hợp chất O2 (590mg, 2,0mmol) trong THF (10ml) ở 0°C . Để tăng nhiệt độ hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm từ từ nước vào và chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng CH_2Cl_2 . Dịch lọc được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà và dung dịch nước thu được được chiết lại bằng CH_2Cl_2 . Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được chất rắn thô. Chất rắn này được sử dụng để thực hiện quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất J2 để thu được hợp chất O3 dưới dạng chất rắn màu trắng (19%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J =$

8,1, 2,4 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,73 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ES) m/z: 532 (M+H⁺).

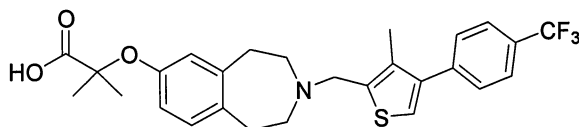


Hợp chất 15

Axit {3-[3-metyl-4-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

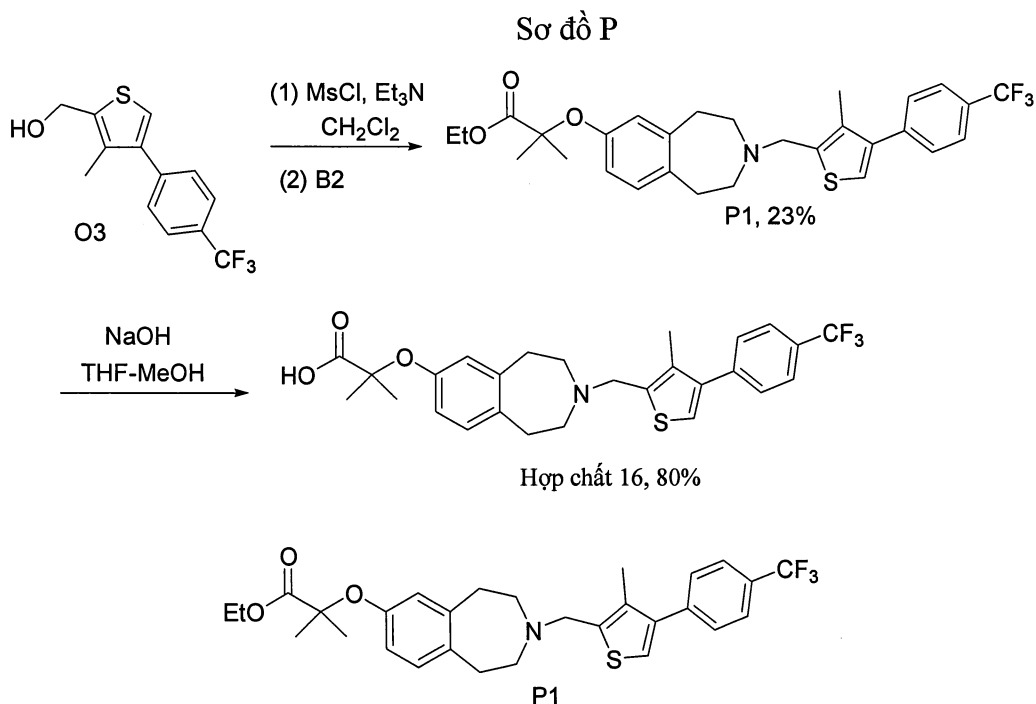
Hợp chất 15 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất 11. Thu được hợp chất 15 dưới dạng chất rắn màu trắng (50%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 6,72 - 6,67 (m, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 3,01 (m, 4 H), 2,84 (m, 4 H), 2,21 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 476 (M+H⁺).

Ví dụ P



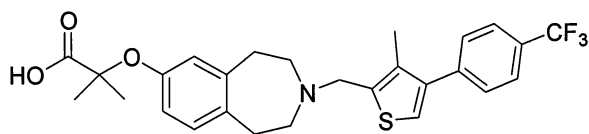
Hợp chất 16: Axit 2-metyl-2-{3-[3-metyl-4-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ P.



Este etyl của axit 2-metyl-2-{3-[3-metyl-4-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất P1 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất J2. Thu được hợp chất P1 dưới dạng chất rắn màu trắng (23%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,55 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 2,86 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H), 2,15 (s, 3 H), 1,58 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 532 ($\text{M}+\text{H}^+$).

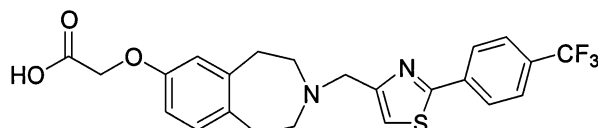


Hợp chất 16

Axit 2-metyl-2-{3-[3-metyl-4-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất 16 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất 2. Thu được hợp chất 16 dưới dạng chất rắn màu trắng (80%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,72 - 7,56 (m, 3 H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,73 - 6,68 (m, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,30 - 3,12 (m, 4 H), 2,95 - 2,89 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 1,57 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 504 ($\text{M}+\text{H}^+$).

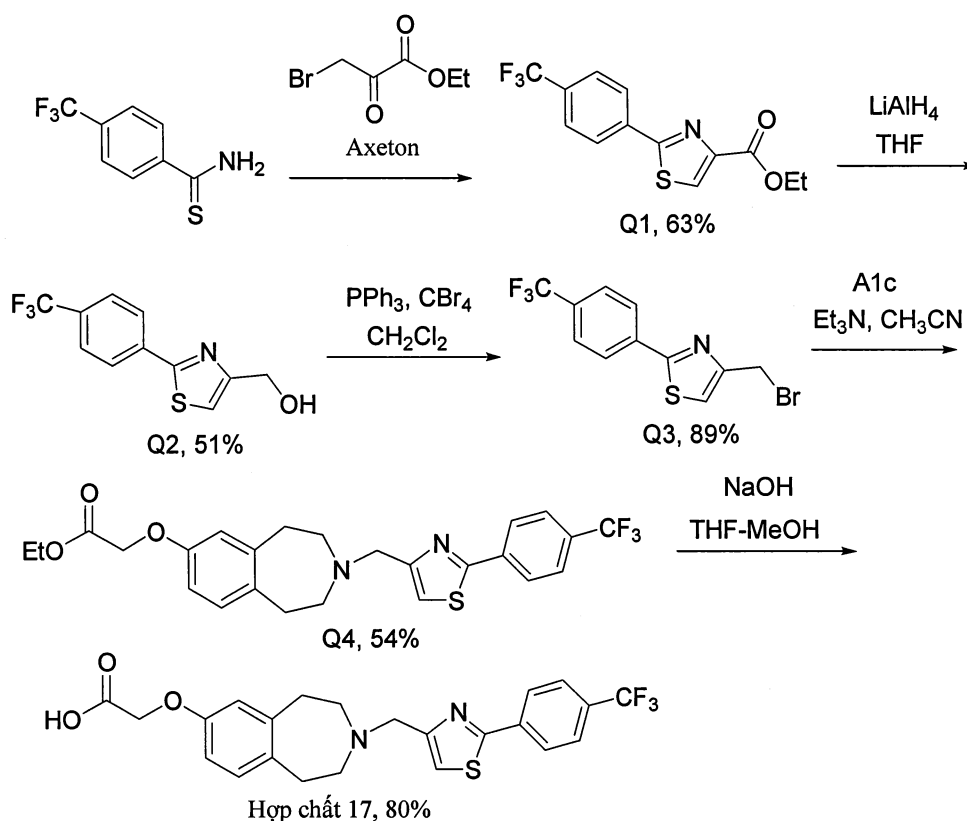
Ví dụ Q

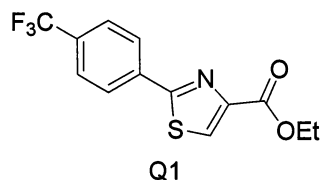


Hợp chất 17: Axit {3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-4-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ Q.

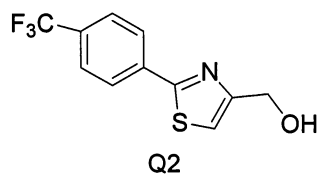
Sơ đồ Q





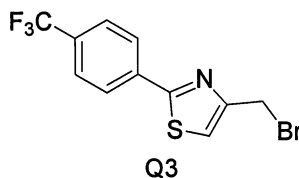
Este etyl của axit 2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-4-carboxylic

Thêm nhỏ giọt etyl bromopyruvat (1,95g, 10mmol) trong axeton (10ml) vào dung dịch chứa 4-triflometylthiobenzamit (2,05g, 10mmol) trong axeton (10ml) kết hợp khuấy trộn. Khuấy hỗn hợp thu được trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch thu được được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 1,9g (63%) hợp chất Q1 dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1 H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,46 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).



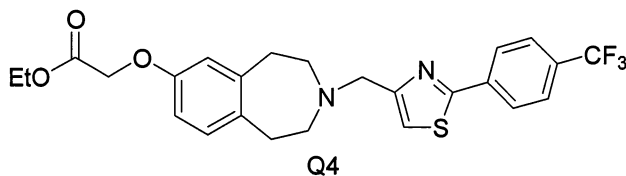
[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-metanol

Hợp chất Q2 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất E1. Thu được hợp chất Q2 dưới dạng chất rắn màu trắng (51%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 4,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 2,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H); MS (ES) m/z : 260 ($\text{M}+\text{H}^+$).



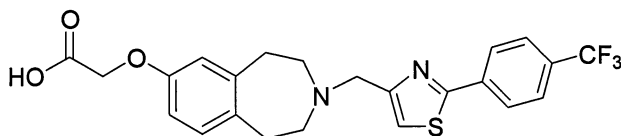
4-bromometyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol

Hợp chất Q3 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất A2d. Thu được hợp chất Q3 dưới dạng chất rắn màu trắng (89%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 4,64 (s, 2 H).



Este etyl của axit {3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-4-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

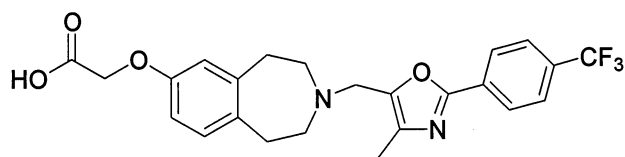
Hợp chất Q4 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất A2e. Thu được hợp chất Q4 dưới dạng chất rắn màu trắng (54%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 2,94 - 2,88 (m, 4 H), 2,79 - 2,71 (m, 4 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 491 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Axit {3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-4-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 17 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất A2e. Thu được hợp chất 17 dưới dạng chất rắn màu trắng (80%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,71 - 6,68 (m, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,14 (m, 4 H), 2,84 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M}+\text{H}^+$).

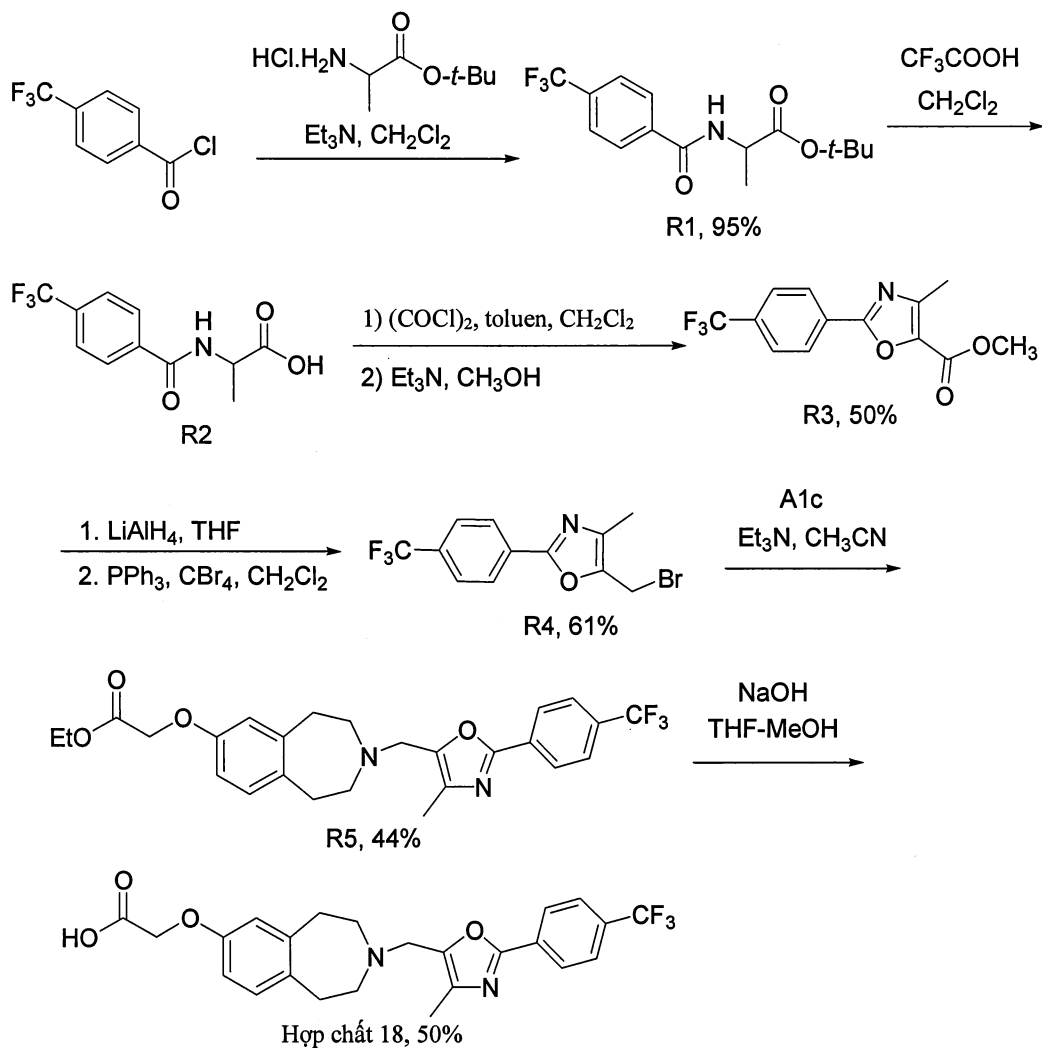
Ví dụ R

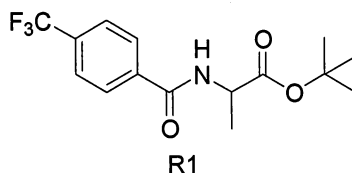


Hợp chất 18: Axit {3-[4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-oxazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ R.

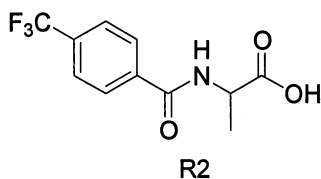
Sơ đồ R





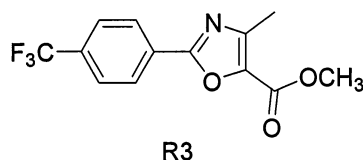
Este tert-butyl của axit 2-(4-triflometyl-benzoylamino)-propionic

Thêm 4-triflometylbenzoyl clorua (1,48ml, 10mmol) vào dung dịch chứa este tert-butyl của axit 2-aminopropionic hydroclorua (2,18g, 12mmol) và trietyl amin (3,03g, 30mmol) trong CH_2Cl_2 (60ml) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ rồi rửa bằng H_2O , dung dịch HCl 1N và H_2O . Sau khi làm khô bằng Na_2SO_4 , dung dịch thu được được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 3,0g (95%) hợp chất R1 dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,83 (brs, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 1,51 (s, 12 H); MS (ES) m/z : 316 ($\text{M}-\text{H}^+$).



Axit 2-(4-triflometyl-benzoylamino)-propionic

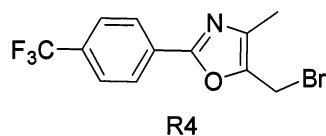
Hợp chất R2 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất 11. Thu được hợp chất R2 dưới dạng chất rắn màu trắng (dạng thô): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,81 (d, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 1,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H).



Este metyl của axit 4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-oxazol-5-carboxylic

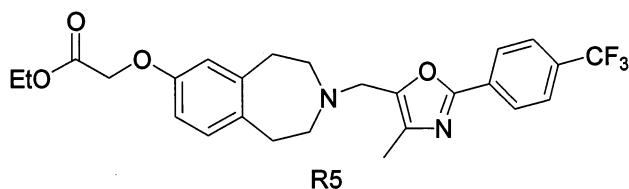
Thêm oxalyl clorua (6,52ml, 74,7mmol) vào dung dịch chứa hợp chất R2 (1,95g, 7,47mmol) trong toluen (30mmol) và CH₂Cl₂ (7,5ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ và cô.

Thêm Et₃N (1,53ml, 11,2mmol), tiếp đó thêm MeOH (56ml) vào hợp chất trung gian thô thu được ở trên ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 1,06g (50%) hợp chất R3 dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 286 (M+H⁺).



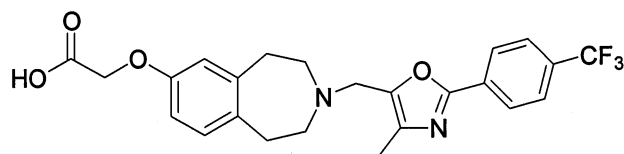
5-bromometyl-4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-oxazol

Khử hợp chất R3 để thu được hợp chất trung gian dạng rượu thô theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất E1. Hợp chất R4 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất A2d. Thu được hợp chất R4 dưới dạng chất rắn màu trắng (61%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H).



Este etyl của axit {3-[4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-oxazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

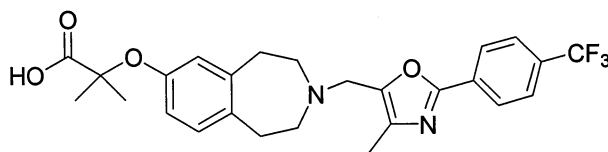
Hợp chất R5 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất A2e. Thu được hợp chất R5 dưới dạng chất rắn màu trắng (44%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 2,92 - 2,87 (m, 4 H), 2,72 - 2,68 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Hợp chất 18
Axit {3-[4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-oxazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

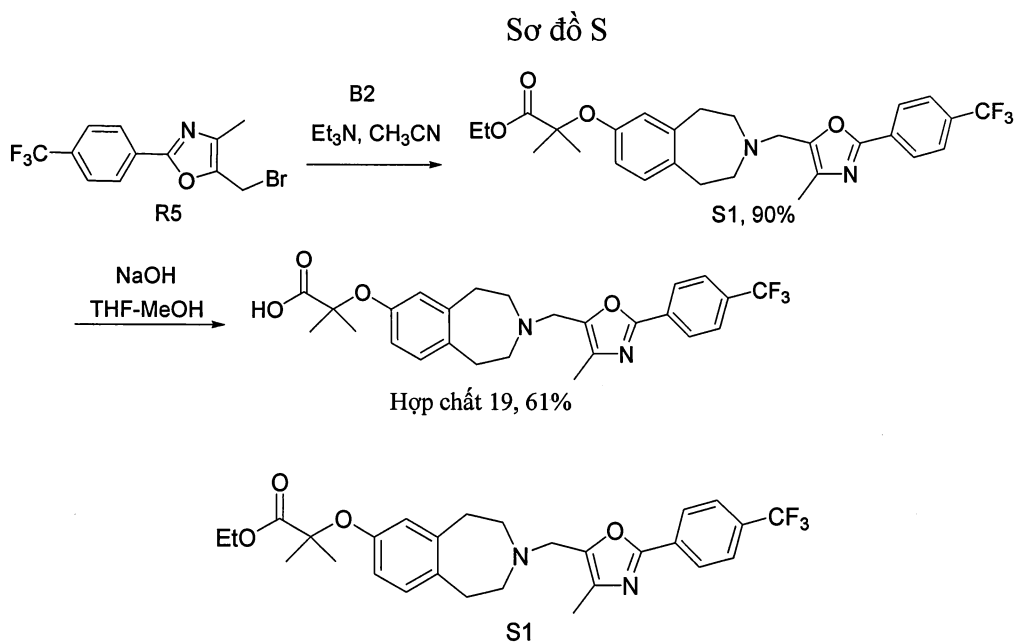
Hợp chất 18 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất A2e. Thu được hợp chất 18 dưới dạng chất rắn màu trắng (50%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,70 - 6,67 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 4,17 (s, 2 H), 3,05 - 2,95 (m, 4 H), 2,90 - 2,80 (m, 4 H), 2,27 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 461 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ S



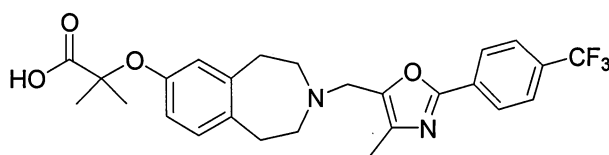
Hợp chất 19: Axit 2-metyl-2-{3-[4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-oxazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ S.



Este etyl của axit 2-metyl-2-{3-[4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-oxazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất S1 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất B3. Thu được hợp chất S1 dưới dạng chất rắn màu trắng (90%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1 H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,90 - 2,82 (m, 4 H), 2,70 - 2,63 (m, 4 H), 2,23 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 517 ($\text{M}+\text{H}^+$).



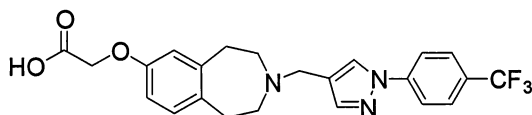
Hợp chất 19:

Axit 2-metyl-2-{3-[4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-oxazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất 19 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất 2. Thu được hợp chất 19 dưới dạng chất rắn màu trắng (61%): ^1H NMR (300

MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,85 - 3,75 (m, 2 H), 3,25 - 3,02 (m, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 1,54 (s, 6 H); MS (ES) m/z : 489 ($M+H^+$).

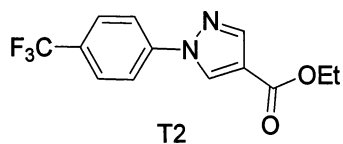
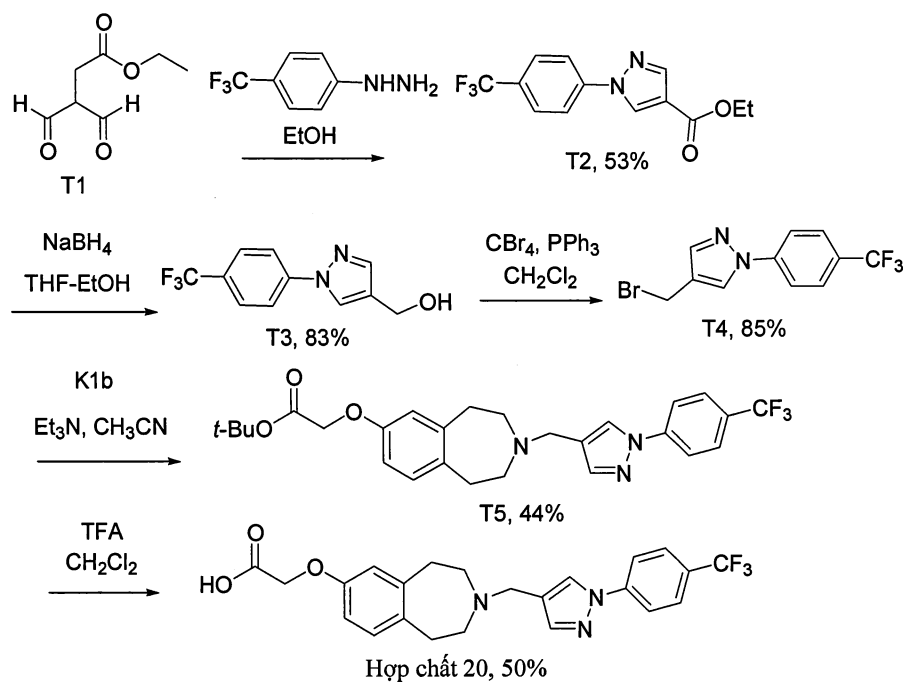
Ví dụ T



Hợp chất 20: Axit {3-[1-(4-triflometyl-phenyl)-1H-pyrazol-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

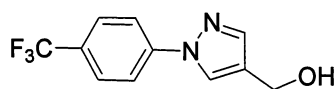
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ T.

Sơ đồ T



Este etyl của axit 1-(4-triflometyl-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

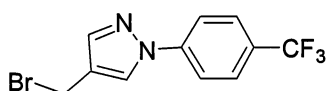
Thêm (4-triflormetylphenyl)hydrazin (1,06g, 6mmol) trong EtOH (30ml) vào dung dịch chứa hợp chất T1 (864mg, 6 mmol, J. Org. Chem., 1982, 47, 2217-2218) trong EtOH (6ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày rồi rửa bằng H₂O, dung dịch HCl 1N và H₂O. Sau khi làm khô bằng Na₂SO₄, dung dịch thu được được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được 3,0g (95%) hợp chất R1 dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).



T3

[1-(4-triflormetyl-phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-metanol

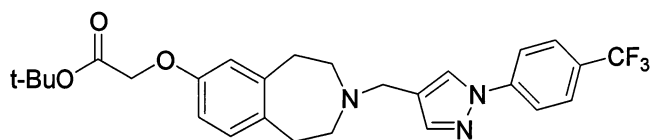
Hợp chất T3 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất K2c. Thu được hợp chất T3 dưới dạng chất rắn màu trắng (83%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,70 (d, J = 5,4 Hz, 2 H), 1,66 (t, J = 5,5 Hz, 1 H); MS (ES) m/z: 243 (M+H⁺).



T4

4-bromometyl-1-(4-triflormetyl-phenyl)-1*H*-pyrazol

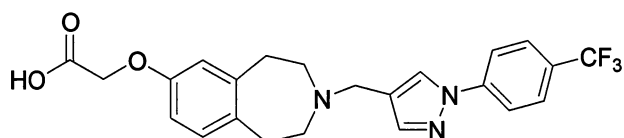
Hợp chất T4 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất A2d. Thu được hợp chất T4 dưới dạng chất rắn màu trắng (85%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1 H), 7,75 - 7,60 (m, 5 H), 4,43 (s, 2 H).



T5

Este tert-butyl của axit {3-[1-(4-triflometyl-phenyl)-1*H*-pyrazol-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất T5 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất B3. Thu được hợp chất T5 dưới dạng chất rắn màu trắng (44%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1 H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,72 - 7,67 (m, 3 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,93 (m, 4 H), 2,73 (m, 4 H), 1,48 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}^+$).

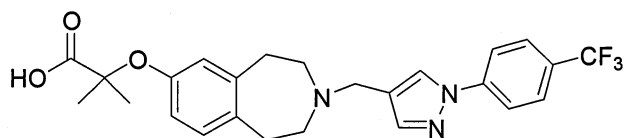


Hợp chất 20

Axit {3-[1-(4-triflometyl-phenyl)-1*H*-pyrazol-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 20 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất 11. Thu được hợp chất 20 dưới dạng chất rắn màu trắng (50%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,93 (m, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,77 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,84 - 3,78 (m, 2 H), 3,25 - 2,99 (m, 6 H); MS (ES) m/z : 446 ($\text{M}+\text{H}^+$).

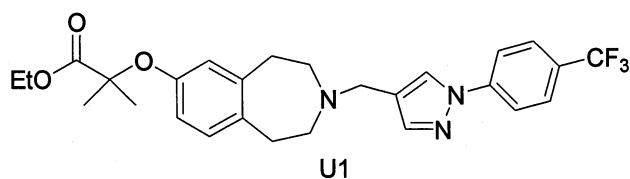
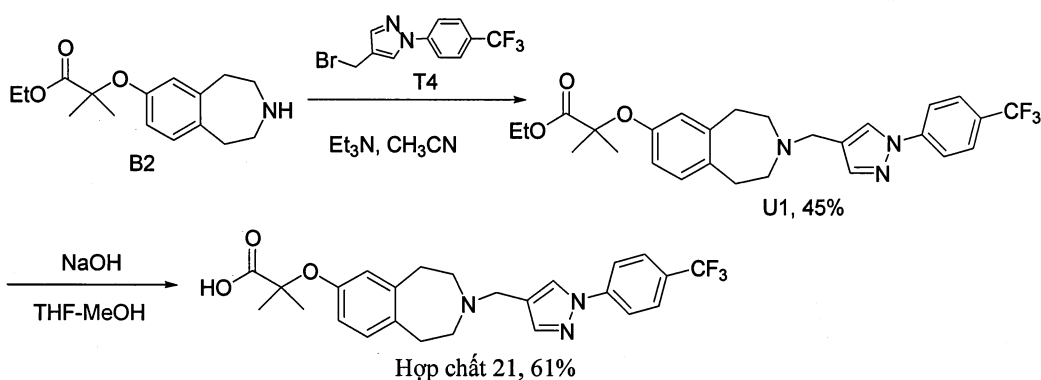
Ví dụ U



Hợp chất 21: Axit 2-metyl-2-{3-[1-(4-triflometyl-phenyl)-1H-pyrazol-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

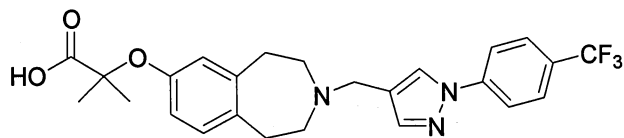
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ U.

Sơ đồ U



Este etyl của axit 2-metyl-2-{3-[1-(4-triflometyl-phenyl)-1H-pyrazol-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất U1 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất B3. Thu được hợp chất U1 dưới dạng chất rắn màu trắng (45%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,75 - 7,68 (m, 3 H), 6,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,59 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,10 (m, 4 H), 2,96 (m, 4 H), 1,58 (s, 6 H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}^+$).

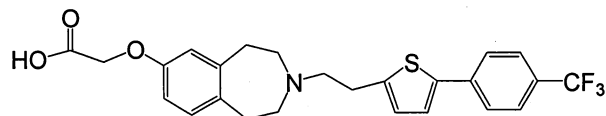


Hợp chất 21

Axit 2-metyl-2-{3-[1-(4-triflormetyl-phenyl)-1*H*-pyrazol-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-propionic

Hợp chất 21 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất 2. Thu được hợp chất 21 dưới dạng chất rắn màu trắng (61%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1 H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,75 - 6,67 (m, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,30 - 3,10 (m, 4 H), 2,81 (m, 4 H), 1,57 (s, 6 H); MS (ES) *m/z*: 474 (M+H⁺).

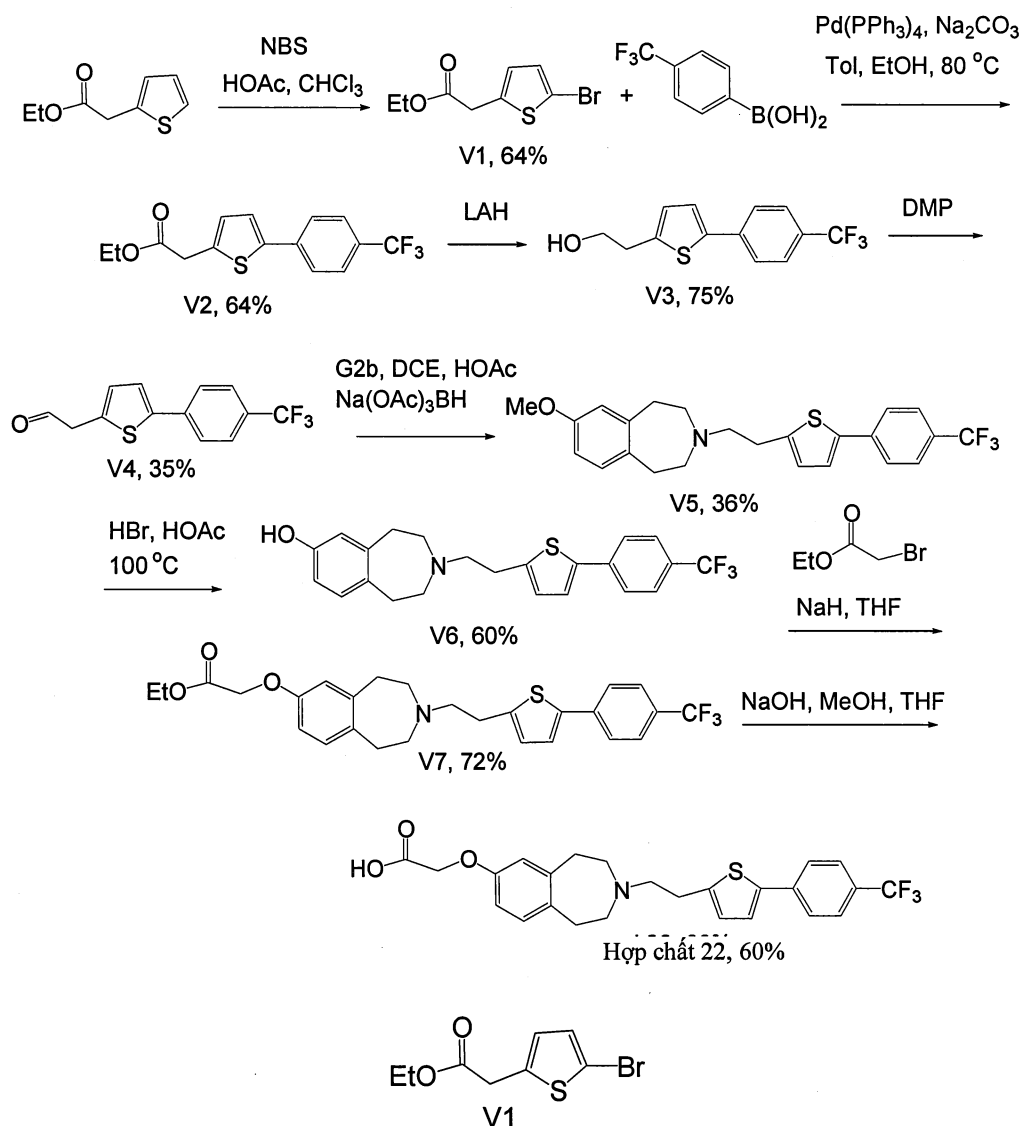
Ví dụ V



Hợp chất 22: Axit (3-{2-[5-(4-triflormetyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy)-axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ V.

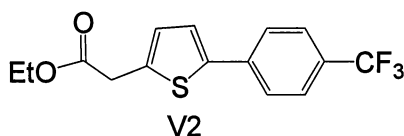
Sơ đồ V



Este etyl của axit (5-bromo-thiophen-2-yl)-axetic

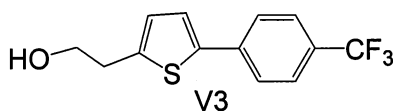
Làm lạnh hỗn hợp gồm 2-thiophen axetat (1,380g, 8,107mmol), CHCl_3 (40ml) và HOAc (40ml) trong bồn nước đá. Thêm *N*-bromosuccinamit (1,472g, 8,269mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ rồi rót vào nước (100ml). Các lớp được tách ra và pha nước được chiết bằng cloroform (2x30ml). Các lớp hữu cơ được gộp lại, rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột, giải hấp bằng

EtOAc/Hexan để thu được hợp chất V1 dưới dạng dầu màu vàng (1,301g, 64%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,89 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,68-6,69 (m, 1 H), 4,15-4,22 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,75 (d, $J = 0,7$ Hz, 2 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).



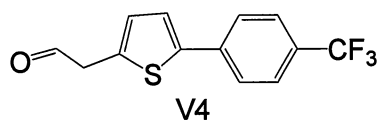
Este etyl của axit [5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-axetic

Hợp chất V2 (430mg, 64%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất G1. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,68 (m, 4 H), 7,24 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 4,18-4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 1,28-1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).



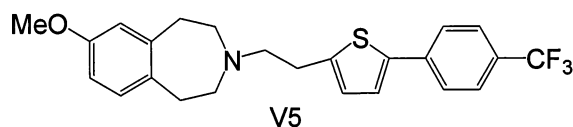
2-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-etanol

Thêm dung dịch chứa LAH trong THF (1,0M, 1,62mmol) vào dung dịch chứa hợp chất V2 (423mg, 1,347mmol) trong THF (5ml) ở 0°C . Sau khi khuấy trong 30 phút, tôi hỗn hợp thu được bằng dung dịch NH_4Cl trong nước rồi chiết bằng Et_2O . Dịch chiết hữu cơ được cô và phân cận tinh chế bằng cách sắc ký cột, giải hấp bằng EtOAc/Hexan để thu được hợp chất V3 dưới dạng chất rắn màu vàng (276mg, 75%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,67 (m, 4 H), 7,25 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 3,92 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 3,10 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H).



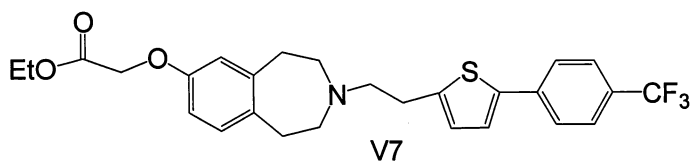
[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-axetaldehyt

Thêm thuốc thử Dess-Martin (333mg, 0,784mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất V3 (194mg, 0,713mmol) trong CH₂Cl₂ (7ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút rồi rửa bằng hỗn hợp gồm dung dịch NaHCO₃ trong nước và dung dịch Na₂S₂O₃ trong nước, tiếp đó rửa bằng nước muối. Sau khi làm khô bằng Na₂SO₄, hỗn hợp thu được được cô và phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột, giải hấp bằng EtOAc/hexan để thu được hợp chất V4 dưới dạng chất rắn màu vàng (82mg, 35%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,78 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,60-7,68 (m, 4 H), 7,29 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 1,2 Hz, 2 H).



V5
(3-{2-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-methyl ether

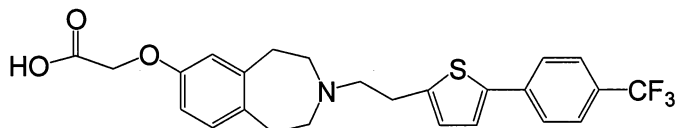
Hợp chất V5 (40mg, 36%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất G2c. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71-7,82 (m, 4 H), 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,62-6,66 (dd, J = 2,5, 8,1 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,98 (m, 2 H), 2,83 (m, 4 H), 2,74 (m, 2 H), 2,64 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 432,1 (M+H⁺).



V7
Este etyl của axit (3-{2-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-axetic

Hợp chất V7 (13mg, 72%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất G1b. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58-7,66 (m, 4 H), 7,22 (d, J

= 3,6 Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,67 (br, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,24-4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,72-2,91 (m, 12 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 504,0 ($M+H^+$).

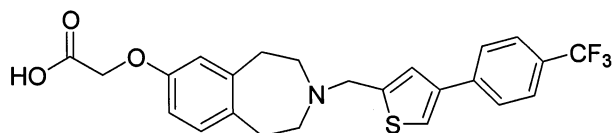


Hợp chất 22

Axit (3-{2-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic

Hợp chất 22 (6mg, 60%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất 7. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 6,68-6,71 (dd, $J = 2,5, 8,1$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,03-3,20 (br, 12 H); MS (ES) m/z : 476 ($M+H^+$), 474 ($M-H^+$).

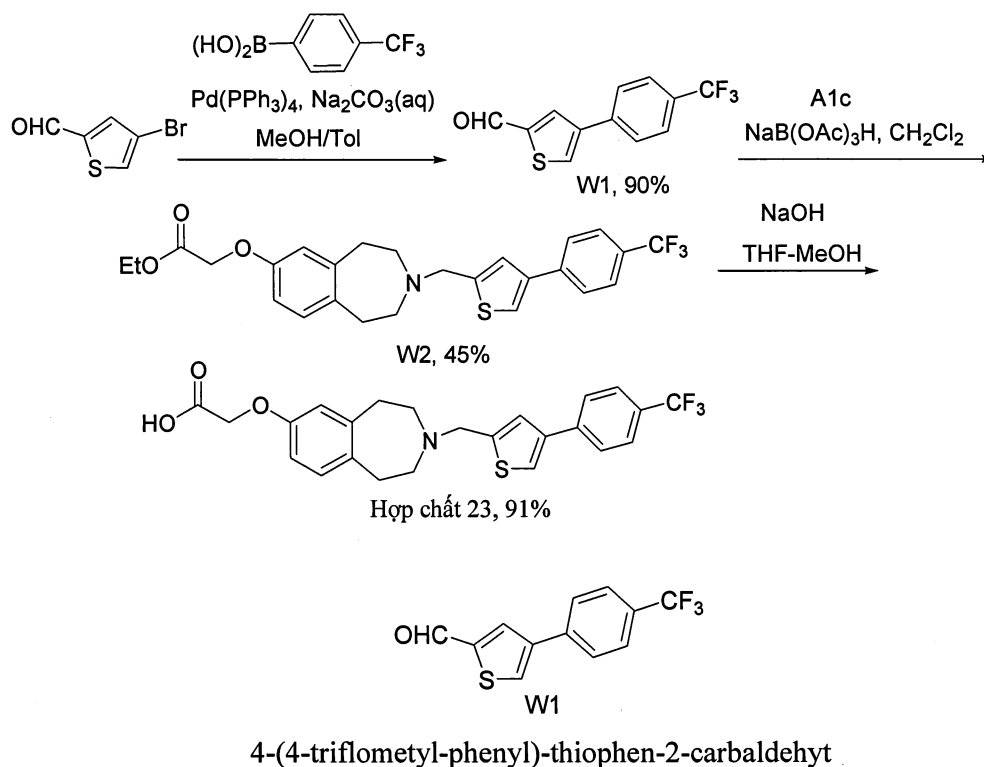
Ví dụ W



Hợp chất 23: Axit {3-[4-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic

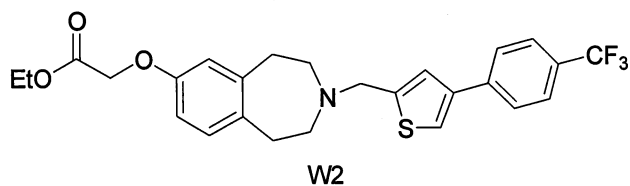
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ W.

Sơ đồ W



Hợp chất W1 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất G1

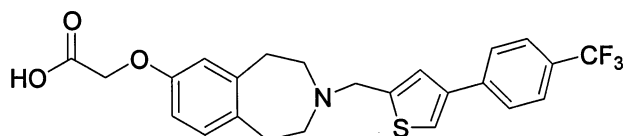
Thu được hợp chất W1 dưới dạng chất rắn màu trắng (90%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,00 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,71 (s, 4 H).



Este etyl của axit {3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất W2 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất G2. Thu được hợp chất W2 dưới dạng chất rắn màu trắng (45%): ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 2,92 - 2,84 (m, 4 H), 2,73 - 2,65 (m, 4 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 490 ($\text{M}+\text{H}^+$).

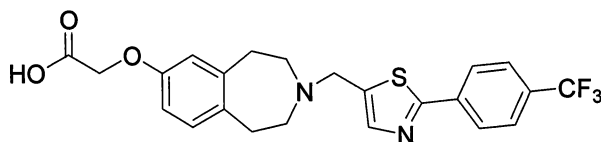


Hợp chất 23

Axit {3-[4-(4-triflormetyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 23 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất A2e. Thu được hợp chất 23 dưới dạng chất rắn màu trắng (91%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 3 H), 6,96 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,72 - 6,68 (m, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,15 - 3,03 (m, 4 H), 2,89 - 2,75 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}^+$).

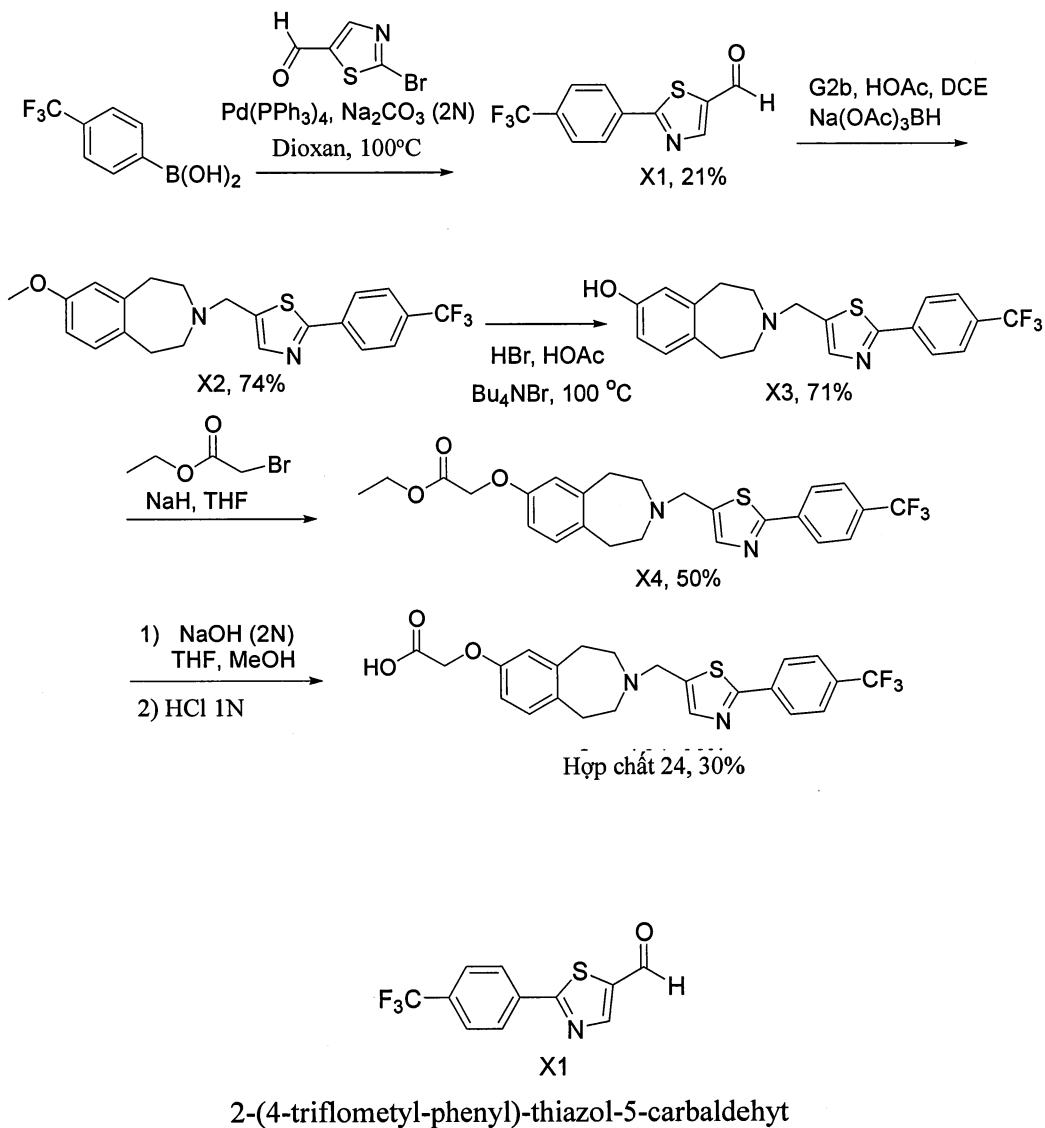
Ví dụ X



Hợp chất 24: Axit {3-[2-(4-triflormetyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

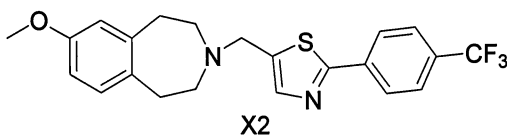
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ X.

Sơ đồ X



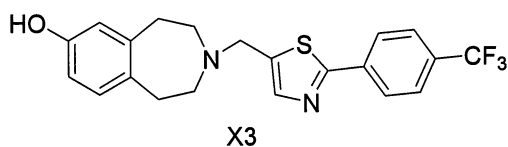
Hồi lưu hỗn hợp gồm 2-bromo-5-formylthiazol (525mg, 2,73mmol), axit (4-triflometyl)phenylboronic (519mg, 2,73mmol), tetrakis(triphenylphosphin)-paladi(0) (95mg, 0,082mmol) và dung dịch Na_2CO_3 2N trong nước (5,5ml, 10,94mmol) trong dioxan (8ml) trong 20 giờ. Hỗn hợp thu được được làm nguội và phân bố giữa EtOAc và nước. Sau khi tách các lớp, pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ thu được được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột, giải hấp bằng

EtOAc/Hexan. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (145mg, 21%).



7-metoxi-3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

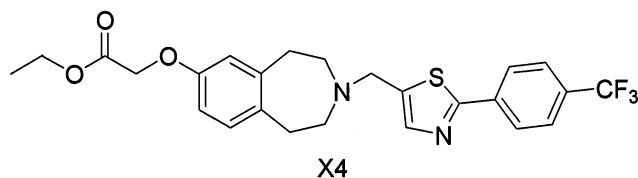
Trộn hợp chất X1 (139mg, 0,541mmol) và hợp chất A1a (96mg, 0,541mmol) với dicloetan (2ml) và thêm axit axetic băng (0,031ml, 0,541mmol) vào. Sau khi khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, thêm Na(OAc)₃BH (172mg, 0,811mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 21 giờ nữa. Tiếp đó, bazơ hoá hỗn hợp này bằng dung dịch NaOH 2N trong nước và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Tiến hành tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất X2 dưới dạng chất rắn màu trắng (168mg, 74%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,66 - 6,63 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,88 (m, 4 H), 2,87 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 419 (M+H⁺).



3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol

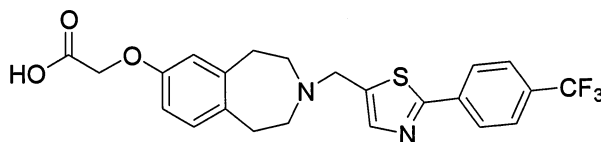
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất X2 (145mg, 0,347mmol), HBr (48%, 0,8ml, 6,94mmol), nBu₄NBr (12mg, 0,035mmol) và HOAc (0,4ml) ở 100°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp thu được, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước rồi bazơ hoá bằng dung dịch K₂CO₃ bão hoà trong nước và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột, giải hấp bằng diclometan/axeton (10:1) để thu được

hợp chất X3 dưới dạng chất rắn màu trắng (100mg, 71%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 6,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,50 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Hz, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 2,83 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 405 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Este etyl của axit {3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

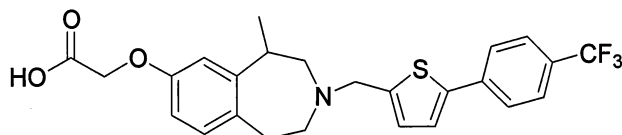
Hoà tan hợp chất X3 (101mg, 0,250mmol) trong THF (3,0ml). Thêm NaH (60%, 30mg, 0,749mmol) vào rồi thêm etyl bromoaxetat (0,033ml, 0,297mmol) vào. Hồi lưu hỗn hợp thu được trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được xl bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước và phân bố giữa nước và Et_2O . Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột, giải hấp bằng EtOAc/Hexan để thu được hợp chất X4 dưới dạng dầu không màu (60mg, 50%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,87 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 491 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Axit {3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Xử lý hỗn hợp gồm hợp chất X4 (50mg, 0,102mmol) trong THF (0,3ml) và metanol (0,3ml) dung dịch NaOH 2N trong nước (0,080ml, 0,153mmol). Sau khi khuấy trong 4 giờ, axit hoá hỗn hợp thu được bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng diclometan. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 24 (14mg, 30%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,76 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,37 (m, 4 H), 3,10 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 463 (M+H⁺).

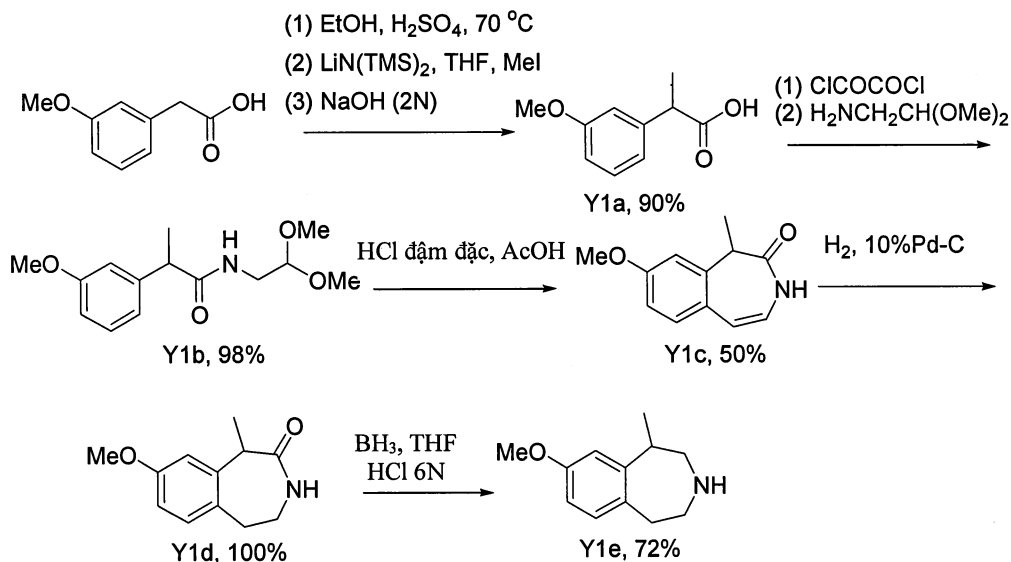
Ví dụ Y

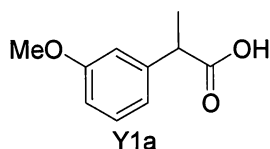


Hợp chất 25: Axit {5-metyl-3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ Y1 và Sơ đồ Y2.

Sơ đồ Y1



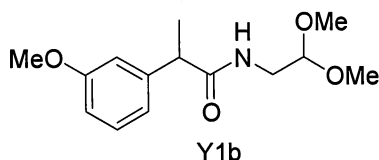


Axit 2-(3-metoxi-phenyl)-propionic

Hồi lưu axit (3-methoxy)phenylaxetic (4,164g, 25,06mmol) trong EtOH với sự có mặt của H_2SO_4 đậm đặc với lượng có tác dụng làm xúc tác. Cô hỗn hợp thu được trong chân không, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng bão hoà dung dịch NaHCO_3 trong nước và nước muối. Hỗn hợp thu được được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô để thu được dầu không màu (4,69g, 97%).

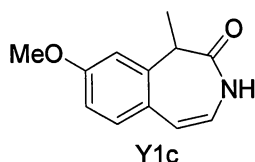
Hoà tan dầu thu được ở trên (1,060g, 5,466mmol) trong THF (20ml) và làm lạnh đến -70°C . Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch chứa $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ trong THF (1M, 6,56ml). Sau khi khuấy ở -70°C trong 30 phút, thêm MeI vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 3 giờ rồi tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà trong nước. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để thu được dầu màu đỏ (1,046g, 92%).

Trộn dầu thu được ở trên (1,00g, 4,807mmol) với MeOH (3ml) và THF (6ml). Thêm dung dịch NaOH 2N trong nước vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 4 giờ rồi axit hoá bằng dung dịch HCl 6N đến độ pH = 1. Tiến hành chiết bằng diclometan rồi cô trong chân không để thu được hợp chất Y1a dưới dạng dầu màu vàng (869mg, 100%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,29 - 7,22 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,71 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 181 ($\text{M}+\text{H}^+$).



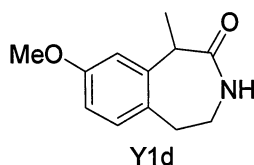
N-(2,2-dimetoxi-etyl)-2-(3-metoxi-phenyl)-propionamit

Trộn hợp chất Y1a (822mg, 4,567mmol) với diclometan (20ml). Thêm oxalyl clorua (0,60ml, 6,85mmol) và 2 giọt DMF vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ rồi cô trong chân không. Cho phần cặn thô thu được vào hỗn hợp gồm triethylamin (0,96ml, 6,850mmol), (2,2-dimethoxy)ethylamin (480mg, 4,567mmol) trong diclometan (20ml) và khuấy h thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Tiếp đó, phân bố hỗn hợp này giữa CH₂Cl₂ và nước. Lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và cô trong chân không. Phần cặn thô thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột, giải hấp bằng EtOAc/Hexan để thu được hợp chất Y1b dưới dạng dầu không màu (1,015g, 83%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 - 7,21 (m, 1 H), 6,90 - 6,79 (m, 3 H), 5,54 (brs, 1 H), 4,28 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,53 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,38 - 3,29 (m, 8 H), 1,51 (d, J = 7,2 Hz, 3 H).



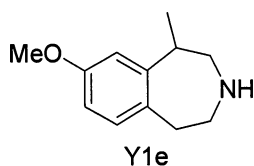
8-methoxy-1-metyl-1,3-dihydro-benzo[d]azepin-2-on

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất Y1b (3,875g, 14,495mmol) trong dung dịch HCl đậm đặc (20ml) và HOAc (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Tiếp đó, rót hỗn hợp thu được vào nước đá (66g). Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và làm khô trong chân không ở 70°C để thu được hợp chất Y1c (1,464g, 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,53 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,20 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,15 (m, 1 H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3 H).



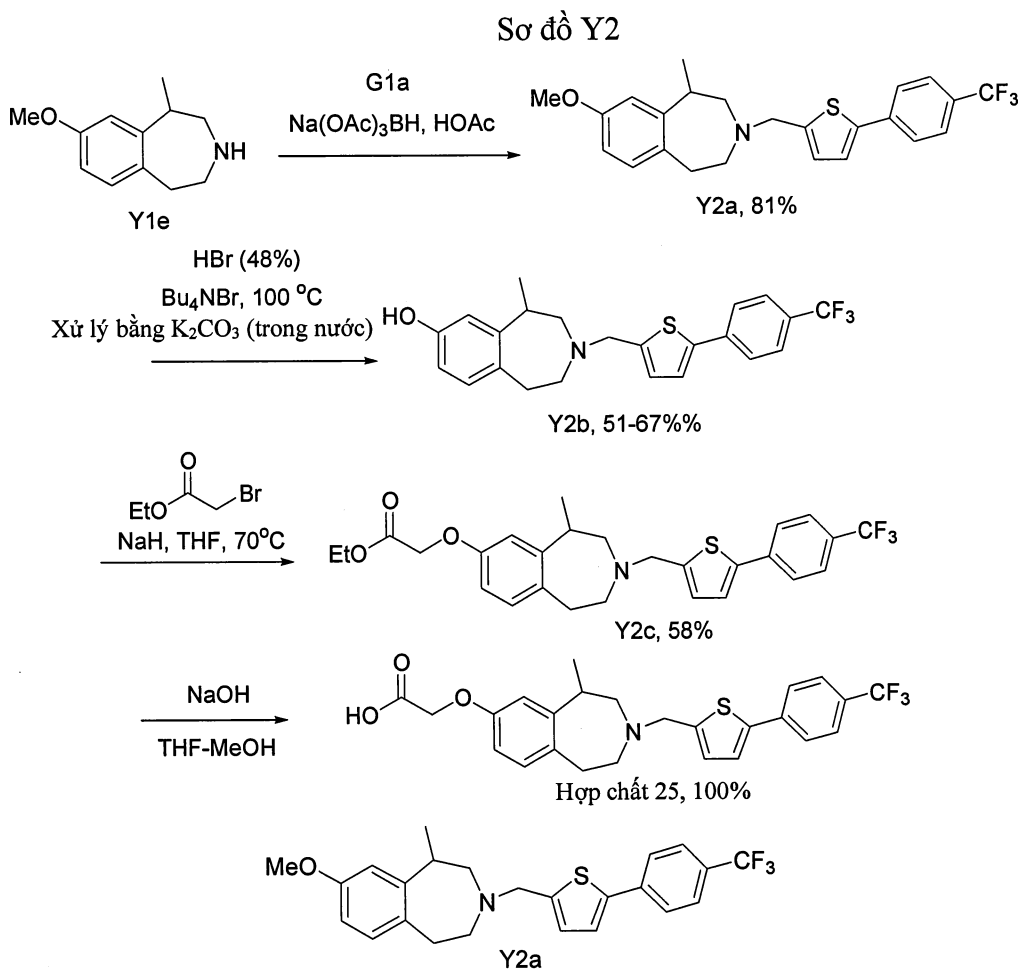
8-methoxy-1-metyl-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-2-on

Trộn hợp chất Y1c (1,44g, 7,085mmol) với EtOAc (30ml) và MeOH (30ml). Thêm Pd/C (10%, 75mg, 0,071mmol) vào. Lắc hỗn hợp thu được trong môi trường H₂ (45 psi (khoảng 310,5kPa)) trong 17 giờ. Sau khi lọc qua Celite, cô dung dịch phản ứng để thu được hợp chất Y1d (1,44g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,33 (brs, 1 H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,75 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,22 (q, J = 13,8, 6,8 Hz, 1 H), 3,73 - 3,64 (m, 4 H), 3,18 - 3,10 (m, 2 H), 2,91 - 2,84 (m, 1 H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 206 (M+H⁺).



8-methoxy-1-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin

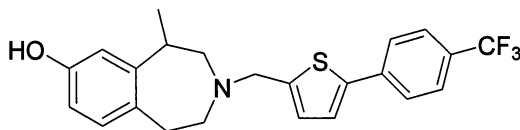
Thêm BH₃-THF (1M, 4,18mmol) vào dung dịch chứa hợp chất Y1d (286mg, 1,393mmol) trong THF (7ml) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ rồi làm nguội. Thêm MeOH (2ml) vào để tòi BH₃ dư ở 0°C và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 30 phút nữa. Sau khi cô, cho phần cặn vào dung dịch HCl 6N và khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Chiết hỗn hợp thu được bằng Et₂O và loại bỏ lớp hữu cơ. Pha nước còn lại được bazơ hoá bằng dung dịch NaOH 5N rồi chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và cô trong chân không để thu được hợp chất Y1e (191mg, 72%) dưới dạng dầu không màu: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,63 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,05 - 2,86 (m, 6 H), 2,74 (dd, J = 13,4, 7,6 Hz, 1 H), 2,04 (brs, 1 H), 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 192 (M+H⁺).



8-methoxy-1-methyl-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất Y1e (84,6mg, 0,443mmol), hợp chất G1a (113mg, 0,443mmol), dicloetan (2ml) và HOAc (0,025ml, 0,443mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm Na(OAc)₃BH (141mg, 0,664mmol) vào. Tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ nữa. Sau khi bazơ hoá bằng dung dịch NaOH 5N, chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất Y2a (154mg, 81%) dưới dạng dầu màu vàng: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 6,73 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 3,83

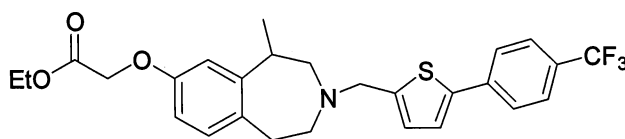
(d, $J = 4,7$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,19 - 3,06 (m, 1 H), 2,99 - 2,70 (m, 4 H), 2,61 - 2,42 (m, 2 H), 1,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 432 ($M+H^+$).



Y2b

5-methyl-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất Y2a (150mg, 0,348mmol), HBr (48%, 0,5ml), HOAc (0,5ml) và $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ (22mg, 0,070mmol) ở 100°C trong 17 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, bazơ hoá hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaOH 5N và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất Y2b (98mg, 67%) dưới dạng dầu màu nâu:

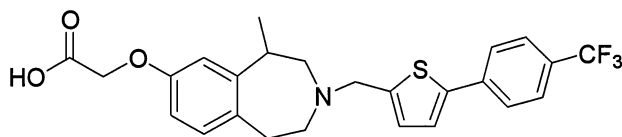


Y2c

Este etyl của axit {5-methyl-3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Thêm lần lượt NaH (60%, 43mg, 1,07mmol) và etyl bromoaxetat (0,047ml, 0,426mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất Y2b (89mg, 0,213mmol) trong THF (1,5ml). Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện hồi lưu trong 50 phút, làm nguội hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng và tôi bằng dung dịch NH_4Cl trong nước. Phân bố hỗn hợp thu được giữa nước và Et_2O . Các lớp được tách ra và pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất Y2c (62mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu vàng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,24 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 6,78 (d, $J =$

2,4 Hz, 1 H), 6,59 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,19 - 3,05 (m, 1 H), 3,01 - 2,67 (m, 4 H), 2,59 - 2,40 (m, 2 H), 1,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 504 ($M+H^+$).

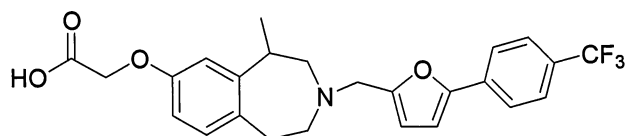


Hợp chất 25

Axit {5-metyl-3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

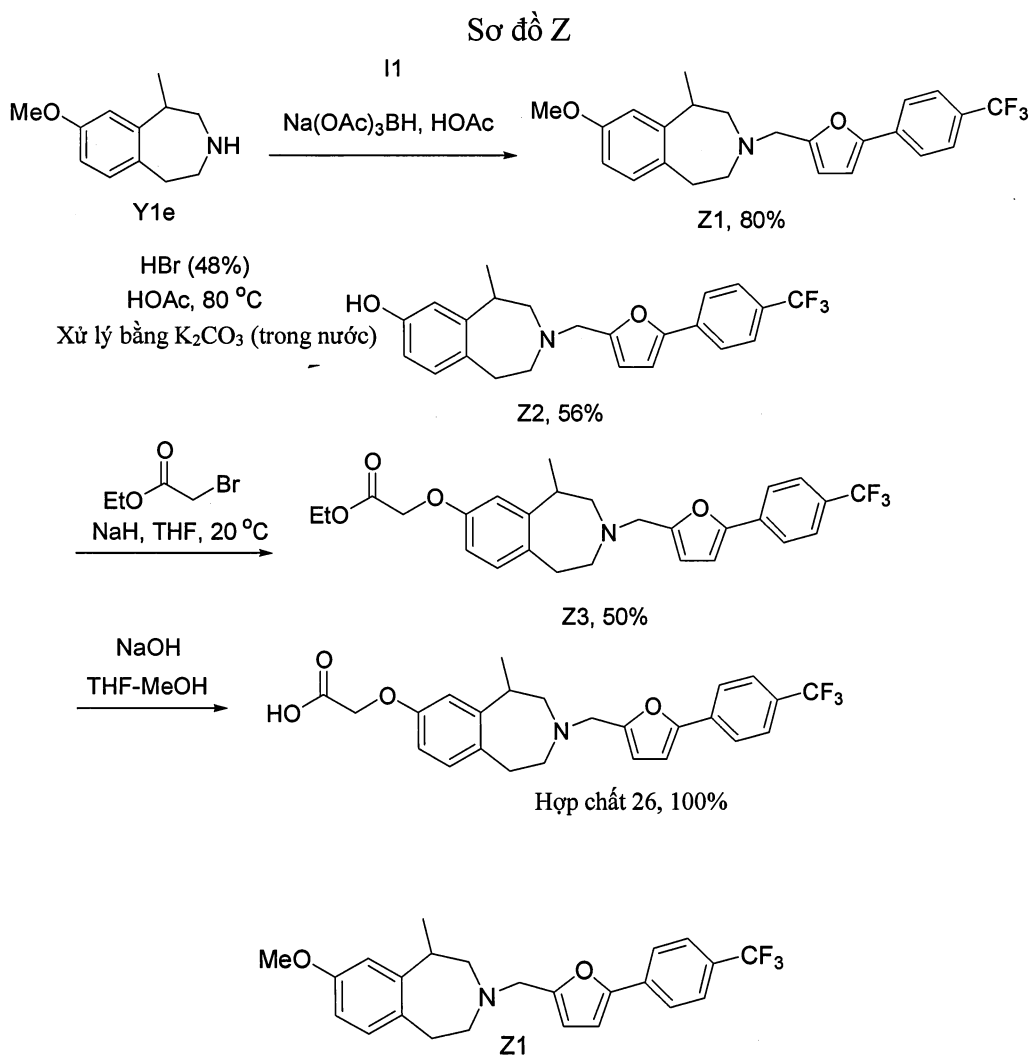
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất Y2c (56mg, 0,111mmol), THF (0,5ml), MeOH (0,5ml) và NaOH (2N, 0,11ml, 0,22mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Axit hoá dung dịch thu được bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng diclometan. Dịch chiết hữu cơ được làm khô và cô để thu được hợp chất 25 (57mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,57 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,77 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz, 1 H), 4,67 - 4,65 (m, 4 H), 3,76 - 3,41 (m, 4 H), 3,25 (m, 1 H), 3,17 - 3,00 (m, 2 H), 1,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 476 ($M+H^+$).

Ví dụ Z



Hợp chất 26: Axit {5-metyl-3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

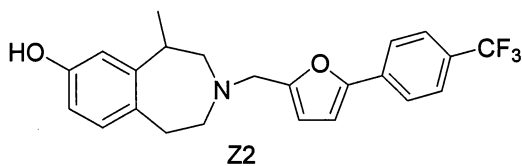
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ Z.



8-metoxi-1-metyl-3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin

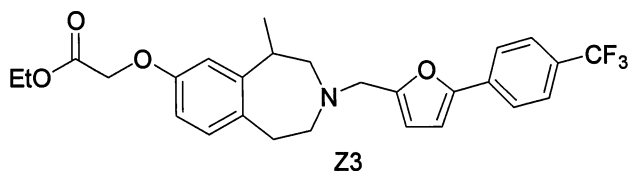
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất Y1e (89mg, 0,466mmol), hợp chất I1 (112mg, 0,466mmol), dicloetan (2ml) và HOAc (0,027ml, 0,466mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (148mg, 0,699mmol) vào. Tiếp tục khuấy hỗn hợp thu được trong 24 nữa, tiếp đó bazơ hoá bằng dung dịch NaOH 2N và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất Z1 (153mg, 79%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,62 (dd, $J = 8,2, 2,6$

Hz, 1 H), 6,29 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 3,77 (s, 5 H), 3,11 - 3,16 (m, 1 H), 2,78 - 2,99 (m, 4 H), 2,40 - 2,54 (m, 2 H), 1,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 416 ($M+H^+$).



5-metyl-3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol

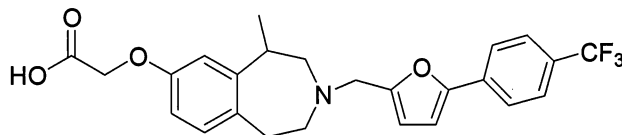
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất Z1 (140mg, 0,337mmol), HOAc (1ml) và HBr (48%, 1ml) ở 80°C trong 17 giờ. Khi nguội, pha loãng hỗn hợp thu được bằng EtOAc và bazơ hoá bằng dung dịch K_2CO_3 bão hoà trong nước đến độpH=9. Tiếp đó, tiến hành chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và cô để thu được hợp chất Z2 (137mg, 100%) dưới dạng dầu màu nâu: 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,53 - 6,57 (dd, $J = 8,0, 2,6$ Hz, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 3,75 - 3,80 (s, br, 2 H), 2,81 - 3,16 (m, 5 H), 2,37 - 2,51 (m, 2 H), 1,34 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 402 ($M+H^+$), 400 ($M-H^+$).



Este etyl của axit {5-metyl-3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Thêm NaH (95%, 14mg, 0,539mmol) và etyl bromoaxetat (0,045ml, 0,403mmol) vào dung dịch chứa hợp chất Z2 (108mg, 0,269mmol) trong THF (1,5ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, tôi hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl trong nước và chiết bằng Et_2O . Dịch chiết hữu cơ được làm khô, cô và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất Z3

(65mg, 50%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,56 - 6,60 (dd, $J = 2,7, 8,2$ Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,23 - 4,29 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 2,78 - 3,15 (m, 5 H), 2,38 - 2,51 (m, 2 H), 1,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,26 - 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 488 ($\text{M}+\text{H}^+$).

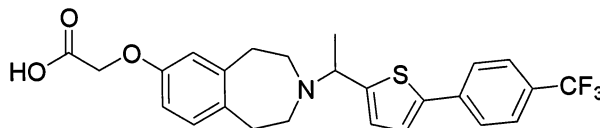


Hợp chất 26

Axit {5-methyl-3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Thêm NaOH (2N, 0,12ml) vào dung dịch chứa hợp chất Z3 (60mg, 0,123mmol) trong THF (0,5ml) và MeOH (0,5ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ rồi axit hoá bằng dung dịch axit tartric trong nước đến độ pH=3-4. Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc và dịch chiết hữu cơ được cô sau khi làm khô bằng Na_2SO_4 để thu được hợp chất 26 (60mg, 100%) dưới dạng bột màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61 - 7,71 (m, 4 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,75 (s, 3 H), 6,66 - 6,69 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,27 - 4,44 (m, 2 H), 3,32 - 3,58 (m, 4 H), 2,60 - 2,76 (m, 3 H), 1,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 460 ($\text{M}+\text{H}^+$).

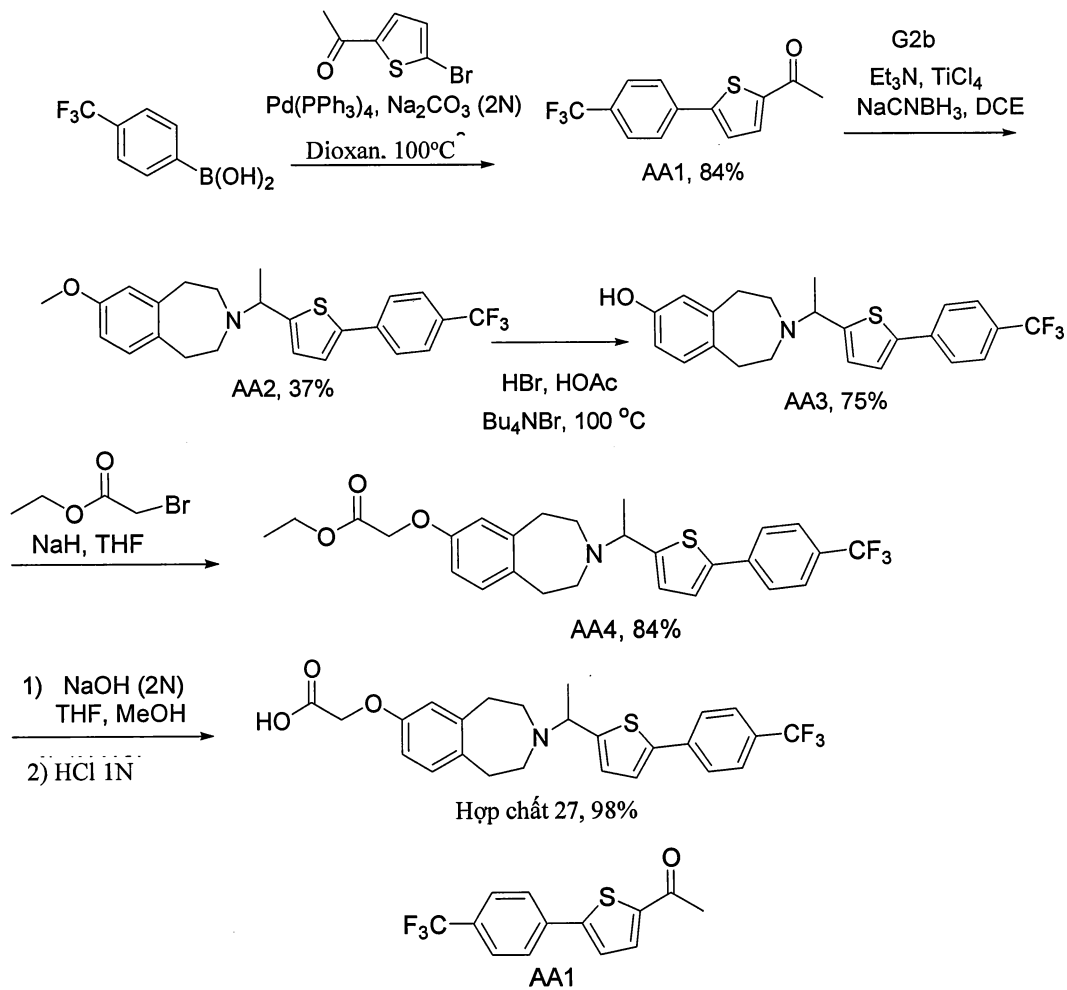
Ví dụ AA



Hợp chất 27: Axit (3-{1-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-axetic

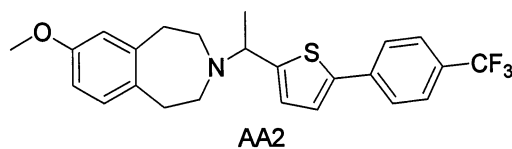
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ AA.

Sơ đồ AA



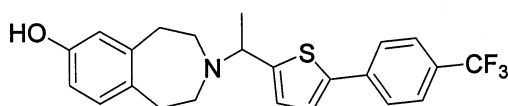
1-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethanon

Hợp chất AA1 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất X1. Thu được hợp chất AA1 (3,84g, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:



7-metoxi-3-{1-[5-(4-trifluorometyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin

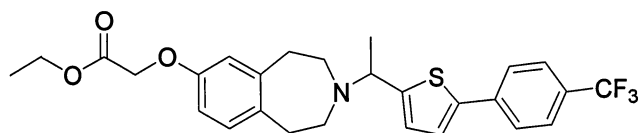
Thêm triethylamin (1,37ml, 9,864mmol) và TiCl_4 (1M trong diclometan, 1,60ml, 1,644mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất G2b (582mg, 3,288mmol), hợp chất AA1 (888mg, 3,288mmol) và dicloetan (30ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm dung dịch chứa NaBH_3CN (310mg, 4,932mmol) trong MeOH (2ml) vào và tiếp tục khuấy trong 5,5 giờ nữa. Tiếp đó, bazơ hoá hỗn hợp thu được bằng dung dịch NaOH 2N và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất AA2 (487mg, 34%) dưới dạng huyền phù đặc màu hơi đỏ: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,66 - 6,61 (m, 2 H), 4,15 (q, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,89 (m, 4 H), 2,70 (m, 4 H), 1,41 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 432 ($\text{M}+\text{H}^+$).



AA3

3-{1-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

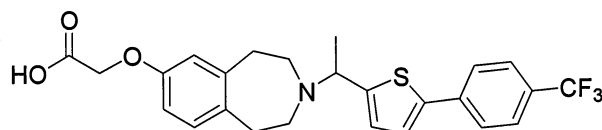
Hợp chất AA3 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất Y2b. Thu được hợp chất AA3 (249mg, 53%) dưới dạng chất rắn dạng bột: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,59 - 6,54 (m, 2 H), 4,49 (brs, 1 H), 2,86 (m, 4 H), 2,71 (m, 4 H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 418 ($\text{M}+\text{H}^+$).



AA4

Este etyl của axit (3-{1-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-axetic

Hợp chất AA4 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất Y2c. Thu được hợp chất AA4 (222mg, 74%) dưới dạng dầu màu nâu: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 2,88 (m, 4 H), 2,69 (m, 4 H), 1,41 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 504 ($\text{M}+\text{H}^+$).

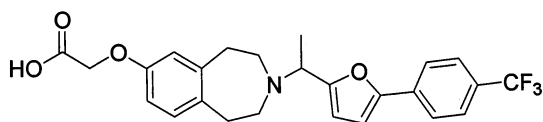


Hợp chất 27
Axit (3-{1-[5-(4-triflormetyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-axetic

Hợp chất 27 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 25. Thu được hợp chất 27 (220 mg) với hiệu suất 100%: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 4 H), 7,26 (m, 1 H), 7,17 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,72 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,40 - 2,55 (m, 8 H), 1,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 476 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Các raxemat của hợp chất 27 được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng. Điều kiện được sử dụng: cột AD 25cm, λ 302nm, dòng 1 ml/phút; dung môi rửa giải: 70% (Heptan + 0,1% TFA) và 30% ((MeOH + EtOH)13/1 + 0,1% TFA) ; Đối với hợp chất 27a: $\alpha = (-)$ 45,0° ($c = 1$, MeOH); For hợp chất 27b: $\alpha = (+)$ 57,7° ($c = 1$, MeOH/ CHCl_3).

Ví dụ BB

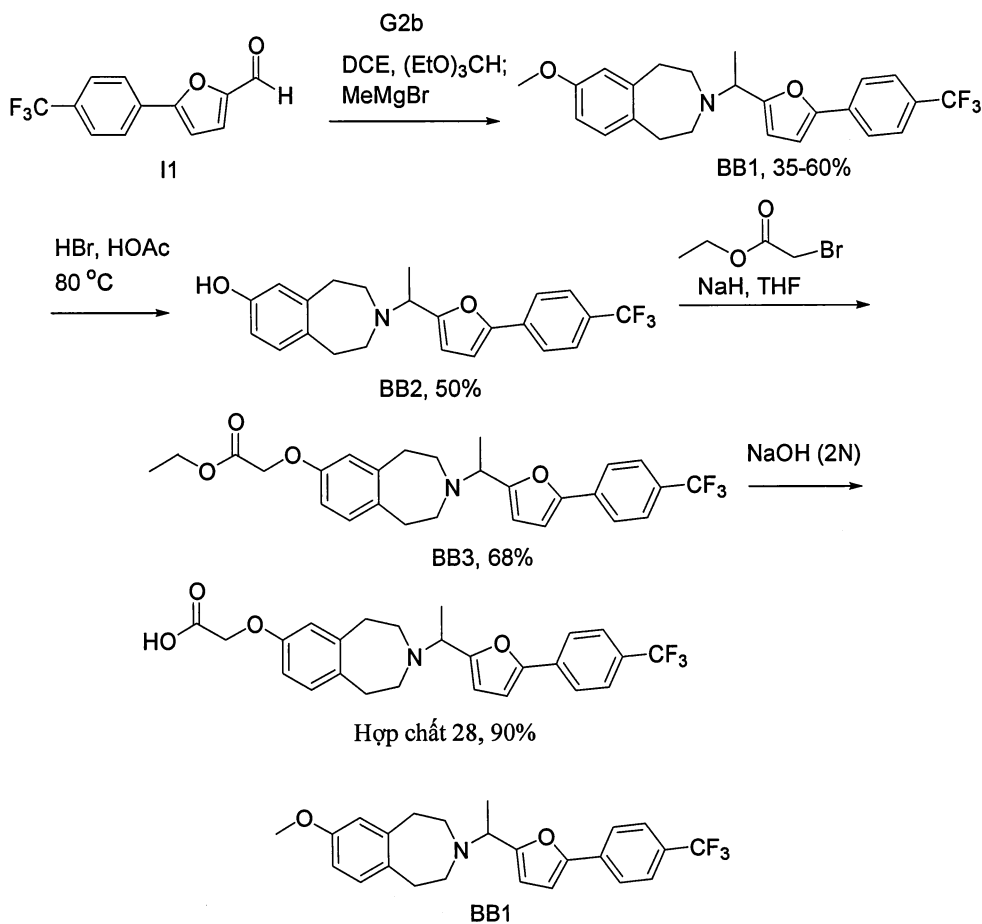


Hợp chất 28

Hợp chất 28: Axit (3-{1-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic; hợp chất với metan

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ BB.

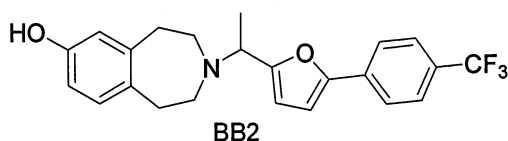
Sơ đồ BB



7-metoxý-(3-{1-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin

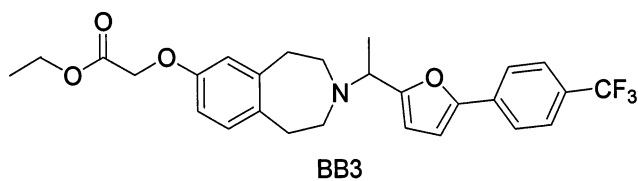
Thêm triethyl orthoformat (0,52ml, 3,124mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất I1 (750mg, 3,124mmol), hợp chất G2b (553mg, 3,124mmol) và dicloetan (10ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, xử lý hỗn hợp thu được bằng MeMgBr (1,4 M trong toluen và THF, 4,5ml, 6,25mmol) bằng cách thêm từ từ vào.

Tôi hỗn hợp thu được bằng dung dịch NH_4Cl sau khi khuấy trong 10 phút nữa, rồi phân bố giữa EtOAc và nước. Các lớp hữu cơ được tách ra, làm khô và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất BB1 (646mg, 50%) dưới dạng dầu màu vàng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,59-6,66 (m, 3 H), 6,22 (s, 1 H), 4,02-4,04 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,78-2,87 (m, 6 H), 2,56-2,58 (m, 2 H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 416 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(3-{1-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

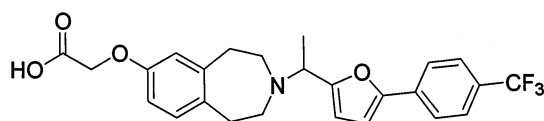
Hợp chất BB2 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất Z2. Thu được hợp chất BB2 (157 mg) với hiệu suất 54%: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,51-6,57 (m, 2H), 6,23 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 4,01-4,09 (m, 1 H), 2,78-2,86 (m, 6 H), 2,57 - 2,68 (m, 2 H), 1,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 402 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Este etyl của axit (3-{1-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-axetic

Hợp chất BB3 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất Z3. Thu được hợp chất BB3 (546mg, 68%) dưới dạng dầu màu nâu sáng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,60 - 6,67 (m, 2 H), 6,56 - 6,59 (m, 1 H), 6,21 (s, 1 H),

4,55 (s, 2 H), 4,21 - 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 4,00 - 4,11 (m, 1 H), 2,76 - 2,87 (m, 6 H), 2,55 - 2,58 (m, 2H), 1,47 - 1,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,23 - 1,28 (m, 3 H); MS (ES) m/z : 488 ($M+H^+$). Các raxemat của hợp chất DD3 được tách ra bằng phương pháp HPLC không đối xứng: cột AD 500g, tốc độ dòng 80 ml/phút, λ 220nm, dung môi rửa giải: CH_3CN . Một chất đồng phân đối ảnh BB3a có độ quay quang $\alpha = (+) 7,9^\circ$ ($c = 1$, 100mm, MeOH); Chất đồng phân đối ảnh BB3b còn lại có độ quay quang $\alpha = (-) 3,8^\circ$ ($c = 1$, 100mm, MeOH).

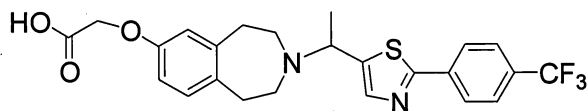


Hợp chất 28

Axit (3-{1-[5-(4-triflormetyl-phenyl)-furan-2-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-axetic; hợp chất với metan

Hợp chất 28 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 26. Thu được hợp chất 28 (30 mg) với hiệu suất định lượng: 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,06 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,55-6,57 (m, 1 H), 6,41 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2 H), 4,07 (m, 1 H), 2,69 - 2,79 (m, 8 H), 1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 460 ($M+H^+$). Hợp chất 28a: $\alpha = (+) 19,2^\circ$ ($c = 0,4$, MeOH); Hợp chất 28b: $\alpha = (-) 25,4^\circ$ ($c = 0,4$, MeOH).

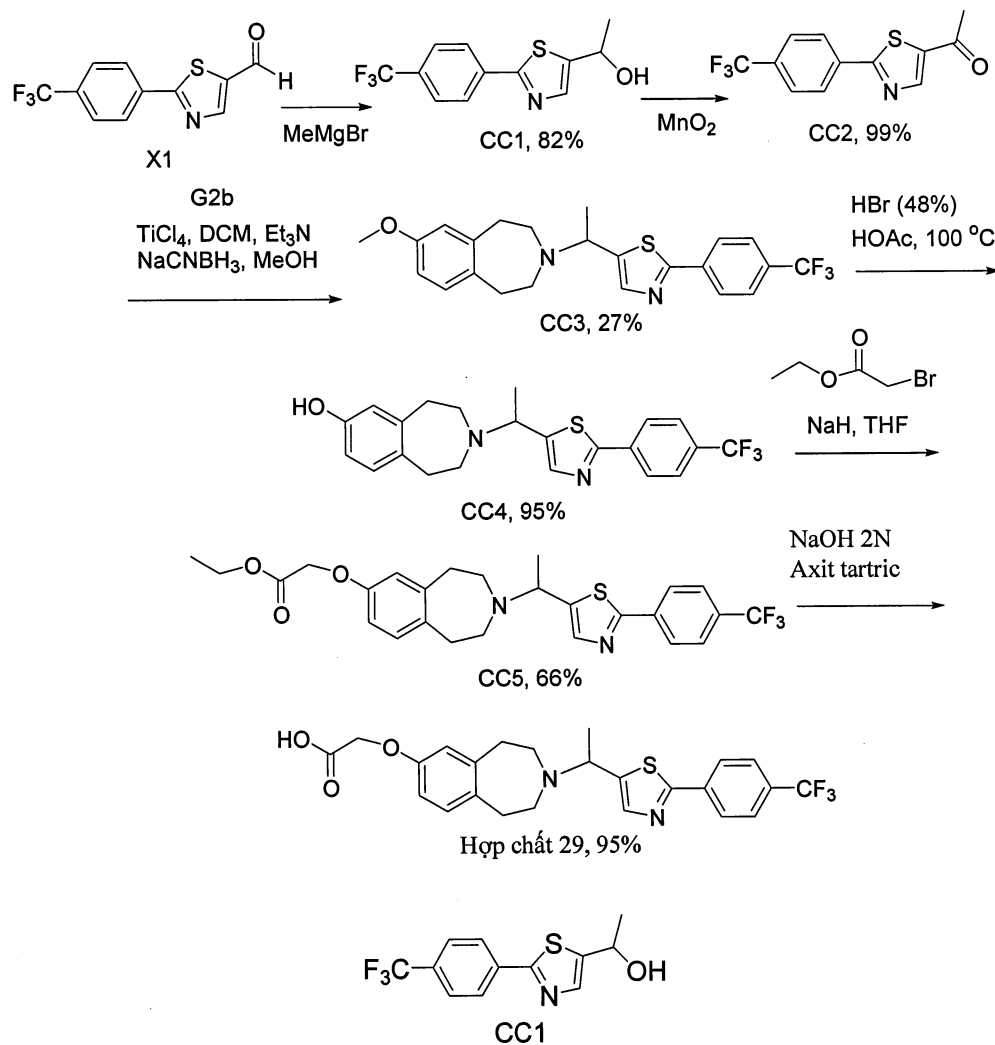
Ví dụ CC



Hợp chất 29: Axit (3-{1-[2-(4-triflormetyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-axetic

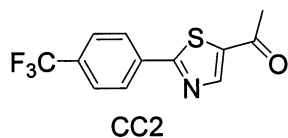
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ CC.

Sơ đồ CC



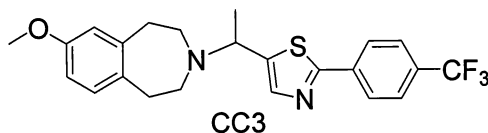
1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanol

Thêm MeMgBr (1,4M, 1,48ml, 2,078mmol) vào dung dịch chứa hợp chất X1 (445mg, 1,73mmol) trong THF (5ml) ở 0°C . Sau khi khuấy ở 0°C trong 2 giờ, tôi hỗn hợp thu được bằng dung dịch NH_4Cl trong nước và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất CC1 (307 mg) với hiệu suất 65%: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,16 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,20-5,27 (q, $J = 6,3$ Hz, 1 H), 1,67 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 274 ($\text{M}+\text{H}^+$).



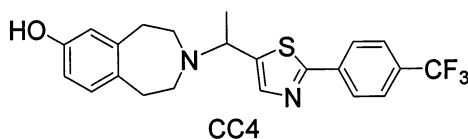
1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-ethanon

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất CC1 (302mg, 1,106mmol), MnO_2 (1,92g, 22,12mmol) trong diclometan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Lọc hỗn hợp thu được qua Celite và cô để thu được hợp chất CC2 (295mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 272 ($\text{M}+\text{H}^+$).



7-metoxi-3-{1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin

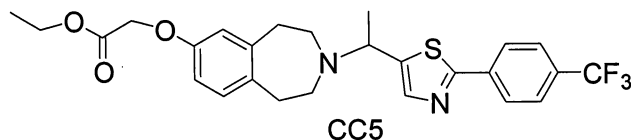
Hợp chất CC3 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất AA2. Thu được hợp chất CC3 (130mg, 27%) dưới dạng huyền phù đặc màu vàng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,62-6,65 (m, 2 H), 4,21 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 2,85-2,90 (m, 4 H), 2,70-2,76 (m, 4 H), 1,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 433 ($\text{M}+\text{H}^+$).



3-{1-[2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

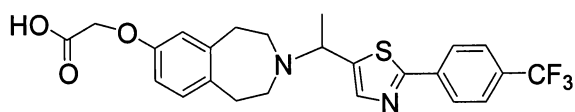
Hợp chất CC4 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất Y2b. Thu được hợp chất CC4 (38 mg) với hiệu suất 95%: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H),

6,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,55 - 6,59 (m, 2 H), 4,16 - 4,22 (m, 1 H), 2,84 (m, 4 H), 2,64 - 2,68 (m, 4 H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 419 ($M+H^+$), 417 ($M-H^+$).



Este etyl của axit (3-{1-[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy)-axetic

Hợp chất CC5 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất Y2c. Thu được hợp chất CC5 (23 mg) với hiệu suất 70%: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,60 - 6,64 (dd, $J = 2,6, 8,2$ Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,11 - 4,30 (m, 3 H), 2,86 (m, 4 H), 2,69 (m, 4 H), 1,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,23 - 1,31 (m, 3 H); MS (ES) m/z : 505 ($M+H^+$).

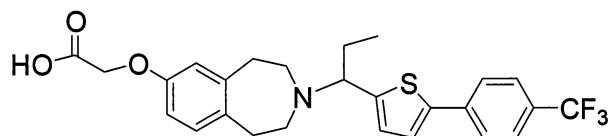


Hợp chất 29

Axit (3-{1-[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy)-axetic

Hợp chất 29 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 27. Thu được hợp chất 29 (18mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,72 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,00 (m, 8 H), 1,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 477 ($M+H^+$).

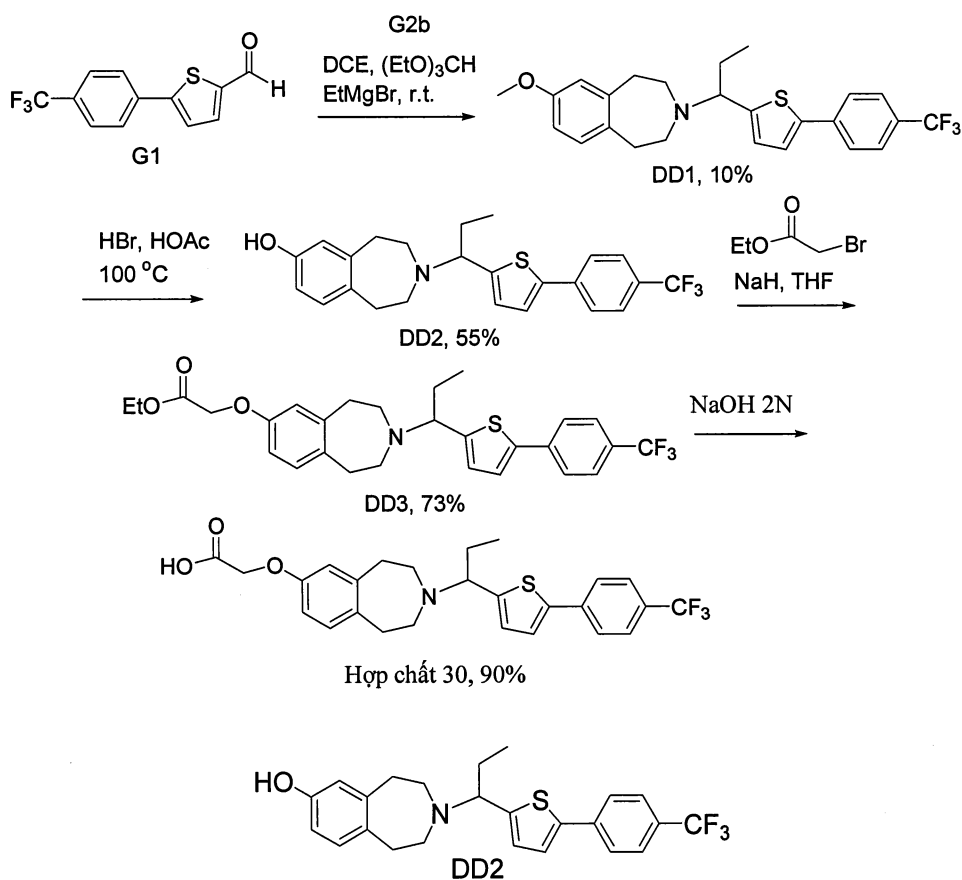
Ví dụ DD



Hợp chất 30: Axit (3-{1-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-propyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy)-acetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ DD.

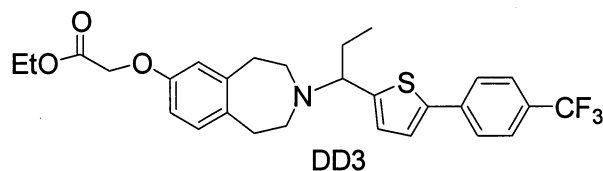
Sơ đồ DD



3-{1-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-propyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol

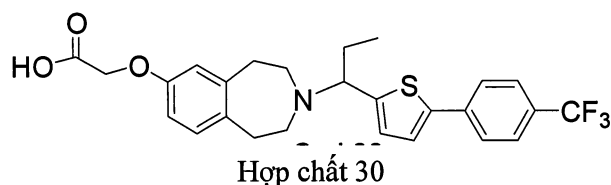
Hợp chất DD1 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất BB1. Cho hợp chất DD1 thô tham gia phản ứng với điều kiện phản ứng giống với phản ứng điều chế hợp chất Z2 và thu được hợp chất DD2 (64mg, 55%) dưới dạng dầu màu nâu: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56-7,64 (m, 4 H), 7,21 (d,

$J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,49-6,56 (m, 2 H), 3,83 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 2,83-2,92 (m, 4 H), 2,70-2,80 (m, 2 H), 2,54-2,61 (m, 2 H), 1,83-1,99 (m, 2 H), 1,24-1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 432 ($M+H^+$).



Este etyl của axit (3-{1-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-propyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy)-axetic

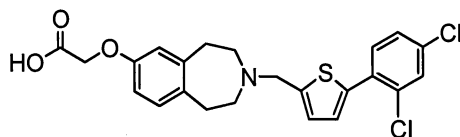
Hợp chất DD3 được điều chế theo quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất Z3. Thu được hợp chất DD3 (50 mg) với hiệu suất 73%: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 - 7,64 (m, 4 H), 7,21 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,56 - 6,60 dd, $J = 2,6, 8,2$ Hz, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 4,21-4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,83 (m, 1 H), 2,58 - 2,87 (m, 8 H), 1,81-2,11 (m, 2 H), 1,23 - 1,30 (q, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 518 ($M+H^+$).



Axit (3-{1-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-yl]-propyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy)-axetic

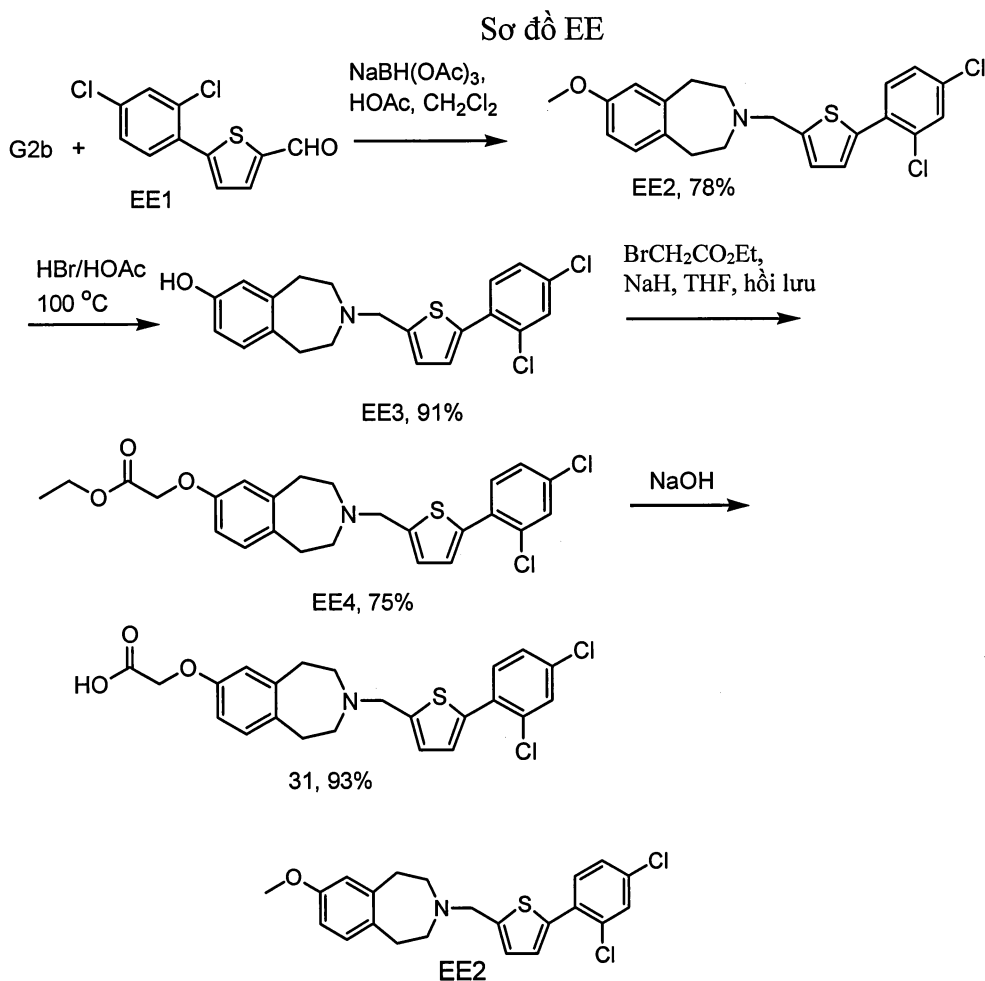
Hợp chất 30 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất 26. Thu được hợp chất 30 (17 mg) với hiệu suất 45%: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52-7,62 (m, 5 H), 7,12 - 7,16 (m, 1 H), 6,91 - 6,97 (m, 1 H), 6,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 4,65 - 4,76 (m, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,56 - 3,85 (m, 4 H), 2,64 - 2,75 (m, 4 H), 1,90 - 2,09 (m, 2 H), 0,95 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 490 ($M+H^+$).

Ví dụ EE



Hợp chất 31: Axit {3-[5-(2,4-diclo-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

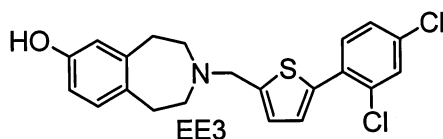
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ EE.



3-[5-(2,4-diclo-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

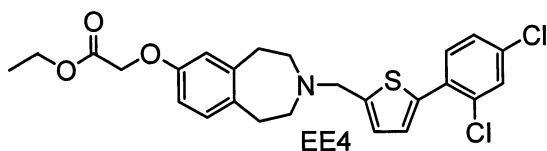
Thêm Na(OAc)₃BH (0,26g, 1,17mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất G2b (0,15g, 0,85mmol), 5-(diclophenyl)-thiophen-2-carbaldehyt (0,20g, 0,78mmol), CH₂Cl₂ (15ml) và HOAc (0,05ml, 0,87mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn

hợp thu được trong 2 ngày và thêm $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ với lượng bổ sung (0,13g, 0,59mmol) vào. Sau khi tiếp tục khuấy hỗn hợp này qua đêm, tiến hành bazơ hoá bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước và chiết bằng CH_2Cl_2 . Dịch chiết hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất EE2 (0,25g, 78%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (m, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 6,92 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,85 (m, 1 H), 6,60 (m, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,85 (m, 4 H), 2,67 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 418, 420 ($\text{M}+\text{H}^+$).



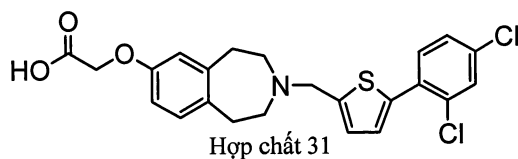
3-[5-(2,4-diclo-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Hợp chất EE3 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất X3. Thu được hợp chất EE3 (0,22g, 91%) dưới dạng chất rắn màu nâu: ^1H NMR (300 MHz, CD-Cl_3) δ 7,35 (m, 2 H), 7,15 (m, 2 H), 6,83 (m, 2 H), 6,50 (m, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,80 (m, 4 H), 2,64 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 404, 406 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Este etyl của axit {3-[5-(2,4-diclo-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

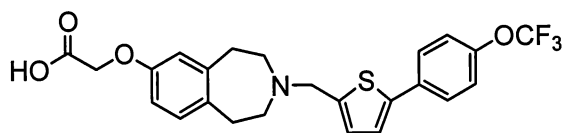
Hợp chất EE4 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất X4. Thu được hợp chất EE4 (0,17g, 65%) dưới dạng dầu nhạt màu: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (s, 1 H), 7,38 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz), 3,80 (s, 2H), 2,83 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H); 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 490, 492 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Axit {3-[5-(2,4-diclo-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Xử lý dung dịch chứa hợp chất EE4 (0,15g, 0,31mmol) trong THF (2ml) và metanol (2ml) bằng dung dịch NaOH 1N trong nước (0,60ml, 0,60mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ, cô hỗn hợp thu được đến khô. Phần cặn được hoà tan trong H₂O, rửa bằng Et₂O hai lần rồi axit hoá bằng dung dịch HCl 1N. Chất kết tủa được thu hồi và làm khô để thu được hợp chất 31 (0,13g, 93%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,47 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 7,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,61 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 2,85 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 462, 464 (*M*+H⁺).

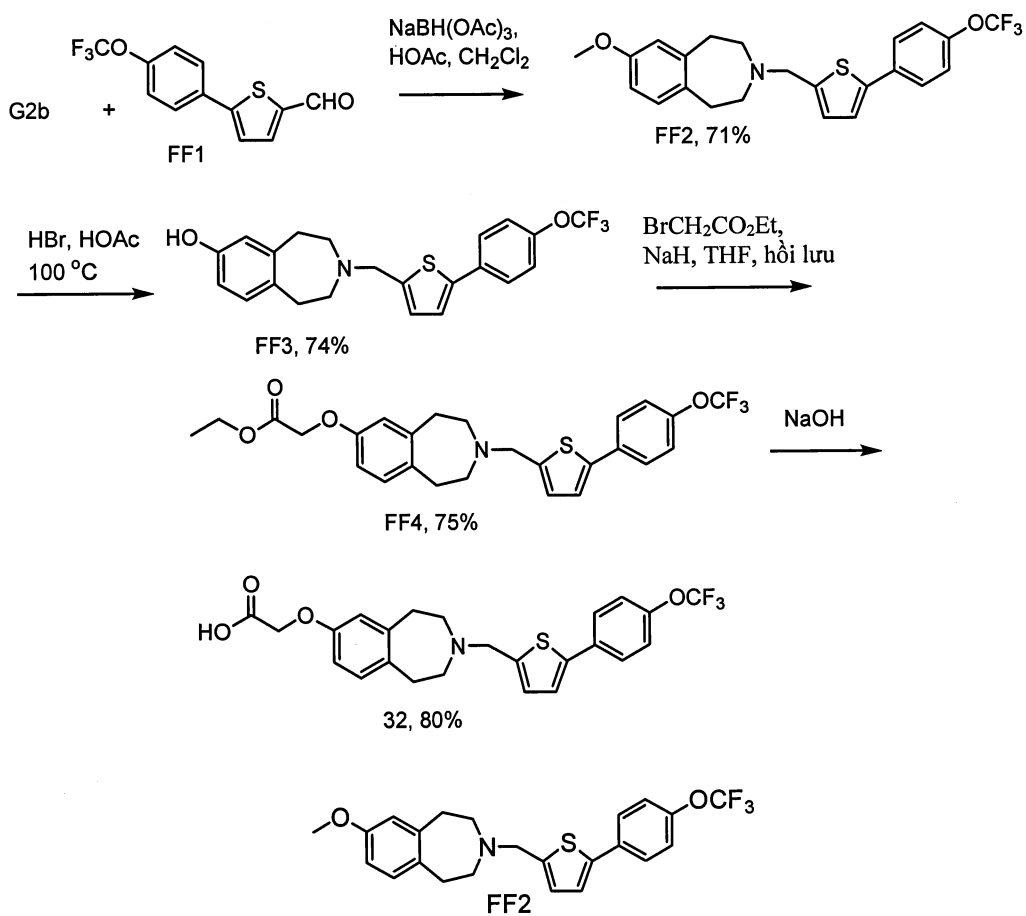
Ví dụ FF



Hợp chất 32: Axit {3-[5-(4-triflometoxy-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

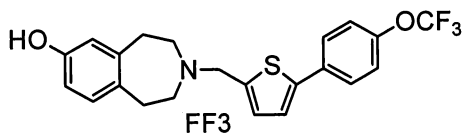
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ FF.

Sơ đồ FF



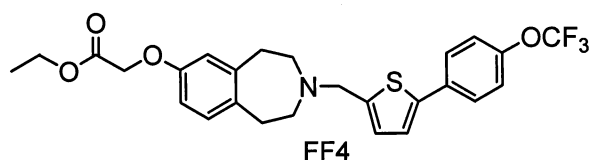
7-methoxy-3-[5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin

Hợp chất FF2 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất EE2. Thu được hợp chất FF2 (0,24g, 71%) dưới dạng rắn: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,05 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,56 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 2,83 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 434 ($\text{M}+\text{H}^+$).



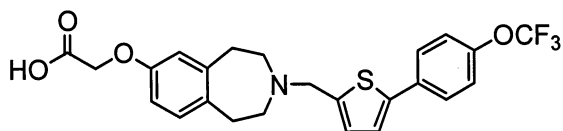
3-[5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Hợp chất FF3 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất EE3. Thu được hợp chất FF3 (0,17g, 74%) dưới dạng bột màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,05 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,50 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,80 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 420 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Este etyl của axit {3-[5-(4-triflometoxy-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất FF4 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất EE4. Thu được hợp chất FF4 (0,15g, 75%) dưới dạng dầu nhạt màu: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,04 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,54 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz), 3,77 (s, 2 H), 2,81 (m, 4 H), 2,62 (m, 4 H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz); MS (ES) m/z : 492 ($\text{M}+\text{H}^+$).

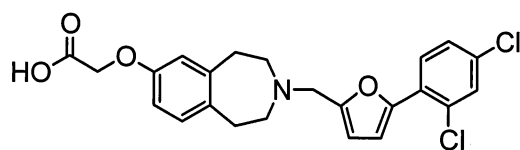


Hợp chất 32

Axit {3-[5-(4-triflometoxy-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 32 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất 31. Thu được hợp chất 32 (0,08g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,39 (m, 3 H), 6,98 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 2,77 (m, 4 H), 2,60 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 478 ($\text{M}+\text{H}^+$).

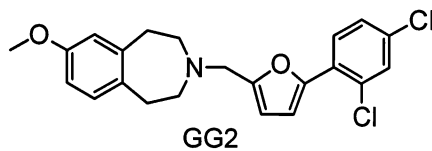
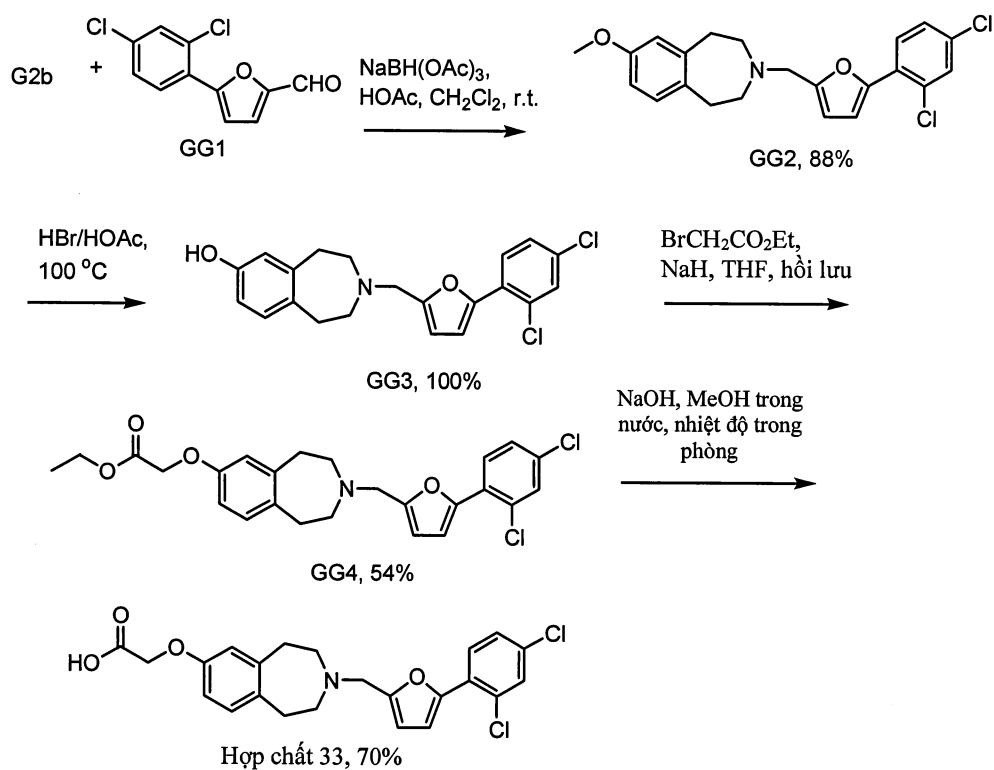
Ví dụ GG



Hợp chất 33: Axit {3-[5-(2,4-diclo-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

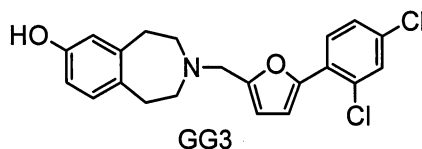
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ GG.

Sơ đồ GG



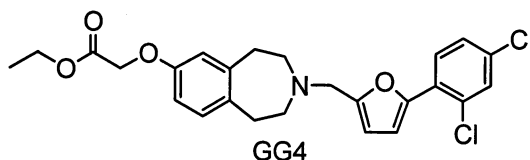
3-[5-(2,4-diclo-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

Thêm $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,30g, 1,37mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất G2b (0,17g, 0,96mmol), 5-(2,4-diclophenyl)-furan-2-carbaldehyt (0,20g, 0,83mmol), CH_2Cl_2 (15ml) và HOAc (0,05ml, 0,87mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm, hỗn hợp này được bazơ hoá bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước và chiết bằng CH_2Cl_2 . Dịch chiết hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất GG2 (0,29g, 88%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 2,1$ Hz), 7,19n (m, 1H), 6,97 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,84 (m, 4H), 2,66 (m, 4H); MS (ES) m/z : 402, 404 ($\text{M}+\text{H}^+$).



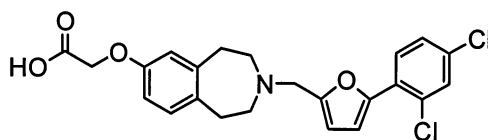
3-[5-(2,4-diclo-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-7-metoxý-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

Đun nóng hỗn hợp gồm hợp chất GG2 (0,28g, 0,70mmol), HBr 48% (0,80ml, 7,07mmol) và $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (30mg, 0,09mmol) trong HOAc (0,8ml) ở 100°C trong môi trường N_2 trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch K_2CO_3 trong nước cho đến độ pH=9. Chất kết tủa được thu hồi, rửa bằng nước và làm khô để thu được hợp chất GG3 (0,27g, 100%) dưới dạng chất rắn màu be: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,30 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,60 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2 H), 3,10 (m, 4 H), 2,94 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 388, 390 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Este etyl của axit {3-[5-(2,4-diclo-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

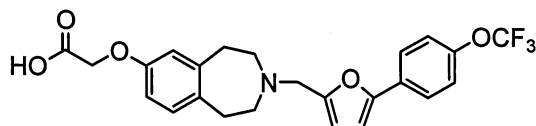
Hợp chất GG4 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất X4. Thu được hợp chất GG4 (65mg, 54%) dưới dạng dầu nhạt màu: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,24 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 5,01$ Hz), 6,57 (dd, $J = 8,2, 2,70$ Hz, 1 H), 6,29 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2 H), 2,85 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 474, 476 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Hợp chất 33
Axit {3-[5-(2,4-diclo-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Xử lý hỗn hợp gồm hợp chất GG4 (50mg, 0,10mmol) trong metanol (2ml) bằng dung dịch NaOH 1N trong nước (0,30ml, 0,30mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ, cô hỗn hợp thu được đến khô. Phần cặn được hoà tan trong H_2O và axit hoá bằng dung dịch HCl 1N. Chất rắn màu nâu tạo ra được thu hồi và làm khô để thu được hợp chất 33 (32mg, 70%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,13 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,72 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 6,1$ Hz), 4,60 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,32 (s, 2H), 2,80 (m, 8 H); MS (ES) m/z : 446, 448 ($\text{M}+\text{H}^+$).

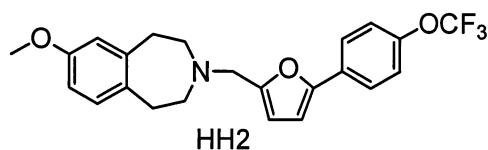
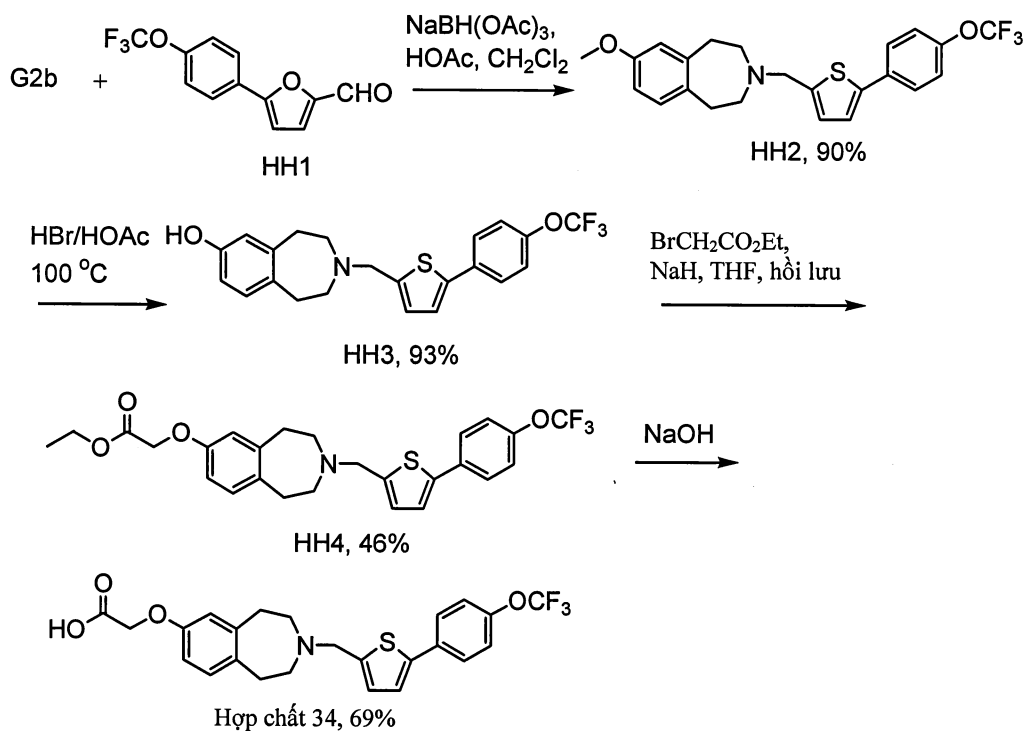
Ví dụ HH



Hợp chất 34: Axit {3-[5-(4-triflometoxy-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ HH.

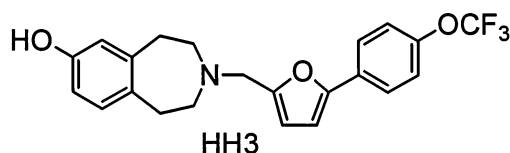
Sơ đồ HH



7-metoxi-3-[5-(4-triflometoxy-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin

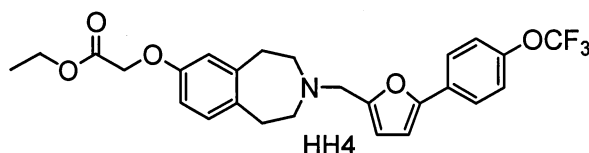
Hợp chất HH2 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất GG2. Thu được hợp chất HH2 (0,30g, 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,56 (m, 2 H), 6,49 (d, $J = 3,39$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,83 (m, 4 H), 2,66 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 418 ($\text{M}+\text{H}^+$).



3-[5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

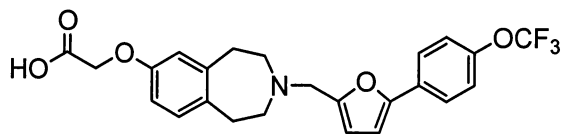
Đun nóng hỗn hợp gồm hợp chất HH2 (0,28g, 0,70mmol), HBr 48% (0,80ml, 7,07mmol), $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ (30mg, 0,09mmol) và HOAc (0,8ml) ở 100°C trong môi trường N_2 trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được xác định bằng dung dịch K_2CO_3 trong nước cho đến độ pH=10 và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô để thu được hợp chất HH3 (0,26g, 93%) dưới dạng chất rắn màu nâu: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,04 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 6,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,41 (m, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 2,78 (m, 4 H), 2,53 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Este etyl của axit {3-[5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất HH4 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất X4. Thu được hợp chất HH4 (55mg, 46%) dưới dạng dầu màu nâu sáng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,91 (dd, $J = 8,3, 3,3$ Hz, 1 H), 6,62 (m, 1 H), 6,54 (m, 1 H), 6,49 (d, $J = 3,0$ Hz,

1H), 6,21 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,83 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 490 (M+H⁺).

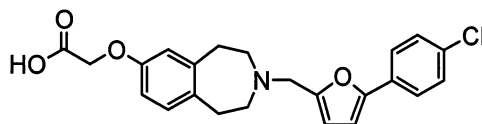


Hợp chất 34

Axit {3-[5-(4-triflometoxy-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 34 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất 33. Thu được hợp chất 34 (27mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu nâu sáng: ¹H NMR (300 MHz, DMSO- δ_6) δ 7,78 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 7,00 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,62 (s, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,33 (m, 4 H), 2,68 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 462 (M+H⁺).

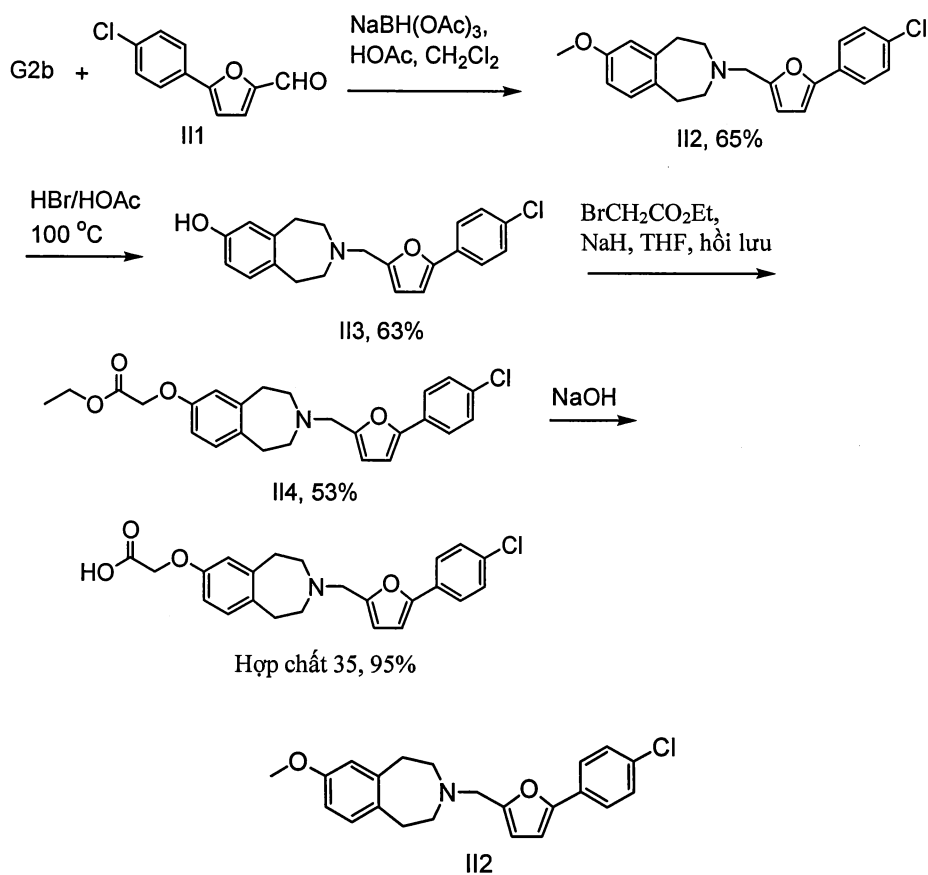
Ví dụ II



Hợp chất 35: Axit {3-[5-(4-clo-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

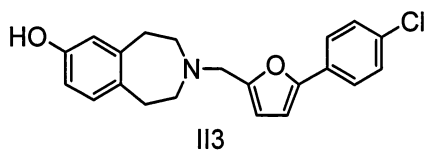
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ II.

Sơ đồ II



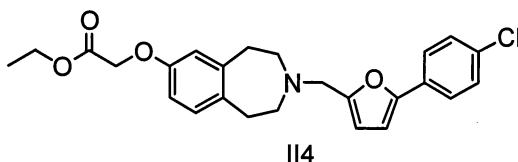
7-metoxi-3-[5-(4-clophenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

Hợp chất II2 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất X2. Thu được hợp chất II2 (0,26g, 65%) dưới dạng dầu màu nâu: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 6,67 (m, 1 H), 6,58 (m, 1 H), 6,29 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 3,81 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,93 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 366, 368 ($\text{M}+\text{H}^+$).



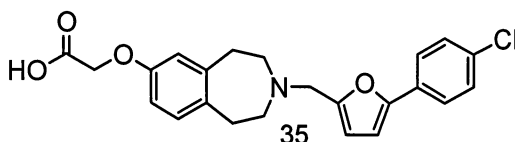
3-[5-(4-clophenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol

Đun nóng hỗn hợp gồm II2 (0,25g, 0,68mmol), HBr 48% (0,80ml, 7,07mmol) và *n*-Bu₄NBr (26mg, 0,08mmol) trong HOAc (0,8ml) ở 80°C trong môi trường N₂ qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch K₂CO₃ trong nước và chất rắn màu nâu được thu hồi và làm khô (0,11g, 46%). Tiếp đó, lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂. Dung dịch trong CH₂Cl₂ được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được chất rắn màu nâu (0,04 g) dưới dạng mẻ sản phẩm thứ hai. Tổng cộng, thu được hợp chất II3 (0,15 g) với hiệu suất 63%: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,34 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 6,57 (m, 3 H), 6,31 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 2,87 (m, 4 H), 2,73 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 354, 356 (M+H⁺).



Este etyl của axit {3-[5-(4-clo-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

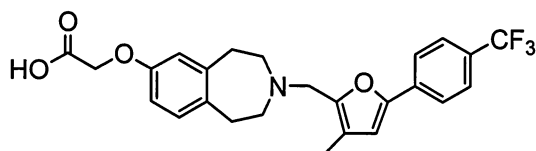
Hợp chất II4 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất X4. Thu được hợp chất II4 (96mg, 53%) dưới dạng dầu nhớt màu: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,50 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz), 3,70 (s, 2 H), 2,82 (m, 4 H), 2,64 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 440, 442 (M+H⁺).



Axit {3-[5-(4-clo-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 35 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất 33. Thu được hợp chất 35 (70mg, 95%) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,66 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,21 (bs, 2 H), 3,00 (m, 8 H); MS (ES) m/z : 412, 414 ($\text{M}+\text{H}^+$).

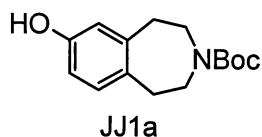
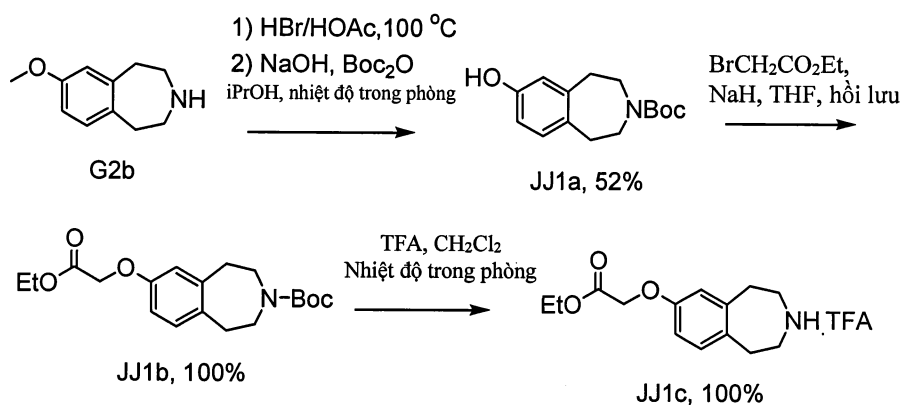
Ví dụ JJ



Hợp chất 36: Axit {3-[3-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

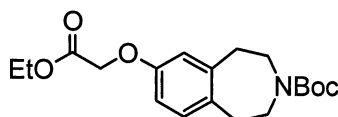
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ JJ1 & Sơ đồ JJ2.

Sơ đồ JJ1



Este *tert*-butyl của axit 7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-carboxylic

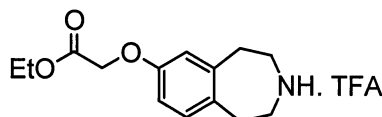
Đun nóng hỗn hợp gồm hợp chất G2b (0,26g, 1,47mmol), HBr 48% (1,7ml, 15mmol) và *n*-Bu₄NBr (50mg, 0,16mmol) trong HOAc (1,7ml) ở 100°C trong môi trường N₂ qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng NaOH dạng rắn đến độ pH=9-10. Thêm H₂O (5ml), iso-propanol (5ml), tiếp đó thêm di-*t*-butyl dicacbonat (0,6g, 2,8mmol) vào hỗn hợp thu được. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm rồi chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được cô và phần cặn tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được hợp chất JJ1a dưới dạng chất rắn màu trắng (0,20g, 52%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 6,54 (m, 2 H), 4,52 (bs, 1 H), 3,46 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H); MS (ES) *m/z*: 286 (M+Na).



JJ1b

Este *tert*-butyl của axit 7-etoxycarbonylmetoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-carboxylic

Hợp chất JJ1b được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất EE4. Thu được hợp chất JJ1b (0,26g, 100%) dưới dạng dầu nhạt màu: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,56 (m, 1 H), 6,50 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,47 (m, 4 H), 2,76 (m, 4 H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 372 (M+Na).

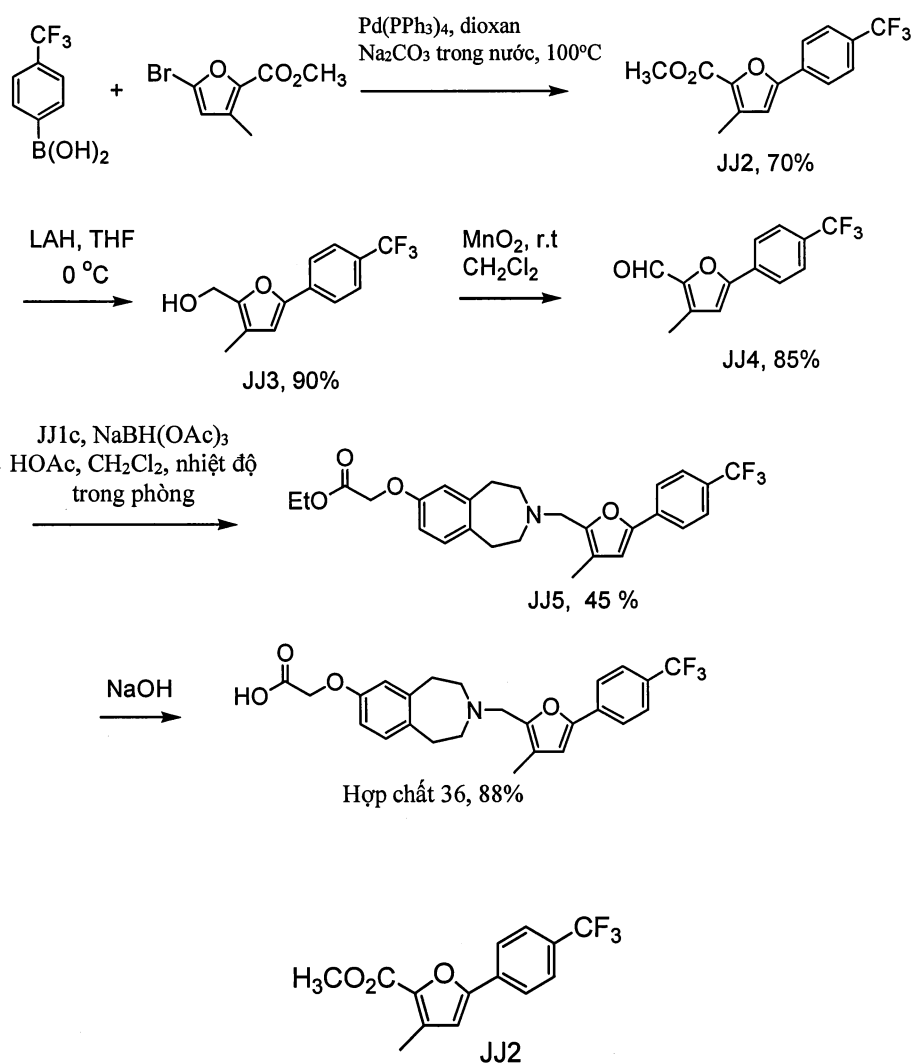


JJ1c

Este etyl của axit [3-(2,2,2-triflo-axetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy]-axetic trifloaxetat

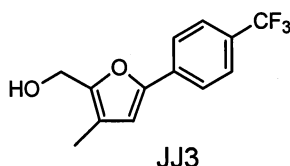
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất JJ1b (0,26g, 0,76mmol) và TFA (1,0ml, 1,3mmol) trong CH₂Cl₂ (1ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N₂ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng thu được được cô và phần cặn được rửa bằng Et₂O, cô để thu được hợp chất JJ1c (0,17g, hiệu suất thô 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,99 (m, 1 H), 6,62 (m, 2 H), 6,56 (m, 1 H), 5,56 (bs, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,19 (m, 2 H), 3,18 (m, 4 H), 3,04 (m, 4 H), 1,19 (m, 3H); MS (ES) m/z: 250 (M+H⁺).

Sơ đồ JJ2



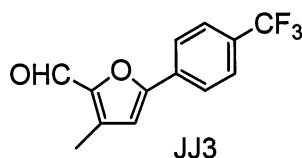
Este metyl của axit 3-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-carboxylic

Hợp chất JJ2 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất G1a. Thu được hợp chất JJ2 (1,17g, 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 285 ($\text{M}+\text{H}^+$).



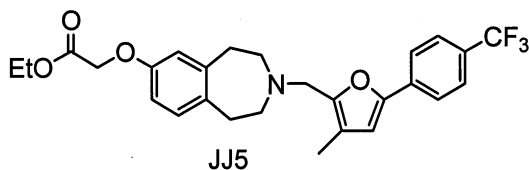
[3-methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-metanol

Thêm LiAlH_4 (1,0 M, 2,7ml) vào dung dịch chứa hợp chất JJ2 (1,17g, 4,11mmol) trong THF (25ml) ở 0°C trong môi trường N_2 . Sau khi khuấy trong 1 giờ, tôi hỗn hợp thu được bằng dung dịch NH_4Cl trong nước rồi chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô để thu được hợp chất JJ3 (0,95g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 2,04 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 239 ($\text{M}-\text{OH}^-$).



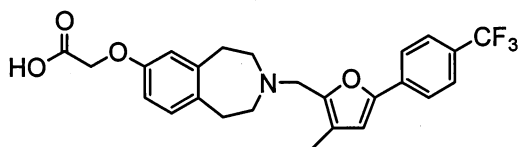
3-methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-carbaldehyt

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất JJ3 (0,13g, 0,51mmol) và MnO_2 (0,87g, 10,0mmol) trong CH_2Cl_2 (16ml) ở nhiệt độ phòng qua đêm. MnO_2 được loại ra bằng cách lọc hỗn hợp thu được qua Celite. Dịch lọc được cô và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất JJ4 (0,11g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (s, 1 H), 7,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 2,38 (s, 3 H).



Este etyl của axit {3-[3-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic *H*

Hợp chất JJ5 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất X2. Thu được hợp chất JJ5 (40mg, 45%) dưới dạng dầu màu nâu: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Hz), 6,71 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,63 (dd, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,80 (bs, 2 H), 2,94 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H), 2,09 (3 H), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 488 (M+H⁺).

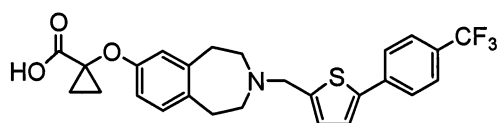


Hợp chất 36

Axit {3-[3-metyl-5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic -

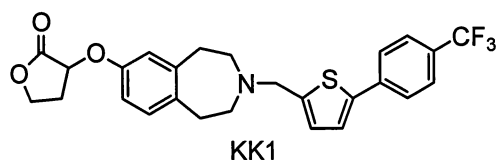
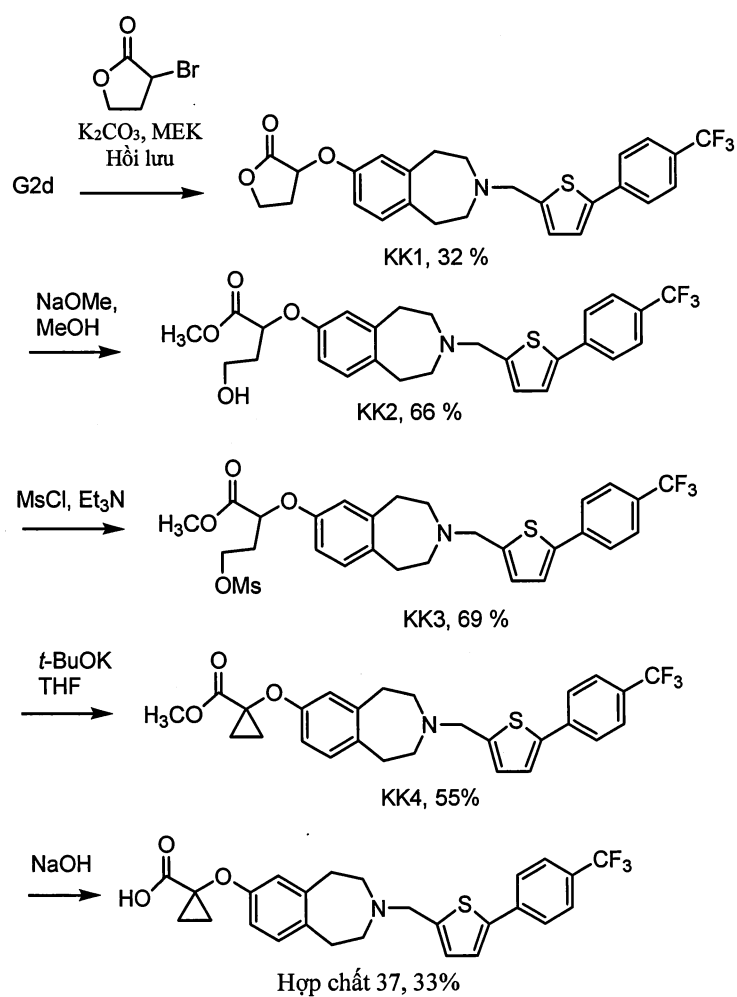
Hợp chất 36 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất 31. Thu được hợp chất 36 (25mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu nâu sáng: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,00 (m, 1 H), 6,69 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,60 (dd, *J* = 8,2, 2,6 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,82 (m, 4 H), 2,64 (m, 4 H), 2,05 (s, 3 H); MS (ES) *m/z*: 460 (M+H⁺).

Ví dụ KK



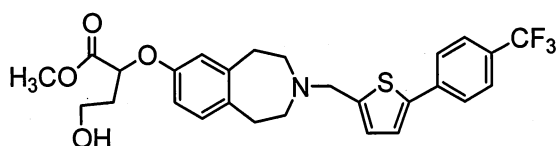
Hợp chất 37: Axit 1-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-xyclopropanecarboxylic

Sơ đồ KK



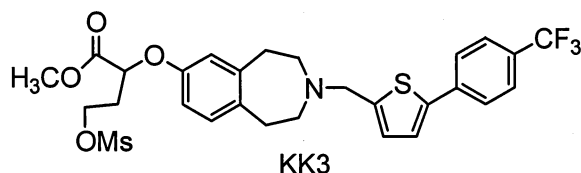
3-{3-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiophen-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-dihydro-furan-2-on

Đun nóng hồi lưu hỗn hợp gồm 3-bromo-dihydro-furan-2-on (0,62ml, 6,45mmol), hợp chất G2d (1,0g, 2,48mmol) và kali cacbonat (1,49g, 9,33mmol) trong 2-butanon (25ml) trong 6 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được phân bố giữa H₂O và EtOAc và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô (MgSO₄) và tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất KK1 (0,39g, 32%) dưới dạng dầu màu nâu. Thu được 0,45g hợp chất G2d. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,92 (m, 1 H), 6,79 (m, 2 H), 4,92 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 2,92 (m, 4 H), 2,72 (m, 4 H), 2,66 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H); MS (ES) m/z: 404 (M+H⁺).



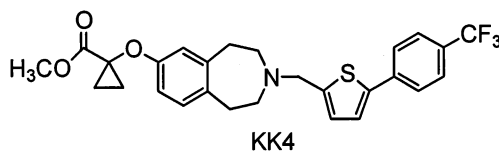
Este metyl của axit 4-hydroxy-2-{3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-butyric

Thêm NaOMe (0,5 M trong MeOH, 1,44ml, 7,2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất KK1 (0,35g, 0,72mmol) trong MeOH (7,2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và tôi bằng dung dịch NH₄Cl trong nước. Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô (MgSO₄) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất KK2 (0,25g, 66%) dưới dạng dầu: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,61 (s, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,52 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,77 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,79 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 2,82 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H), 2,11 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H); MS (ES) m/z: 520 (M+H⁺).



Este metyl của axit 4-metansulfonyloxy-2-{3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-butyric

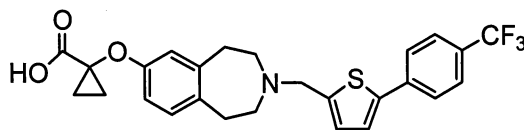
Thêm Et₃N (68μl, 0,49mmol) vào dung dịch chứa hợp chất KK2 (0,23g, 0,44mmol), metansulfonyl clorua (38μl, 0,49mmol) trong CH₂Cl₂ (13ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ. Phân bố hỗn hợp này giữa H₂O và CH₂Cl₂ và lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂. Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô (MgSO₄) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất KK3 (0,18g, 69%) dưới dạng dầu nhạt màu: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,17 (m, 2 H), 6,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,61 (s, *J* = 2,6 Hz, H), 6,52 (dd, *J* = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,77 (t, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 3,79 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 2,82 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H), 2,11 (m, 1 H), 1,63 (m, 1 H); MS (ES) *m/z*: 520 (M+H⁺).



Este metyl của axit 1-{3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-xyclopropanecarboxylic

Thêm nhỏ giọt *t*-BuOK (1M trong THF, 0,30ml) vào dung dịch chứa hợp chất KK3 (0,18g, 0,30mmol) trong THF (10ml) ở 0°C trong môi trường N₂. Khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 1 giờ, axit hoá bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH=4 và chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gộp lại, làm khô (MgSO₄) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất KK4 (62mg, 55%) dưới dạng dầu nhạt màu. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 6,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,65 (m, 2 H),

3,89 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,91 (m, 4 H), 2,73 (m, 4 H), 1,61 (m, 2 H), 1,32 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 502 ($M+H^+$).

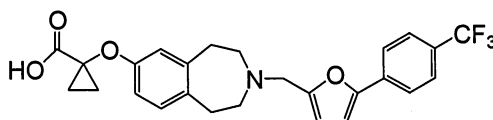


Hợp chất 37

Axit 1-{3-[5-(4-triflormetyl-phenyl)-thiophen-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-xyclopropanecarboxylic

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất KK4 (38mg, 0,76mmol) và dung dịch NaOH 1N (4,6ml) trong MeOH (1ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được cô, phần cặn được xử lý bằng axit tartric đến độ pH=3 và chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất 37 (12mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu be. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,68 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,48 (m, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 6,56 (m, 2 H), 3,78 (bs, 2 H), 2,75 (m, 4 H), 2,56 (m, 4 H), 1,41 (m, 2 H), 1,12 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 488 ($M+H^+$).

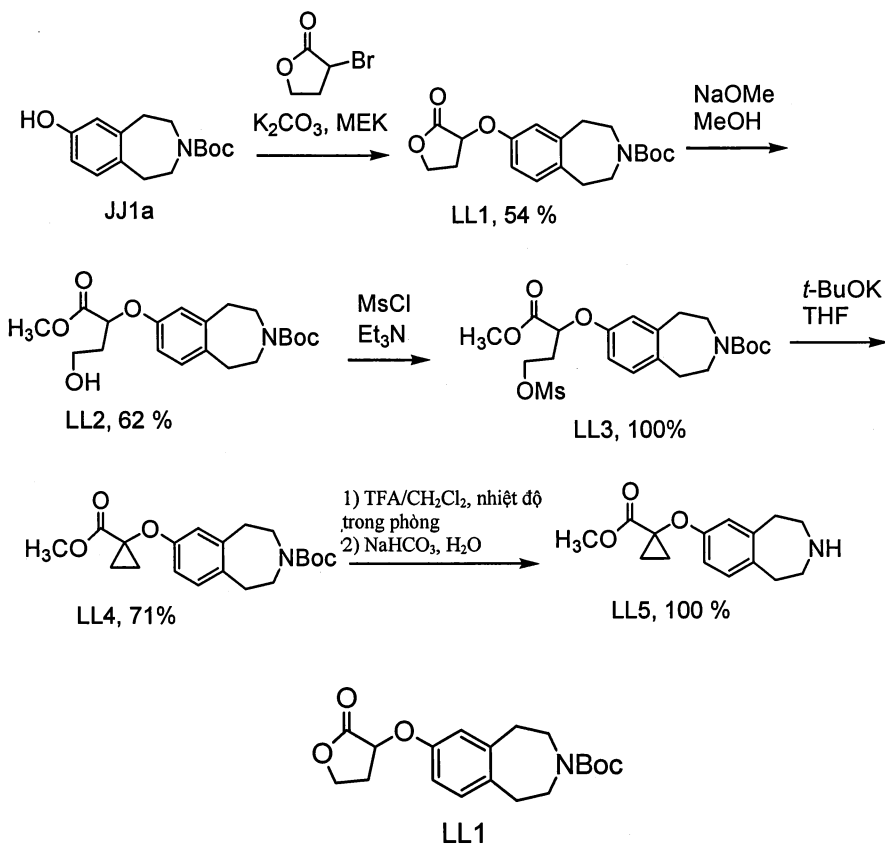
Ví dụ LL



Hợp chất 38: Axit 1-{3-[5-(4-triflormetyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-xyclopropanecarboxylic

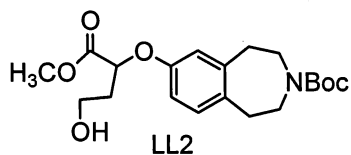
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ LL1 & Sơ đồ LL2.

Sơ đồ LL1



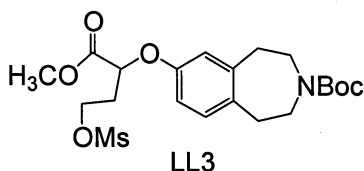
Este *tert*-butyl của axit 7-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-yloxy)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-carboxylic

Hợp chất LL1 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất KK1. Thu được hợp chất LL1 (0,65g, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,82 (m, 2 H), 4,93 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 3,55 (m, 4 H), 2,87 (m, 4 H), 2,73 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 370 ($\text{M}+\text{Na}$).



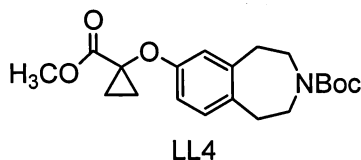
Este *tert*-butyl của axit 7-(3-hydroxy-1-metoxycarbonyl-propoxy)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[*d*]azepin-3-carboxylic

Hợp chất LL2 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất KK2. Thu được hợp chất LL2 (0,74g, 62%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,63 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1 H), 4,87 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 3,89 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,54 (m, 4 H), 2,85 (m, 4 H), 2,21 (q, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 1,50 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 402 (M+Na).



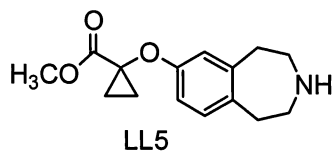
Este *tert*-butyl của axit 7-(3-metansulfonyloxy-1-metoxycarbonyl-propoxy)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-carboxylic

Hợp chất LL3 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất KK3. Thu được hợp chất LL3 (0,86g, 100%) dưới dạng dầu không màu: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,63 (dd, $J = 8,3, 2,7$ Hz, 1 H), 4,81 (m, 1 H), 4,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,53 (m, 4 H), 2,99 (s, 3 H), 2,85 (m, 4 H), 2,39 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 480 (M+Na).



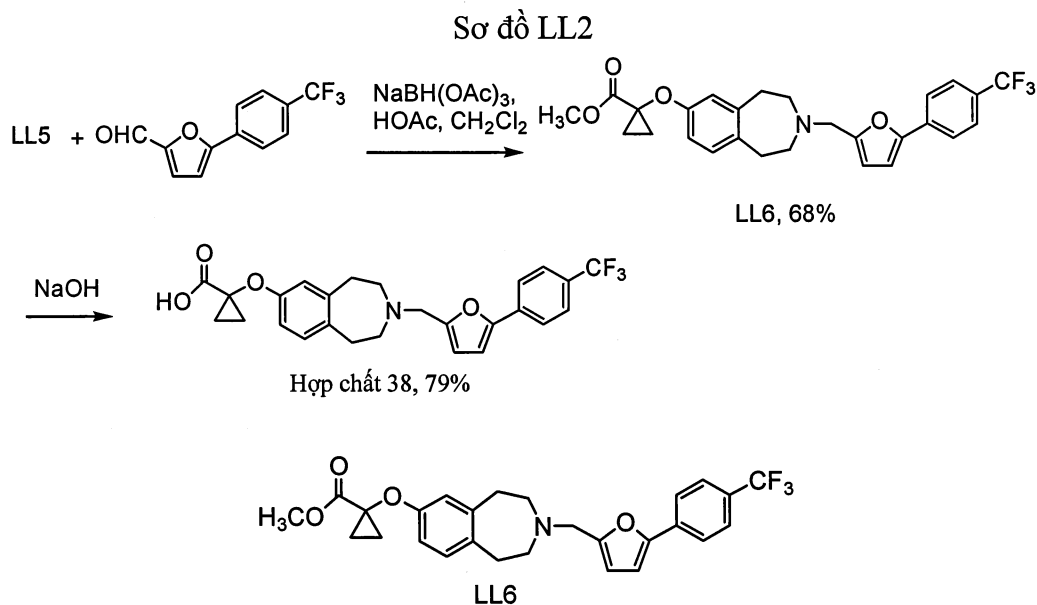
Este *tert*-butyl của axit 7-(1-metoxycarbonyl-xyclopropoxy)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-carboxylic

Hợp chất LL4 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất KK4. Thu được hợp chất LL4 (0,49g, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 4,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,36 (q, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 3,54 (m, 4 H), 2,86 (m, 4 H), 2,71 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H); MS (ES) m/z : 384 (M+Na).



Este metyl của axit 1-(2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy)-
xyclopropan-carboxylic

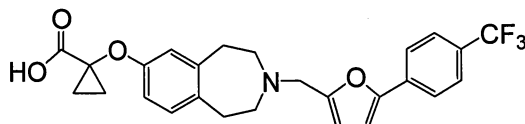
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất LL4 (0,50g, 1,38mmol) và TFA (0,5ml) trong CH₂Cl₂ (5ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi cô hỗn hợp thu được, phần cặn được xử lý bằng dung dịch NaHCO₃ trong nước và chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được làm khô (MgSO₄) và cô đến khô để thu được hợp chất LL5 (0,36g, 100%) dưới dạng chất rắn nhạt màu: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 4,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,36 (q, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 3,54 (m, 4 H), 2,86 (m, 4 H), 2,71 (m, 1 H), 2,46 (m, 1 H); MS (ES) *m/z*: 262 (M+H⁺).



Este metyl của axit 1-{3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-xyclopropan-carboxylic

Hợp chất LL6 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất X2. Thu được hợp chất MM1 (25mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu nâu sáng:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,98 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 6,64 (m, 2 H), 6,33 (d, $J = 3,3$ Hz), 3,83 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,92 (m, 4 H), 2,75 (m, 4 H), 1,60 (m, 2 H), 1,31 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 486 ($\text{M}+\text{H}^+$).

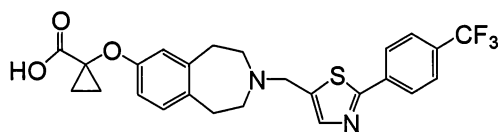


Hợp chất 38

Axit 1-{3-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-xyclopropanecarboxylic

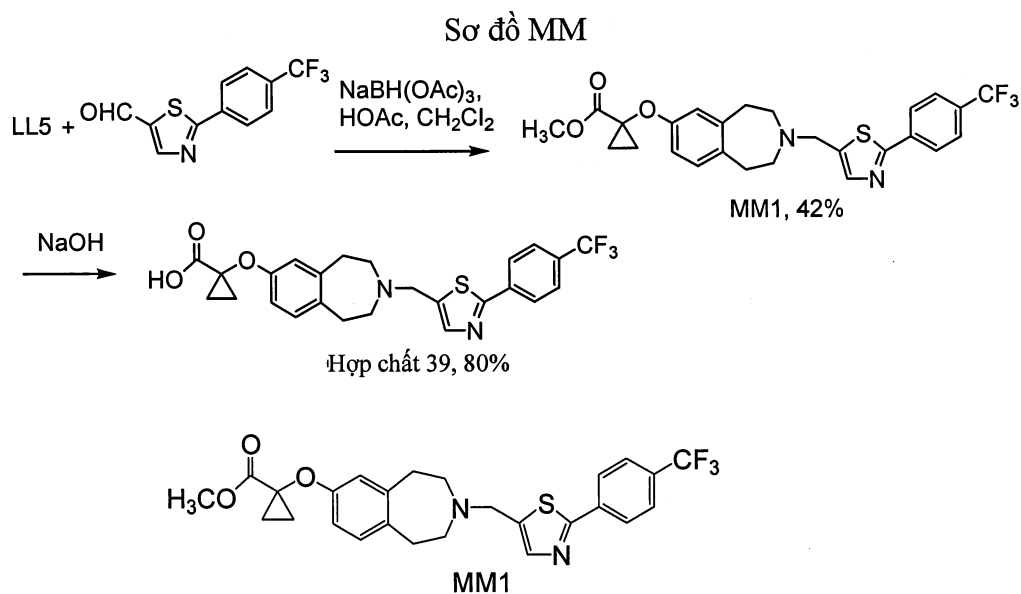
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất MM1 (20mg, 0,04mmol) và dung dịch NaOH (0,15ml) trong MeOH (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô hỗn hợp thu được, phần cặn được hoà tan trong H_2O và rửa bằng EtOAc. Lớp nước được axit hoá bằng dung dịch axit tartaric loãng cho đến độ $\text{pH}=3$ và thu hồi chất rắn màu nâu để thu được hợp chất 38 (15mg, 79%): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,11 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,59 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 2,82 (m, 4 H), 2,63 (m, 4 H), 1,47 (m, 2 H), 1,19 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 472 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ MM



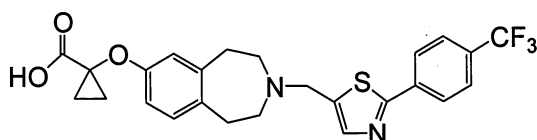
Hợp chất 39: Axit 1-{3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-xyclopropanecarboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ MM.



Este metyl của axit 1-{3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-xyclopropanecarboxylic

Hợp chất MM1 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất X2. Thu được hợp chất MM1 (0,10g, 53%) dưới dạng chất rắn màu nâu sáng: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 7,71 (m, 3 H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,67 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,89 (m, 4 H), 2,71 (m, 4 H), 1,63 (m, 2 H), 1,32 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 502 ($\text{M}+\text{H}^+$).



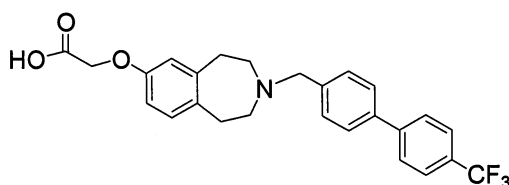
Hợp chất 39

Axit 1-{3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-thiazol-5-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-xyclopropanecarboxylic

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất MM1 (86mg, 0,17mmol), NaOH (3N, 0,50ml), MeOH (0,5ml) và THF (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được cô, phần cặn được hoà tan trong H_2O và rửa bằng Et_2O . Lốp nước được xử lý bằng axit tartric đến độ $\text{pH}=3$ và thu hồi chất rắn nhợt màu tạo ra bằng cách lọc để

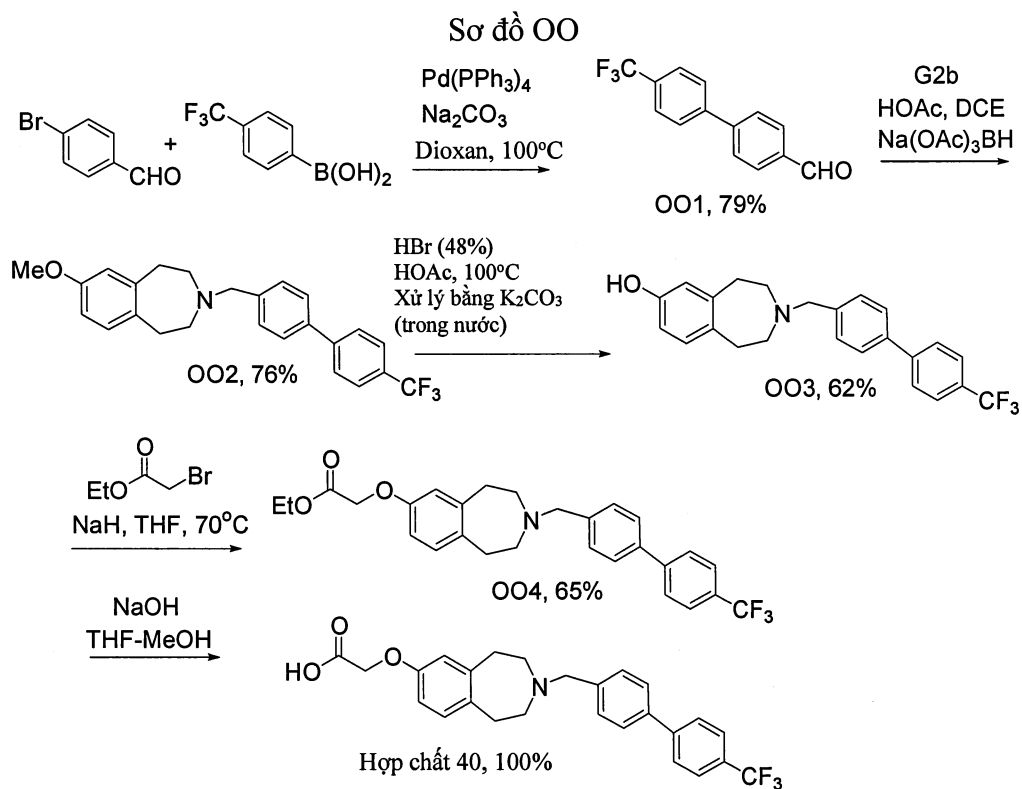
thu được hợp chất 39 (66mg, 80%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 6,75 (m, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 2,91 (m, 4 H), 2,84 (m, 4 H), 1,59 (m, 2 H), 1,25 (m, 2 H); MS (ES) m/z : 489 ($\text{M}+\text{H}^+$).

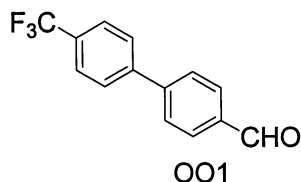
Ví dụ OO



Hợp chất 40: Axit [3-(4'-triflormetyl-biphenyl-4-ylmetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-axetic

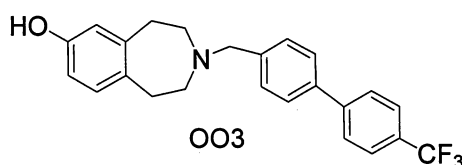
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ OO.





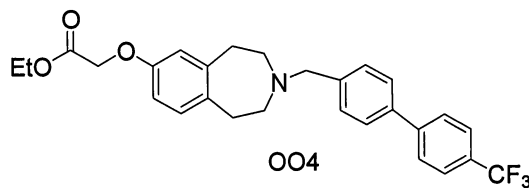
4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-carbaldehyde

Hợp chất OO1 (688mg, 79%) được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất G1a: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,09 (s, 1 H), 7,99 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,74 (s, 4 H).



3-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol

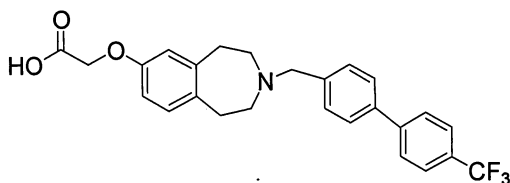
Hợp chất OO3 (62%) được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất G2d: ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,03 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,44-6,47 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1 H), 3,64 (s, 2 H), 2,74 (br, s, 4 H), 2,56 (br, s, 4 H); MS (ES) m/z : 398,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Este etyl của axit [3-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-acetic

Hợp chất OO4 (138mg, 65%) được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất G1b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (s, 4 H), 7,56 (d, J

= 8,1 Hz, 2 H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,60-6,64 (dd, $J = 2,6, 8,1$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,23-4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 2,89 (s, br, 4 H), 2,65 (s, br, 4 H), 1,27-1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 484,0 ($M+H^+$).

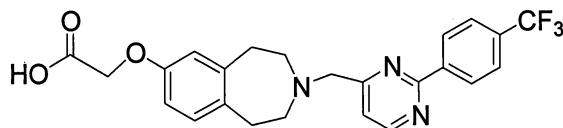


Hợp chất 40

Axit [3-(4'-triflometyl-biphenyl-4-ylmetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-axetic

Hợp chất 40 (125mg, 100%) được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 7: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,81-7,85 (m, 4 H), 7,66 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,67-6,70 (dd, $J = 2,4, 8,2$ Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,32 (s, br, 4 H), 3,05 (s, br, 4 H); MS (ES) m/z : 456,0 ($M+H^+$), 454,0 ($M-H^+$).

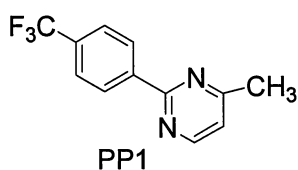
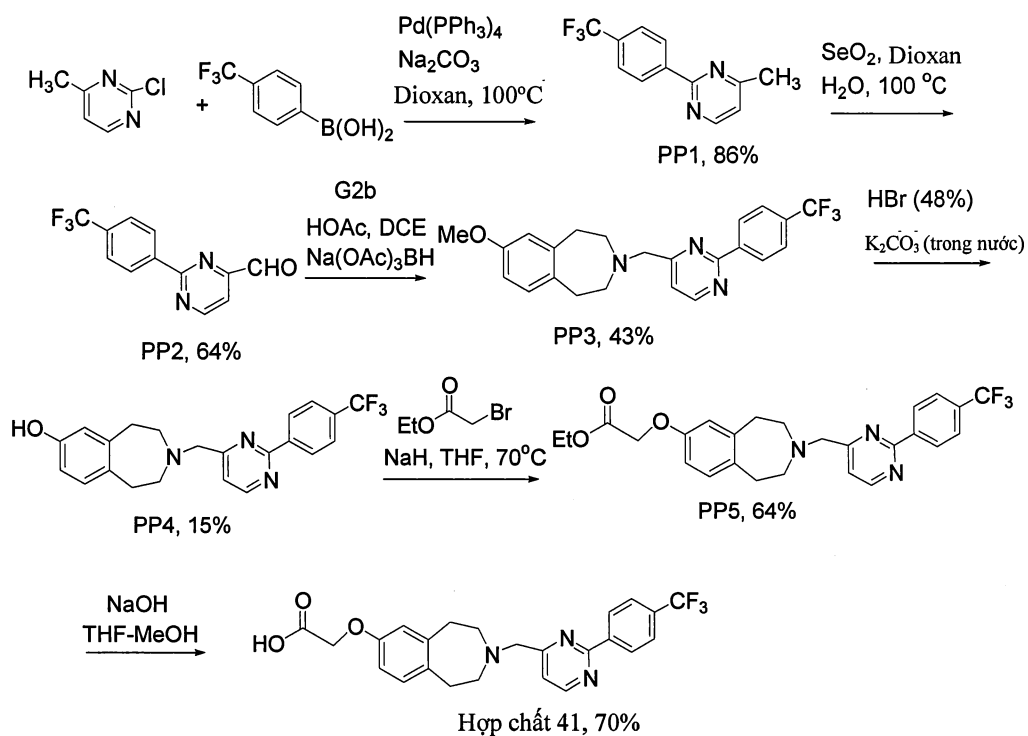
Ví dụ PP



Hợp chất 41: Axit {3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

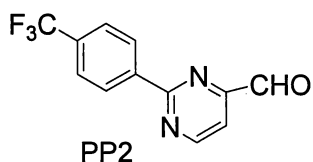
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ PP.

Sơ đồ PP



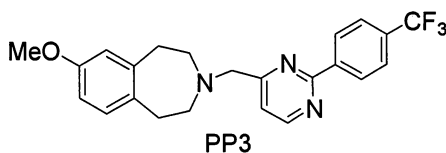
4-metyl-2-(4-triflometyl-phenyl)-pyrimidin

Hợp chất PP1 (1,507g, 86%) được điều chế theo to similar procedure as for hợp chất G1a: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 2,62 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 239,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



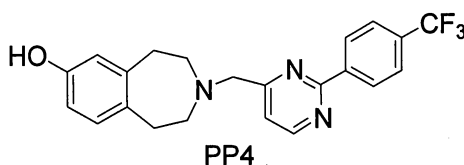
2-(4-triflometyl-phenyl)-pyrimidin-4-carbaldehyt

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất PP1 (428mg, 1,798mmol), SeO₂ (998mg, 8,991mmol), dioxane (5ml) và nước (0,16ml) ở 100°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp thu được đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được lọc để loại chất rắn và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột, giải hấp bằng EtOAc/Hexan để thu được hợp chất PP2 (291mg, 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,15 (s, 1 H), 9,11 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,75-7,81 (m, 3 H).



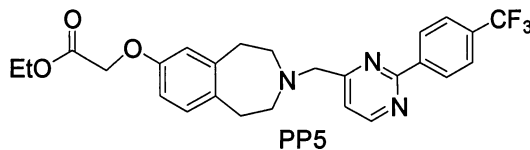
7-metoxi-3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylmetyl]-
2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

Hợp chất PP3 (179mg, 43%) được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất G2c: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,57 (s, br, 1 H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,64-6,68 (m, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,93 (s, br, 4 H), 2,75 (s, br, 4H); MS (ES) m/z: 414,1 (M+H⁺).



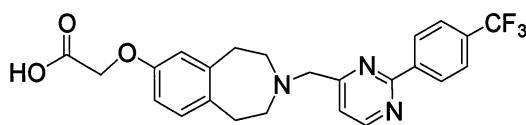
3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-
benzo[*d*]azepin-7-ol

Hợp chất PP4 (26mg, 20%) được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất G2d: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,62 (s, br, 1 H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,58-6,61 (m, 2 H), 3,93 (s, br, 2 H), 2,94 (s, br, 4 H), 2,81 (s, br, 4 H); MS (ES) m/z: 400,0 (M+H⁺).



Este etyl của axit {3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất PP5 (16mg, 64%) được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất G1b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (s, br, 1 H), 8,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,61 (s, br, 1 H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,64-6,67 (m, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,23- 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,92 (s, br, 2 H), 2,80-2,93 (br, 8 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 486,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

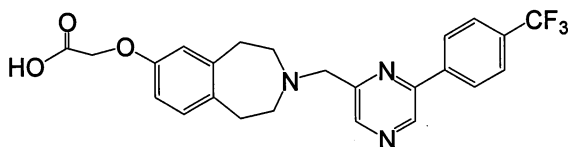


Hợp chất 41

Axit {3-[2-(4-triflometyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 41 (10mg, 70%) được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 7: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,94 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 8,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,60-6,62 (dd, $J = 2,6, 8,2$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 2,86 (s, br, 4 H, 2,67 (s, br, 4 H); MS (ES) m/z : 458,1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 456,0 ($\text{M}-\text{H}^+$).

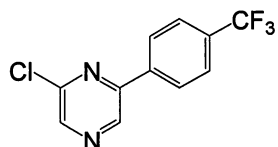
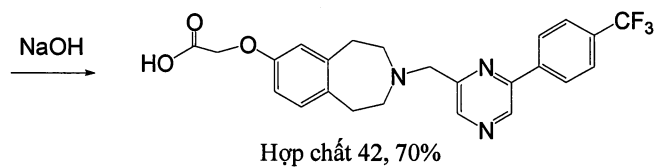
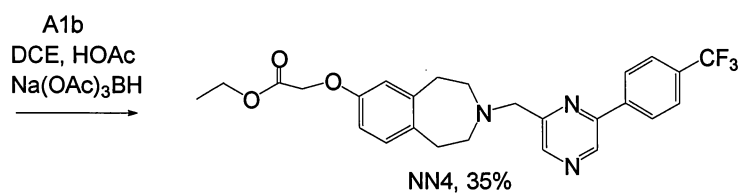
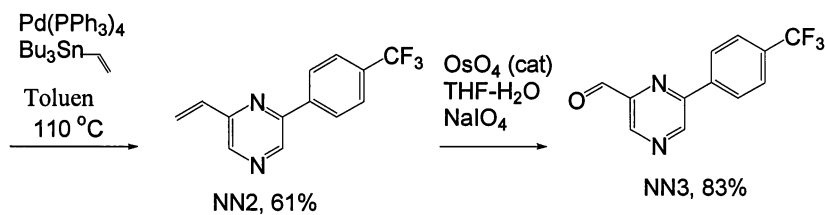
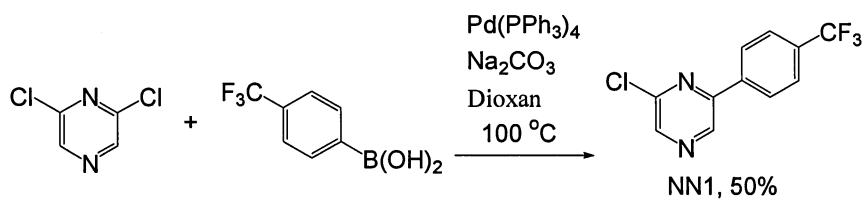
Ví dụ NN



Hợp chất 42: Axit {3-[6-(4-triflometyl-phenyl)-pyrazin-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

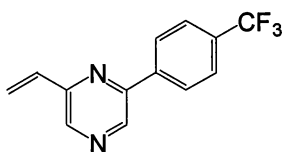
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ NN.

Sơ đồ NN



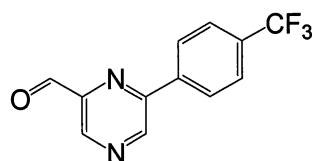
2-chloro-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyrazin

Hợp chất NN1 (522mg, 50%) được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất G1a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H).



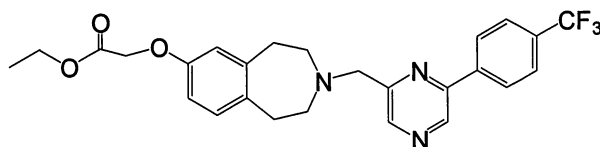
2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-6-vinyl-pyrazin

Hồi lưu hỗn hợp gồm hợp chất NN1 (106mg, 0,411mmol), Pd(PPh₃)₄ (47mg, 0,041mmol), tributylvinyl-thiêc (0,18ml, 0,616mmol) và toluen (2,0ml) trong môi trường N₂ trong 18 giờ. Hỗn hợp thu được được làm nguội và cô. Thu được hợp chất NN2 sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột dưới dạng dầu trong suốt (98mg, 95%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,87-6,97 (m, 1 H), 6,49-6,55 (m, 1 H), 5,70-5,74 (m, 1 H).



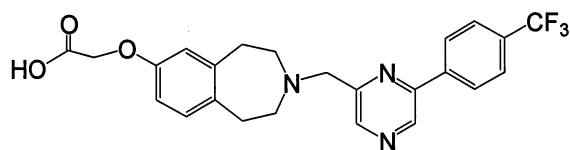
6-(4-trifluoromethylphenyl)pyrazin-2-carbaldehyt

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất NN2 (72mg, 0,288mmol), THF (2,5ml), nước (2,5ml), OsO₄ (2,5% trọng lượng, 2 giọt) và NaIO₄ (123mg, 0,576mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Rót hỗn hợp thu được vào dung dịch NaHCO₃ trong nước, chiết bằng CH₂Cl₂. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất NN3 (60mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu be: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,25 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2 H).



Este etyl của axit {3-[6-(4-trifluoromethylphenyl)pyrazin-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất NN4 (38mg, 35%) được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất G1b. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,14 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,61-6,65 (dd, $J = 2,7, 8,2$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,23-4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 2,91 (s, br, 4 H), 2,75 (s, br, 4 H), 1,27-1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 486,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

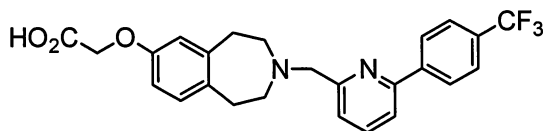


Hợp chất 42

Axit {3-[6-(4-triflometyl-phenyl)-pyrazin-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 42 (21mg, 70%) được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế hợp chất 7. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,40 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,68 (s, br, 1 H), 5,76 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 3,00 (br, 8 H); MS (ES) m/z : 458,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

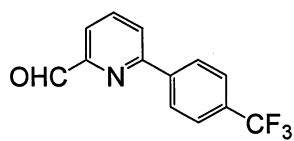
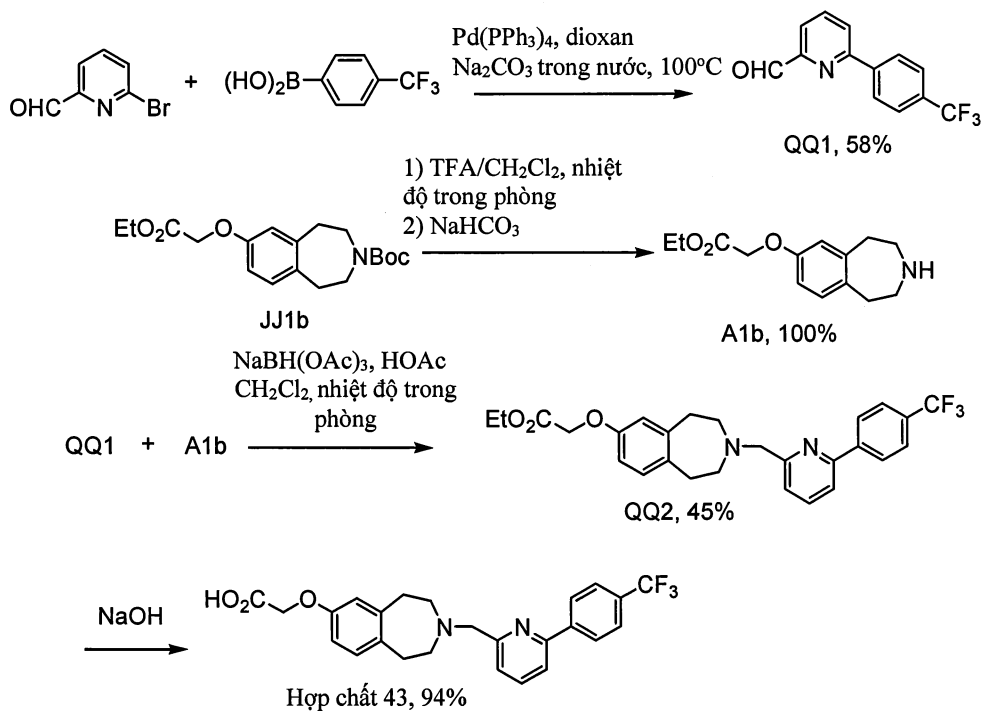
Ví dụ QQ



Hợp chất 43: Axit {3-[6-(4-triflometyl-phenyl)-pyridin-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

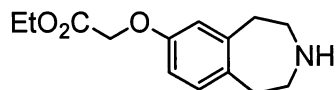
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ QQ.

Sơ đồ QQ



6-(4-triflometyl-phenyl)-pyridin-2-carbaldehyt

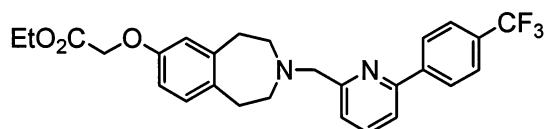
Hợp chất QQ1 (0,78g, 58%) được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất G1a: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,2 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 8,02 (m, 3 H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H); MS (ES) m/z : 284 ($\text{M}+\text{Na}$).



Este etyl của axit (2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-axetic

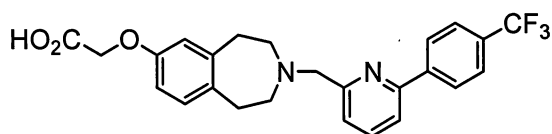
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất JJ1b (0,93g, 2,66mmol) và TFA (1,10ml, 14,8mmol) trong CH_2Cl_2 (1,5ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2 trong

21 giờ. Sau khi cô hỗn hợp thu được, phần cặn được xử lý bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước và chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô để thu được hợp chất A1b (0,66g, 100%) dưới dạng dầu: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,71 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,27 (m, 4 H), 3,16 (m, 4 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 250 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Este etyl của axit {3-[6-(4-triflometyl-phenyl)-pyridin-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất QQ2 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất X2. Thu được hợp chất QQ2 (43mg, 45%) dưới dạng dầu: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,81 (t, $J = 7,70$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,64 (dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 2,94 (m, 4 H), 2,78 (m, 4 H), 2,09 (3 H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 485 ($\text{M}+\text{H}^+$).



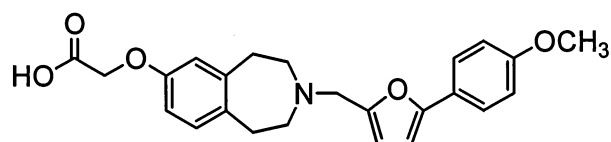
Hợp chất 43

Axit {3-[6-(4-triflometyl-phenyl)-pyridin-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 43 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất 7. Thu được hợp chất 43 (31mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,95 (m, 2 H), 7,86 (d, $J =$

8,2 Hz, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,61 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 2,84 (m, 4 H), 2,67 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 457 ($M+H^+$).

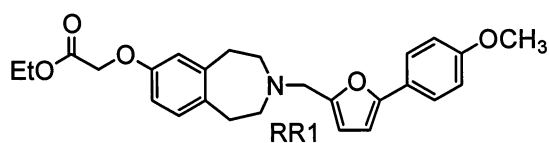
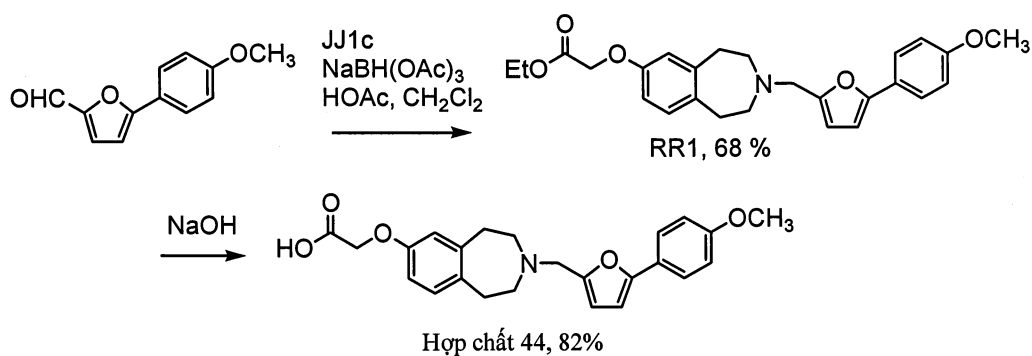
Ví dụ RR



Hợp chất 44: Axit {3-[5-(4-metoxi-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ RR.

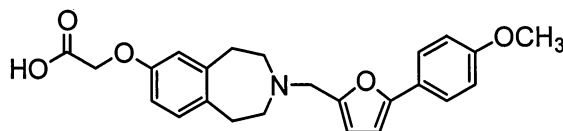
Sơ đồ RR



Este etyl của axit {3-[5-(4-metoxi-phenyl)-furan-2-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất RR1 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất X4. Thu được hợp chất RR1 (65mg, 68%) dưới dạng dầu màu vàng: ^1H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,60 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 6,57 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,71 (s, 2 H), 2,83 (m, 4 H), 2,65 (m, 4 H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 436 ($M+H^+$).

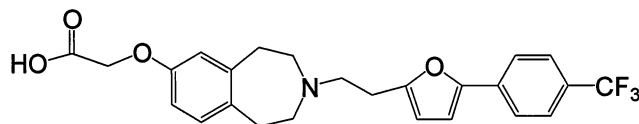


Hợp chất 44

Axit {3-[5-(4-methoxy-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-acetic

Xử lý dung dịch chứa hợp chất RR1 (55mg, 0,13mmol) trong metanol (2ml) bằng dung dịch NaOH 1N trong nước (0,26ml, 0,26mmol). Sau khi khuấy qua đêm, cô hỗn hợp thu được đến khô. Phần cặn được hoà tan trong H₂O, rửa bằng Et₂O hai lần rồi axit hoá bằng dung dịch HCl 1N. Dung dịch có tính axit thu được được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô và cô để thu được hợp chất 44 (42mg, 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,92 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,62 (m, 2 H), 6,57 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,63 (m, 4 H), 2,70 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 408 ($M+H^+$).

Ví dụ SS

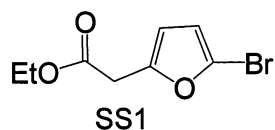
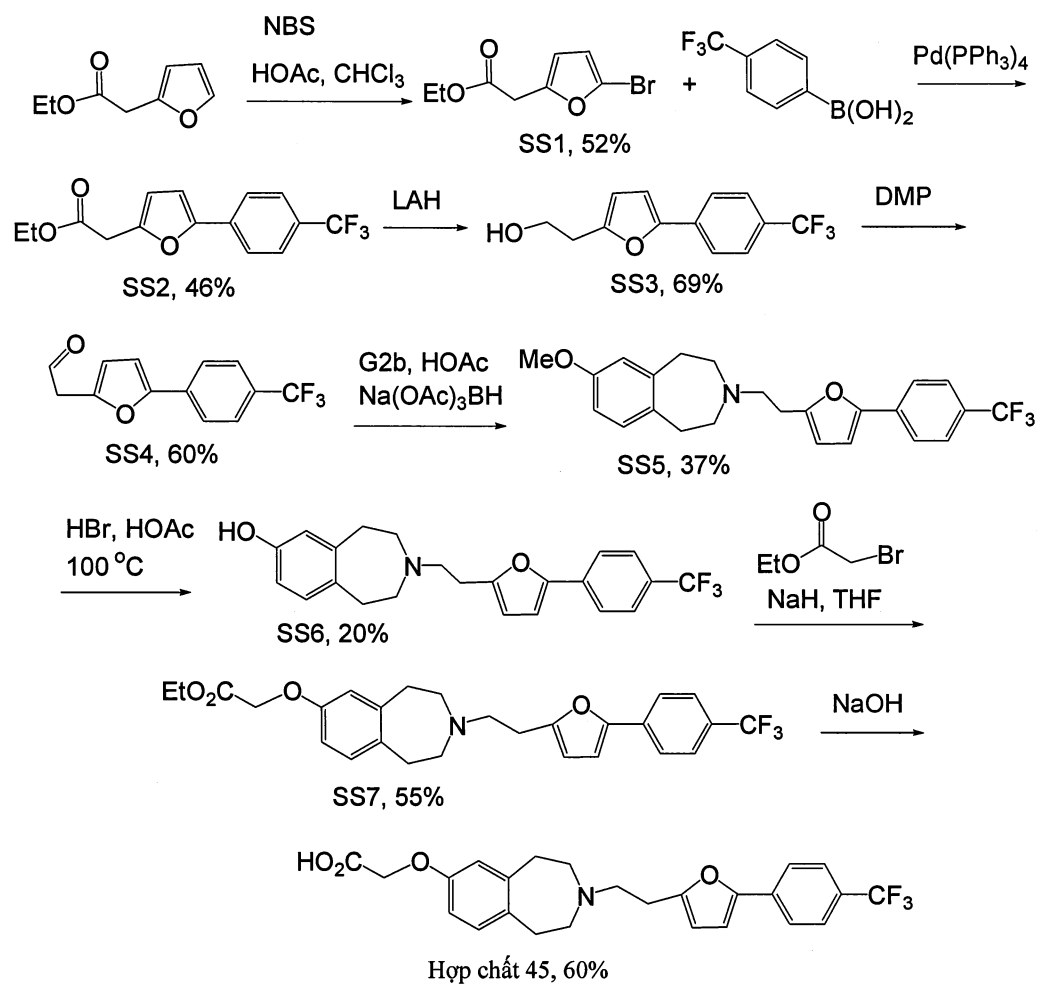


Hợp chất 45

Axit (3-{2-[5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl]-ethyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-acetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ SS.

Sơ đồ SS



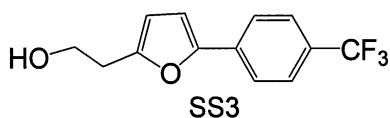
Este etyl của axit (5-bromo-furan-2-yl)-axetic

Hợp chất SS1 (765mg, 52%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất V1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,25 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 4,16-4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 1,24-1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).



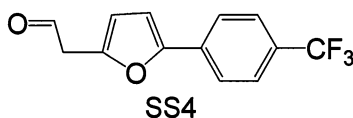
Este etyl của axit [5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-yl]-axetic

Hợp chất SS2 (448mg, 46%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất V2. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,35 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 4,18-4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 1,27 - 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 299,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



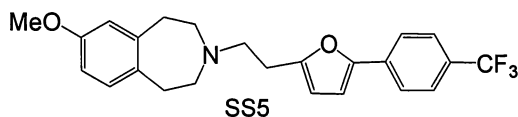
2-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-yl]-etanol

Hợp chất SS3 (249mg, 69%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất V3. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,70 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,24 - 6,25 (m, 1 H), 3,96 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,99 (t, J = 6,2 Hz, 2 H).



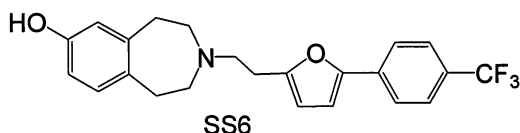
[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-yl]-axetaldehyt

Hợp chất SS4 (144mg, 60%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất V4. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,38 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 3,81 (d, J = 1,9 Hz, 2 H).



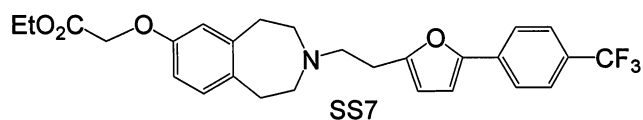
7-metoxý-3-{2-[5-(4-triflometýl-phenyl)-furan-2-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin

Hợp chất SS5 (81mg, 37%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất G2c. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,05 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,70 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,62 - 6,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,34 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,76 - 2,88 (m, 8 H), 2,51 - 2,65 (m, 4H); MS (ES) m/z : 416,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).



3-{2-[5-(4-triflometýl-phenyl)-furan-2-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol

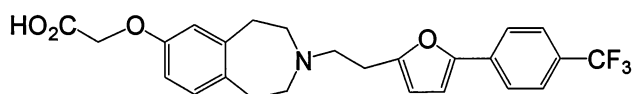
Hợp chất SS6 (15mg, 20%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất G2d. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 - 7,68 (m, 4 H), 6,97 - 7,00 (m, 1 H), 6,63 - 6,69 (m, 3 H), 6,32 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 3,70 - 3,91 (m, 4 H), 3,41 - 3,49 (m, 4 H), 2,78 - 2,86 (m, 4 H); MS (ES) m/z : 402,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Este etyl của axit (3-{2-[5-(4-triflometýl-phenyl)-furan-2-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yloxy)-axetic

Hợp chất SS7 (10mg, 55%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất G1b. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,59 - 7,62 (m, 2 H), 7,04 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,68 (d,

$J = 3,3$ Hz, 2 H), 6,28 (br, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 4,23 - 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,87 - 3,41 (m, 12 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 488,1 ($M+H^+$).

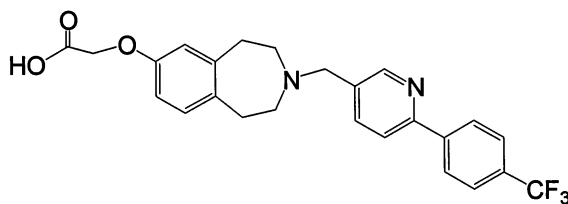


Hợp chất 45

Axit (3-{2-[5-(4-triflometyl-phenyl)-furan-2-yl]-etyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-axetic

Hợp chất 45 (6mg, 60%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất 7. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 6,76 - 6,81 (m, 2 H), 6,42 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,53 - 3,59 (m, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 3,09 - 3,15 (m, 8 H); MS (ES) m/z : 460,0 ($M+H^+$), 458,1 ($M-H^+$).

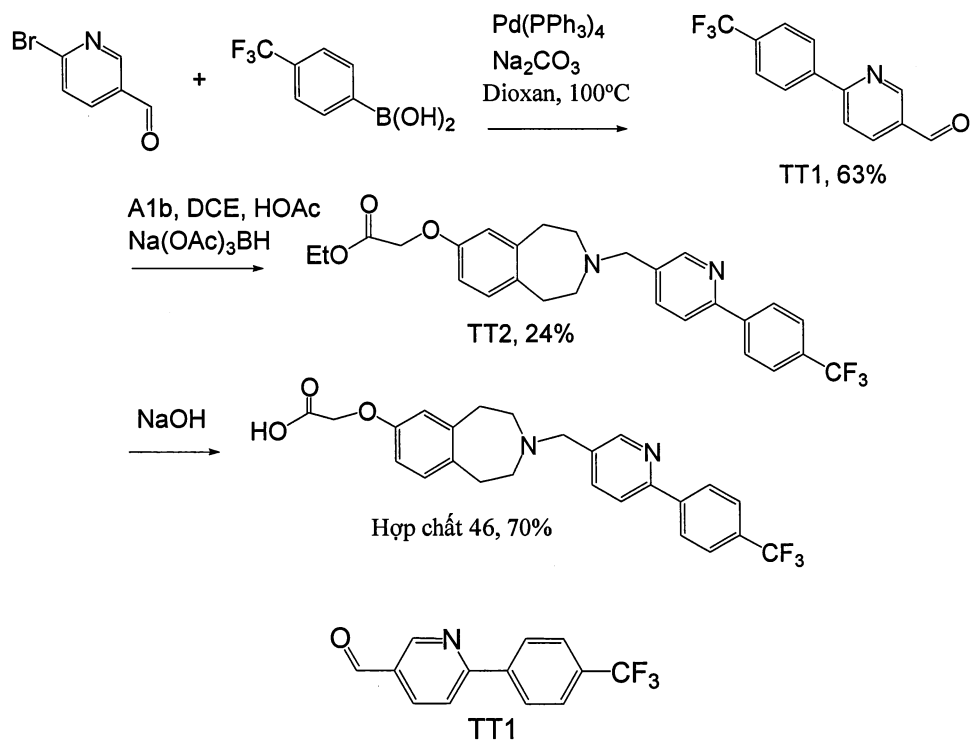
Ví dụ TT



Hợp chất 46: Axit {3-[6-(4-triflometyl-phenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

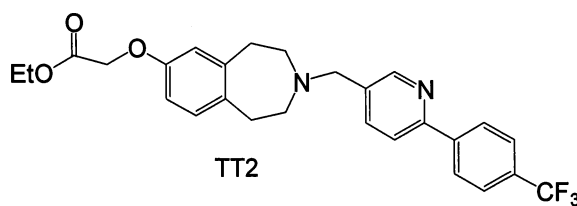
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ TT.

Sơ đồ TT



6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-carbaldehyt

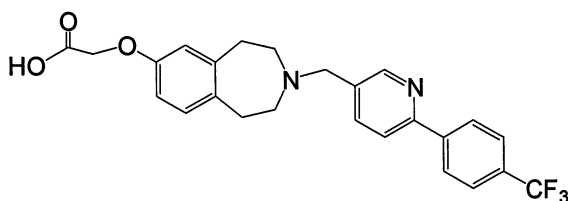
Hợp chất TT1 (498mg, 63%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất G1a. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,18 (s, 1 H), 9,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,29 - 8,33 (dd, $J = 2,1, 8,2$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,97 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H).



Este etyl của axit {3-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất TT2 (47mg, 24%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất G1b. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,71 - 7,82 (m, 4 H), 6,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,69 (d,

$J = 2,5$ Hz, 1 H), 6,61 - 6,65 (dd, $J = 2,5, 8,2$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,23 - 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,70 (s, br, 2 H), 2,88 (s, br, 4 H), 2,65 (s, br, 4 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 485,1 ($M+H^+$).

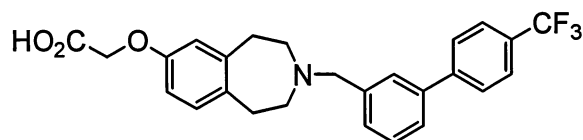


Hợp chất 46

Axit {3-[6-(4-triflometyl-phenyl)-pyridin-3-ylmetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy}-axetic

Hợp chất 46 (28mg, 70%) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình giống với quy trình điều chế hợp chất 7. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (s, 1 H), 8,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 8,20 (s, 2 H), 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,69 - 6,72 (dd, $J = 2,5, 8,3$ Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,45 (s, br, 2 H), 2,98 (br, 8 H); MS (ES) m/z : 457,0 ($M+H^+$), 455,1 ($M-H^+$).

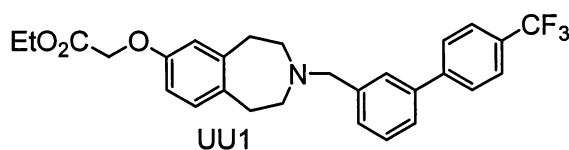
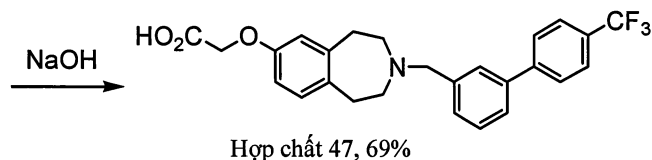
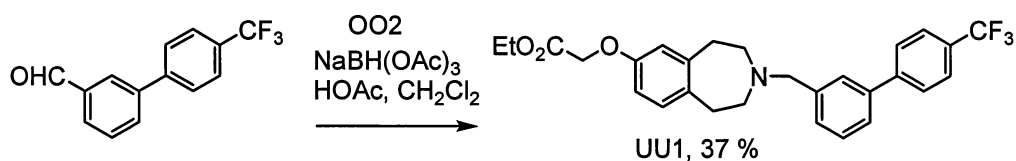
Ví dụ UU



Hợp chất 47: Axit [3-(4'-triflometyl-biphenyl-3-ylmetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-axetic

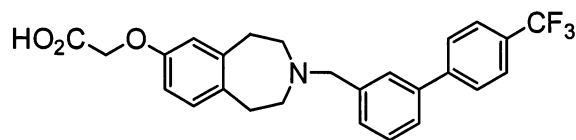
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo Sơ đồ UU.

Sơ đồ UU



Este etyl của axit [3-(4'-triflometyl-biphenyl-3-ylmetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-axetic

Thêm $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,13g, 0,58mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất OO2 (0,10g, 0,40mmol), 3-(4-triflometyl-phenyl)-benzaldehyt (0,15g, 0,59mmol), CH_2Cl_2 (10ml) và HOAc (0,02ml, 0,35mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy hỗn hợp thu được qua đêm, thêm $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0,06g, 0,27mmol) với lượng bổ sung vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và đun nóng hồi lưu trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp thu được được bazơ hoá bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột để thu được hợp chất UU1 (70mg, 37%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (m, 4 H), 7,61 (s, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,64 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,28 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,67 (m, 4 H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 484 ($\text{M}+\text{H}^+$).



Hợp chất 47

Axit [3-(4'-triflometyl-biphenyl-3-ylmetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy]-axetic

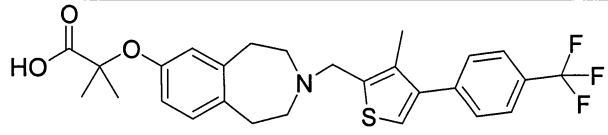
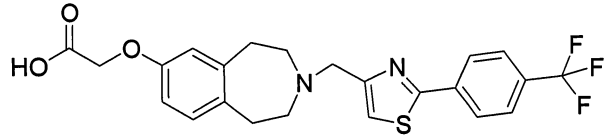
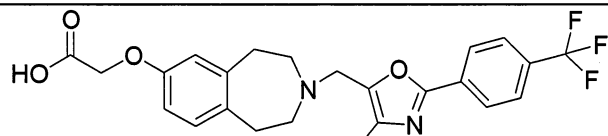
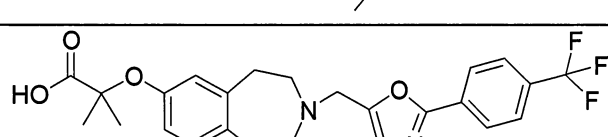
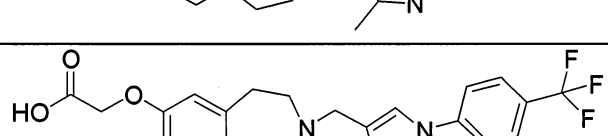
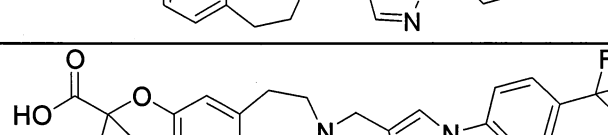
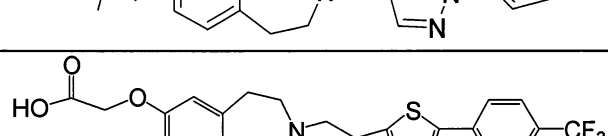
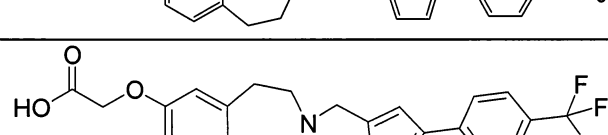
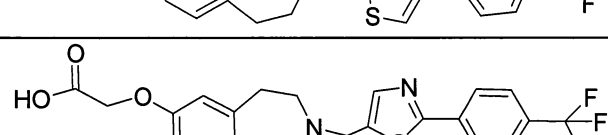
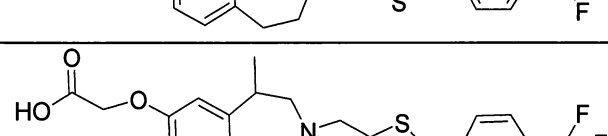
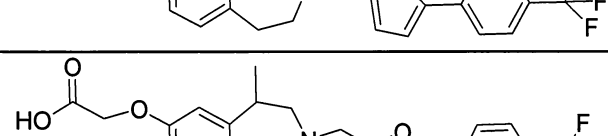
Hợp chất 47 được điều chế theo quy trình giống như quy trình điều chế hợp chất 31. Thu được hợp chất 47 (41mg, 69%) dưới dạng chất rắn màu be: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,84 (m, 3 H), 7,72 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,99 (bs, 2 H), 2,81 (m, 8 H); MS (ES) m/z : 456 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Các hợp chất có công thức (I) từ 1 đến 47 trong Bảng 1 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ và ví dụ thực hiện sáng chế được mô tả trên đây.

Bảng 1. Các hợp chất đại diện

Hợp chất số	Cấu trúc
1	
2	
3	
4	

5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

27	
27a	
27b	
28	
28a	
28b	
29	
30	
31	
32	
33	

34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

Steady-Glo Luciferase Assay Kit của Promega. Thuốc thử DMRIE-C được mua từ GIBCO Cat. No.10459-014. Môi trường OPTI-MEM I Reduced Serum Medium được mua từ GIBCO (Cat. No. 31985). Kit thử nghiệm Steady-Glo Luciferase Assay Kit được mua từ Promega (Part# E254B).

Các hợp chất dùng làm ví dụ khác nhau được điều chế và thử nghiệm, với các kết quả thử nghiệm in vitro khác nhau. Trong Bảng 2 dưới đây là các hợp chất và số liệu thử nghiệm đại diện; trong một số trường hợp nếu có nhiều giá trị EC_{50} được thể hiện, thì điều đó có nghĩa là thu được nhiều số đo khác nhau. Tất nhiên, các hợp chất khác trong phạm vi công thức (I) có thể không có hoạt tính giống với một hợp chất bất kỳ được thể hiện dưới đây.

Bảng 2. Số liệu in vitro của các chất chủ vận PPARdelta

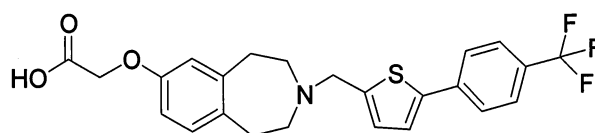
Hợp chất số	PPAR δ EC_{50} (nM)	PPAR γ EC_{50} (nM)	PPAR α EC_{50} (nM)
1	34,1 66,6	>3000 >3000	546 758
2	161,8	>3000	>3000
3	142,9	>3000	>3000
4	95,2	>3000	>3000
5	51,6	>3000	>3000
6	243,1	>3000	>1000
7	14,5 18,9	>3000 >3000	>3000
8	85,9 122,7	>3000	>1000
9	74,2 70,9	>3000 >3000	>3000
10	53,0 87,7	>3000 >3000	>3000

11	135,8	>3000	>1000
12	121,7	>3000	>1000
13	174,3	>3000	>3000
	193	>3000	
14	397,8	>3000	>3000
15	103,6	>3000	>3000
	104		
16	375,4	>3000	>3000
17	439,2	>3000	>3000
18	174,4	>3000	>3000
19	230,6	>3000	>3000
20	>1000	>3000	>3000
21	421,7	>3000	>3000
22	>3000	>3000	>3000
23	109,3	>3000	>3000
	70,2	>3000	
24	27,1	>3000	>1000
	22,0	>3000	
25	11,0	>3000	>1000
	10,8	>3000	
26	15,8	>3000	>3000
27	<3	>3000	>3000
	1,4	>3000	
27a	0,92	>1000	>3000
27b	12,6	>3000	>3000
	13,9	>3000	>3000
28	<3	>3000	>3000
28a	1,8	>3000	>3000
28b	5,4	>3000	>3000
	9,8	>3000	>3000
29	<3	622	>3000

30	0,9	>3000	>3000
31	237	>3000	>3000
32	157,0	>3000	>3000
33	147,9	>3000	>3000
	167	>3000	>3000
34	372,8	>3000	>3000
		>3000	>3000
35	169,2	>3000	>3000
36	29,2	>3000	>3000
37	5,3	>3000	>3000
38	18	>1000	31
39	12	>1000	>1000
40	>1000	>3000	>3000
41	>1000	>3000	>3000
42	>1000	>3000	>3000
43	>3000	>3000	>3000
44	>1000	>3000	>3000
45	>1000	>3000	>3000
46	312,3	>3000	>1000
47	>3000	>3000	>3000

Ví dụ 2

Nghiên cứu Hợp chất 7 trên chuột



Hợp chất 7

Chuột có phần lớn cholesterol trong huyết thanh thuộc phân đoạn lipoprotein tỷ trọng cao (High Density Lipoprotein – HDL) trong khi người có phần lớn cholesterol trong huyết thanh là lipoprotein tỷ trọng thấp (Low Density Lipoprotein – LDL) và lipoprotein tỷ trọng rất thấp (Very Low Density Lipoprotein – VLDL). Để mô phỏng tình trạng tăng cholesterol huyết ở người trong mô hình thử nghiệm trên động vật gặm nhấm, chuột Sprague Dawley được cho ăn đồ ăn có hàm lượng Cholesterol cao (Research Diets, C13002) trong 6 ngày trước khi điều trị bằng hợp chất thử nghiệm trong thời gian 8 ngày nữa trong khi vẫn duy trì chế độ ăn. Với chế độ ăn này, nhóm đối chứng sử dụng chất dẫn (HC: High Cholesterol) thường có tổng mức cholesterol và lipoprotein tỷ trọng thấp-cholesterol (Low Density Lipoprotein-cholesterol – LDL-C) trong huyết thanh tăng khoảng 3-8 lần và mức HDL-C trong huyết thanh giảm khoảng 30-50% so với nhóm đối chứng ăn đồ ăn thông thường (nạc).

Việc điều trị cho chuột Sprague Dawley được ăn đồ ăn có hàm lượng cholesterol cao bằng Hợp chất 7 trong thời gian 8 ngày có tác dụng làm tăng đáng kể mức HDL-C, đạt được mức của nhóm đối chứng được ăn thức ăn thông thường (Chow). Ngoài ra, tổng mức cholesterol và LDL-C trong huyết thanh cũng được làm giảm đáng kể. Hợp chất 7 không có tác dụng đối với mức triglyxerit trong huyết thanh hoặc trọng lượng của gan. Mức dược chất trong huyết tương gia tăng theo liều (Cmax và AUC) và có tình trạng tích lũy sau khi dùng nhiều liều, như được chứng minh bởi sự chênh lệch về Cmax và AUC khi dùng một liều và nhiều liều ở mức 3mg/kg. Các số liệu thu được từ nghiên cứu này được đưa ra trong Bảng 3 và Bảng 4 dưới đây.

Bảng 3. Số liệu in vivo của Hợp chất 7 (I)

Liều (mg/kg)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	Tổng mức cholesterol (mg/dl)	Triglyxerit (mg/dl)	Trọng lượng gan
Chất dẫn (Chow)	38,0 ± 1,1	10,4 ± 0,8	59,0 ± 2,3	168,9 ± 13,0	
Chất dẫn (HC)	23,7 ± 3,3	35,8 ± 7,3	260,0 ± 32,1	263,7 ± 21,3	25,1 ± 0,4
0,1	24,2 ± 2,9	32,7 ± 4,7	239,0 ± 22,4	269,8 ± 27,8	24,9 ± 20,8
0,3	29,6 ± 1,4	31,2 ± 1,5	233,2 ± 9,5	264,7 ± 29,8	25,0 ± 0,8
1	31,8 ± 0,9*	24,4 ± 1,3	173,3 ± 7,9*	237,7 ± 25,4	23,9 ± 0,5
3	39,6 ± 1,6**	20,6 ± 1,5*	152,2 ± 8,5**	299,5 ± 35,9	27,2 ± 0,9

*p<0,05

**p<0,001

Bảng 4. Số liệu in vivo của Hợp chất 7 (II)

Liều	Khoảng liều	t _{1/2} (giờ)	T _{max} (ng/ml)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₂₄ (ng-giờ/ml)
0,1 ^b	Đa liều	~13	2,5	57,0	772
0,3	Đa liều	~22	3,0	124	1640
1 ^b	Đa liều	ND	4,0	595	10875
3	Đa liều	~36	5,0	2030	37100
3 ^b	Đơn liều	~29	5,5	733	14200
ND - t _{1/2} Không xác định được b: n=2					

Tài liệu tham khảo:

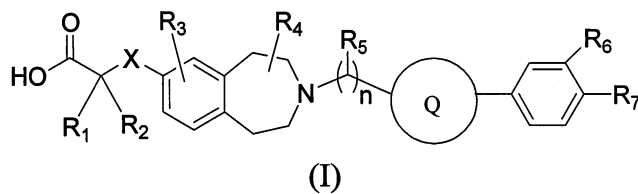
Auboeuf et al., 1997, Diabetes 46(8):1319-1327;

Braissant et al., 1996, Endocrinology 137(1): 354-366;

- Barak et al, 2002, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(1):303-308;
- Lawn et al., 1999, J. Clin. Investigation 104(8): R25-R31;
- Leibowitz et al., 2000, FEBS Lett. 473(3):333-336;
- Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9):5306-5311;
- Tanaka et al, 2003, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100(26):15924-15929;
- Wang et al., 2003, Cell 113:159-170;

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

X là liên kết cộng hoá trị, O, hoặc S;

R₁ và R₂ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₈alkyl, và C₁₋₈alkyl được thế, hoặc R₁, R₂ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C₃₋₇cycloalkyl;

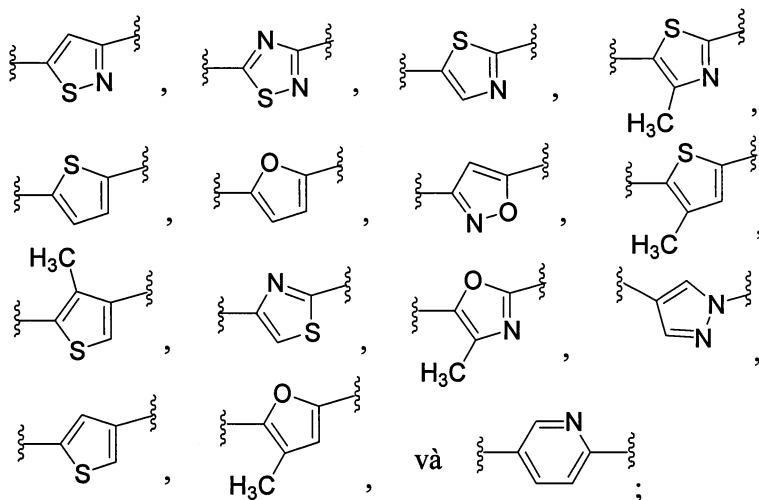
R₃ là H;

R₄ và R₅ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cycloalkyloxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, C₁₋₄alkyl được thế halo, C₁₋₄alkyl được thế amino, C₁₋₄alkyl được thế C₆₋₁₀aryl, C₁₋₄alkyl được thế xyano, và C₁₋₄alkyl được thế hydroxy;

R₆ và R₇ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkyl được thế halo, C₁₋₃alkoxy, và C₁₋₃alkoxy được thế halo;

n bằng 1; và

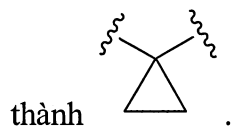
Q được chọn từ nhóm bao gồm:



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-8} alkyl, hoặc R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C_{3-5} cycloalkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và CH_3 , hoặc R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo



4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_6 và R_7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C_{1-3} alkyl được thế halo, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} alkoxy được thế halo.

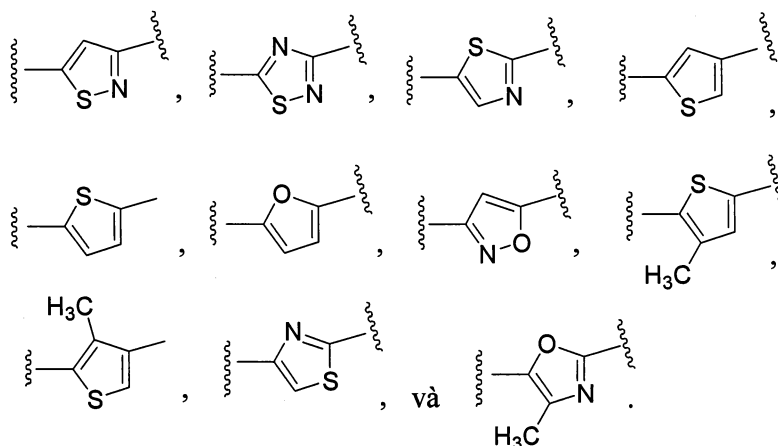
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_6 là H và R_7 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-3} alkyl được thế halo, và C_{1-3} alkoxy được thế halo.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó R_7 được chọn từ nhóm bao gồm F, CF_3 , và -O- CF_3 .

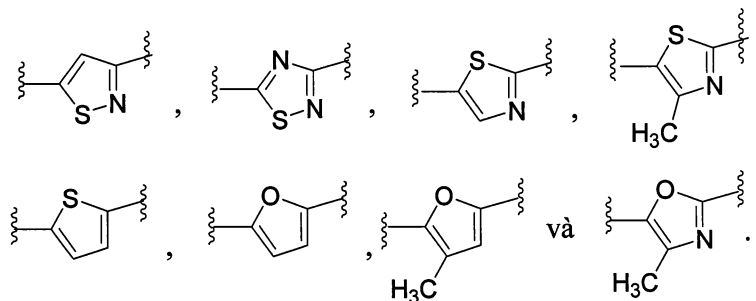
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 và R_5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-8} alkyl.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Q được chọn từ nhóm bao gồm:



10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Q được chọn từ nhóm bao gồm:

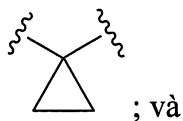


11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là O.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X là O;

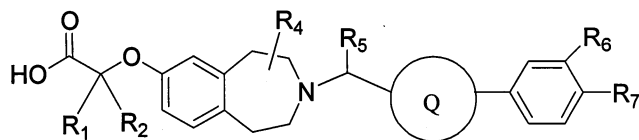
R_1 , R_2 , R_4 , và R_5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-3} alkyl, hoặc R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành



R_6 và R_7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} alkyl được thế halo, và C_{1-3} alkoxy được thế halo;

và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

13. Hợp chất có công thức (Ia) theo điểm 1:



(Ia)

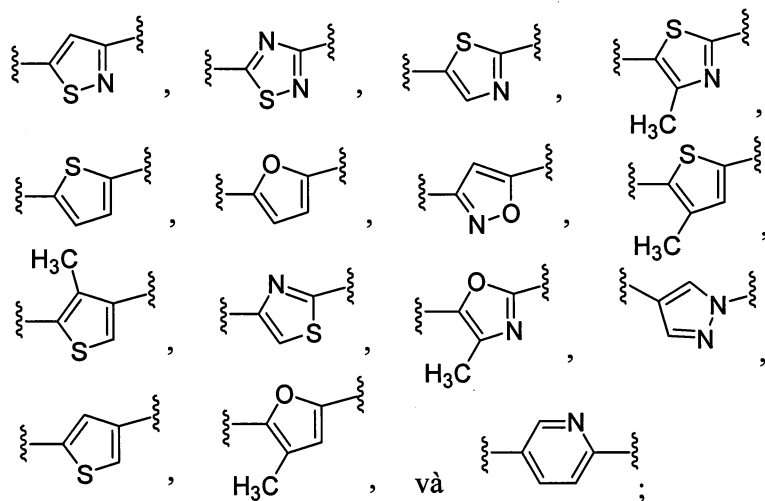
trong đó:

R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-8} alkyl, hoặc R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C_{3-5} cycloalkyl;

R_6 và R_7 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-3} alkyl, halo, và C_{1-3} alkyl được thế halo;

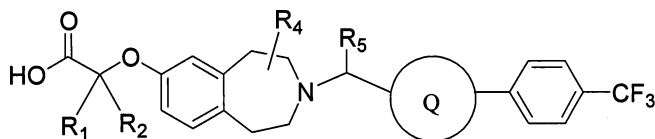
R_4 và R_5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_{1-8} alkyl; và

Q được chọn từ nhóm bao gồm:



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

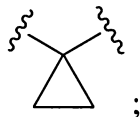
14. Hợp chất có công thức (Ib) theo điểm 1:



(Ib)

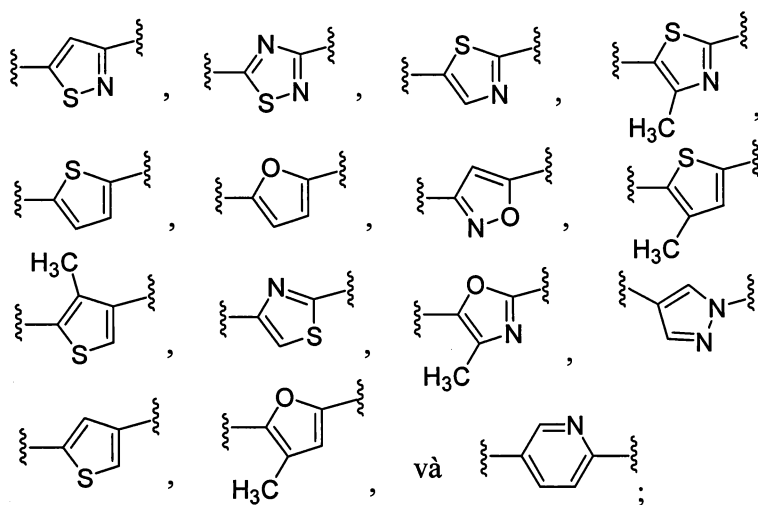
trong đó:

R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và CH_3 , hoặc R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành



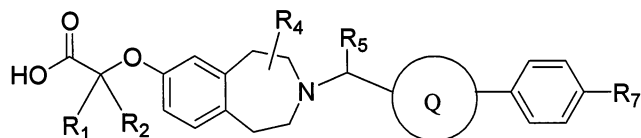
R_4 và R_5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , và $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; và

Q được chọn từ nhóm bao gồm:



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

15. Hợp chất có công thức (Ic) theo điểm 1:

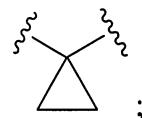


(Ic)

trong đó:

R_1 , R_2 , và R_4 , độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và CH_3 , hoặc R_1 , R_2 và

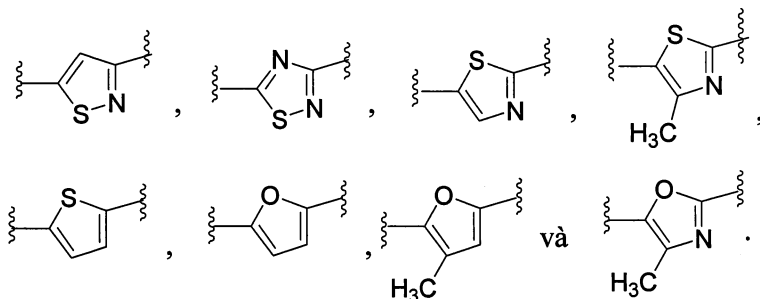
nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành



R_5 được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , và $-CH_2CH_3$;

R_7 là halo hoặc C_{1-3} alkyl được thế halo; và

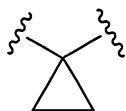
Q được chọn từ nhóm bao gồm:



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó:

- (a) R_1 hoặc R_2 là H;
- (b) cả R_1 và R_2 đều là H;
- (c) R_1 hoặc R_2 là CH_3 ;
- (d) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 ;
- (e) R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành



- (f) R_4 là H hoặc CH_3 ;
- (g) R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$;
- (h) R_1 hoặc R_2 là H và R_4 là H hoặc CH_3 ;
- (i) cả R_1 và R_2 đều là H và R_4 là H hoặc CH_3 ;
- (j) R_1 hoặc R_2 là H và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$;
- (k) cả R_1 và R_2 đều là H và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$;

(l) R_1 hoặc R_2 là CH_3 và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(m) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

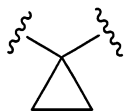
(n) R_1 hoặc R_2 là H, R_4 là H, và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(o) cả R_1 và R_2 đều là H, R_4 là H, và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(p) R_1 hoặc R_2 là CH_3 , R_4 là H, và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(q) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_4 là H, và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(r) R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành



, R_4 là H, và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(s) R_7 là CF_3 ;

(t) R_7 là Cl;

(u) R_1 hoặc R_2 là H, R_7 là CF_3 , và R_4 là H hoặc CH_3 ;

(v) cả R_1 và R_2 đều là H, R_7 là CF_3 , và R_4 là H hoặc CH_3 ;

(w) R_1 hoặc R_2 là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(x) cả R_1 và R_2 đều là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(y) R_1 hoặc R_2 là CH_3 , R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(z) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

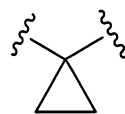
(aa) R_1 hoặc R_2 là H, R_4 là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(bb) cả R_1 và R_2 đều là H, R_4 là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(cc) R_1 hoặc R_2 là CH_3 , R_4 là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

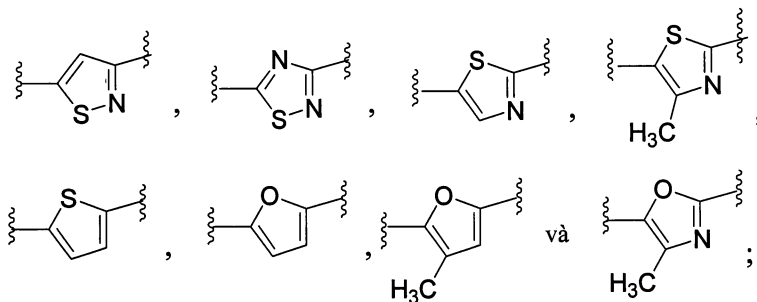
(dd) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_4 là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

(ee) R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành

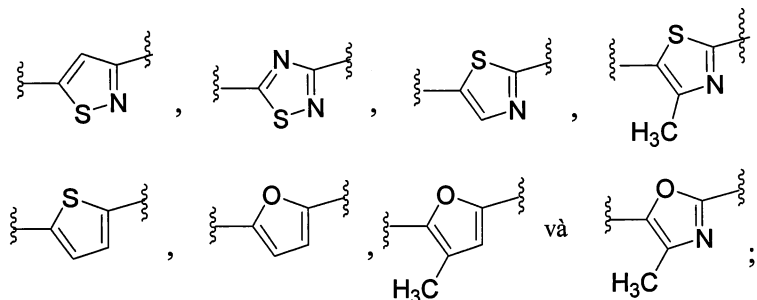


, R_4 là H, R_7 là CF_3 , và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

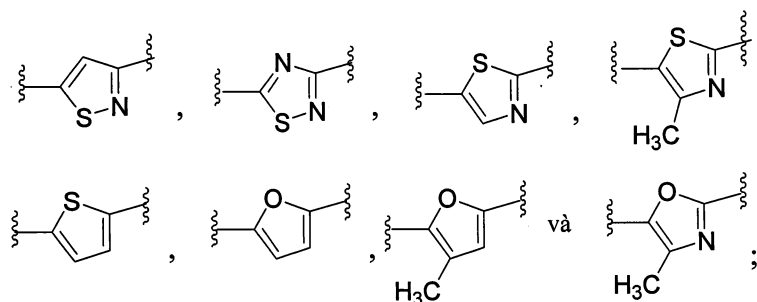
(ff) Q được chọn từ nhóm bao gồm:



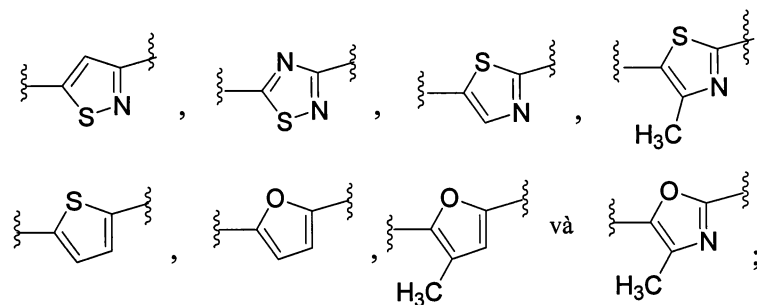
(gg) R₁ hoặc R₂ là H và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



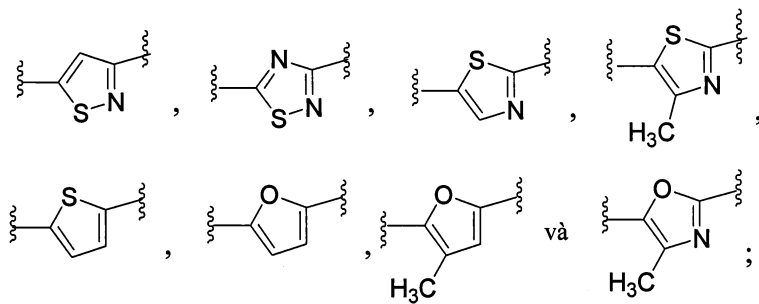
(hh) cả R₁ và R₂ đều là H và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



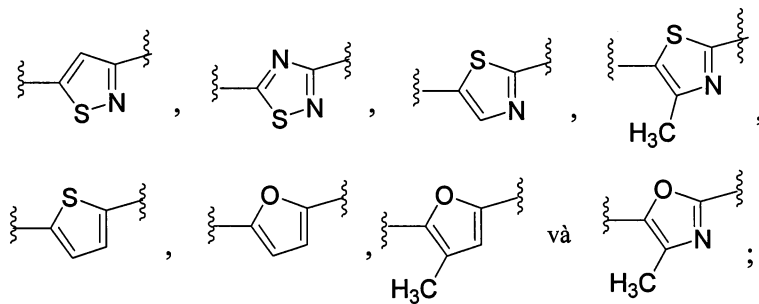
(ii) R₁ hoặc R₂ là CH₃ và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



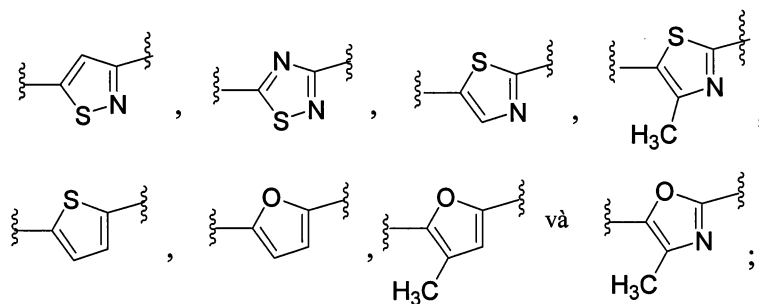
(jj) cả R₁ và R₂ đều là CH₃ và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



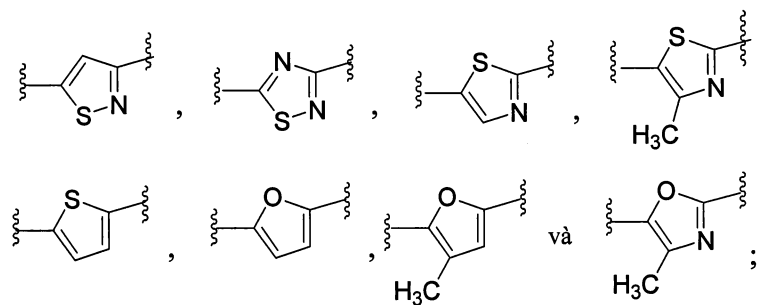
(kk) R_4 là H hoặc CH_3 và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



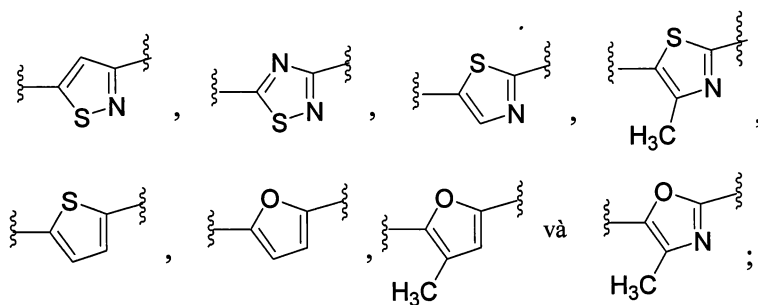
(ll) R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



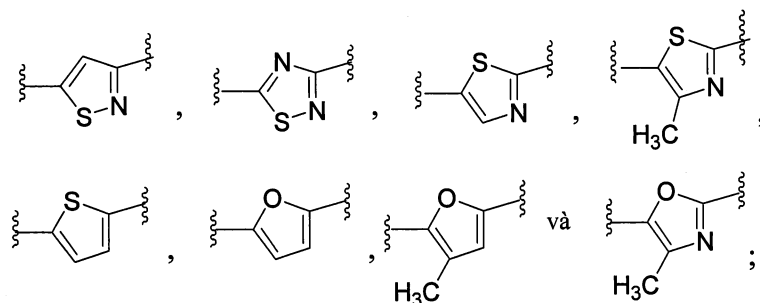
(mm) R_1 hoặc R_2 là H và R_4 là H hoặc CH_3 và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



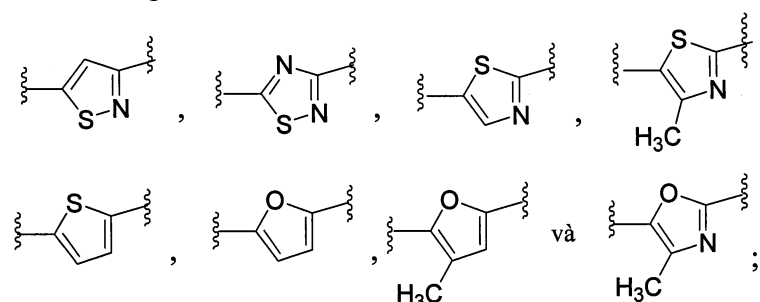
(nn) cả R_1 và R_2 đều là H và R_4 là H hoặc CH_3 và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



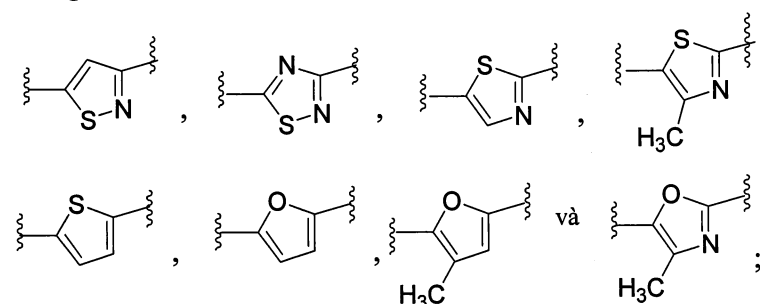
(oo) R_1 hoặc R_2 là H và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



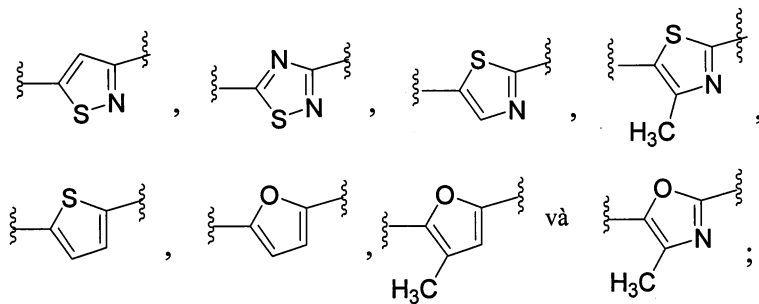
(pp) cả R_1 và R_2 đều là H và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



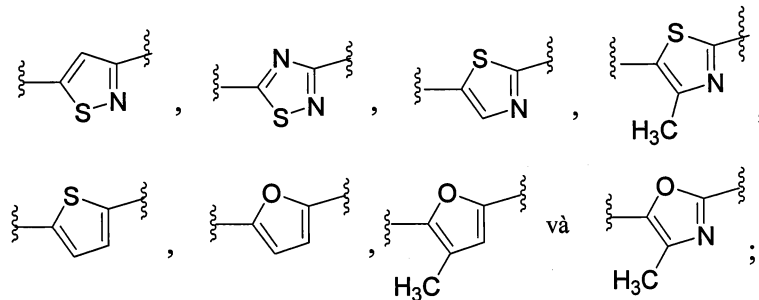
(qq) R_1 hoặc R_2 là CH_3 và R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



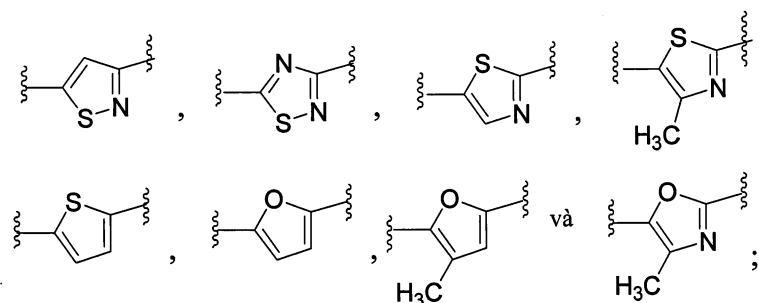
(rr) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_5 là H, CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



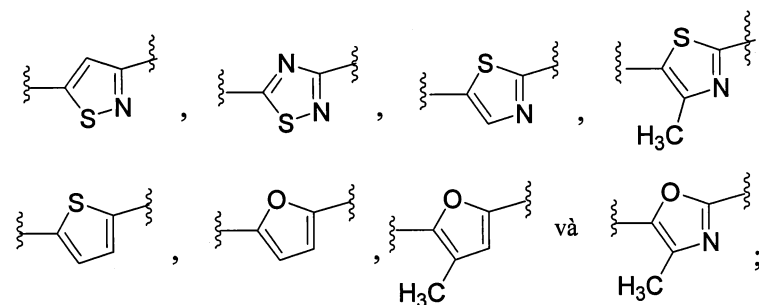
(ss) R_1 hoặc R_2 là H, R_4 là H, R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



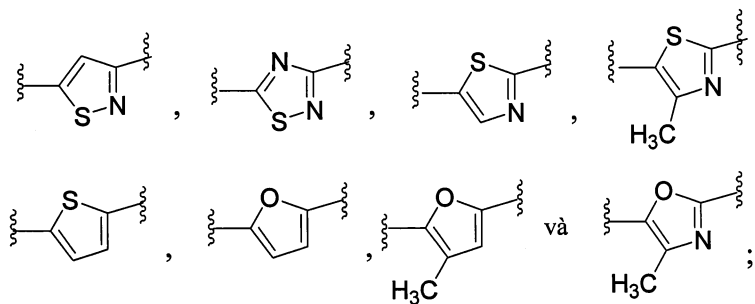
(tt) cả R_1 và R_2 đều là H, R_4 là H, R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



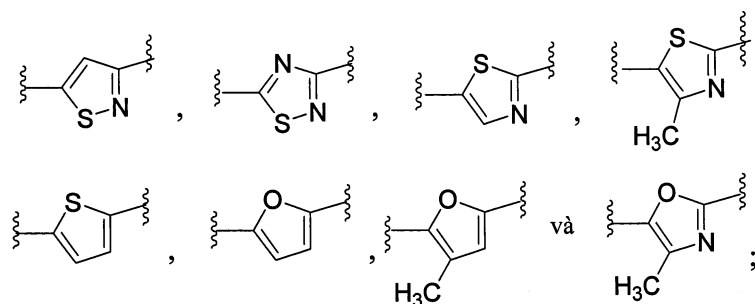
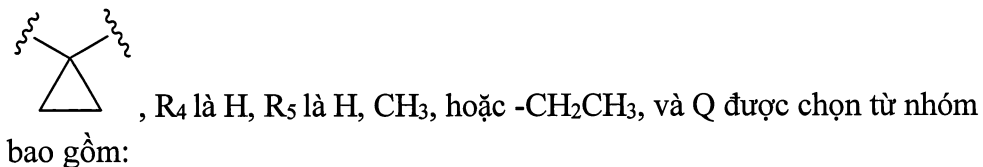
(uu) R_1 hoặc R_2 là CH_3 , R_4 là H, R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



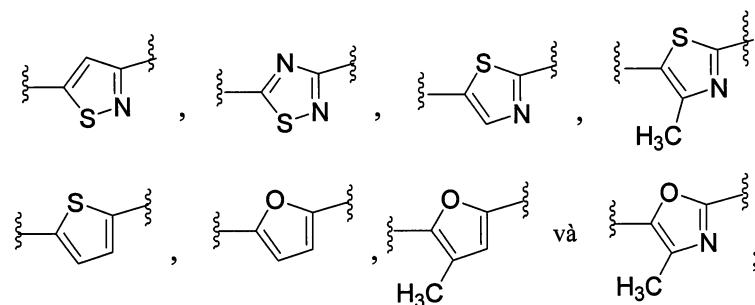
(vv) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_4 là H, R_5 là H, CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



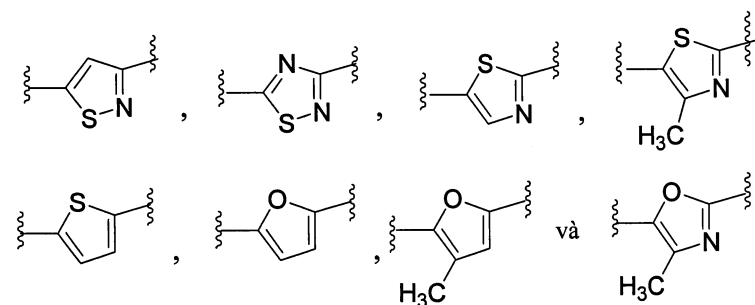
(ww) R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào cùng nhau tạo thành



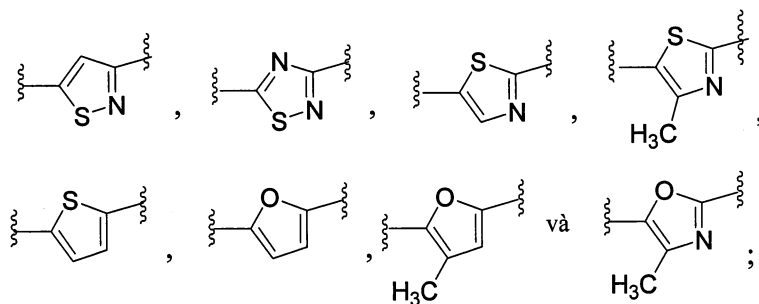
(xx) R_7 là CF_3 và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



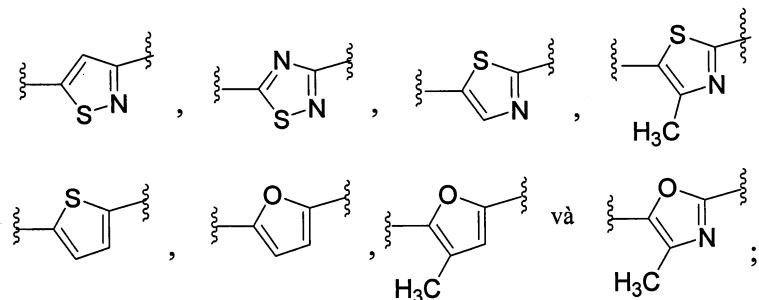
(yy) R_7 là Cl và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



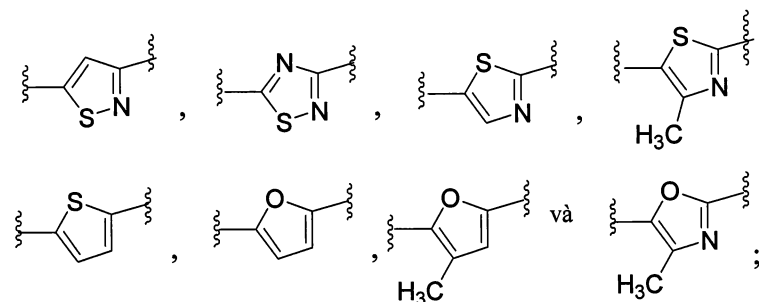
(zz) R_1 hoặc R_2 là H, R_7 là CF_3 , R_4 là H hoặc CH_3 , và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



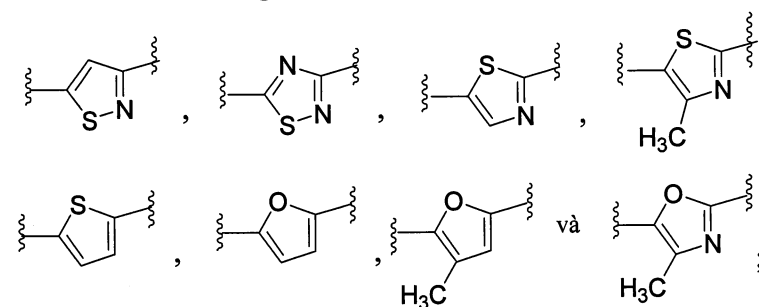
(aaa) cả R₁ và R₂ đều là H, R₇ là CF₃, R₄ là H hoặc CH₃, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



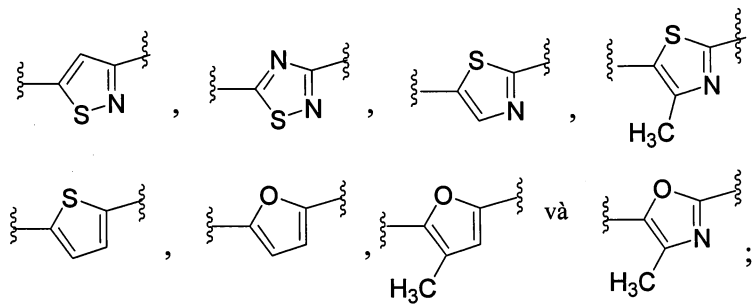
(bbb) R₁ hoặc R₂ là H, R₇ là CF₃, R₅ là H, CH₃, hoặc -CH₂CH₃, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



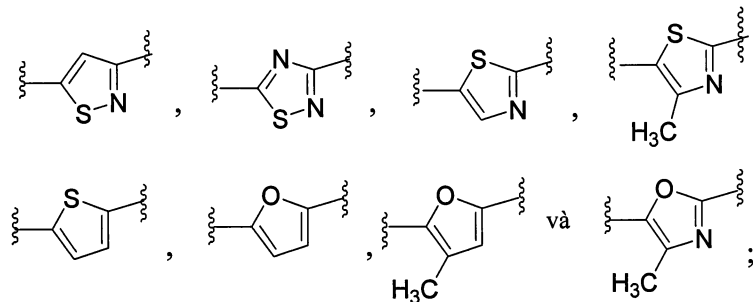
(ccc) cả R₁ và R₂ đều là H, R₇ là CF₃, R₅ là H, CH₃, hoặc -CH₂CH₃, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



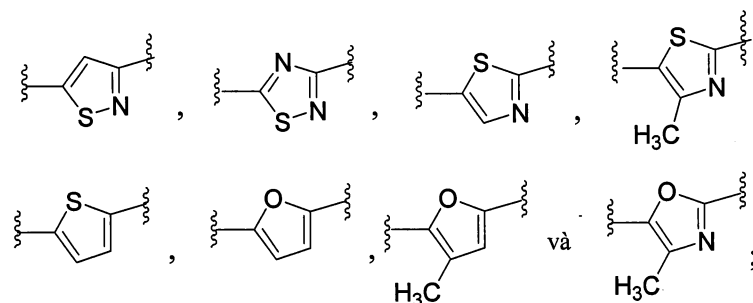
(ddd) R₁ hoặc R₂ là CH₃, R₇ là CF₃, R₅ là H, CH₃, hoặc -CH₂CH₃, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



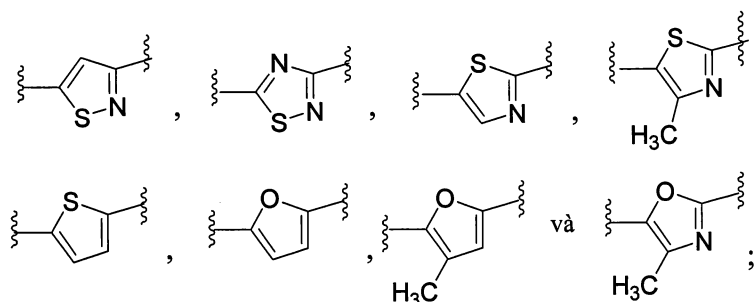
(eee) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_7 là CF_3 , R_5 là H , CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



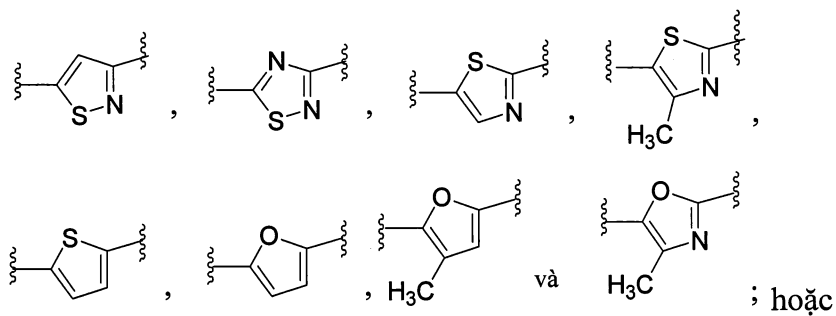
(fff) R_1 hoặc R_2 là H , R_4 là H , R_7 là CF_3 , R_5 là H , CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



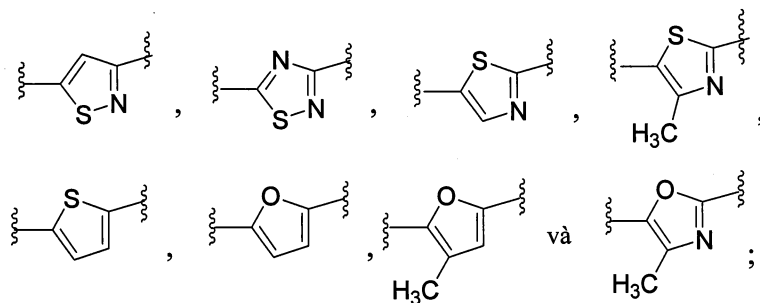
(ggg) cả R_1 và R_2 đều là H , R_4 là H , R_7 là CF_3 , R_5 là H , CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:



(hhh) R_1 hoặc R_2 là CH_3 , R_4 là H , R_7 là CF_3 , R_5 là H , CH_3 , hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:

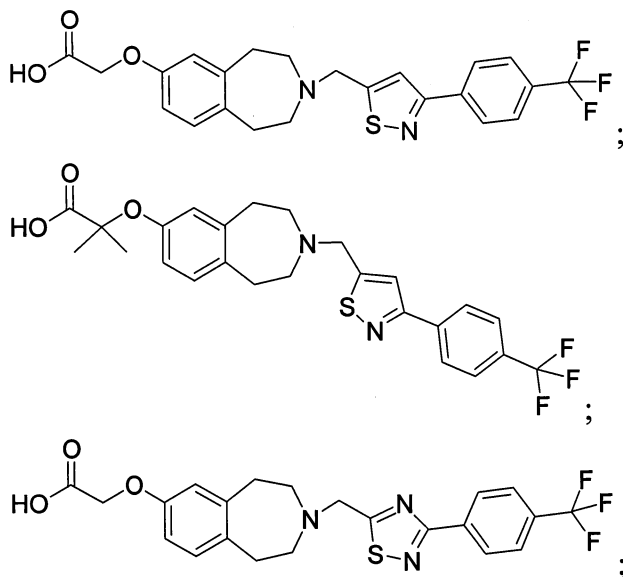


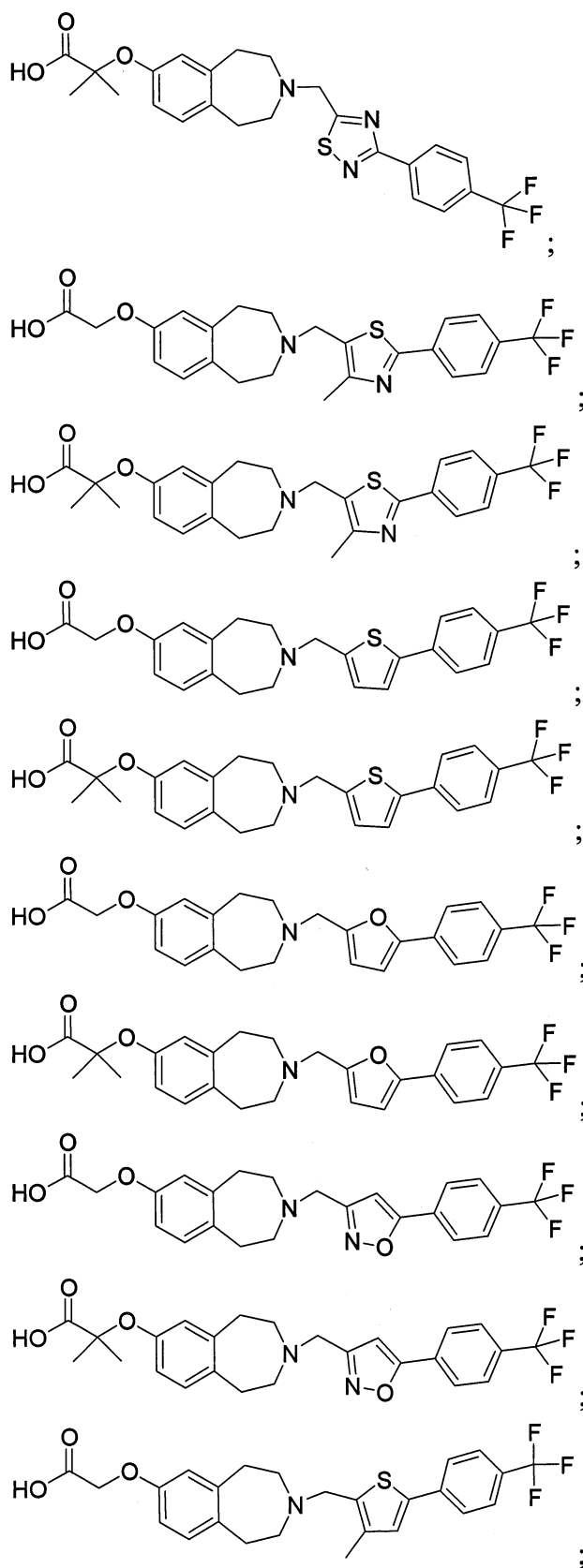
(iii) cả R_1 và R_2 đều là CH_3 , R_4 là H , R_7 là CF_3 , R_5 là H , CH_3 , hoặc $-CH_2CH_3$, và Q được chọn từ nhóm bao gồm:

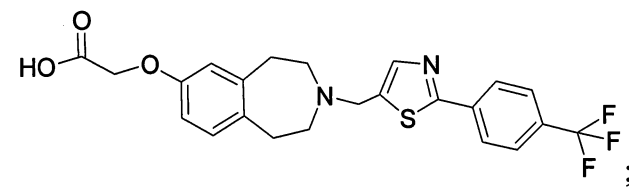
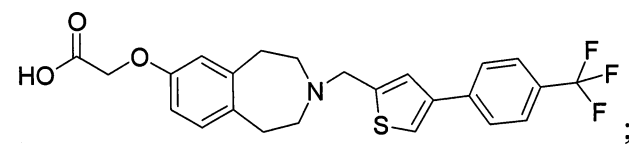
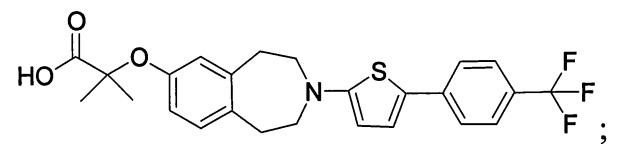
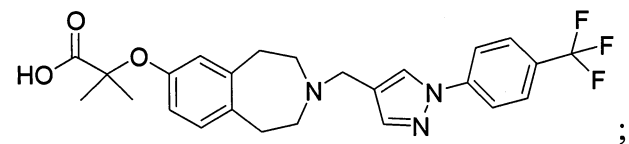
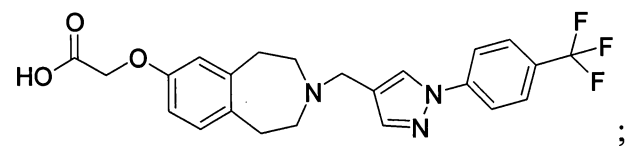
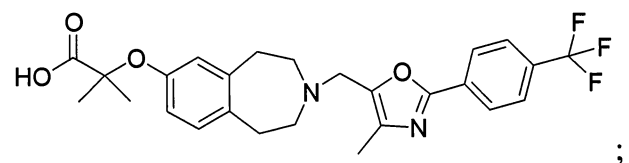
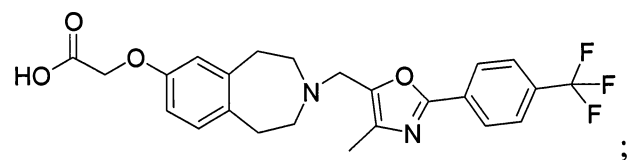
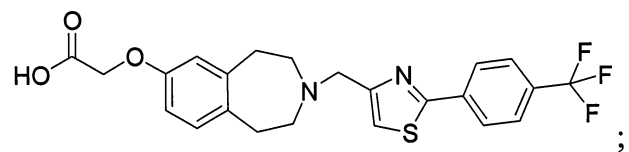
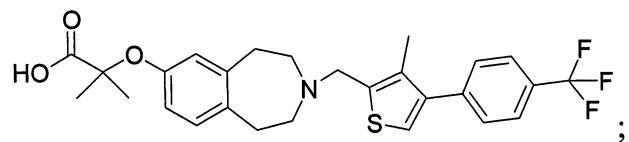
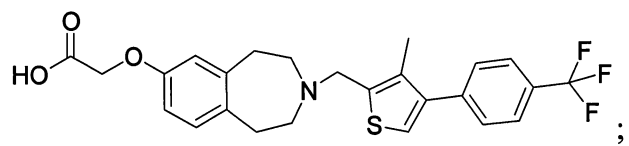
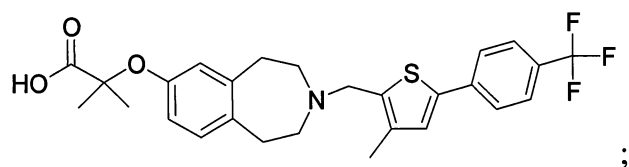


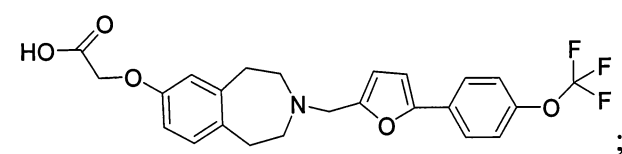
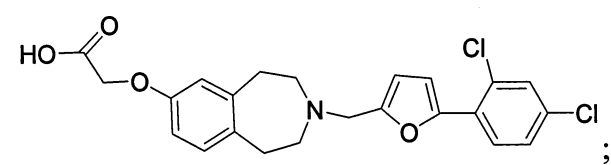
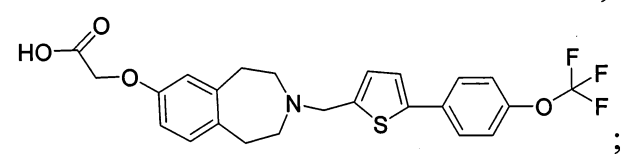
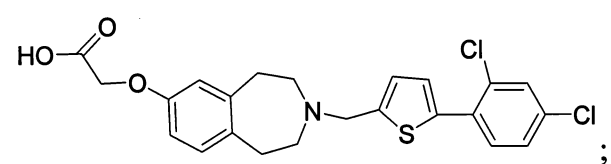
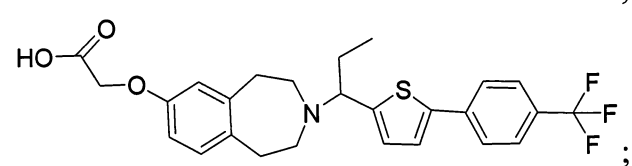
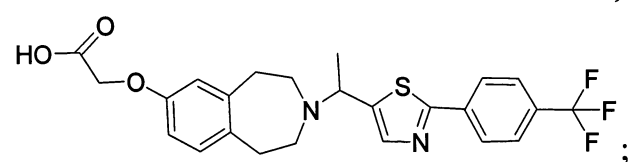
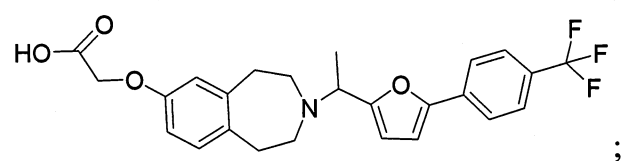
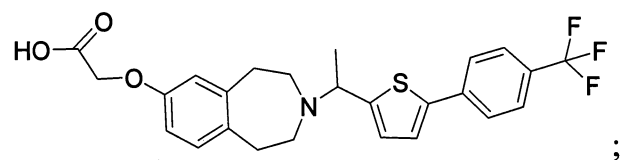
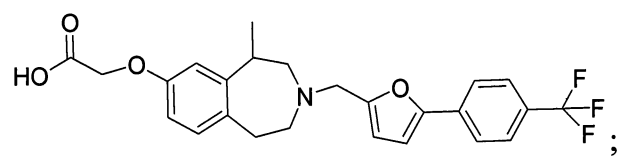
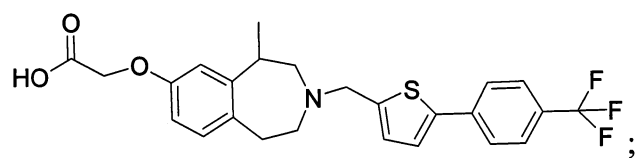
và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

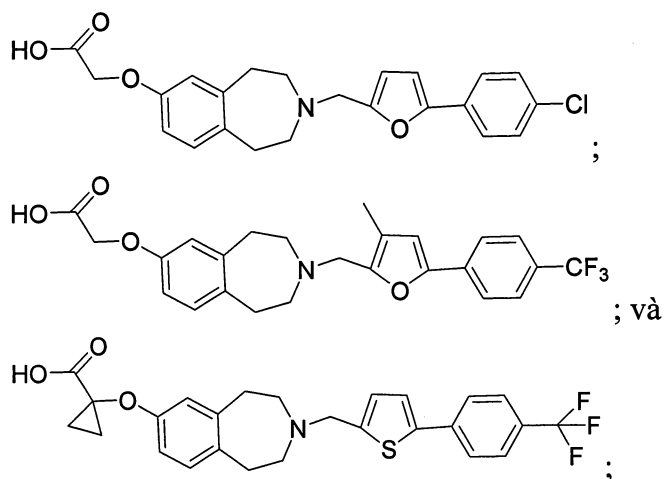
17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:





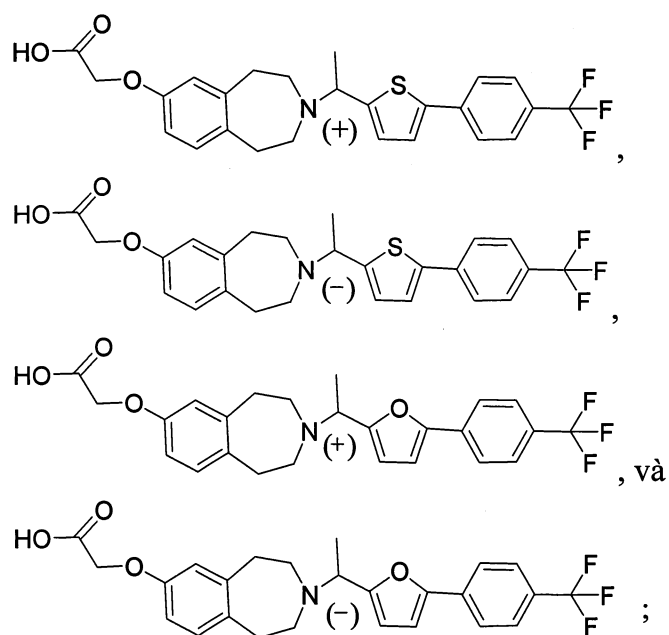






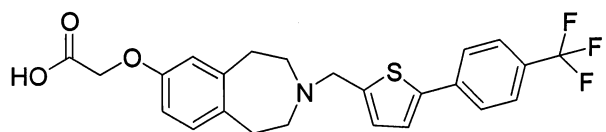
và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó hợp chất này hầu như không chứa chất đồng phân đối ảnh khác tương ứng.

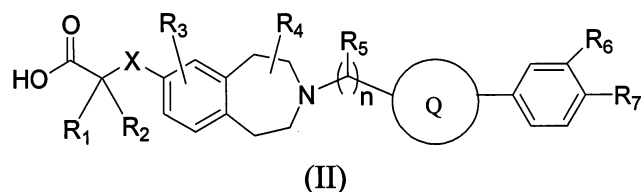
19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



20. Dược phẩm chứa hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 phối hợp với chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng.

21. Kit chứa hợp chất theo điểm 1 với lượng có tác dụng điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh thận, bệnh thần kinh, bệnh vông mạc, hội chứng buồng trứng đa nang, cao huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ, đột quỵ, rối loạn ruột kích thích, bệnh viêm, bệnh đục thể thủy tinh, các bệnh tim mạch, hội chứng X về chuyển hoá, chứng tăng LDL-cholesterol huyết, chứng loạn lipid huyết (bao gồm chứng tăng triglycerit huyết, chứng tăng cholesterol huyết, chứng tăng lipid huyết hỗn hợp, và chứng giảm HDL-cholesterol huyết), chứng vữa xơ động mạch, và bệnh béo phì trong một hoặc nhiều đồ chứa.

22. Hợp chất có công thức (II):



trong đó:

X là liên kết cộng hoá trị, O, hoặc S;

R_1 và R_2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_{1-8} alkyl, và C_{1-8} alkyl được thế, hoặc R_1 , R_2 và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C_{3-7} xycloalkyl;

R_3 là H;

R_4 và R_5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C_{1-8} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, C_{3-7} xycloalkyloxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-6} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl, C_{1-4} alkyl được thế halo, C_{1-4} alkyl

được thế amino, C₁₋₄alkyl được thế C₆₋₁₀aryl, C₁₋₄alkyl được thế heteroaryl, C₁₋₄alkyl được thế xyano, và C₁₋₄alkyl được thế hydroxy;

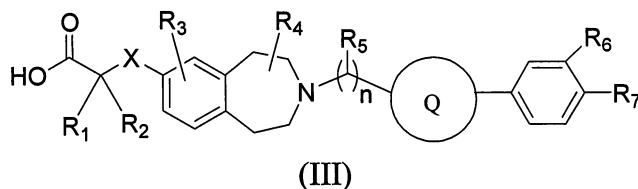
R₆ và R₇ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkyl được thế halo, C₁₋₃alkoxy, và C₁₋₃alkoxy được thế halo;

n bằng 1; và

Q là C₆₋₁₀aryl;

và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

23. Hợp chất có công thức (III):



trong đó:

X là liên kết cộng hoá trị, O, hoặc S;

R₁ và R₂ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₈alkyl, và C₁₋₈alkyl được thế, hoặc R₁, R₂ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C₃₋₇cycloalkyl;

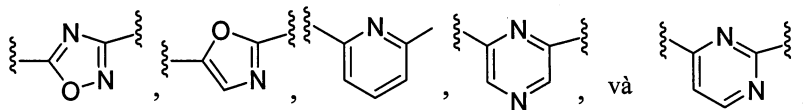
R₃ là H;

R₄ và R₅ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cycloalkyloxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, C₁₋₄alkyl được thế halo, C₁₋₄alkyl được thế amino, C₁₋₄alkyl được thế C₆₋₁₀aryl, C₁₋₄alkyl được thế heteroaryl, C₁₋₄alkyl được thế xyano, và C₁₋₄alkyl được thế hydroxy;

R₆ và R₇ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkyl được thế halo, C₁₋₃alkoxy, và C₁₋₃alkoxy được thế halo;

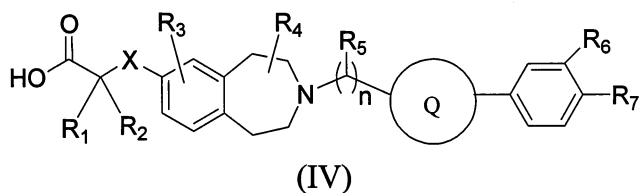
n bằng 1 hoặc 2; và

Q được chọn từ nhóm bao gồm:



và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, solvat, hoặc muối được dụng của chúng.

24. Hợp chất có công thức (IV):



trong đó:

X là liên kết cộng hoá trị, O, hoặc S;

R₁ và R₂ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C₁₋₈alkyl, và C₁₋₈alkyl được thế, hoặc R₁, R₂ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể cùng nhau tạo thành C₃₋₇cycloalkyl;

R₃ là H;

R₄ và R₅ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₈alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₃₋₇cycloalkyl-C₁₋₄alkyl, C₃₋₇cycloalkyloxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₆₋₁₀aryl, heteroaryl, C₁₋₄alkyl được thế halo, C₁₋₄alkyl được thế amino, C₁₋₄alkyl được thế C₆₋₁₀aryl, C₁₋₄alkyl được thế xyano, và C₁₋₄alkyl được thế hydroxy;

R₆ và R₇ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkyl được thế halo, C₁₋₃alkoxy, và C₁₋₃alkoxy được thế halo;

n bằng 2; và

Q được chọn từ nhóm bao gồm:

