(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) **1-0020234**

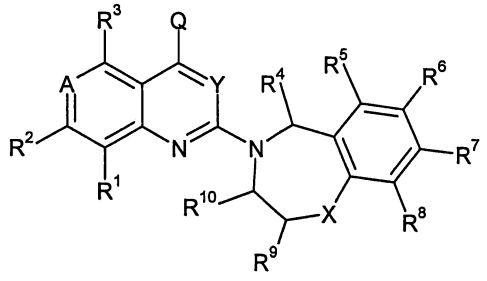
(51)[7] **C07D 403/04**, 413/04, 417/04, 417/14, A61K 31/553, 31/554, A61P 11/00, 31/12

(13) **B**

(21) 1-2014-00393
(22) 08.08.2012
(86) PCT/EP2012/065499 08.08.2012
(87) WO2013/020993 14.02.2013
(30) PCT/CN2011/078258 11.08.2011 CN
PCT/CN2012/078439 10.07.2012 CN
(45) 25.01.2019 370
(43) 25.07.2014 316
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland
(72) Li Chen (CN), Lichun Feng (CN), Song Feng (CN), Lu Gao (CN), Tao Guo (US), Mengwei Huang (CN), Chungen Liang (CN), Yongfu Liu (CN), Lisha Wang (CN), Jason Christopher Wong (US), Jim Zhen Wu (US), Xihan Wu (CN), Hongying Yun (CN), Xiufang Zheng (CN)
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ĐỂ ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG NGỪA BỆNH VIRUT HỢP BÀO ĐƯỜNG HÔ HẤP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



(I)

cũng như muối dược dụng của nó, trong đó R^1 đến R^{10}, A, Q, X và Y là như được xác định trong bản mô tả, có thể được dùng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các hợp chất là chất ức chế virut hợp bào đường hô hấp (RSV) và hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh RSV.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virut hợp bào đường hô hấp (RSV) thuộc họ *Paramyxoviridae*, phân họ *Pneumovirinae*. RSV ở người là nguyên nhân chính gây nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới ở trẻ sơ sinh và trẻ em. Hầu hết tất cả trẻ em đều bị nhiễm RSV ít nhất một lần ở độ tuổi lên ba. Tính miễn dịch tự nhiên ở người kháng RSV có tính không hoàn chỉnh. Ở những người lớn bình thường và trẻ lớn, nhiễm RSV chủ yếu gắn với các triệu chứng của đường hô hấp trên. Trường hợp nhiễm RSV nghiêm trọng thường dẫn đến bệnh viêm phế quản và bệnh viêm phổi, mà sẽ phải nhập viện. Yếu tố nguy cơ cao đối với việc nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới bao gồm sinh non, bệnh tim bẩm sinh, bệnh phổi mạn tính, và các tình trạng bệnh thỏa hiệp miễn dịch. Tình trạng nhiễm khuẩn nghiêm trọng ở người trẻ tuổi có thể dẫn đến hiện tượng thở khò khè tái phát và hen. Đối với người già, tỷ lệ tử vong liên quan đến RSV tăng cao theo tuổi.

Hiện nay, chưa có văcxin RSV để sử dụng cho người, mặc dù đã có nhiều nỗ lực tìm kiếm vắc xin dưới đơn vị và vắc-xin sống đã giảm độc lực. Virazol®, dạng sol khí của ribavirin, là thuốc kháng virut duy nhất được phê chuẩn để điều trị nhiễm RSV. Tuy nhiên, thuốc này hiếm khi được sử dụng trong lâm sàng, do nó có hiệu quả hạn chế và tác dụng phụ tiềm ẩn. Hai kháng thể phòng bệnh đang lưu thông trên thị trường đã được phát triển bởi MedImmune (CA, USA).

RSV-IGIV (nhãn hiệu RespiGam) là kháng thể đa dòng đậm đặc trung hòa RSV được sử dụng bằng cách truyền một tháng một lần 750 mg/kg trong bệnh viện (Wandstrat TL, Ann Pharmacother. 1997 Jan;31(1):83-8). Do vậy, việc sử dụng RSV-IGIV được thay cho thế rộng rãi bằng palivizumab (nhãn hiệu Synagis®), một kháng thể đơn dòng được làm tương thích với người kháng protein dung hợp RSV (F) được phê chuẩn để phòng bệnh ở trẻ sơ sinh có nguy cơ nhiễm cao vào năm 1998. Khi được sử dụng trong cơ ở mức 15 mg/kg một lần một tháng trong khoảng thời gian lưu hành

RSV, palivizumab đã cho thấy tác dụng làm giảm 45 – 55% tỷ lệ nhập viện do nhiễm RSV gây ra ở những trẻ sơ sinh đã chọn (Pediatrics. 1998 Sep;102(3):531-7; Feltes TF *et al*, J Pediatr. 2003 Oct;143(4):532-40). Đáng tiếc là, palivizumab không cho hiệu quả điều trị đối với trường hợp đã nhiễm RSV. Một kháng thể đơn dòng thế hệ mới hơn, motavizumab, được thiết kế để có thể thay cho thế palivizumab nhưng kháng thể này lại không tạo ra nhiều lợi ích hơn so với palivizumab trong các thử nghiệm lâm sàng pha III gần đây (Feltes TF *et al*, Pediatr Res. 2011 Apr 25, Epub ahead of print). US2002/099208 A1 và WO 2005/061513 A1 còn mô tả các chất ức chế RSV mà có cấu trúc khác xa với các hợp chất được yêu cầu bảo hộ.

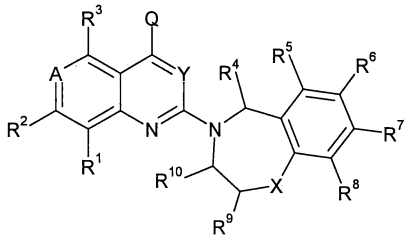
Một vài chất ức chế RSV phân tử nhỏ đã được phát hiện. Trong số các chất ức chế này, chỉ một số chất đi đến được thử nghiệm lâm sàng pha I hoặc II. Công ty Arrow Therapeutics (hiện nay là một nhóm trong AstraZeneca, UK) đã hoàn thành thử nghiệm pha II 5 năm trên chất ức chế protein capsit nhân (N) RSV-604 ở những bệnh cấy ghép tế bào gốc trước tháng hai năm 2010 (www.clinicaltrials.gov), nhưng vẫn chưa đưa ra được các kết quả cuối cùng. Hầu hết các phân tử nhỏ khác bị treo lại vì các lý do khác nhau.

Các chất trị liệu bằng ARNi kháng RSV đã được nghiên cứu kỹ. ALN-RSV01 (Alnylam Pharmaceuticals, MA, USA) là một siARN nhắm đích hướng gen RSV. Việc xịt mũi hai ngày trước và trong ba ngày sau khi chủng RSV đã làm giảm tỷ lệ nhiễm RSV ở người lớn tình nguyện tham gia thử nghiệm (DeVincenzo J. *et al*, Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 May 11;107(19):8800-5). Trong các thử nghiệm pha II khác trên các bệnh nhân cấy ghép phổi bị nhiễm khuẩn tự nhiên, các kết quả đưa ra không đủ để đi đến kết luận về hiệu quả kháng virut, mặc dù đã quan sát thấy một số lợi ích về sức khỏe (Zamora MR *et al*, Am J Respir Crit Care Med. 2011 Feb 15;183(4):531-8). Các thử nghiệm lâm sàng pha IIb khác ALN-RSV01 đối với trên nhóm bệnh nhân tương tự vẫn đang được tiến hành (www.clinicaltrials.gov).

Tuy nhiên, hiện nay, một liệu pháp điều trị bệnh RSV an toàn và hiệu quả vẫn là một nhu cầu cấp bách.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro, halogen, hoặc C_{1-6}alkyl;

R^2 là nguyên tử hydro, halogen, hoặc C_{1-6}alkyl;

R^3 là nguyên tử hydro, halogen, hoặc C_{1-6}alkyl;

R^4 là nguyên tử hydro, hoặc C_{1-6}alkyl;

R^5 là nguyên tử hydro, hoặc halogen;

R^6 là nguyên tử hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6}alkoxy, carboxy, morpholinyl, hoặc 4-C_{0-6}alkylpiperazin-1-yl;

R^7 là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, diC_{1-6} alkylaminocarbonyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, phenoxy, hoặc hydroxy$(CH_2)_{2-6}$-O-;

R^8 là nguyên tử hydro, halogen, hoặc C_{1-6}alkoxy;

R^9 là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl, hoặc =O;

R^{10} là nguyên tử hydro, hoặc =O, với điều kiện R^9 và R^{10} không đồng thời là =O;

A là nitơ, hoặc -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{1-6}$-O-, diflometoxy, xyano, nitro, amino, vinyl, axetylenyl, aminocarbonyl, hydroxy$(CH_2)_{2-6}$-O-, C_{1-6}alkylsulfinyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, C_{1-6}alkyl được đơteri hóa, carboxyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, hydroxy, diflometyl, -CH(hydroxy) C_{1-6}alkyl, hoặc C_{1-6}alkylsulfanyl;

X là -CH_2-, -O-, -NH-, -CF_2-, -C(C_{1-6}alkyl)(OH)-, -S-, -C(=O)-, -C(=NOC_{0-6}alkyl)-, -S(=O)-, -S(O_2)- hoặc -S(=O)(NH)-;

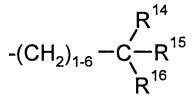
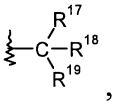
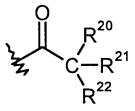
Y là -CH-, hoặc nitơ;

Q là nguyên tử hydro; halogen; C_{1-6}alkyl, không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng amino hoặc hydroxy, với điều kiện là việc thế hai lần không

diễn ra trên cùng một nguyên tử cacbon; amino$(CH_2)_{2-6}$aminosulfonyl; 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl$(CH_2)_{1-6}$; carboxy$(CH_2)_{1-6}$; phenylsulfonyl; piperidin-4-yl-carbonyl; 1*H*-pyrazol-3-yl; pyrolidin-3-yloxy; piperidin-4-yloxy; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-; hoặc $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl, hoặc hydroxy$(CH_2)_{2-6}$;

và nhóm còn lại là

{1-[amino$(CH_2)_{0-6}$]-3,3-difloxyclobutyl}$(CH_2)_{1-6}$; guanidino$(CH_2)_{2-6}$; (*S*-C_{1-6}alkylsulfonimidoyl)$(CH_2)_{2-6}$; 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]oct-8-yl; {3-[amino$(CH_2)_{0-6}$]tetrahydrofuran-3-yl}$(CH_2)_{1-6}$; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-amino-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; (1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl; C_{0-6}alkyl(oxetanyl)N$(CH_2)_{2-6}$; 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-10}$; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyldiflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$flometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; amino$(CH_2)_{0-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfanyl$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfonyl$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{0-6}$carbonyl$(CH_2)_{0-6}$; aminoxycloalkyl$(CH_2)_{0-6}$; 2-aminodihydrooxazol-4-yl$(CH_2)_{1-6}$; 2-aminodihydrooxazol-5-yl$(CH_2)_{1-6}$; (2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl; aminophenyl; 4-aminotetrahydropyran-4-yl$(CH_2)_{1-6}$; azetidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; azetidin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$; azetidinylcarbonyl; C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{2-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylaminocarbonyl$(CH_2)_{0-6}$; C_{1-6}alkylaminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; C_{1-6}alkylcarbonyl; C_{1-6}alkylcarbonylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylcarbonylamino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; C_{1-6}alkylsulfinyl$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylsulfonyl; carboxy$(CH_2)_{1-6}$; xyano$(CH_2)_{1-6}$; diC_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; diC_{1-6}alkylaminocarbonyl; diflometyl$(CH_2)_{1-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; hydro; hydroxy$(CH_2)_{2-10}$; hydroxy$(CH_2)_{2-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; hydroxy$(CH_2)_{1-6}$carbonyl; hydroxy$(CH_2)_{0-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; hydroxy$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; hydroxyxycloalkyl; isoxazolyl; morpholin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; morpholin-4-yl$(CH_2)_{2-6}$; oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; *N*-oxetanylpyrolidin-3-yl; oxo-pyrolidinylcarbonyl; phenylaminocarbonyl; phenyl$(CH_2)_{0-6}$aminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; phenylcarbonyl; piperazinyl$(CH_2)_{2-6}$; piperidin-1-yl$(CH_2)_{2-6}$; piperidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; piperidin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$; piperidin-4-yl$(CH_2)_{0-6}$; piperidinylcarbonyl; pyrazinylcarbonyl; pyrazol-3-yl; pyridazinylcarbonyl; pyridinyl$(CH_2)_{0-6}$carbonyl;

pyridinylamino$(CH_2)_{2-6}$; pyrolidin-3-yl, không được thế hoặc được thế bốn lần bằng nguyên tử halogen; pyrolidin-4-yl, không được thế hoặc được thế ba lần bằng hydroxy hoặc C_{1-6}alkoxy; pyrolidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; pyrolidinylcarbonyl; tetrahydrofuran-3-yl; tetrahydropyran-4-yl; tetrazolyl$(CH_2)_{2-6}$; triflometylcarbonylamino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl; triflometylsulfonyl;  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{1-6}$; R^{15} là hydroxy, C_{1-6}alkyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$ hoặc amino; và R^{16} là C_{1-6}alkyl, triflometyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, amino$(CH_2)_{1-6}$, aminocarboxy hoặc carboxy$(CH_2)_{1-6}$;  , trong đó R^{17} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{1-6}$; R^{18} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$ hoặc C_{1-6}alkyl; R^{19} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, amino$(CH_2)_{1-6}$, carboxy hoặc aminocarboxy$(CH_2)_{0-6}$; hoặc  , trong đó R^{20} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl; R^{21} là C_{1-6}alkyl; R^{22} là C_{1-6}alkoxy hoặc amino;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, diazepanyl hoặc oxopyrolidinyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, gemdimetyl, amino, aminocarbonyl, hydroxy, oxetanylamino, C_{1-6}alkylpiperazinyl, và amino$(CH_2)_{1-6}$;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cầu hoặc vòng xoắn được chọn từ 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octan-6-yl, 2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6-on-5-yl, (4aS,7aR)-hexahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-yl, 4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-5-yl, 2-aza-bixyclo[2.1.1]hexan-2-yl, và 3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl; vòng này có thể không được thế hoặc được thế tiếp bằng amino;

và muối dược dụng và các chất đồng phân lập thể của nó.

Hợp chất theo sáng chế thuộc nhóm hợp chất hóa học được xác định là có tác dụng ức chế RSV để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm RSV. Do đó, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh RSV.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "C_{0-6}alkyl" một mình hoặc kết hợp với nhóm khác thể hiện liên kết hóa học, hoặc nguyên tử hydro, hoặc nhóm alkyl no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 6, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl, 1-butyl, 2-butyl, *tert*-butyl và các nhóm tương tự. Các nhóm "C_{0-6}alkyl" được ưu tiên là liên kết hóa học, hydro, metyl, etyl, isopropyl, *tert*-butyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "C_{1-6}alkyl" một mình hoặc kết hợp với nhóm khác thể hiện nhóm alkyl no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 6, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl, 1-butyl, 2-butyl, *tert*-butyl và các nhóm tương tự. Các nhóm "C_{1-6}alkyl" được ưu tiên là metyl, etyl, isopropyl, *tert*-butyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "C_{2-6}alkyl" một mình hoặc kết hợp với nhóm khác thể hiện nhóm alkyl no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 6, tốt hơn là từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ etyl, propyl, isopropyl, 1-butyl, 2-butyl, *tert*-butyl và các nhóm tương tự. Các nhóm "C_{2-6}alkyl" được ưu tiên là etyl, isopropyl, *tert*-butyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "-$(CH_2)_{0-6}$-" dùng để chỉ liên kết hóa học, hydro, hoặc alkyl no, mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là, thuật ngữ này chỉ hydro hoặc -$(CH_2)_{1-4}$-.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "-$(CH_2)_{1-6}$-" dùng để chỉ alkyl no, mạch thẳng có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "-$(CH_2)_{2-6}$-" dùng để chỉ mạch alkyl no, mạch thẳng chứa từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "-$(CH_2)_{2-10}$-" dùng để chỉ mạch alkyl no, mạch thẳng chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "xycloalkyl", một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, đề cập đến vòng cacbon no chứa từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon,

ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và các nhóm tương tự. Nhóm xycloalkyl được ưu tiên là xyclopropyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ "C_{1-6}alkoxy" một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm C_{1-6}alkyl-O-, trong đó "C_{1-6}alkyl" là như được xác định ở trên; ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *i*-butoxy, 2-butoxy, *t*-butoxy và các nhóm tương tự. Các nhóm C_{1-6}alkoxy được ưu tiên là metoxy và etoxy và tốt hơn là metoxy.

Thuật ngữ "C_{2-6}alkoxy" một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm C_{2-6}alkyl-O-, trong đó "C_{2-6}alkyl" là như được xác định ở trên; ví dụ etoxy, propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *i*-butoxy, 2-butoxy, *t*-butoxy và các nhóm tương tự. Các nhóm C_{1-6}alkoxy được ưu tiên là etoxy.

Thuật ngữ "halogen" có nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot. Halogen tốt hơn là flo hoặc clo.

Thuật ngữ "hydroxy" một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm –OH.

Thuật ngữ "carbonyl" một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm -C(O)-.

Thuật ngữ "carboxy" một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm –COOH.

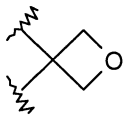
Thuật ngữ "amino", một mình hoặc kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ amino (-NH_2) bậc một, (-NH-) bậc hai hoặc bậc ba ().

Thuật ngữ "sulfonyl" một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm -$S(O)_2$-.

Thuật ngữ "C_{1-6}alkylsulfanyl" một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm -S-C_{1-6}alkyl.

Thuật ngữ "C_{1-6}alkylsulfinyl" một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm -S(O) -C_{1-6}alkyl.

Thuật ngữ "oxetanyl" một mình hoặc kết hợp với nhóm khác dùng để chỉ nhóm



.

Các hợp chất có công thức I không bao gồm các hợp chất trong đó nguyên tử cacbon lai hóa sp^3 được thế hai lần bằng hai nguyên tử nitơ, hoặc được thế đồng thời bằng một nguyên tử nitơ và một nguyên tử oxy. Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các muối dược dụng của chúng. Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ các muối cộng axit hoặc các muối cộng bazơ thông thường giữ được hiệu quả sinh học và các đặc tính của các hợp chất có công thức (I) và được tạo thành từ các axit hữu cơ hoặc vô cơ hoặc các bazơ hữu cơ hoặc vô cơ không độc thích hợp. Các muối cộng axit bao gồm ví dụ các muối thu được từ các axit hữu cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit iothydric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit phosphoric và axit nitric, và các axit thu được từ các axit hữu cơ như axit p-toluensulfonic, axit salixylic, axit metansulfonic, axit oxalic, axit suxinic, axit xitric, axit malic, axit lactic, axit fumaric, và các axit tương tự. Các muối cộng bazơ bao gồm các muối thu được từ hydroxit amoni, kali, natri và, amoni bậc bốn, như ví dụ, tetrametyl amoni hydroxit. Các kỹ thuật chuyển hóa-biến đổi hóa học dược chất thành muối là đã được biết đối với dược sĩ để thu được các hợp chất ổn định về mặt hóa học và lý học, tính hút ẩm, khả năng chảy được và có độ hòa tan được cải thiện. Các kỹ thuật này, ví dụ, được nêu trong tài liệu: Bastin R.J., et. al., Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435; hoặc trong tài liệu: Ansel, H., et. al., trong tài liệu: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed. (1995), pp. 196 và 1456-1457. Các muối natri của các hợp chất có công thức (I) sẽ được ưu tiên hơn.

"Các este dược dụng" có nghĩa là các hợp chất có công thức chung (I) có thể được tạo dẫn xuất ở các nhóm chức tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa ngược thành các hợp chất gốc in vivo. Các ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dẫn xuất este không bền có thể chấp nhận về mặt sinh lý và chuyển hóa, như axetat, propionat và isobutyrat. Ngoài ra, các tương đương có thể chấp nhận về mặt sinh lý bất kỳ của các hợp chất có công thức chung (I), các tương đương tương tự với các este không bền về mặt chuyển hóa, mà có khả năng tạo ra các hợp chất gốc có công thức chung (I) in vivo, cũng thuộc phạm vi của sáng chế này. Được ưu tiên là các este metyl

và etyl của các hợp chất có công thức (I). Các hợp chất có công thức chung (I) chứa một hoặc một vài tâm không đối xứng hoặc có thể có mặt dưới dạng các raxemat, các hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, hoặc các chất đồng phân đơn có hoạt tính quang học. Các raxemat có thể được phân tách theo các phương pháp đã biết thành các chất đồng phân đối ảnh. Tốt hơn là, các muối chất đồng phân không đối quang mà có thể được phân tách bằng cách kết tinh được tạo thành từ các hỗn hợp raxemic bằng phản ứng với axit có hoạt tính quang học như ví dụ axit D- hoặc L-tartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc axit camphorsulfonic.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (ii) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkyl;

R^2 là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkyl;

R^3 là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkyl;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl;

R^5 là nguyên tử hydro;

R^6 là nguyên tử hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, morpholinyl hoặc 4-C_{0-6}alkylpiperazin-1-yl;

R^7 là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, phenoxy hoặc hydroxy$(CH_2)_{2-6}$-O-;

R^8 là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkoxy;

R^9 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl;

R^{10} là nguyên tử hydro;

A là nitơ hoặc -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6} alkyl, xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{1-6}$-O-, diflometoxy, xyano, nitro, amino, vinyl, axetylenyl, aminocarbonyl, hydroxy$(CH_2)_{2-6}$-O-, C_{1-6}alkylsulfinyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, C_{1-6}alkyl được đoteri hóa, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxy, diflometyl, -CH(hydroxy)C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkylsulfanyl;

X là S, S=O, SO_2 hoặc S(O)NH;

Y là -CH- hoặc nitơ;

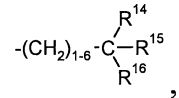
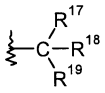
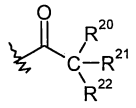
Q là C_{1-6}alkyl, không được thế hoặc được thế một lần bằng amino; amino$(CH_2)_{2-6}$aminosulfonyl; 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yletyl; carboxy$(CH_2)_{1-6}$; phenylsulfonyl; piperidin-4-yl-carbonyl; 1*H*-pyrazol-3-yl; pyrolidin-3-yloxy; piperidin-4-yloxy; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-;

hoặc

$NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{2-6}$;

và nhóm còn lại là

{1-[amino$(CH_2)_{0-6}$]-3,3-difloxyclobutyl}$(CH_2)_{1-6}$; (*S*-C_{1-6}alkylsulfonimidoyl)$(CH_2)_{2-6}$; {3-[amino$(CH_2)_{0-6}$]tetrahydrofuran-3-yl}$(CH_2)_{1-6}$; (2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; (1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl; C_{0-6}alkyl(oxetanyl)N$(CH_2)_{2-6}$; 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-10}$; amino$(CH_2)_{0-6}$carbonyl$(CH_2)_{0-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyldiflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$flometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; amino$(CH_2)_{0-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfanyl$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfonyl$(CH_2)_{2-6}$; 1-aminoxyclobutylmetyl; 2-aminoxyclohexyl; 3-aminoxyclohexyl; 4-aminoxyclohexyl; 1-aminoxyclohexylmetyl; 2-aminoxyclopentyl; 1-aminoxyclopropyletyl; 1-aminoxyclopropylmetyl; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)$(CH_2)_{1-6}$; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)$(CH_2)_{1-6}$; aminophenyl; 4-aminotetrahydropyran-4-yl$(CH_2)_{1-6}$; azetidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; azetidin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$; azetidin-3-ylcarbonyl; C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{2-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylaminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; C_{1-6}alkylcarbonyl; C_{1-6}alkylaminocarbonyl$(CH_2)_{0-6}$; C_{1-6}alkylcarbonylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylcarbonylamino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; C_{1-6}alkylsulfinyl$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylsulfonyl; carboxy$(CH_2)_{1-6}$; xyano$(CH_2)_{1-6}$; diC_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; diC_{1-6}alkylaminocarbonyl; diflometyl$(CH_2)_{1-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; hydro; hydroxy$(CH_2)_{2-10}$; hydroxy$(CH_2)_{2-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; hydroxy$(CH_2)_{1-6}$carbonyl; hydroxy$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; hydroxy$(CH_2)_{0-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; 4-hydroxyxyclohexyl; isoxazol-3-yl; morpholin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; morpholin-4-yl$(CH_2)_{2-6}$; 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]oct-8-yl; oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; *N*-oxetanylpyrolidin-3-yl; oxo-pyrolidinylcarbonyl;

phenylaminocarbonyl; phenyl$(CH_2)_{0-6}$aminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; phenylcarbonyl; piperazinyl$(CH_2)_{2-6}$; piperidin-1-yl$(CH_2)_{2-6}$; piperidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; piperidin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$; piperidin-4-yl$(CH_2)_{0-6}$; piperidinylcarbonyl; pyrazinylcarbonyl; pyrazol-3-yl; pyridazinylcarbonyl; pyridinyl$(CH_2)_{0-6}$carbonyl; pyridinylamino$(CH_2)_{2-6}$; pyrolidin-3-yl, không được thế hoặc được thế bốn lần bằng nguyên tử halogen; pyrolidin-4-yl, không được thế hoặc được thế ba lần bằng hydroxy hoặc C_{1-6}alkoxy; pyrolidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; pyrolidinylcarbonyl; tetrahydrofuran-3-yl; tetrahydropyran-4-yl; tetrazolyl$(CH_2)_{2-6}$; triflometylcarbonylamino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl; triflometylsulfonyl;  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl; R^{15} là hydroxy, C_{1-6}alkyl hoặc amino; và R^{16} là C_{1-6}alkyl, triflometyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, amino$(CH_2)_{1-6}$, aminocarbonyl hoặc carboxy$(CH_2)_{1-6}$;  , trong đó R^{17} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{1-6}$; R^{18} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$ hoặc C_{1-6}alkyl; R^{19} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, amino$(CH_2)_{1-6}$, carboxy hoặc aminocarbonyl$(CH_2)_{0-6}$; hoặc  , trong đó R^{20} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl; R^{21} là C_{1-6}alkyl; R^{22} là C_{1-6}alkoxy hoặc amino;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, diazepanyl hoặc oxopyrolidinyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, gemdimetyl, amino, aminocarbonyl, hydroxy, oxetanylamino, C_{1-6}alkylpiperazinyl, và amino$(CH_2)_{1-6}$;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cầu hoặc vòng xoắn được chọn từ 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octan-6-yl, 2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6-on-5-yl, (*4aS,7aR*)-hexahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2*H*)-yl, 4,5,6,6a-tetrahydro-3a*H*-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-5-yl, 2-aza-bixyclo[2.1.1]hexan-2-yl và 3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl; vòng này có thể không được thế hoặc được thế tiếp bằng amino.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (iii) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1, R^2 hoặc R^3 là nguyên tử hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc metyl;

R^5 là nguyên tử hydro;

R^6 là nguyên tử hydro, flo, hydroxy, metoxy, morpholinyl hoặc 4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl;

R^7 là nguyên tử hydro, flo, clo, metyl, metoxy, etoxy, hydroxyetoxy hoặc phenoxy;

R^8 là nguyên tử hydro, flo hoặc metoxy;

R^9 là nguyên tử hydro hoặc metyl;

R^{10} là nguyên tử hydro;

A là nitơ hoặc -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, flo, clo, brom, metyl, etyl, xyclopropyl, metoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, metoxyetoxy, diflometoxy, xyano, nitro, amino, vinyl, axetylenyl, aminocarbonyl, hydroxyetoxy, metylsulfanyl, metylsulfinyl, hydroxymetyl, metyl được đơteri hóa, carboxyl, metoxycarbonyl, hydroxy, diflometyl, metylCH(hydroxy)- hoặc metylsulfonyl;

X là S, S=O, SO_2 hoặc S(O)NH;

Y là -CH- hoặc nitơ;

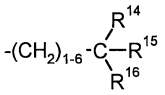
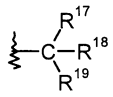
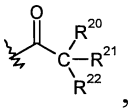
Q là 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yletyl; aminoetoxy; aminoetylaminosulfonyl; aminopropyl; carboxyetyl; metyl; phenylsulfonyl; piperidin-4-yl-carbonyl; piperidin-4-yloxy; 1*H*-pyrazol-3-yl; pyrolidin-3-yloxy; hoặc

$NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, metyl hoặc hydroxyetyl;

và nhóm còn lại là

aminobutyl; aminocarbonyletyl; aminocarbonylmetyl; 1-aminoxyclobutylmetyl; 2-aminoxyclohexyl; 3-aminoxyclohexyl; 4-aminoxyclohexyl; 1-aminoxyclohexylmetyl; 2-aminoxyclopentyl; 1-aminoxyclopropyletyl; 1-aminoxyclopropylmetyl; aminodecyl; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)metyl; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)metyl; aminoetoxyetyl; aminoetyl;

aminoetylcarbonyl; aminoetylflometylmetyl; aminoetylsulfanyletyl; aminoetylsulfonyletyl; aminoheptyl; aminohexyl; aminometylcarbonyl; (1-aminometyl-3,3-difloxyclobutyl)metyl; aminometyldiflometyldiflometylmetyl; aminometyldiflometylmetyl; (2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; aminometylflometyletyl; aminometylflometylmetyl; aminometyloxetanyl; aminometyloxetanylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; aminononyl; aminooctyl; aminooxetanyletyl; aminooxetanylmetyl; aminopentyl; aminophenyl; aminopropyl; 4-aminotetrahydropyran-4-ylmetyl; 3-aminotetrahydrofuran-3-ylmetyl; azetidin-3-yl; azetidin-3-ylcarbonyl; azetidin-2-ylmetyl; azetidin-3-ylmetyl; carboxyetyl; carboxymetyl; xyanoetyl; diflometylmetylaminoetyl; 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl; dimetylaminocarbonyl; dimetylaminoetyl; (1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl; etyl; etylaminocarbonyl; etylaminoetyl; etylaminooxetanylmetyl; etyl (oxetanyl)aminoetyl; hydro; 4-hydroxyxyclohexyl; hydroxyetyl; hydroxyetylaminoetyl; hydroxyetyloxetanyl; hydroxymetylcarbonyl; hydroxymetyloxetanylmetyl; hydroxynonyl; hydroxypropyl; isoxazol-3-yl; metoxyetyl; metoxyetylaminoetyl; metyl; metylaminocarbonylmetyl; metylaminoetyl; metylcarbonyl; metylcarbonylaminoetyl; metylcarbonylaminometyloxetanylmetyl; metylcarbonylaminopropyl; metylsulfinyletyl; 2-(*S*-metylsulfonimidoyl)etyl; metylsulfonyl; morpholin-4-yletyl; morpholin-2-ylmetyl; 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]oct-8-yl; oxetanyl; oxetanylaminoetyl; oxetanylaminopropyl; oxetanylmetyl; *N*-oxetanylpyrolidin-3-yl; oxo-pyrolidin-4-ylcarbonyl; phenylaminocarbonyl; phenylcarbonyl; phenylmetylaminooxetanylmetyl; piperazin-1-yletyl; piperidin-2-ylcarbonyl; piperidin-3-ylcarbonyl; piperidin-4-ylcarbonyl; piperidin-3-yl; piperidin-4-yl; piperidin-1-yletyl; piperidin-2-ylmetyl; pyrazin-2-ylcarbonyl; pyrazol-3-yl; pyridazin-3-ylcarbonyl; pyridin-2-ylmetylcarbonyl; pyridin-2-ylaminoetyl; pyridin-2-ylcarbonyl; pyridin-3-ylcarbonyl; pyrolidin-3-yl, không được thế hoặc được thế bốn lần bằng flo; pyrolidin-4-yl, không được thế hoặc được thế ba lần bằng hydroxy hoặc metoxy; pyrolidin-2-ylmetyl; pyrolidin-2-ylcarbonyl; tetrahydrofuran-3-yl; tetrahydropyran-4-yl; tetrazolyletyl; triflometylsulfonyl;

triflometylcarbonylaminometyloxetanyl;  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro hoặc metyl; R^{15} là hydroxy, metyl hoặc amino; và R^{16} là metyl, triflometyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, aminometyl, aminocarbonyl hoặc carboxymetyl;  , trong đó R^{17} là nguyên tử hydro, metyl hoặc hydroxymetyl; R^{18} là hydroxymetyl hoặc metyl; R^{19} là hydroxymetyl, aminometyl, carboxy, aminocarbonyl hoặc aminocarbonylmetyl; hoặc  , trong đó R^{20} là nguyên tử hydro hoặc metyl; R^{21} là metyl hoặc etyl; R^{22} là metoxy hoặc amino;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, diazepanyl hoặc vòng oxopyrolidinyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ flo, metyl, metoxy, gemdimetyl, amino, aminocarbonyl, hydroxy, oxetanylamino, metylpiperazinyl và aminometyl;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cầu hoặc vòng xoắn được chọn từ 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octan-6-yl, 2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6-on-5-yl, (*4aS,7aR*)-hexahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2*H*)-yl, 4,5,6,6a-tetrahydro-3a*H*-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-5-yl, 2-aza-bixyclo[2.1.1]hexan-2-yl hoặc 3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl; vòng này có thể không được thế hoặc được thế tiếp bằng amino;

và tất cả các phần tử thế còn lại là như được xác định ở trên trong phương án (i) hoặc (ii).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (iv) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 và R^{10} là nguyên tử hydro;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkyl;

X là S;

Y là -CH- hoặc nitơ;

Q là $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro; và nhóm còn lại là amino$(CH_2)_{2-6}$, amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyl$(CH_2)_{1-6}$, amino$(CH_2)_{0-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$ hoặc nguyên tử hydro;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, mà có thể được thế một lần bằng amino; và tất cả các phần tử thế còn lại là như được xác định ở trên trong phương án từ (i) đến (iii).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất (v) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 và R^{10} là nguyên tử hydro;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, clo hoặc metyl;

Q là $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro; và nhóm còn lại là aminoetyl, aminometyldiflometylmetyl, aminometyloxetanylmetyl, aminooxetanylmetyl hoặc nguyên tử hydro;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, mà có thể được thế một lần bằng amino; và tất cả các phần tử thế còn lại là như được xác định ở trên trong phương án (iv).

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (vi) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 và R^{10} là nguyên tử hydro;

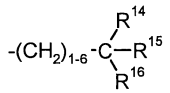
A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, metyl được đơteri hóa hoặc carboxyl;

X là S=O;

Y là -CH- hoặc nitơ;

Q là $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro; và nhóm còn lại là

amino$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$flometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl; amino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; aminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; hydroxy$(CH_2)_{2-10}$; phenyl$(CH_2)_{1-6}$aminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; pyrolidin-3-yl, được thế ở vị

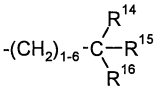
trí thứ 4 bằng nguyên tử halogen; hoặc  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro, R^{15} là hydroxy, và R^{16} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, mà có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ halogen, amino và hydroxyl; và tất cả các phần tử thế còn lại là như được xác định ở trên trong phương án từ (i) đến (v).

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (vii) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 và R^{10} là nguyên tử hydro;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, clo, metyl, hydroxymetyl, metyl được đơteri hóa hoặc carboxyl;

Q là $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro; và nhóm còn lại là aminoetyl; aminometyldiflometylmetyl; aminometylflometylmetyl; aminometyloxetanyl; aminometyloxetanylmetyl; aminooxetanylmetyl; aminopropyl; hydroxyetyl; phenylmetylaminooxetanylmetyl; pyrolidin-3-yl, được thế ở vị trí thứ 4 bằng flo; hoặc  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro, R^{15} là hydroxy, và R^{16} là hydroxymetyl;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, mà có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ flo, amino và hydroxyl; và tất cả các phần tử thế còn lại là như được xác định ở trên trong phương án (vi).

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (viii) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1, R^2, và R^3 là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkyl;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl;

R^5 là hydro;

R^6 là nguyên tử hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6}alkoxy, morpholinyl hoặc 4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl;

R^7 là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy$(CH_2)_{2-6}$-O-, hoặc phenoxy;

R^8 là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkoxy;

R^9 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl;

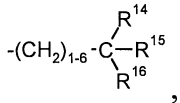
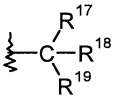
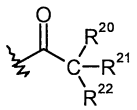
R^{10} là nguyên tử hydro;

A là nitơ hoặc -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{1-6}$-O-, diflometoxy, nitro, xycloalkyl, xyano, amino, vinyl, axetylenyl, aminocarbonyl, hydroxy$(CH_2)_{2-6}$-O-, C_{1-6}alkylsulfanyl, C_{1-6}alkylsulfinyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, metyl được đơteri hóa, carboxyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, hydroxy, diflometyl hoặc metylCH(hydroxy)-;

X là SO_2;

Y là -CH- hoặc nitơ;

Q là 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yletyl; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-; amino$(CH_2)_{2-6}$aminosulfonyl; C_{1-6}alkyl, không được thế hoặc được thế một lần bằng amino; carboxy$(CH_2)_{1-6}$; phenylsulfonyl; piperidin-4-yl-carbonyl; piperidin-4-yloxy; 1*H*-pyrazol-3-yl; pyrolidin-3-yloxy; hoặc $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{2-6}$; và nhóm còn lại là {1-[amino$(CH_2)_{0-6}$]-3,3-difloxyclobutyl}$(CH_2)_{1-6}$; (*S*-C_{1-6}alkylsulfonimidoyl)$(CH_2)_{2-6}$; 3-aminotetrahydrofuran-3-yl$(CH_2)_{1-6}$; (2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; (1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl; C_{0-6}alkyl(oxetanyl)N$(CH_2)_{2-6}$; 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-10}$; amino$(CH_2)_{1-6}$carbonyl; aminocarbonyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyldiflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$flometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; amino$(CH_2)_{0-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfanyl$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfonyl$(CH_2)_{2-6}$; 1-aminoxyclobutylmetyl; 2-aminoxyclohexyl; 3-aminoxyclohexyl; 4-aminoxyclohexyl; 1-aminoxyclohexylmetyl; 2-aminoxyclopentyl; 1-aminoxyclopropyletyl; 1-aminoxyclopropylmetyl; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-

yl)$(CH_2)_{1-6}$; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-4-yl) $(CH_2)_{1-6}$; aminophenyl; 4-aminotetrahydropyran-4-yl$(CH_2)_{1-6}$; azetidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; azetidin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$; azetidin-3-ylcarbonyl; C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{2-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylaminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; C_{1-6}alkylcarbonyl; C_{1-6}alkylcarbonylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylcarbonylamino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; C_{1-6}alkylsulfinyl$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylsulfonyl; carboxy$(CH_2)_{1-6}$; xyano$(CH_2)_{1-6}$; C_{1-6}alkylaminocarbonyl$(CH_2)_{0-6}$; diC_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; diC_{1-6}alkylaminocarbonyl; diflometyl$(CH_2)_{1-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; hydro; hydroxy$(CH_2)_{2-10}$; hydroxy$(CH_2)_{2-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; hydroxy$(CH_2)_{1-6}$carbonyl; hydroxy$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; 4-hydroxyxyclohexyl; isoxazol-3-yl; morpholin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; morpholin-4-yl$(CH_2)_{2-6}$; 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]oct-8-yl; oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; *N*-oxetanylpyrolidin-3-yl; oxo-pyrolidin-4-ylcarbonyl; phenylaminocarbonyl; phenyl$(CH_2)_{1-6}$aminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; phenylcarbonyl; piperazinyl$(CH_2)_{2-6}$; piperidin-1-yl$(CH_2)_{2-6}$; piperidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; piperidin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$; piperidin-4-yl$(CH_2)_{0-6}$; piperidin-2-ylcarbonyl; piperidin-3-ylcarbonyl; piperidin-4-ylcarbonyl; pyrazin-2-ylcarbonyl; pyrazol-3-yl; pyridazin-3-ylcarbonyl; pyridin-2-yl$(CH_2)_{0-6}$carbonyl; pyridin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$carbonyl; pyridin-2-ylamino$(CH_2)_{2-6}$; pyrolidin-3-yl, không được thế hoặc được thế bốn lần bằng nguyên tử halogen; pyrolidin-4-yl, không được thế hoặc được thế ba lần bằng hydroxy hoặc C_{1-6}alkoxy; pyrolidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; pyrolidin-2-ylcarbonyl; tetrahydrofuran-3-yl; tetrahydropyran-4-yl; tetrazolyl$(CH_2)_{2-6}$; triflometylcarbonylamino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl; triflometylsulfonyl;  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl; R^{15} là hydroxy, C_{1-6}alkyl hoặc amino; và R^{16} là C_{1-6}alkyl, triflometyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, amino$(CH_2)_{1-6}$, aminocarbonyl hoặc carboxy$(CH_2)_{1-6}$;  , trong đó R^{17} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{1-6}$; R^{18} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$ hoặc C_{1-6}alkyl; R^{19} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, amino$(CH_2)_{1-6}$, carboxy hoặc aminocarbonyl$(CH_2)_{0-6}$; hoặc  , trong đó R^{20} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl; R^{21} là C_{1-6}alkyl; R^{22} là C_{1-6}alkoxy hoặc amino;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, diazepanyl hoặc oxopyrolidinyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, gemdimetyl, amino, aminocarbonyl, hydroxy, oxetanylamino, C_{1-6}alkylpiperazinyl và amino$(CH_2)_{1-6}$;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cầu hoặc vòng xoắn được chọn từ 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octan-6-yl, 2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6-on-5-yl, (*4aS,7aR*)-hexahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2*H*)-yl, 4,5,6,6a-tetrahydro-3a*H*-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-5-yl, 2-aza-bixyclo[2.1.1]hexan-2-yl hoặc 3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl; vòng này có thể không được thế hoặc được thế tiếp bằng amino; và tất cả các phần tử thế còn lại là như được xác định ở trên trong phương án từ (i) đến (vii).

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất (ix) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^2, và R^3 là nguyên tử hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc metyl;

R^5 là hydro;

R^6 là nguyên tử hydro, flo, hydroxy, metoxy, morpholinyl hoặc 4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl;

R^7 là nguyên tử hydro, flo, clo, metyl, metoxy, hydroxyetoxy, hoặc phenoxy;

R^8 là nguyên tử hydro, flo hoặc metoxy;

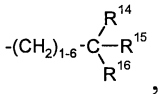
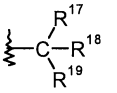
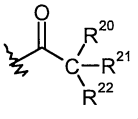
R^9 là nguyên tử hydro hoặc metyl;

R^{10} là nguyên tử hydro;

A là nitơ hoặc -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, flo, clo, brom, metyl, etyl, metoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, metoxyetoxy, diflometoxy, nitro, xyclopropyl, xyano, amino, vinyl, axetylenyl, aminocarbonyl, hydroxyetoxy, metylsulfanyl, metylsulfinyl, hydroxymetyl, metyl được đơteri hóa, carboxyl, metoxycarbonyl, hydroxy, diflometyl hoặc metylCH(hydroxy)-;

Y là -CH- hoặc nitơ;

Q là 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yletyl; aminoetoxy; aminoetylaminosulfonyl; aminopropyl; carboxyetyl; metyl; phenylsulfonyl; piperidin-4-yl-carbonyl; piperidin-4-yloxy; 1*H*-pyrazol-3-yl; pyrolidin-3-yloxy; hoặc $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, metyl hoặc hydroxyetyl, và nhóm còn lại là aminobutyl; aminocarbonyletyl; aminocarbonylmetyl; 1-aminoxyclobutylmetyl; 2-aminoxyclohexyl; 3-aminoxyclohexyl; 4-aminoxyclohexyl; 1-aminoxyclohexylmetyl; 2-aminoxyclopentyl; 1-aminoxyclopropyletyl; 1-aminoxyclopropylmetyl; aminodecyl; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)metyl; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)metyl; aminoetoxyetyl; aminoetyl; aminoetylcarbonyl; aminoetylflometylmetyl; aminoetylsulfanyletyl; aminoetylsulfonyletyl; aminoheptyl; aminohexyl; aminometylcarbonyl; (1-aminometyl-3,3-difloxyclobutyl)metyl; aminometyldiflometyldiflometylmetyl; aminometyldiflometylmetyl; (2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; aminometylflometyletyl; aminometylflometylmetyl; aminometyloxetanyl; aminometyloxetanylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; aminononyl; aminooctyl; aminooxetanyletyl; aminooxetanylmetyl; aminopentyl; aminophenyl; aminopropyl; 4-aminotetrahydropyran-4-ylmetyl; 3-aminotetrahydrofuran-3-ylmetyl; azetidin-3-yl; azetidin-3-ylcarbonyl; azetidin-2-ylmetyl; azetidin-3-ylmetyl; carboxyetyl; carboxymetyl; xyanoetyl; diflometylmetylaminoetyl; 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl; dimetylaminocarbonyl; dimetylaminoetyl; (1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl; etyl; etylaminocarbonyl; etylaminoetyl; etylaminooxetanylmetyl; etyl (oxetanyl)aminoetyl; hydro; 4-hydroxyxyclohexyl; hydroxyetyl; hydroxyetylaminoetyl; hydroxyetyloxetanyl; hydroxymetylcarbonyl; hydroxymetyloxetanylmetyl; hydroxynonyl; hydroxypropyl; isoxazol-3-yl; metoxyetyl; metoxyetylaminoetyl; metyl; metylaminocarbonylmetyl; metylaminoetyl; metylcarbonyl; metylcarbonylaminoetyl; metylcarbonylaminometyloxetanylmetyl; metylcarbonylaminopropyl; metylsulfinyletyl; 2-(*S*-metylsulfonimidoyl)etyl; metylsulfonyl; morpholin-4-yletyl; morpholin-2-ylmetyl; 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]oct-8-yl; oxetanyl; oxetanylaminoetyl; oxetanylaminopropyl; oxetanylmetyl; *N*-oxetanylpyrolidin-3-yl; oxo-pyrolidin-4-ylcarbonyl; phenylaminocarbonyl; phenylcarbonyl; phenylmetylaminooxetanylmetyl; piperazin-1-yletyl; piperidin-2-ylcarbonyl; piperidin-3-ylcarbonyl; piperidin-4-ylcarbonyl; piperidin-3-yl; piperidin-4-

yl; piperidin-1-yletyl; piperidin-2-ylmetyl; pyrazin-2-ylcarbonyl; pyrazol-3-yl; pyridazin-3-ylcarbonyl; pyridin-2-ylmetylcarbonyl; pyridin-2-ylaminoetyl; pyridin-2-ylcarbonyl; pyridin-3-ylcarbonyl; pyrolidin-3-yl, không được thế hoặc được thế bốn lần bằng flo; pyrolidin-4-yl, không được thế hoặc được thế ba lần bằng hydroxy hoặc metoxy; pyrolidin-2-ylmetyl; pyrolidin-2-ylcarbonyl; tetrahydrofuran-3-yl; tetrahydropyran-4-yl; tetrazolyletyl; triflometylsulfonyl; triflometylcarbonylaminometyloxetanyl;  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro hoặc metyl; R^{15} là hydroxy, metyl hoặc amino; và R^{16} là metyl, triflometyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, aminometyl, aminocarbonyl hoặc carboxymetyl;  , trong đó R^{17} là nguyên tử hydro, metyl hoặc hydroxymetyl; R^{18} là hydroxymetyl hoặc metyl; R^{19} là hydroxymetyl, aminometyl, carboxy, aminocarbonyl hoặc aminocarbonylmetyl; hoặc  , trong đó R^{20} là nguyên tử hydro hoặc metyl; R^{21} là metyl hoặc etyl; R^{22} là metoxy hoặc amino;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, diazepanyl hoặc oxopyrolidinyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ flo, metyl, metoxy, gemdimetyl, amino, aminocarbonyl, hydroxy, oxetanylamino, metylpiperazinyl và aminometyl;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cầu hoặc vòng xoắn được chọn từ 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octan-6-yl, 2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6-on-5-yl, (*4aS,7aR*)-hexahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2*H*)-yl, 4,5,6,6a-tetrahydro-3a*H*-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-5-yl, 2-aza-bixyclo[2.1.1]hexan-2-yl hoặc 3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl; vòng này có thể không được thế hoặc được thế tiếp bằng amino; và tất cả các phần tử thế còn lại là như được xác định ở trên trong phương án (viii).

Theo phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề xuất (x) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, và R^{10} là nguyên tử hydro;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là C_{1-6}alkyl;

X là S(O)NH;

Y là -CH-;

Q là $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro; và nhóm còn lại là amino$(CH_2)_{2-6}$;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, mà có thể được thế hai lần bằng nhóm được chọn từ amino và hydroxyl; và tất cả các phần tử thế còn lại là như được xác định ở trên trong phương án từ (i) đến (ix).

Theo phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề xuất (xi) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, và R^{10} là nguyên tử hydro;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là metyl;

Q là $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro; và nhóm còn lại là aminoetyl;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, mà có thể được thế hai lần bằng nhóm được chọn từ amino và hydroxyl; và tất cả các phần tử thế còn lại là như được xác định ở trên trong phương án (x).

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, được chọn từ:

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(7-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(9-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-clo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-

aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminotetrahydrofuran-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(8-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]oct-8-yl)quinolin-4-amin; *N*-[2-(3-aminooxetan-3-yl)etyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(5-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-amin; *N*-[(1-aminoxyclohexyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(8-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[3-(benzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(7-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(7-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[3-({[2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}metyl)oxetan-3-yl]metyl}axetamit; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(8-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(8-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; [3-({[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}metyl)oxetan-3-yl]metanol; (*2S*)-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-

dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; (*2R*)-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; *N*-{[1-(aminometyl)-3,3-difloxyclobutyl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *trans*-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclohexan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclohexan-1,3-diamin; (*3R*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,4-dimetylpyrolidin-3-ol; *cis*-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclohexan-1,4-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin; *N*-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-flopropan-1,3-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; [4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]metanol; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-flo-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-flo-6-metylquinolin-4-amin; *N*~1~-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(piperazin-1-yl)etyl]quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-4-ylmetyl)quinolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]heptan-1,7-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*'-metyletan-1,2-diamin; *N*'-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*,*N*-dimetyletan-1,2-diamin; 2-(1,1-dioxido-2,3-

dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*,6-dimetylquinolin-4-amin trifloaxetat; (*3S*,*4S*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3,4-diol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-2-ylmetyl)quinolin-4-amin; 4-[4-(1,4-diazepan-1-yl)-6-metylquinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-etyletan-1,2-diamin; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}etanol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-4-yl)quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-3-yl)quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-2-ylmetyl)quinolin-4-amin; 2-[(2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}etyl)amino]etanol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2,2,3,3-tetraflobutan-1,4-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-(2-metoxyetyl)etan-1,2-diamin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol; *N*-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(oxetan-3-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[(*3R*)-tetrahydrofuran-3-yl]quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(oxetan-3-ylmetyl)quinolin-4-amin; *N*-[(1-aminoxyclobutyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pentan-1,5-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]hexan-1,6-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-

4-yl]-1,1,1-triflometansulfonamit hydroclorua; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyridazin-3-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]benzamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]axetamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-3-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-4-carboxamit; 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-1,1-dimetylure; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(1,2-oxazol-3-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(~2~*H*_3_)metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[6-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 1-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-amin; *N*-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-[2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl]-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(2-aminoetoxy)etyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin; *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin; *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin; 4-[6-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; 1-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-2-ol; (*2S*)-*N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin; (*2R*)-*N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7,8-diflo-6-metylquinolin-4-amin; *N*-(2,2-difloetyl)-*N*'-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 3-{[2-(1,1-

dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}oxetan-3-etanol; *N*-{[3-(aminometyl)thietan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)-1,1-dioxidothietan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *trans*-4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}xyclohexanol; (*2S*)-2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol; *trans*-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4-metoxypyrolidin-3-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin+D154-4(5*H*)-yl)-*N*-[*trans*-4-metoxypyrolidin-3-yl]-6-metylquinolin-4-amin; 4-{4-[(*4aS,7aR*)-hexahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2*H*)-yl]-6-metylquinolin-2-yl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; (*3R,4R*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrolidin-3-ol; *N*-{2-[(2-aminoetyl)sulfanyl]etyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 1-{1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-4-yl}metanamin; 2-{[2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}etanol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; 4-[6-metyl-4-(morpholin-4-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(piperidin-1-yl)etyl]quinolin-4-amin; 1-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-2-ol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]glyxin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-floquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[7-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[8-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[5-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-

yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2,2-dimetylpropan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin; *N*~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]butan-1,4-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-nitroquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-flo-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-flo-6-metylquinolin-4-yl]amino}etanol; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-flo-6-metylquinolin-4-yl]amino}etanol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-flo-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7,8-diflo-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-(2-metoxyetyl)-6-metylquinolin-4-amin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-4-amin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-yl]pyrolidin-3-amin; *N*-[6-(diflometyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; 6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-etylquinolin-4-amin; 2-{[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}etanol; *N*-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-*N*'-metyletan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(metylsulfanyl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[6-brom-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; {4-[(2-aminoetyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}metanol; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,3-diol; 2,2'-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]imino}dietanol; axit 4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-3-

hydroxybutanoic; 1-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-2-metylpropan-2-ol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(morpholin-4-yl)etyl]quinolin-4-amin; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-yl]amino}etanol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-8-metylquinolin-4-yl]nonan-1,9-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-8-metylquinolin-4-yl]decan-1,10-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]octan-1,8-diamin; 9-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}nonan-1-ol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-8-metylquinolin-4-yl]octan-1,8-diamin; *cis*-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-L-alanin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alanin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]benzen-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]benzen-1,4-diamin; (*3S*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; (*3R*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; *trans*-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclopentan-1,2-diamin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-3-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*,*N*,6-trimetylquinolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(triflometoxy)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(triflometyl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[6-(diflometoxy)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metoxyquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-8-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-{[3-

(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-floquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; (+)-*N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin; (-)-*N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; 2,2-diflo-*N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin; *N*-[6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-{[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}etanol; *trans*-4-amino-1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; (*1R*,*5S*,*6S*)-3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-amin; *trans*-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; 1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]pyrolidin-3-amin; *trans*-1-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-4-flopyrolidin-3-amin; *trans*-4-amino-1-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; *trans*-1-[6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-4-flopyrolidin-3-amin; 2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-5-amin; 2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(1-aminoxyclopropyl)etyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(morpholin-2-ylmetyl)quinolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-

benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-metyletan-1,2-diamin; *N*-(azetidin-2-ylmetyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-3-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(1-aminoxyclopropyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-(azetidin-3-yl)-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; 6-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3,4]octan-8-amin; *trans*-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-yl]pyrolidin-3-ol; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-amin; *N*-(azetidin-3-yl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]azetidin-3-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]prolinamit; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-(*trans*-4-flopyrolidin-3-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *trans*-4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}pyrolidin-3-ol; *trans*-4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}pyrolidin-3-ol; *cis*-4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}pyrolidin-3-ol; *N*-[*trans*-4-flopyrolidin-3-yl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; 4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-ol; 2-({4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}oxy)etanol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(2-metoxyetoxy)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(pyridin-2-yloxy)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; 3-{[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; 3-{[2-(8-clo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; 3-{[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; 3-{[6-metyl-2-(5-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-

yl]amino}propan-1,2-diol; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-[7-(morpholin-4-yl)-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-{1,1-dioxido-7-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl}-6-metylquinolin-4-amin; 3-{[4-(4-aminoquinolin-2-yl)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl]oxy}propan-1-ol; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-8-phenoxy-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*~3~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alaninamit; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}butanamit; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-2-metylpropanamit; *N*~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-L-alaninamit; *N*~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]glyxinamit; *N*~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-metylglyxinamit; (*2S*)-2-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol; (*2R*)-2-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol; *N*-[(2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[(*4R*)-2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[(*4S*)-2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *cis*-5-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,5,6,6a-tetrahydro-3a*H*-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-2-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]glyxinamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylalaninamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]alaninamit; 2-amino-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]butanamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-

4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metoxy-2-metylpropanamit; *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,4,4-triflobutan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alaninamit; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-{[3-(etylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-metylquinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl]quinolin-4-amin; *N*'-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-etyl-*N*-(oxetan-3-yl)etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*'-(oxetan-3-yl)propan-1,3-diamin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*'-(oxetan-3-yl)etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*'-(pyridin-2-yl)etan-1,2-diamin; (*4R*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4-hydroxypyrolidin-2-on; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-5-oxopyrolidin-3-carboxamit; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)quinolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyridin-3-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-2-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-(pyridin-2-yl)axetamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]metansulfonamit trifloaxetat; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrazin-2-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-hydroxyaxetamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyridin-2-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]azetidin-2-carboxamit; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-phenylure; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-etylure; *N*-[6-xyclopropyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; 4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-

dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carbonitril; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etenylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etynylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-{[3-(benzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; 2-flo-*N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; 2,2-diflo-*N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-flopropan-1,3-diamin; *N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]amino}etanol; 2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *N*-[(1-aminoxyclobutyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-

4-amin; (-)-*N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinazolin-4-amin; (+)-*N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinazolin-4-amin; *N*~4~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-flobutan-1,4-diamin; *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-flobutan-1,4-diamin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *trans*-4-flo-1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5H)-yl)quinazolin-4-yl]pyrolidin-3-amin; N-(Azetidin-3-yl)-6-metyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5H)-yl) quinazolin-4-amin; N-(2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5H)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}etyl)axetamit; *N*-{[3-({[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}metyl)oxetan-3-yl]metyl}axetamit; *N*-(3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propyl)axetamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]axetamit; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-metylpyrolidin-3-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(9-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 4-(4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-7-ol 1,1-dioxit; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-2-metylpropan-1,2-diol; 4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}butan-1,3-diol; *N*-[6-metyl-2-(2-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(2-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}oxetan-3-yl)metyl]-2,2,2-trifloaxetamit; *N*-[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 2-(aminometyl)-2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,3-diol; 4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-2-on; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-

benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(metylsulfinyl)etyl]quinolin-4-amin; *N*-{2-[(2-aminoetyl)sulfonyl]etyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1*lambda*~4~,4-benzothiazepin-4-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(*S*-metylsulfonimidoyl)etyl]quinolin-4-amin; *trans*-4-amino-1-[2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1*lambda*~4~,4-benzothiazepin-4-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; *trans*-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4-flopyrolidin-3-amin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(metylsulfinyl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; 4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxamit; 1-{4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}etanol; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propannitril; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)etyl]quinolin-4-amin; *N*~4~-(2-aminoetyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4,6-diamin; 5-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6-on; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; 3-{[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; *N*-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-(*trans*-4-flopyrolidin-3-yl)-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-(*trans*-4-flopyrolidin-3-yl)-6-metyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; 1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]pyrolidin-3-amin; *N*-(azetidin-3-yl)-6-metyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-

amin; (*4R*)-4-{2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etyl}-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-amin; axit 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etylquinolin-4-yl]propanoic; 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1-amin; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]oxy}etanamin; 4-[6-metyl-4-(pyrolidin-3-yloxy)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; 4-[6-metyl-4-(piperidin-4-yloxy)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; 4-(4,6-dimetylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; [2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl](piperidin-4-yl)metanon; 4-[6-metyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; 4-[6-metyl-4-(phenylsulfonyl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; *N*-(2-aminoetyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-sulfonamit; metyl 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat; axit 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5H)-yl)quinolin-6-carboxylic; [4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]metanol; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-(~2~*H*_3_)metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; axit 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylic; axit 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylic; [4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol; [4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol; *N*-[(1-aminoxyclopropyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; và 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-3-yl)quinazolin-4-amin.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất (xii) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 là nguyên tử hydro hoặc halogen;

R^2 và R^4 là nguyên tử hydro;

R^3 là nguyên tử hydro hoặc halogen;

R^5 là nguyên tử hydro hoặc halogen;

R^6 là nguyên tử hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6}alkoxy hoặc carboxy;

R^7 là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, diC_{1-6} alkylaminocarbonyl hoặc C_{1-6}alkylsulfonyl;

R^8 là nguyên tử hydro hoặc halogen;

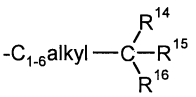
R^9 là nguyên tử hydro hoặc =O;

R^{10} là nguyên tử hydro hoặc =O, với điều kiện R^9 và R^{10} không đồng thời là =O;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, diflometoxy hoặc C_{1-6}alkylsulfonyl;

X là -CH_2-, -O-, –NH-, -CF_2, -$C(CH_3)(OH)$-, C=O, hoặc -C(=N-C_{1-6}alkoxy)-;

Y là -CH- hoặc nitơ;

Q là nguyên tử hydro; halogen; C_{1-6}alkyl, được thế một lần hoặc hai lần bằng hydroxy với điều kiện là thay cho thế hai lần của hydroxy không cùng trên nguyên tử cacbon; amino$(CH_2)_{2-6}$aminosulfonyl; 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yletyl; hoặc $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{2-6}$, và nhóm còn lại là guanidino$(CH_2)_{2-6}$; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-amino-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-10}$; amino$(CH_2)_{1-6}$carbonyl; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfonyl$(CH_2)_{2-6}$; 3-aminoxyclohexyl; 4-aminoxyclohexyl; 2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-yl$(CH_2)_{1-6}$; aminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; C_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylaminocarbonyl; diC_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; hydroxy$(CH_2)_{2-6}$; piperazinyl$(CH_2)_{2-6}$; pyrolidin-3-yl; hoặc 

, trong đó R^{14} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{1-6}$; R^{15} là hydroxy, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$ hoặc amino; và R^{16} là C_{1-6}alkyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$ hoặc amino$(CH_2)_{1-6}$;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl hoặc diazepanyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ C_{1-6}alkyl, amino hoặc hydroxy.

Theo phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề xuất (xiii) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

R^1 là nguyên tử hydro hoặc clo;

R^2 và R^4 là nguyên tử hydro;

R^3 là nguyên tử hydro hoặc clo;

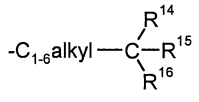
R^5 là nguyên tử hydro hoặc flo;

R^6 là nguyên tử hydro, flo, hydroxy, metoxy, etoxy hoặc carboxy;

R^7 là nguyên tử hydro, flo, brom, metoxy, dimetylaminocarbonyl, metylsulfonyl hoặc etylsulfonyl;

R^8 là nguyên tử hydro hoặc clo.

A là CR^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, flo, clo, brom, metyl, metoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, diflometoxy hoặc metylsulfonyl;

Q là nguyên tử hydro; clo; hydroxymetyl; hydroxymetyl(hydroxy)etyl; aminoetylaminosulfonyl; 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yletyl; hoặc $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, metyl hoặc hydroxyetyl, và nhóm còn lại là aminobutyl; 3-aminoxyclohexyl; 4-aminoxyclohexyl; 2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-ylmetyl; 3-amino-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; aminoetoxyetyl; aminoetyl; aminoetylsulfonyletyl; aminometylcarbonyl; aminometyldiflometylmetyl; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; aminometyloxetanylmetyl; aminooxetanylmetyl; aminopropyl; dimetylaminoetyl; etylaminocarbonyl; guanidinoetyl; hydroxyetyl; hydroxypropyl; metylaminoetyl; piperazin-1-yletyl; pyrolidin-3-yl; hoặc  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro, metyl hoặc hydroxymetyl; R^{15} là hydroxy, hydroxymetyl hoặc amino; và R^{16} là metyl, hydroxymetyl hoặc aminometyl;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl hoặc diazepanyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ metyl, amino hoặc hydroxy; và tất cả các phần tử thế còn lại là như được xác định ở trên trong phương án (xii).

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, được chọn từ:

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(2-aminoetoxy)etyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*'-metyletan-1,2-diamin; 1-amino-3-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-2-ol; 3-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; 3-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol; 2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metyl-*N*-[2-(piperazin-1-yl)etyl]quinolin-4-amin; *N*~1~-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin; *cis*-*N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclohexan-1,4-diamin; 2-(9,9-diflo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-6-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-3-yl)quinolin-4-amin; 2,2'-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]imino}dietanol; *N*~1~-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin; 5,5-diflo-2-[6-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin; 1-[2-(9,9-diflo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-6-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-etylure; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 5,5-diflo-2-[6-metyl-4-(piperazin-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin; 2-[4-(1,4-diazepan-1-yl)-6-metylquinolin-2-yl]-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-metyletan-1,2-diamin; 1-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-amin; 2-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}etanol; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin;

N-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclohexan-1,3-diamin; *N'*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*,*N*-dimetyletan-1,2-diamin; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]butan-1,4-diamin; *trans*-4-amino-1-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; *N*-{[3-(aminometyl)-1,1-dioxidothietan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{2-[(2-aminoetyl)sulfonyl]etyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)thietan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; 2-(aminometyl)-2-({[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]amino}metyl)propan-1,3-diol; 2-(4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-6-metylquinazolin-2-yl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-5-ol; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *N*-[(3-amino-1,1-dioxidothietan-3-yl)metyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin; *N*-[2-(7-brom-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-cloquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-{4-[(2-aminoetyl)amino]quinolin-2-yl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-8-ol; *N*-[6-metyl-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(8-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-clo-2-(9-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(8-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 1-amino-3-{[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-2-ol trifloaxetat; *N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-brom-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-metoxy-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(6-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-

benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(7-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-metyl-*N*'-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(7-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(7-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(8-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-(diflometoxy)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-(triflometyl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[8-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-flo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*,*N*-dimetyl-*N*'-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-(triflometoxy)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-(metylsulfonyl)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; axit 2-{4-[(2-aminoetyl)amino]quinolin-2-yl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-8-carboxylic; 2-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin; *N*-[5-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-{2-[7-(metylsulfonyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl]quinolin-4-yl}etan-1,2-diamin; *N*-{2-[7-(etylsulfonyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl]quinolin-4-yl}etan-1,2-diamin; *N*-[2-(8-etoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-(pyridin-2-yloxy)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-{4-[(2-aminoetyl)amino]-6-cloquinolin-2-yl}-*N*,*N*-dimetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-7-carboxamit; 2-{4-[(2-aminoetyl)amino]quinolin-2-yl}-7-brom-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-2-benzazepin-3-on; 1-(2-{[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]amino}etyl)guanidin trifloaxetat; *N*-[(2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl]-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-amin trifloaxetat; *N*-[(2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl]-6-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-amin; *N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]glyxinamit; 3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]propan-1-amin; [2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]metanol; 2-(6-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin; 3-[6-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-

2-yl)quinolin-4-yl]propan-1,2-diol; (*4S*)-4-{2-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etyl}-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-amin; *N*-(2-aminoetyl)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-sulfonamit trifloaxetat; 4-{4-[(2-aminoetyl)amino]-6-metylquinolin-2-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on; *N*-[6-metyl-2-(1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1,4-benzodiazepin-4-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-[(5*E*)-5-(metoxyimino)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl]-6-metylquinolin-4-amin và 2-(4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-6-metylquinazolin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-on.

Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường bất kỳ. Các quy trình thích hợp để tổng hợp các hợp chất này cũng như các nguyên liệu ban đầu của chúng được đưa ra trong các sơ đồ và trong các ví dụ dưới đây. Tất cả các phần tử thế, cụ thể, R^1 đến R^{10}, A, Q, X và Y là như được xác định ở trên trừ khi có quy định khác. Ngoài ra, và trừ khi có quy định khác, tất cả các phản ứng, các điều kiện phản ứng, các chữ viết tắt và các ký hiệu đều có ý nghĩa như đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học hữu cơ biết rõ.

Các chữ viết tắt

DMSO-*d6*: dimetylsulfoxit được đoteri hóa

FBS: huyết thanh bào thai bê

g: gam

µg: microgam

EC_{50}: nồng độ của hợp chất tại đó quan sát thấy tác dụng bảo vệ chống lại CPE do virut gây ra tối đa bằng 50%

HPLC: sắc ký lỏng hiệu năng cao

Hz: Hertz

$CDCl_3$: clorofom được đoteri hóa

CD_3OD: metanol được đoteri hóa

mg: miligam

MHz: megahertz

mL: mililit

mmol: milimol

Obs: Theo thực tế

µL: microlit

µm: micromet

µM: micromol cho một lít

mm: milimet

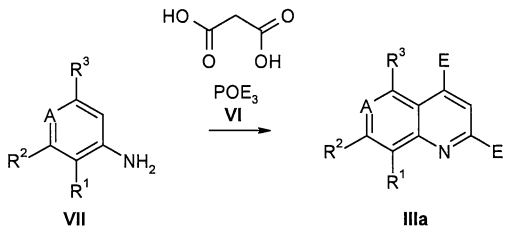
MS (ESI): phổ khối (ion hóa phun điện tử)

NMR: cộng hưởng từ hạt nhân

TLC: sắc ký lớp mỏng

Phương pháp tổng hợp chung đối với 2,4-dihalogen quinolin IIIa (Sơ đồ 1)

Sơ đồ 1

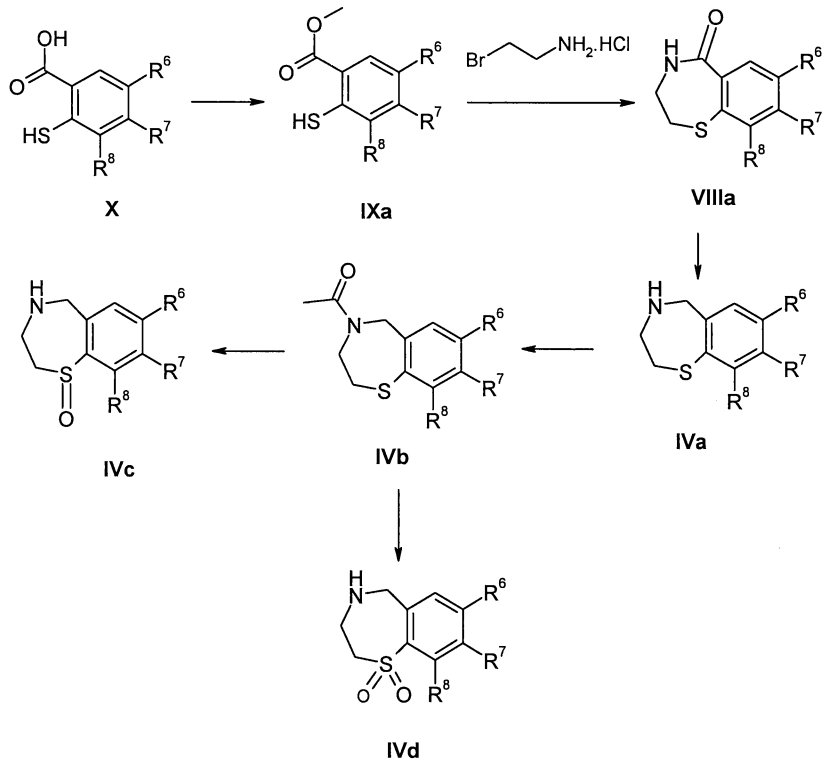


E là Cl hoặc Br

Các hợp chất quan tâm có công thức IIIa có thể được điều chế theo Sơ đồ 1. Bắt đầu bằng các hợp chất có công thức VII khác nhau, phản ứng đóng vòng bằng axit propandioic khi có mặt hợp chất có công thức VI tạo ra 2,4-dihalogen-quinolin IIIa. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 6 đến 12 giờ. Hợp chất có công thức VI có thể là phosphoryl triclorua hoặc phosphoryl tribromua.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (Sơ đồ 2)

Sơ đồ 2



Các hợp chất quan tâm có công thức IVa, IVb, IVc và IVd có thể được điều chế theo Sơ đồ 2. Bắt đầu từ axit 2-sulfanylbenzoic có công thức X, este hóa bằng metanol tạo ra metyl 2-sulfanylbenzoat có công thức IXa. Đóng vòng các este có công thức IXa bằng hợp chất 2-brom etylamin tạo ra 3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on có công thức VIIIa. Khử hợp chất có công thức VIIIa tạo ra 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin có công thức IVa. Axyl hóa IVa tạo ra các amit có công thức IVb. Oxi hóa hợp chất có công thức IVb, tiếp theo là loại nhóm axyl của tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức IVc và IVd.

Metyl 2-sulfanylbenzoat có công thức IXa có thể được điều chế bằng cách este hóa axit 2-sulfanylbenzoic có công thức X. Việc chuyển hóa có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu khi có mặt axit sulfuric trong metanol qua đêm hoặc khuấy với thionyl clorua trong metanol ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on có công thức VIIIa có thể được điều chế từ hợp chất metyl 2-sulfanylbenzoat có công thức IXa bằng cách đóng vòng bằng 2-brom-etylamin hydroclorua. Phản ứng này có thể được thực hiện với tác nhân bazơ chuẩn như natri hydrua, kali *tert*-butoxit trong dung môi hữu cơ thích hợp như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, *N,N*-dimetylformamit hoặc các hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin có công thức IVa có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất 3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on có công thức VIIIa. Phản ứng này có thể được thực hiện với tác nhân khử chuẩn như lithi nhôm hydrua, bo hydrua hoặc hỗn hợp của natri bohydrua và bo triflorua trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như tetrahydrofuran, dietyl ete hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 70°C trong vài giờ.

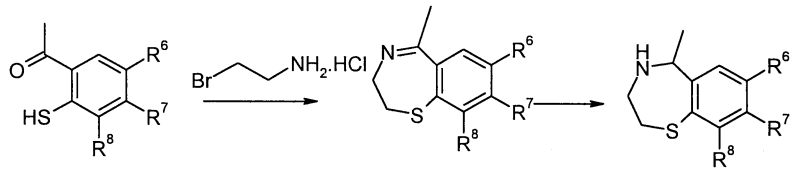
Các amit có công thức IVb có thể được điều chế bằng cách axyl hóa IVa bằng axetyl clorua hoặc anhydrit axetic. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như trietylamin hoặc pyridin trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran hoặc pyridin ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút.

Các hợp chất có công thức IVc có thể được điều chế bằng cách oxi hóa hợp chất có công thức IVb, tiếp theo là loại nhóm axyl của. Việc oxi hóa có thể được thực hiện với 1-2 đương lượng axit 3-cloperoxybenzoic, trong dung môi thích hợp như diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 10 đến 20 phút. Việc khử axyl hóa có thể được thực hiện bằng cách khuấy các amit với bazơ thích hợp như natri hydroxit hoặc kali hydroxit trong hỗn hợp rượu như metanol hoặc etanol và nước trong điều kiện hồi lưu qua đêm.

Các hợp chất có công thức IVd có thể được điều chế bằng cách oxi hóa hợp chất có công thức IVb, tiếp theo là loại nhóm axyl của. Việc oxi hóa có thể được thực hiện với 4 đương lượng axit 3-cloperoxybenzoic, trong dung môi thích hợp như diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ. Việc khử axyl hóa có thể được thực hiện bằng cách khuấy các amit với bazơ thích hợp như natri hydroxit hoặc kali hydroxit trong hỗn hợp rượu như metanol hoặc etanol và nước trong điều kiện hồi lưu qua đêm.

Phương pháp tổng hợp chung đối với 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (Sơ đồ 3)

Sơ đồ 3



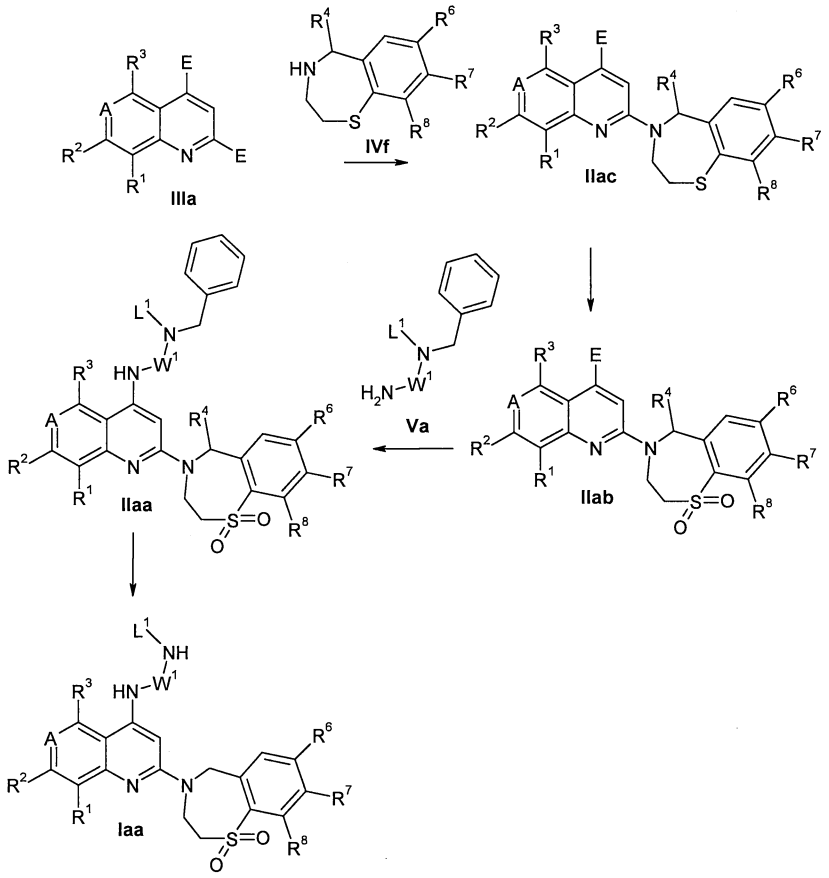
Các hợp chất quan tâm có công thức IVe có thể được điều chế theo Sơ đồ 3. Bắt đầu từ hợp chất 1-(2-sulfanylphenyl)etanon có công thức IXb. Đóng vòng các este có công thức IXb với 2-brom etylamin hydroclorua tạo ra hợp chất 5-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin có công thức VIIIb. Khử hợp chất có công thức VIIIb tạo ra hợp chất 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin có công thức IVe.

5-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin VIIIb có thể được điều chế từ hợp chất 1-(2-sulfanylphenyl)etanon IXb bằng cách đóng vòng bằng 2-brom-etylamin. Phản ứng này có thể được thực hiện với tác nhân bazơ chuẩn như natri hydrua, kali *tert*-butoxit trong dung môi hữu cơ thích hợp như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, *N,N*-dimetylformamit hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin có công thức IVe có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất 5-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin có công thức VIIIb. Phản ứng này có thể được thực hiện với tác nhân khử như natri bohydrua trong dung môi hữu cơ thích hợp như metanol, nước hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ hoặc qua đêm, tiếp theo là xử lý với axit clohydric đặc ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi trung hòa bằng natri cacbonat hoặc natri hydroxit, thu được dạng tự do của hợp chất có công thức IVe.

Phương pháp tổng hợp chung đối với các hợp chất có công thức Iaa (Sơ đồ 4)

Sơ đồ 4



E là Cl hoặc Br
W^1 là (oxetan-3-yl)C_{1-4}alkyl, (tetrahydrofuran-3-yl) C_{1-4}alkyl, (tetrahydrp-2H-pyran-4-yl) C_{1-4}alkyl, hoặc (C_{3-6}xycloalkyl) C_{1-4}alkyl
L^1 là H hoặc benzyl
hoặc L^1 và W^1 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành 2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-8-yl

Các hợp chất quan tâm có công thức Iaa có thể được điều chế theo Sơ đồ 4. Việc kết hợp hợp chất 2,4-dihalogen quinolin có công thức IIIa với các benzothiazepin có công thức IVf, tiếp theo oxi hóa tạo ra hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các benzyl diamin có công thức Va khác nhau, tiếp theo khử benzyl hóa tạo ra hợp chất có công thức Iaa.

Hợp chất quinolin có công thức IIac có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 2,4-dihalogen quinolin có công thức IIIa với các benzothiazepin có công thức IVf. Phản ứng này có thể được thực hiện có hoặc không có dung môi như isopropanol, *n*-butanol, *tert*-butanol hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 180°C, thường ở nhiệt độ 160°C bằng cách chiếu xạ vi sóng trong vài giờ.

Các hợp chất sulfon có công thức IIab có thể được điều chế bằng cách oxi hóa sulfua có công thức IIac. Phản ứng này có thể được thực hiện với chất oxi hóa thích

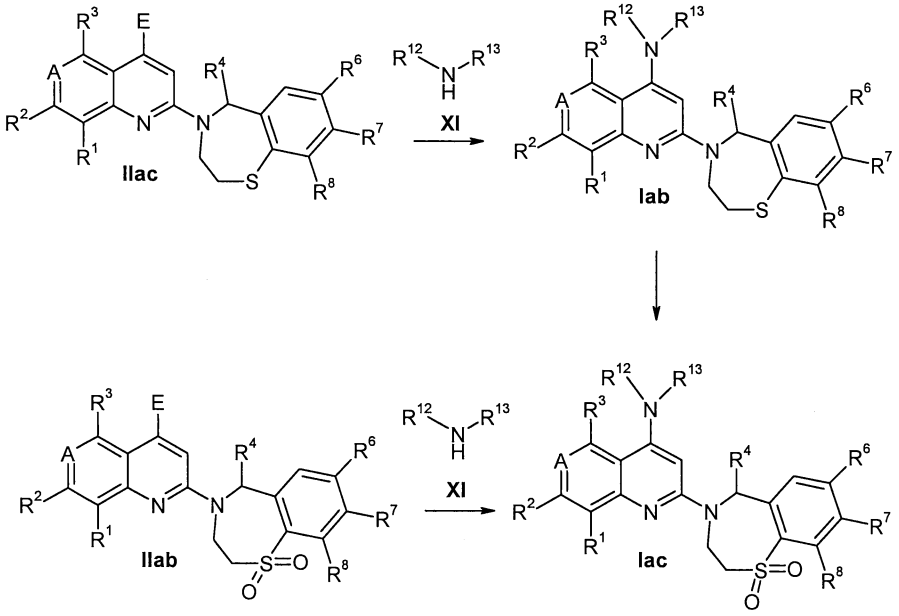
hợp như axit 3-cloperoxybenzoic trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như diclometan thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ. Theo cách khác, phản ứng này có thể được thực hiện với chất oxi hóa thích hợp như hydro peroxit, natri periodat hoặc kali permanganat, trong dung môi thích hợp như metanol, tetrahydrofuran, nước hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 70°C trong vài giờ.

4-Benzyl diamino quinolin có công thức IIaa có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất quinolin có công thức IIab với các benzyl diamin khác nhau có công thức Va. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi như 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi (II), paladi (II) axetat, tri(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), hoặc paladi (II) clorua khi có mặt phối tử phosphin như triphenyl phosphan, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanten, hoặc trixyclohexylphosphin, với bazơ thích hợp như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri *tert*-butoxit hoặc kali *tert*-butoxit, trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như toluen, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 160°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, các phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ như nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 140°C trong khoảng thời gian lâu hơn mà không cần chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất quan tâm có công thức Iaa có thể được điều chế bằng cách khử benzyl hóa chuẩn của hợp chất có công thức IIaa. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt paladi trên cacbon, paladi hydroxit trên cacbon hoặc platin oxit, thông thường với axit như axit clohydric, axit axetic hoặc axit trifloaxetic trong dung môi thích hợp như metanol, etanol, tetrahydrofuran, etyl axetat hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ trong môi trường hydro.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iab và Iac (Sơ đồ 5)

Sơ đồ 5



E là Cl hoặc Br

Các hợp chất quan tâm có công thức Iab và Iac có thể được điều chế theo Sơ đồ 5. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIac với các amin có công thức XI tạo ra hợp chất có công thức Iab. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab và các amin có công thức XI tạo ra hợp chất 4-amino quinolin có công thức Iac. Theo cách khác, hợp chất có công thức Iac có thể thu được bằng cách oxi hóa sulfua có công thức Iab.

4-amino quinolin có công thức Iab có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIac với các amin có công thức XI khi có mặt hoặc không có mặt chất xúc tác paladi. Phản ứng liên hợp xúc tác bằng paladi có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi như 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua, paladi axetat hoặc tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0), kết hợp với phối tử phosphin như 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten hoặc 2-dixyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimetylamino)biphenyl, và bazơ như natri *tert*-butoxit, xesi cacbonat hoặc kali phosphat trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan hoặc toluen, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 140°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, phản ứng liên hợp được xúc tác bằng paladi có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao như 110°C hoặc 120°C mà không cần chiếu xạ vi sóng trong khoảng thời gian phản ứng

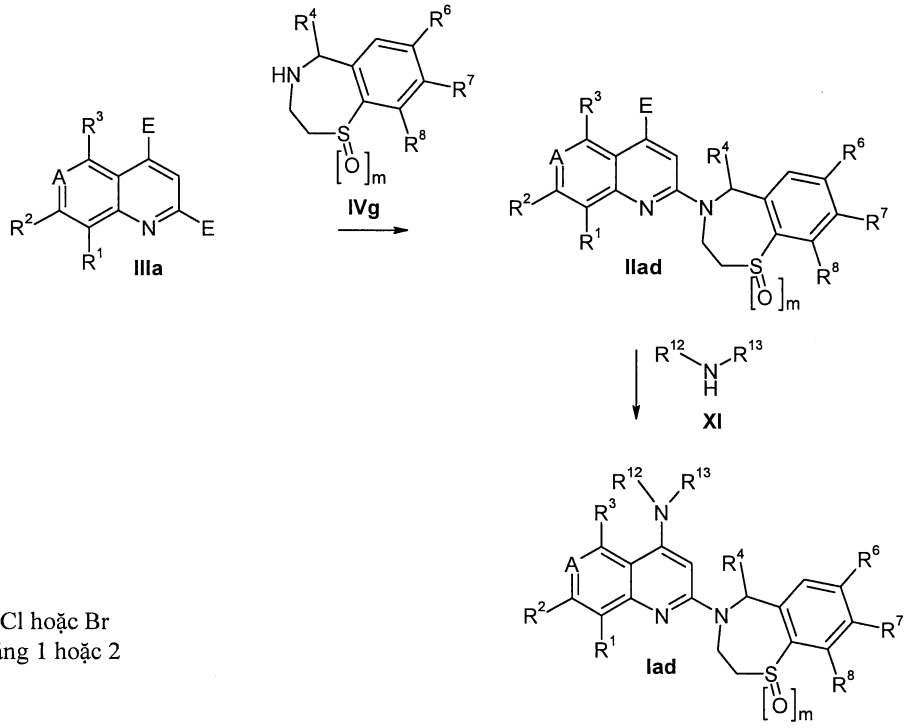
lâu hơn. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIac với các amin có công thức XI khi không có mặt của chất xúc tác paladi có thể được tiến hành với bazơ thích hợp như *N,N*-diisopropyletylamin hoặc khi không có mặt bazơ bất kỳ trong dung môi thích hợp như *n*-butanol, 1-metyl-2-pyrolidinon hoặc phenol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 130°C đến 160°C trong khoảng thời gian từ 1,5 đến 2 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao nằm trong khoảng từ 150°C đến 180°C mà không cần chiếu xạ vi sóng trong khoảng thời gian phản ứng lâu hơn. Theo cách khác, phản ứng cũng có thể tiến hành không có mặt bazơ bất kỳ và không có mặt dung môi bất kỳ ở nhiệt độ 160°C trong từ một đến vài giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

4-amino quinolin có công thức Iac có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI khi có mặt chất xúc tác kim loại như chất xúc tác paladi hoặc đồng (I) iodua, hoặc không có mặt của chất xúc tác kim loại. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI khi có mặt chất xúc tác paladi hoặc khi không có mặt của chất xúc tác kim loại bất kỳ có thể được tiến hành tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIac với các amin có công thức XI. Đồng (I) iodua xúc tác kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI có thể được tiến hành khi có mặt đồng (I) iodua với phối tử như *N,N'*-dimetylxyclohexan-1,2-diamin hoặc xyclohexan-1,3-diamin, và bazơ như kali cacbonat hoặc kali phosphat trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan hoặc dietylen glycol dimetyl ete, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 2 đến 3 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao mà không cần chiếu xạ vi sóng trong khoảng thời gian phản ứng lâu hơn.

Theo cách khác, 4-amino quinolin có công thức Iac có thể được điều chế bằng cách oxi hóa sulfua có công thức Iab. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự khi oxi hóa hợp chất quinolin có công thức IIac trong Sơ đồ 4.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iad (Sơ đồ 6)

Sơ đồ 6



E là Cl hoặc Br
m bằng 1 hoặc 2

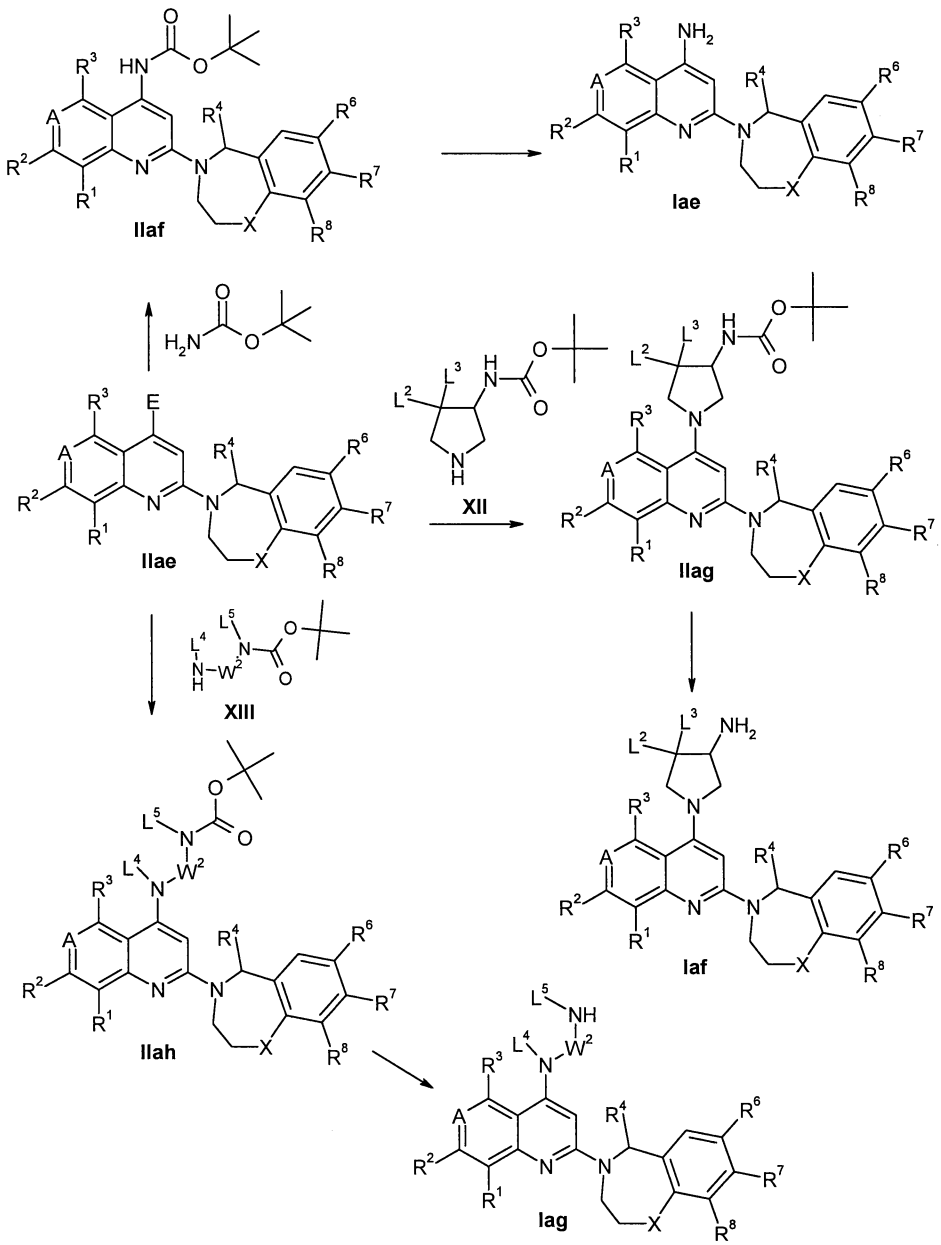
Các hợp chất quan tâm có công thức Iad có thể được điều chế theo Sơ đồ 6. Việc kết hợp hợp chất 2,4-halogen quinolin có công thức IIIa với các benzothiazepin có công thức IVg tạo ra 2-benzothiazepin-4-halogen quinolin có công thức IIad. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIad với các amin có công thức XI tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Iad.

2-Benzothiazepin-4-halogen quinolin có công thức IIad có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 2,4-halogen quinolin có công thức IIIa với các benzothiazepin có công thức IVg. Phản ứng này có thể được tiến hành khi không có mặt của dung môi hoặc trong dung môi thích hợp như isopropanol, *n*-butanol, *tert*-butanol hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 180°C, thường ở nhiệt độ 160°C bằng cách chiếu xạ vi sóng trong vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Iad có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 2-benzothiazepin-4-halogen quinolin có công thức IIad với các amin có công thức XI. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác kim loại hoặc khi không có mặt của chất xúc tác kim loại tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5.

Phương pháp tổng hợp chung đối với các hợp chất có công thức Iae, Iaf và Iag (Sơ đồ 7)

Sơ đồ 7



E là Cl hoặc Br
L^2 là hydro
L^3 là hydro, hydroxyl hoặc flo
L^2 và L^3 được gắn vào tạo thành 3-oxetanyl
L^4 là hydro, hoặc metyl, L^5 là hydro;
W^2 là etyl, metylxyclopropyl, etylxyclopropyl, hoặc (morpholin-2-yl)metyl
L^4 và W^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành azetidin-3-yl, 2-azabixyclo[2.1.1]hexan-5-yl hoặc (1R,5S,6S)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl
L^5 và W^2 với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành pyrolindin-3-yl, azetidin-3-yl, metylazetidin-2-yl, azetidin-2-yl-carbonyl hoặc pyrolindin-2-yl-carbonyl

Các hợp chất quan tâm có công thức Iae, Iaf và Iag có thể được điều chế theo Sơ đồ 7. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIae với các amin

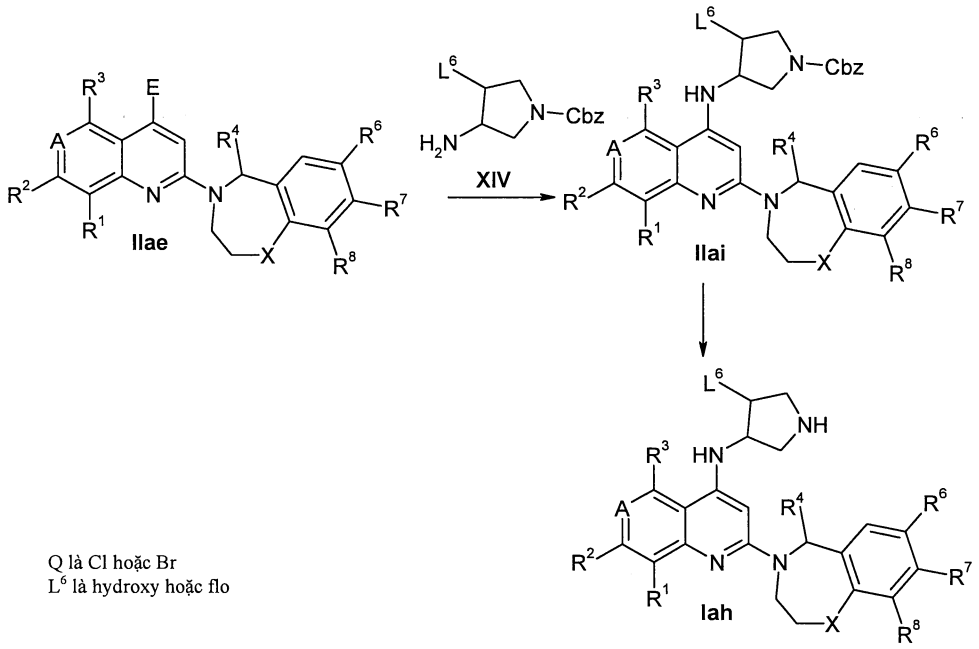
được bảo vệ khác nhau tạo ra các hợp chất trung gian có công thức IIaf, IIag và IIah. Việc loại bảo vệ nhóm có công thức IIaf, IIag và IIah tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Iae, Iaf và Iag.

Các hợp chất quan tâm có công thức IIaf, IIag và IIah có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIae với các amin được bảo vệ khác nhau. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIae với các amin khác nhau như *tert*-butyl carbamat, XII hoặc XIII có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác kim loại hoặc khi không có mặt của chất xúc tác kim loại tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5.

Các hợp chất quan tâm có công thức Iae, Iaf và Iag có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ các hợp chất *tert*-butyloxycarbonyl có các công thức IIaf, IIag và IIah. Phản ứng này có thể được thực hiện với axit thích hợp như axit trifloaxetic hoặc axit clohydric trong dung môi thích hợp như diclometan, etyl axetat hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 4 đến 16 giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iah (Sơ đồ 8)

Sơ đồ 8



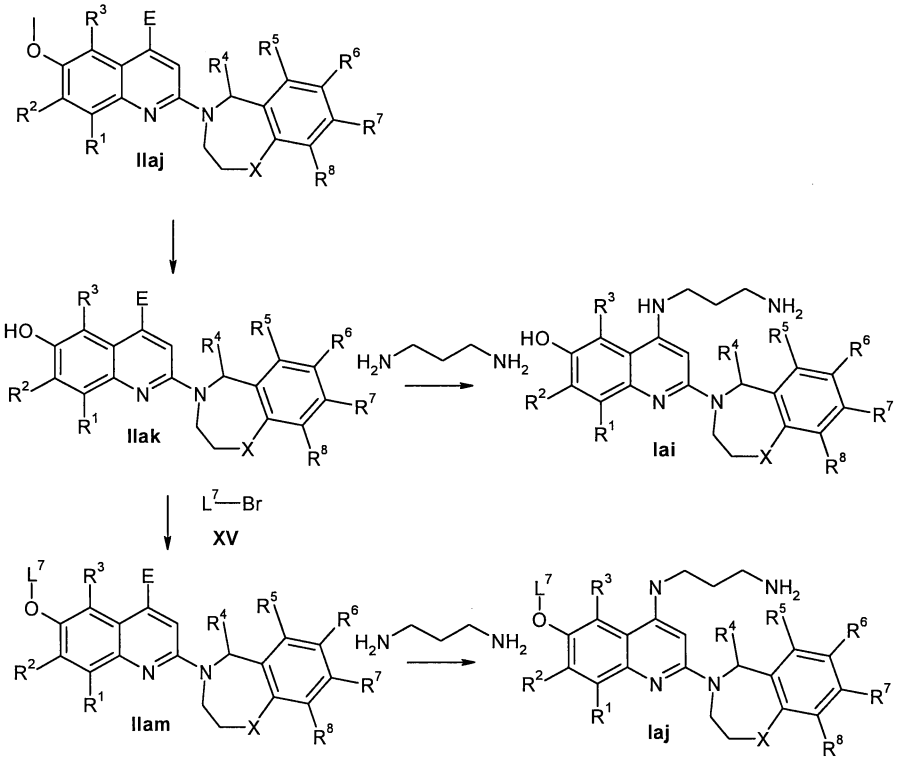
Các hợp chất quan tâm có công thức Iah có thể được điều chế theo Sơ đồ 8. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIae với các amin được bảo vệ khác có công thức XIV tạo ra các hợp chất trung gian có công thức IIai. Việc khử bảo vệ hợp chất benzyloxycarbonyl có công thức IIai tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Iah.

Các hợp chất có công thức IIai có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIae với các amin có công thức XIV. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác kim loại hoặc khi không có mặt của chất xúc tác kim loại tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thông thường, phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) với 2-dixyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimetylamino)biphenyl, và natri *tert*-butoxit trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan, ở 120°C trong 2 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất quan tâm có công thức Iah có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất benzyloxycarbonyl có công thức IIai. Sự chuyển hóa có thể đạt được trong các điều kiện axit mạnh, trong các điều kiện bazơ hoặc bằng cách hydro hóa. Xử lý hợp chất có công thức IIai bằng hỗn hợp của dung dịch nước kali hydroxit và metanol trong điều kiện hồi lưu trong 30 phút đến vài giờ có thể tạo ra hợp chất có công thức Iah. Xử lý hợp chất có công thức IIai trong các điều kiện axit mạnh như hồi lưu trong hydroclorua 6 N trong metanol trong vài giờ cũng có thể tạo ra hợp chất có công thức Iah. Hydro hóa hợp chất có công thức IIai có thể được tiến hành khi có mặt paladi trên cacbon hoặc paladi đen, trong môi trường hydro hoặc với chất cho hydro như axit formic hoặc amoni format, trong dung môi thích hợp như metanol hoặc etanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C trong 15 phút đến vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iai và Iaj (Sơ đồ 9)

Sơ đồ 9



E là Clo hoặc Br
L^7 là hydroxyetyl, metoxyetyl hoặc pyridin-2-yl

Các hợp chất quan tâm có công thức Iai và Iaj có thể được điều chế theo Sơ đồ 8. Khử metyl hóa hợp chất có công thức 6-metoxy quinolin có công thức IIaj tạo ra 6-hydroxy quinolin có công thức IIak. Phản ứng giữa hợp chất có công thức IIak với bromua có công thức XV tạo ra hợp chất có công thức IIam. Việc kết hợp hợp chất 6-hydroxy quinolin có công thức IIak với propan-1,3-diamin tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Iai. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIam với propan-1,3-diamin tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Iaj.

6-hydroxy quinolin có công thức IIak có thể được điều chế bằng cách khử metyl hóa của 6-metoxy quinolin có công thức IIaj. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung dịch nước axit bromhydric bằng cách gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 ngày.

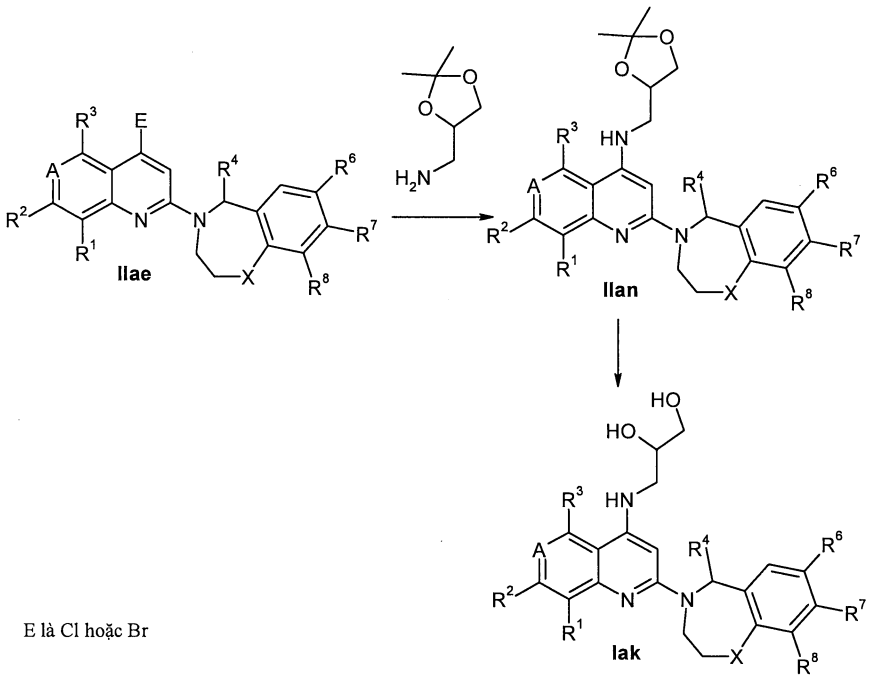
Hợp chất có công thức IIam có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức IIak với bromua có công thức XV. Khi L^7 là pyridin-2-yl, phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác kim loại như đồng (I) iodua với phối tử như *N,N'*-dimetylxyclohexan-1,2-diamin và với bazơ thích hợp như kali cacbonat

trong dung môi thích hợp như 1,2-dimetoxyetan ở 120°C trong 1 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Khi L^7 là alkyl được thế như hydroxyetyl hoặc metoxyetyl, phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp như kali cacbonat trong dung môi thích hợp như axeton ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Các hợp chất quan tâm có công thức Iai và Iaj có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIak và IIam với propan-1,3-diamin một cách riêng rẽ. Phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ 150°C trong 1,5 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iak (Sơ đồ 10)

Sơ đồ 10



Các hợp chất quan tâm có công thức Iak có thể được điều chế theo Sơ đồ 10. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIae với C-(2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-metylamin, tiếp theo khử bảo vệ tạo ra hợp chất 4-(2,3-diol-propylamino)-quinolin có công thức Iak.

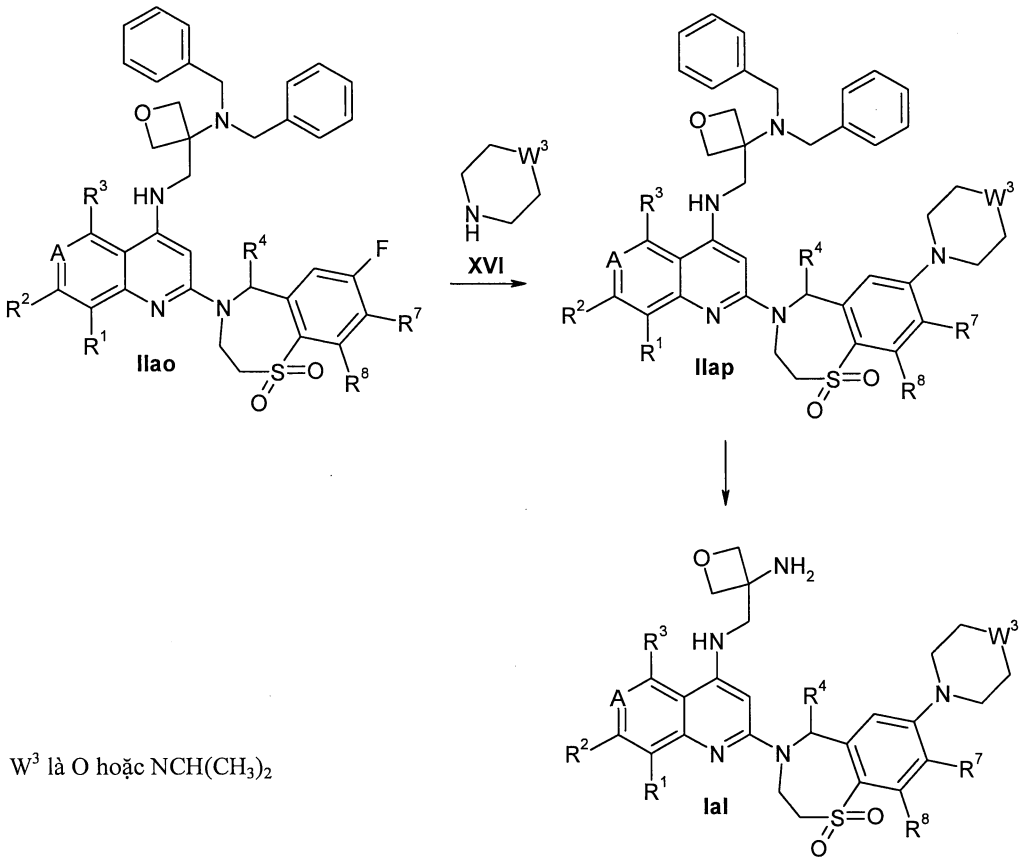
Hợp chất có công thức IIan có thể thu được bằng cách kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIae với hợp chất C-(2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-metylamin. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5.

Thường phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt hỗn hợp của 4-halogen quinolin có công thức IIae và C-(2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-metylamin ở 160°C trong 16 giờ.

4-(2,3-diol-propylamino)-quinolin có công thức Iak có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ các hợp chất có công thức IIan. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt axit như axit clohydric trong dung môi thích hợp như metanol, etanol, nước hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ial (Sơ đồ 11)

Sơ đồ 11



W^3 là O hoặc $NCH(CH_3)_2$

Các hợp chất quan tâm có công thức Ial có thể được điều chế theo Sơ đồ 11. Việc kết hợp hợp chất florua có công thức IIao với các amin có công thức XVI tiếp theo khử benzyl hóa tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ial.

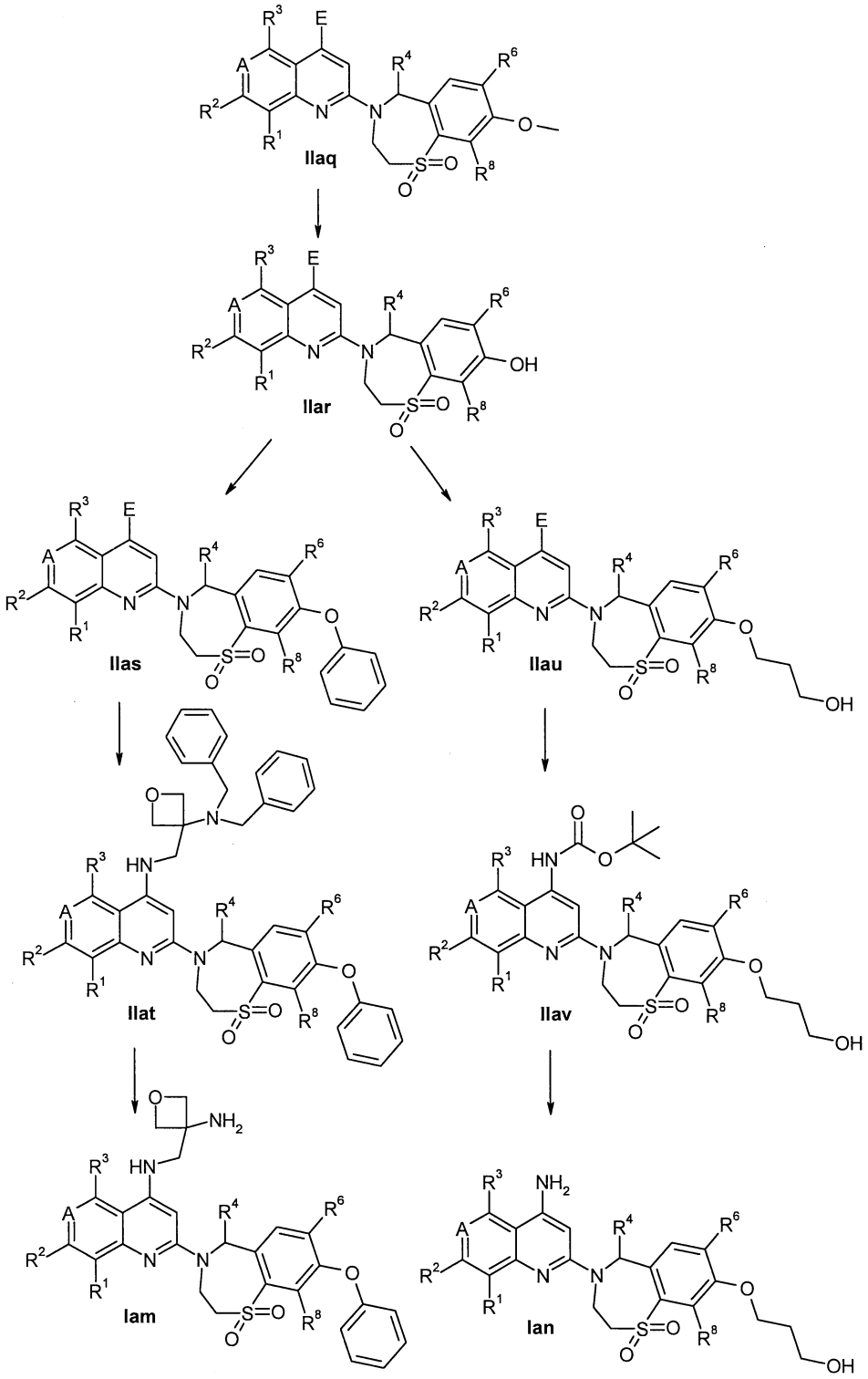
Quinolin có công thức IIap có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất florua có công thức IIao (mà có thể được điều chế tương tự với 4-benzyl diamino quinolin có công thức IIaa trong Sơ đồ 4) với các amin có công thức XVI. Phản ứng

này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt hỗn hợp của florua có công thức IIao và các amin có công thức XVI với dung môi thích hợp như *N,N*-dimetyl formamit, *N,N*-dimetyl axetamit, *N*-metyl-2-pyrolidinon, dimetyl sulfoxit hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc mà không có dung môi bất kỳ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 150°C, thường ở nhiệt độ 120°C bằng cách chiếu xạ vi sóng trong vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Ial có thể được điều chế bằng cách loại bảo vệ của nhóm benzyl theo phương pháp chuẩn của các hợp chất có công thức IIap. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự với khử benzyl của hợp chất có công thức IIaa trong Sơ đồ 4.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất công thức Iam và Ian (Sơ đồ 12)

Sơ đồ 12



E là Cl hoặc Br

Các hợp chất quan tâm có công thức Iam và Ian có thể được điều chế theo Sơ đồ 12. Khử metyl hóa hợp chất có công thức IIaq tạo ra hợp chất có công thức IIar. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIar với iotbenzen tạo ra hợp chất 4-phenoxy

benzothiazepin có công thức IIas. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIas với (3-aminometyl-oxetan-3-yl)-dibenzylamin tiếp theo khử benzyl hóa tạo ra hợp chất 4-[(3-amino-oxetan-3-ylmetyl)-amino]quinolin có công thức Iam. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIar với 3-brom-propan-1-ol tạo ra hợp chất có công thức IIau. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIau với *tert*-butyl este của axit carbamic tiếp theo khử bảo vệ các hợp chất *tert*-butyloxycarbonyl tạo ra hợp chất 4-amino quinolin có công thức Ian.

Hợp chất có công thức IIar có thể được điều chế bằng cách khử metyl hóa hợp chất có công thức IIaq. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất có công thức IIaq với axit Lewis thích hợp như tribromboran, nhôm clorua, nhôm bromua, và thiếc clorua trong dung môi hữu cơ trơ như diclometan, clorofom, axetonitril và *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 80°C, thường ở nhiệt độ 0°C, trong khoảng thời gian 5 phút đến 3 giờ, thông thường trong 1 giờ.

Hợp chất có công thức IIas có thể thu được bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIar với iotbenzen. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt khi có mặt đồng (I) iodua hoặc đồng (I) bromua, với phối tử như *N,N*-dimetylglyxin hydroclorua, (2-pyridyl)axeton hoặc 1,1,1-tris(hydroxymetyl)etan, và bazơ như xesi cacbonat, kali cacbonat, hoặc kali phosphat, trong dung môi hữu cơ như dimetyl sulfoxit, *N,N*-dimetylformamit, axetonitril hoặc 1,4-dioxan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 120°C trong khoảng thời gian từ 4 đến 24 giờ. Thông thường, phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt khi có mặt đồng (I) iodua, *N,N*-dimetylglyxin hydroclorua và kali cacbonat trong dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ 120°C trong 6 giờ.

Hợp chất có công thức Iam có thể thu được bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIas với hợp chất (3-aminometyl-oxetan-3-yl)-dibenzylamin tiếp theo khử benzyl hóa. Các phản ứng có thể được thực hiện tương tự với việc điều chế các hợp chất có công thức Iaa từ hợp chất có công thức IIab trong Sơ đồ 4. Thông thường, kết hợp hợp chất có công thức IIas với hợp chất (3-aminometyl-oxetan-3-yl)-dibenzylamin có thể được tiến hành khi có mặt bis(diphenylphosphino)-feroxendiclopaladi(II), 1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen và natri-*tert*-butoxit trong 1,4-dioxan ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Khử benzyl của hợp chất có

công thức IIat có thể thực hiện được bằng cách khuấy dung dịch hợp chất có công thức IIat trong metanol khi có mặt paladi hydroxit trên cacbon và axit trifloaxetic ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất hydro 2 bar trong 14 giờ.

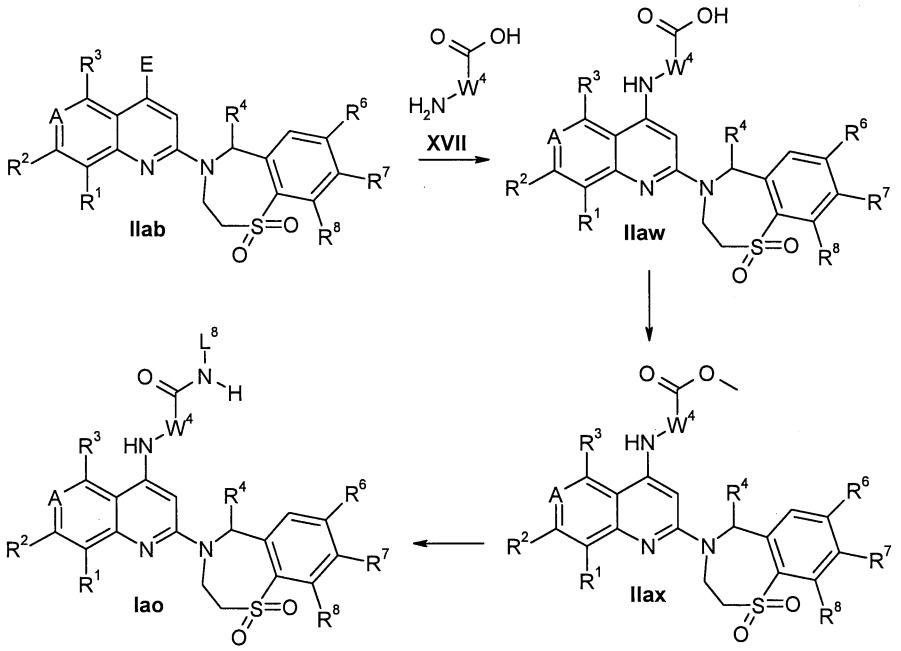
Hợp chất có công thức IIau có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIar với 3-brom-propan-1-ol. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như kali cacbonat, xesi cacbonat, natri *tert*-butoxit, kali *tert*-butoxit, natri hydrua hoặc 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en trong dung môi hữu cơ trơ như diclometan, *N,N*-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit hoặc 1-metyl-pyrolidin-2-on ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C, thường ở nhiệt độ 70°C trong vài giờ.

Hợp chất có công thức IIav có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIau với tert-butyl este của axit carbamic. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thường phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt hỗn hợp của 4-halogen quinolin có công thức IIau và tert-butyl este của axit carbamic khi có mặt bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II), với 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen và natri-*tert*-butoxit trong 1,4-dioxan ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ.

4-amin quinolin có công thức Ian có thể thu được bằng cách khử bảo vệ tiêu chuẩn các hợp chất *tert*-butyloxycarbonyl có công thức IIav. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất có công thức IIav với bazơ thích hợp như axit clohydric, axit trifloaxetic, hoặc axit sulfuric trong dung môi thích hợp như metanol, etyl axetat, diclometan, 1,4-dioxan, nước hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút đến vài giờ. Thường phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất có công thức IIav bằng axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iao (Sơ đồ 13)

Sơ đồ 13



E là Cl hoặc Br
W là CH_2, $CH(CH_3)$, $CH_2CH(CH_3)$, hoặc $CH(CH_3)CH_2$;
L^8 là H hoặc CH_3

Các hợp chất quan tâm có công thức Iao có thể được điều chế theo Sơ đồ 13. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các axit amin khác nhau có công thức XVII tạo ra các axit có công thức IIaw. Este hóa các axit có công thức IIaw tiếp theo là thủy phân amino tạo ra các amit có công thức Iao.

Các axit có công thức IIaw có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 4-halogen-quinolin có công thức IIab với các axit amin có công thức XVII. Phản ứng này có thể được tiến hành trong phenol, tốt hơn là ở nhiệt độ 150°C trong ống đậy kín qua đêm.

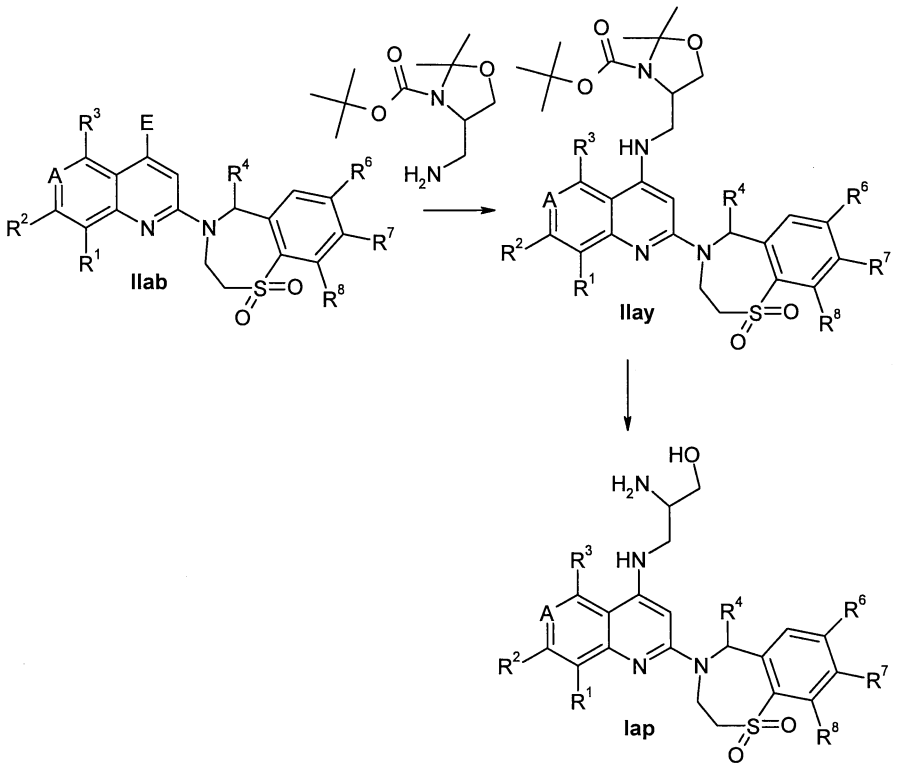
Các este có công thức IIax có thể được điều chế bằng cách este hóa các axit carboxylic có công thức IIaw. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt hợp chất có công thức IIaw và metanol khi có mặt chất xúc tác thích hợp như axit sulfuric đặc, khí hydroclorua khô, hoặc thionyl clorua trong vài giờ. Thường phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt hợp chất có công thức IIaw và metanol khi có mặt thionyl clorua trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ.

Các amit có công thức Iao có thể được điều chế bằng cách phân giải amino của metyl este có công thức IIax. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt metyl este có công thức IIax với các amin đặc khác nhau trong rượu, như amoniac 7N

trong metanol hoặc 33% (% khối lượng) metyl amin trong etanol nguyên chất. Phản ứng này tốt hơn là được tiến hành ở nhiệt độ 85°C trong ống đậy kín qua đêm.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iap (Sơ đồ 14)

Sơ đồ 14



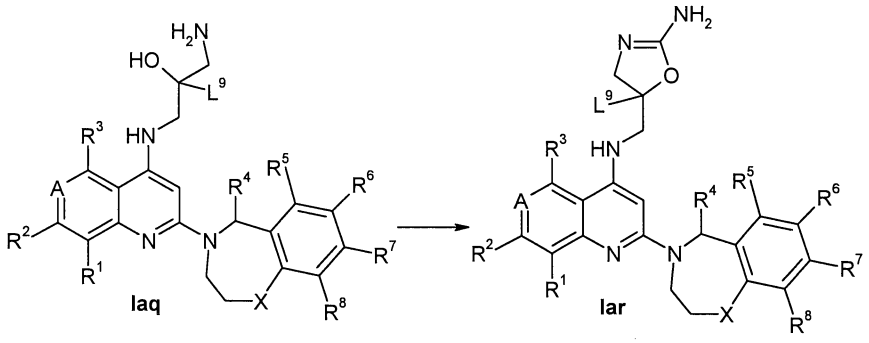
Các hợp chất quan tâm có công thức Iap có thể được điều chế theo Sơ đồ 14. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với tert-butyl este của axit 4-aminometyl-2,2-dimetyl-oxazolidin-3-carboxylic tạo ra hợp chất có công thức IIay. Việc phân cắt *tert*-butyloxycarbonyl và axetal tạo ra rượu amino có công thức Iap.

Các oxazolidin có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với tert-butyl este của axit 4-aminometyl-2,2-dimetyl-oxazolidin-3-carboxylic. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thường phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt hỗn hợp của 4-halogen quinolin có công thức IIab và tert-butyl este của axit 4-aminometyl-2,2-dimetyl-oxazolidin-3-carboxylic khi có mặt bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II), với 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen và natri-*tert*-butoxit trong 1,4-dioxan ở nhiệt độ 120°C trong 1,5 giờ.

Các rượu amino có công thức Iap có thể được điều chế bằng cách phân cắt có xúc tác axit *tert*-butyloxycarbonyl và axetal của axetonit có công thức IIay. Phản ứng này thường được tiến hành trong dung dịch hydroclorua trong etyl axetat trong vài giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iar (Sơ đồ 15)

Sơ đồ 15

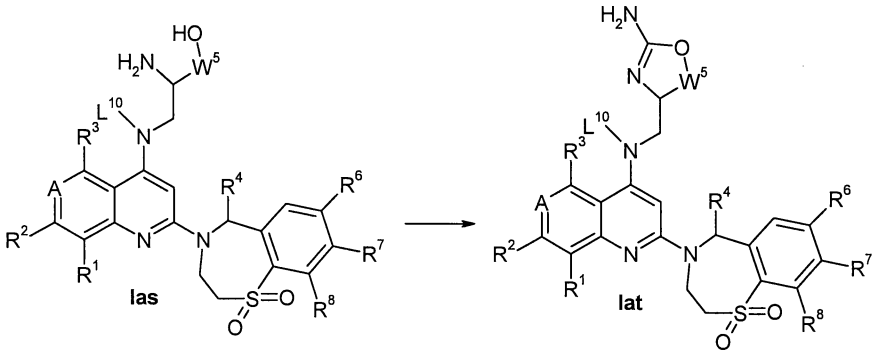


L^9 là H hoặc CH_3

Các hợp chất quan tâm có công thức Iar có thể được điều chế theo Sơ đồ 15. Bắt đầu từ các rượu amino có công thức Iaq (được điều chế tương tự với hợp chất có công thức Idj trong Sơ đồ 56), đóng vòng bằng xyano bromua tạo ra các oxazol có công thức Iar. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như natri axetat, natri cacbonat, kali axetat hoặc kali cacbonat, trong dung môi thích hợp như metanol, nước, hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iat (Sơ đồ 16)

Sơ đồ 16

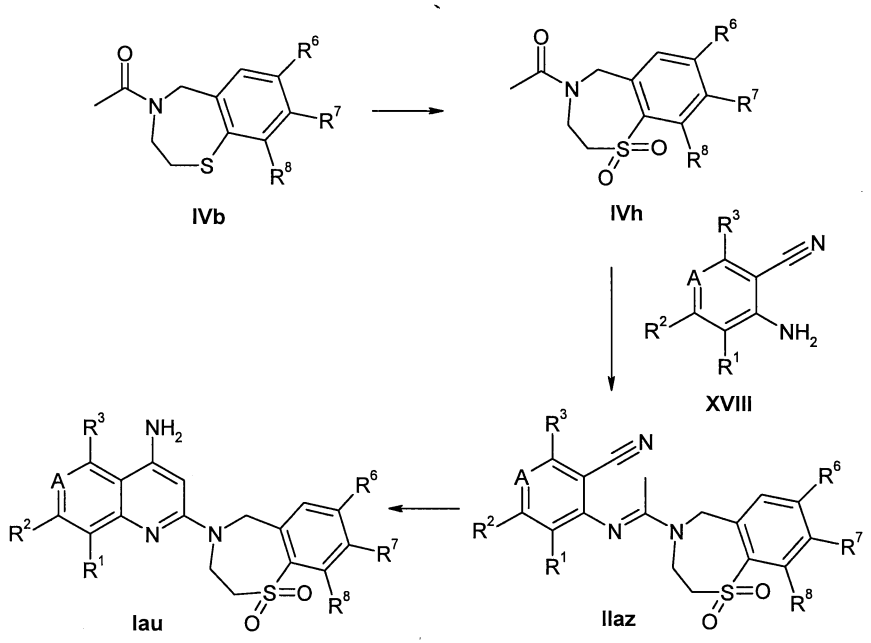


L^{10} là H
W^5 là CH_2
hoặc L^{10} là CH_2 và W^5 là CH, chúng gắn và tạo thành vòng pyrolidin

Các hợp chất quan tâm có công thức Iat có thể được điều chế theo Sơ đồ 16. Bắt đầu từ các rượu amino có công thức Ias (được điều chế tương tự với hợp chất có công thức Iap trong Sơ đồ 14 và hợp chất có công thức Iaf trong Sơ đồ 7), phản ứng đóng vòng bằng xyano bromua tạo ra các oxazol có công thức Iat. Các hợp chất quan tâm có công thức Iat có thể được điều chế bằng phản ứng đóng vòng các rượu amino có công thức Ias với lượng dư nhỏ của xyano bromua. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp như natri axetat, natri cacbonat, kali axetat hoặc kali cacbonat, trong dung môi thích hợp như metanol, nước, hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iau (Sơ đồ 17)

Sơ đồ 17



Các hợp chất quan tâm có công thức Iau có thể được điều chế theo Sơ đồ 17. Bắt đầu từ hợp chất có công thức IVb, oxi hóa hợp chất có công thức IVb tạo ra sulfon có công thức IVh, hợp chất này được kết hợp với 2-aminobenzonitril có công thức XVIII tạo ra các imin có công thức IIaz. Đóng vòng các imin có công thức IIaz tạo ra hợp chất 4-amino quinolin có công thức Iau.

Các sulfon có công thức IVh có thể được điều chế bằng cách oxi hóa hợp chất có công thức IVb. Phản ứng này có thể được thực hiện với chất oxi hóa thích hợp như axit 3-cloperoxybenzoic, hydro peroxit, natri periodat hoặc kali permanganat, trong dung môi thích hợp như diclometan, axit axetic, nước hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

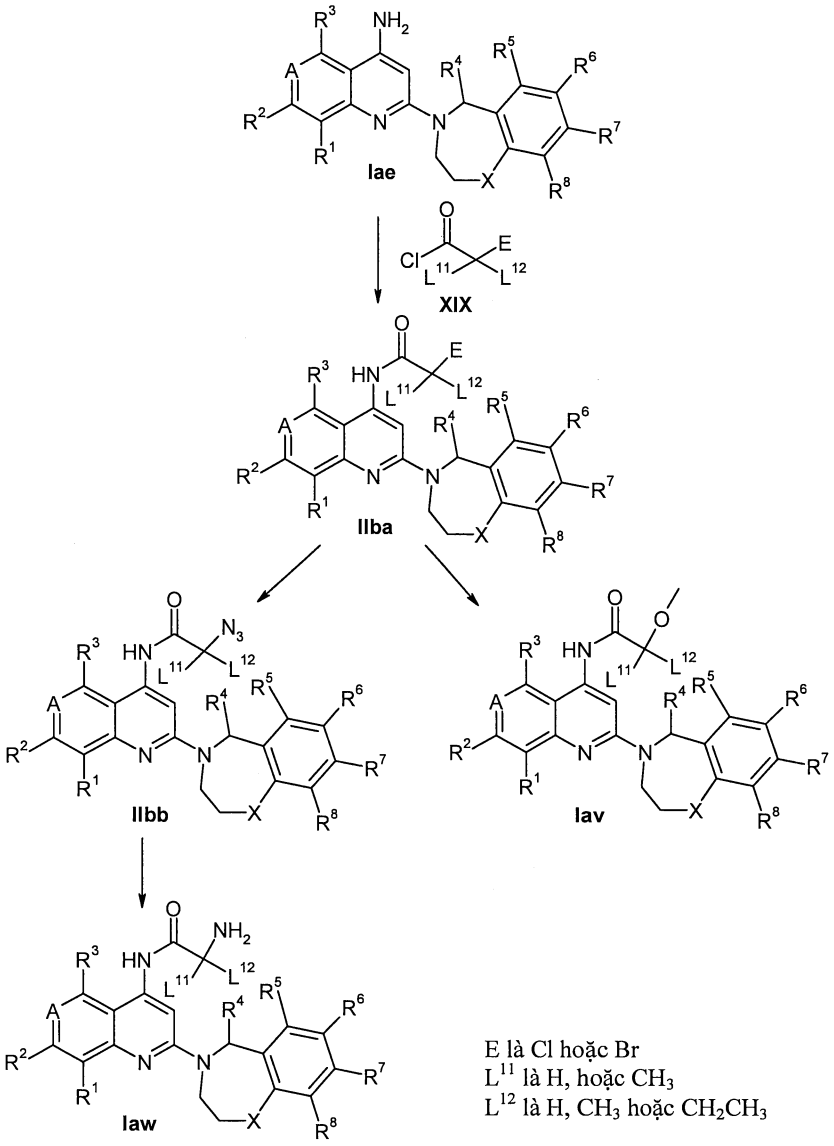
Các imin có công thức IIaz có thể được điều chế bằng cách gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất có công thức IVh, 2-aminobenzoniril có công thức XVIII và phospho oxyclorua. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như diclometan, clorofom hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 10°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Iau có thể được điều chế bằng cách đóng vòng các imin có công thức IIaz. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách xử lý

hợp chất có công thức IIaz với axit Lewis như kẽm clorua trong *N,N*-dimetylaxetamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120 đến 180°C trong vài giờ trong môi trường trơ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iav và Iaw (Sơ đồ 18)

Sơ đồ 18



Các hợp chất quan tâm có công thức Iaw và Iav có thể được điều chế theo Sơ đồ 18. Bắt đầu từ hợp chất 4-amino quinolin có công thức Iae, Axyl hóa Iae với axyl clorua XIX tạo ra các amit có công thức IIba. Phản ứng giữa hợp chất có công thức IIba với metanol tạo ra metyl ete có công thức Iav. Phản ứng giữa hợp chất có công

thức IIba với natri azit tiếp theo bằng cách hydro hóa các azit tạo ra các hợp chất có công thức Iaw.

Các amit có công thức IIba có thể được điều chế từ hợp chất 4-amino quinolin có công thức Iae bằng cách axyl hóa với axyclorua có công thức XIX. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydrua hoặc 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en trong dung môi hữu cơ trơ như diclometan, tetrahydrofuran hoặc *N,N*-dimetylformamit, thường ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 100°C trong vài giờ.

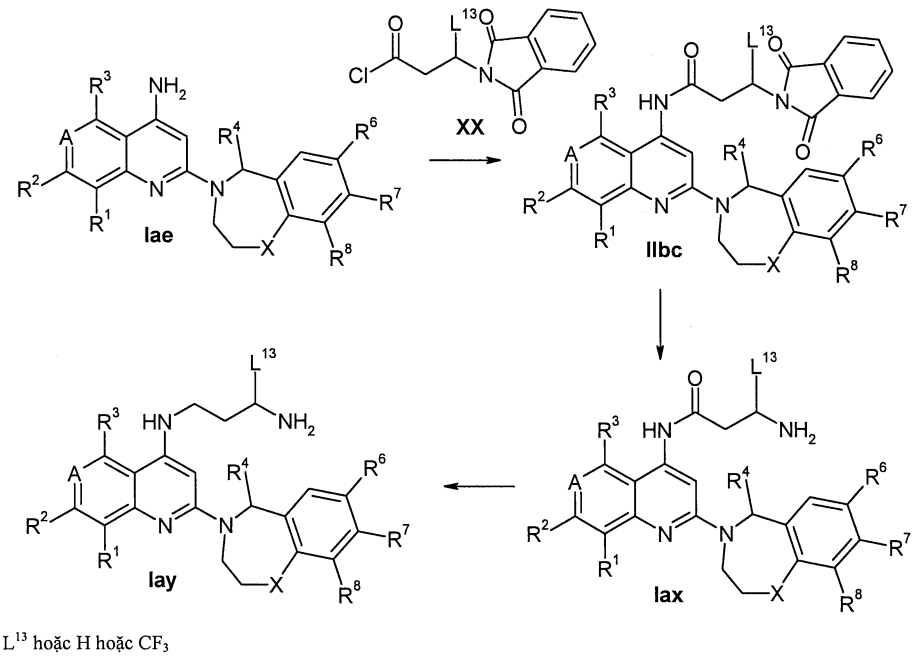
Metyl ete có công thức Iav có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức IIba với metanol. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách làm hồi lưu hợp chất có công thức IIba trong metanol khi có mặt etylamin qua đêm.

Các azit có công thức IIbb có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất amit có công thức IIba với natri azit. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp như axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, nước hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 đến 70°C trong vài giờ.

Các amin có công thức Iaw có thể được điều chế bằng cách hydro hóa hợp chất azit có công thức IIbb. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt paladi trên cacbon 10% trong môi trường hydro trong dung môi hữu cơ như etyl axetat, metanol, hoặc etanol, thường ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iax và Iay (Sơ đồ 19)

Sơ đồ 19



L^{13} hoặc H hoặc CF_3

Các hợp chất quan tâm có công thức Iax và Iay có thể được điều chế theo Sơ đồ 19. Bắt đầu từ hợp chất 4-aminoquinolin có công thức Iae, Axyl hóa Iae với axyl clorua có công thức XX tạo ra hợp chất có công thức IIbc. Việc phân cắt nhóm bảo vệ phtalic từ hợp chất có công thức IIbc tạo ra các amit có công thức Iax. Khử hợp chất amit có công thức Iax tạo ra hợp chất có công thức Iay.

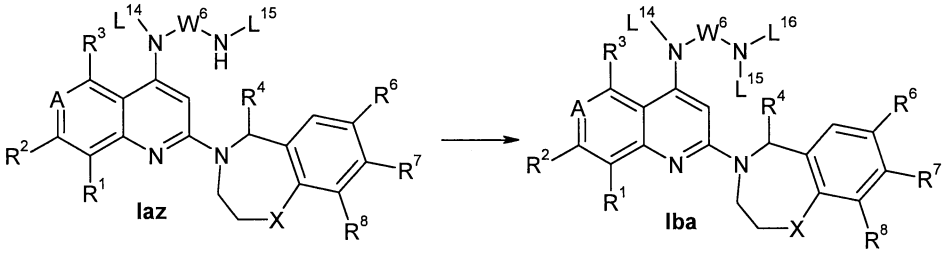
Hợp chất có công thức IIbc có thể được điều chế bằng cách axyl hóa hợp chất 4-aminoquinolin có công thức Iae. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách khuấy hỗn hợp của hợp chất có công thức Iae và axyl clorua có công thức XX với bazơ thích hợp như *N,N*-diisopropyletylamin hoặc xesi cacbonat, trong dung môi hữu cơ thích hợp như diclometan, *N,N*-dimetylformamit hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Các amit có công thức Iax có thể được điều chế bằng cách phân cắt nhóm bảo vệ phtalic từ IIbc. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như hydrazin, hydrazin axetat hoặc alkyl amin thấp như metylamin hoặc *n*-butylamin trong dung môi rượu như metanol hoặc etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 90°C trong vài giờ. Thông thường, phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt hợp chất có công thức IIbc với metylamin trong etanol, ở 90°C trong 2 giờ.

Hợp chất có công thức Iay có thể thu được bằng cách khử hợp chất amit có công thức Iax. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt hợp chất có công thức Iax trong dung dịch phức chất bo-metyl sulfua trong dietyl ete ở nhiệt độ 80°C trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Iba (Sơ đồ 20)

Sơ đồ 20



L^{14} là H
L^{15} là H hoặc etyl
L^{16} là CH_2CH_3, oxetan-3-yl, hoặc pyridin-2-yl
W^6 là $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, hoặc metyl-oxetan-3-yl,
L^{14} và W^6 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành pyrolidin-3-yl,
L^{15} và W^6 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành pyrolidin-3-yl,

Các hợp chất quan tâm có công thức Iba có thể được điều chế theo Sơ đồ 20. Bắt đầu bằng các amin có công thức Iaz (được điều chế tương tự với Iac trong Sơ đồ 5 và các hợp chất có công thức Iaf, Iag trong Sơ đồ 7), amin hóa khử với các aldehyt hoặc các keton khác nhau tạo ra các amin được thế có công thức Iba khi L^{16} là etyl hoặc oxetan-3-yl; kết hợp hợp chất amin có công thức Iaz với 2-brom-pyridin tạo ra Iba khi L^{16} là pyridin-2-yl.

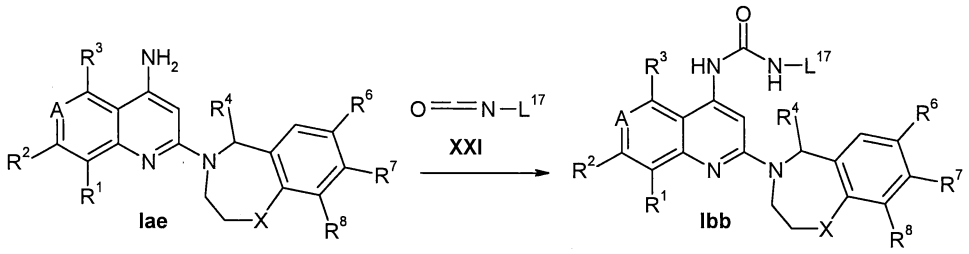
Các hợp chất quan tâm có công thức Iba có thể được điều chế bằng cách amin hóa khử hợp chất có công thức Iaz với các aldehyt và các keton khác nhau. Phản ứng này có thể được thực hiện với tác nhân khử thích hợp như natri triaxetoxybohydrua hoặc natri xyanobohydrua trong dung môi hữu cơ thích hợp như diclometan, 1,2-dicloetan, tetrahydrofuran, metanol hoặc hỗn hợp của chúng, thông thường cùng với việc bổ sung rây phân tử hoặc axit axetic, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 70°C trong khoảng thời gian từ 2 đến 12 giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Iba cũng có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất amin có công thức Iaz với 2-brom-pyridin. Phản ứng này thường được thực hiện trong *N-metyl*pyrolidinon với tri(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) 4,5-

bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten, xesi cacbonat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 150°C trong vài giờ trong môi trường trơ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibb (Sơ đồ 21)

Sơ đồ 21

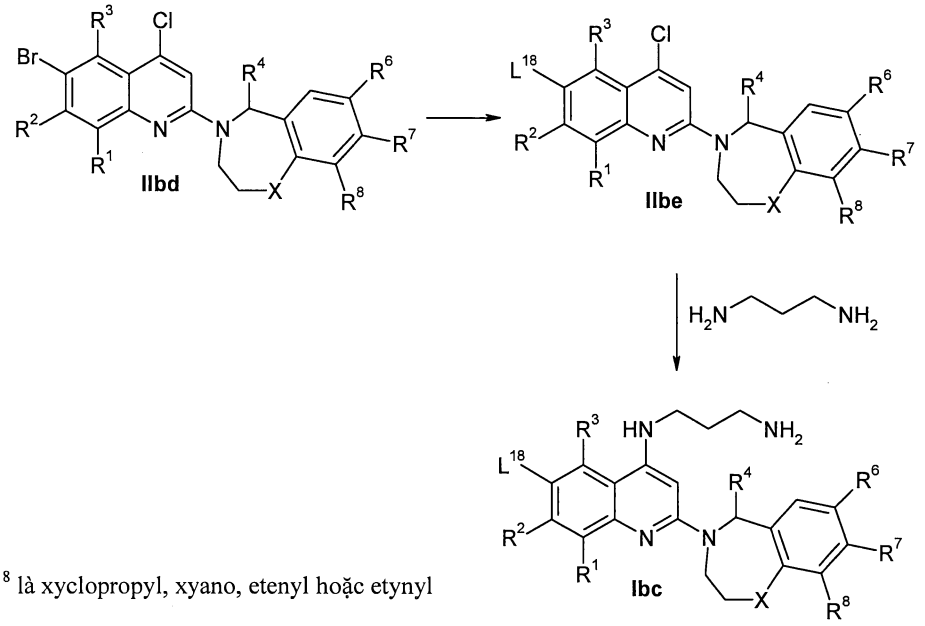


L^{17} là phenyl hoặc etyl

Các hợp chất có công thức Ibb có thể được điều chế như được thể hiện trong Sơ đồ 21. Các ure có công thức Ibb có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức 4-amino-quinolin có công thức Iae với isoxyanua XXI. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách khuấy 4-amino-quinolin có công thức Iae với isoxyanua khác nhau có công thức XXI khi có mặt bazơ thích hợp như trietylamin trong dung môi hữu cơ như tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibc (Sơ đồ 22)

Sơ đồ 22



L^{18} là xyclopropyl, xyano, etenyl hoặc etynyl

Các hợp chất quan tâm có công thức Ibc có thể được điều chế theo Sơ đồ 22. Phản ứng giữa hợp chất bromua có công thức IIbd với các axit boric hữu cơ khác nhau hoặc các chất phản ứng cơ kim khác nhau tạo ra các hợp chất có công thức IIbe. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIbe với propan-1,3-diamin tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ibc.

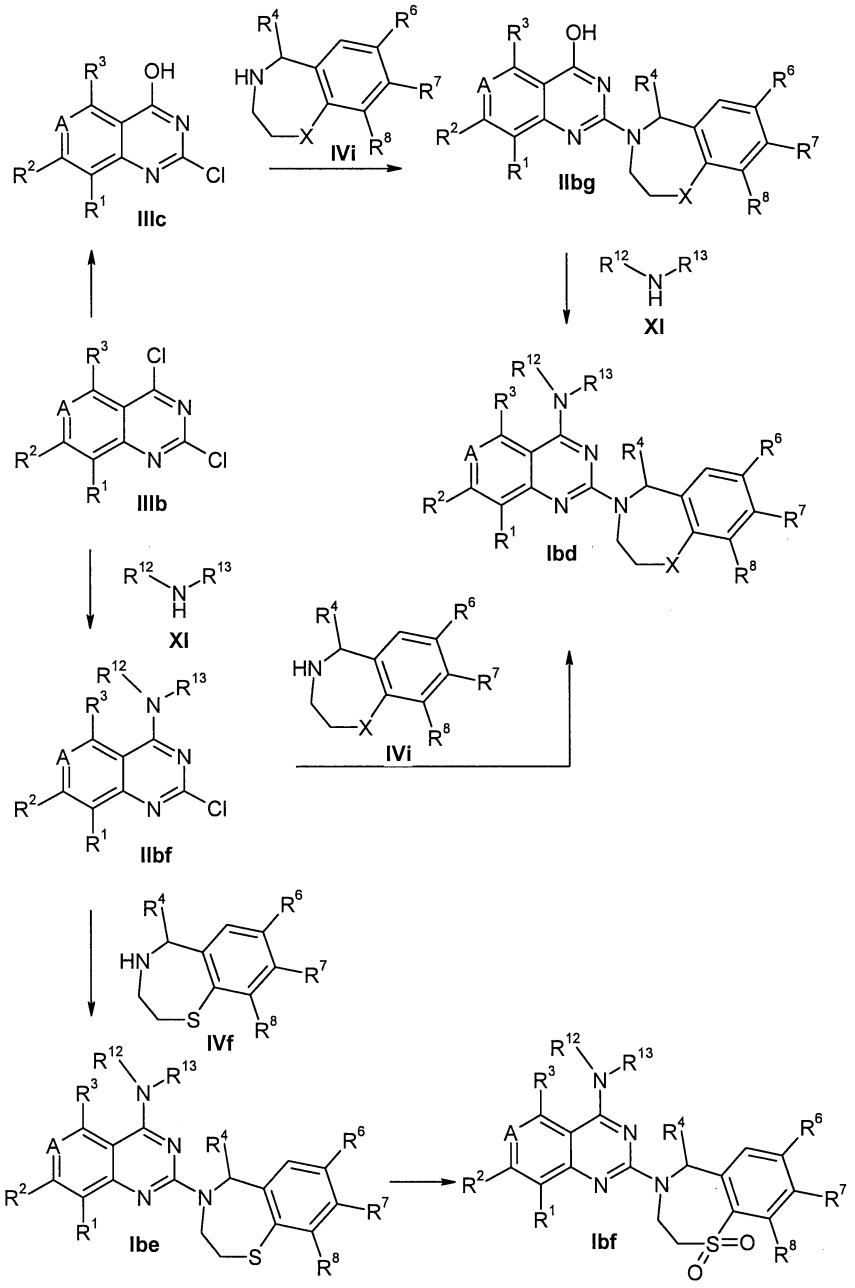
Các hợp chất có công thức IIbe có thể được điều chế từ phản ứng giữa hợp chất bromua có công thức IIbd với các axit boric hữu cơ khác nhau hoặc các chất phản ứng kim loại khác nhau như kẽm xyanua hoặc các chất phản ứng thiếc hữu cơ. Phản ứng giữa hợp chất bromua có công thức IIbd với các axit boric hữu cơ khác nhau có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi như tetra(triphenylphosphino)paladi hoặc paladi axetat với phối tử phosphin như 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen và bazơ như kali cacbonat trong dung môi thích hợp như toluen ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường argon. Phản ứng giữa hợp chất bromua có công thức IIbd với các chất phản ứng cơ kim khác nhau có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi như tetra(tri-phenylphosphino)paladi trong dung môi thích hợp như *N,N*-dimetylformamit trong điều kiện hồi lưu trong khoảng thời gian từ 1 đến 2 giờ trong môi trường argon.

Kết hợp hợp chất halogen có công thức IIbe với propan-1,3-diamin có thể được tiến hành tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với

các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thông thường, phản ứng này có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi như bis(diphenylphosphino) feroxendiclopaladi(II), với phối tử phosphin như 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, và bazơ thích hợp như natri-*tert*-butoxit trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan, được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong 2 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibd, Ibe và Ibf (Sơ đồ 23)

Sơ đồ 23



Các hợp chất quan tâm có công thức Ibd, Ibe và Ibf có thể được điều chế theo Sơ đồ 23. Thủy phân hợp chất 2,4-diclo-quinozalin có công thức IIIb tạo ra 2-clo-4-hydroxy-quinozalin có công thức IIIc. Việc kết hợp hợp chất 2,4-diclo-quinozalin có công thức IIIb với các amin có công thức XI tạo ra hợp chất có công thức IIbf. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIIc với các benzoazapin có công thức IVi tiếp theo là kết hợp với các amin có công thức XI tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ibd. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIbf với các benzoazapin có công thức IVi tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ibd. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIbf với hợp chất benzothioazapin có công thức IVf tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ibe. Việc oxi hóa hợp chất sulfua có công thức Ibe tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ibf.

2-clo-4-hydroxy-quinozalin có công thức IIIc có thể được điều chế bằng cách thủy phân hợp chất 2,4-diclo-quinozalin có công thức IIIb. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp như natri hydroxit trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, nước hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

4-hydroxy quinozalin có công thức IIbg có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIIc với các benzoazapin có công thức IVi. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp như trietylamin trong dung môi thích hợp như toluen hoặc *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110°C đến 160°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 2 giờ. Theo cách khác, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao như trong điều kiện hồi lưu qua đêm mà không cần chiếu xạ vi sóng.

2-clo-4-amino quinozalin có công thức IIbf có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIIb với các amin có công thức XI. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp như trietylamin trong dung môi thích hợp như metanol, tetrahydrofuran, diclometan hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Ibd có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIbg với các amin có công thức XI. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp như 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en với các chất phản ứng liên hợp thích hợp như benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)-

phosphoni hexaflophosphat, trong dung môi thích hợp như *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

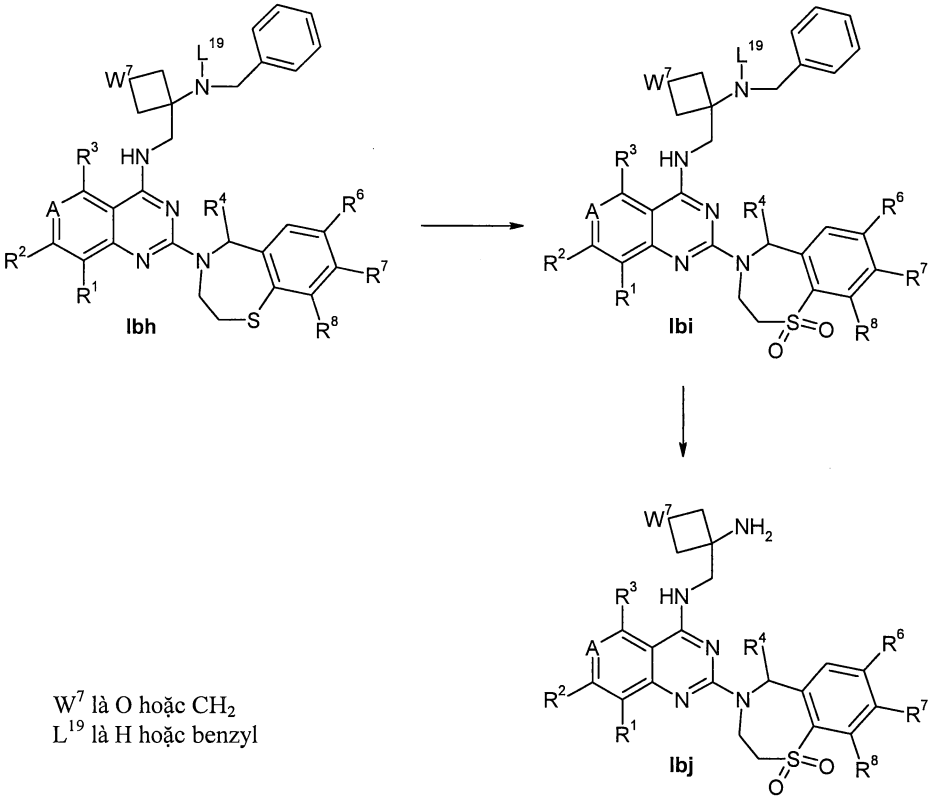
Theo cách khác, các hợp chất quan tâm có công thức Ibd có thể thu được bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIbf với các benzoazapin có công thức IVi. Phản ứng này có thể được tiến hành có hoặc khi không có mặt bazơ như trietylamin, trong dung môi thích hợp như *n*-butanol hoặc *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 130°C đến 160°C trong 30 phút đến vài giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, phản ứng này có thể được thực hiện với trietylamin trong *n*-butanol trong ống đậy kín ở nhiệt độ thấp trong vài giờ, thường ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Ibe có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIbf với hợp chất benzothioazapin có công thức IVf. Phản ứng này có thể được tiến hành không có mặt bazơ bất kỳ hoặc với bazơ thích hợp như trietylamin trong dung môi thích hợp như *n*-butanol hoặc *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 130°C đến 160°C trong vài giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất quan tâm có công thức Ibf có thể được điều chế bằng cách oxi hóa hợp chất có công thức Ibe. Phản ứng này có thể được thực hiện với axit 3-cloperoxybenzoic trong diclometan hoặc oxon trong dung môi hỗn hợp như metanol và tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibj (Sơ đồ 24)

Sơ đồ 24



W^7 là O hoặc CH_2
L^{19} là H hoặc benzyl

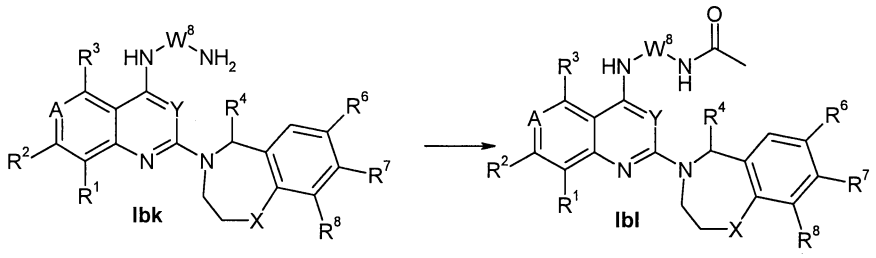
Các hợp chất quan tâm có công thức Ibj có thể được điều chế theo Sơ đồ 24. Bắt đầu từ hợp chất có công thức Ibh (được điều chế tương tự với hợp chất có công thức Ibe trong Sơ đồ 23), oxi hóa với chất oxi hóa thích hợp tạo ra hợp chất có công thức Ibi. Sau đó khử benzyl hóa tạo ra các hợp chất amin có công thức Ibj.

Hợp chất có công thức Ibi có thể được điều chế bằng cách oxi hóa hợp chất có công thức Ibh. Phản ứng này có thể được thực hiện với chất oxi hóa thích hợp như axit 3-cloperoxybenzoic, hydro peroxit, natri periodat hoặc kali permanganat, trong dung môi thích hợp như diclometan, axit axetic, nước hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Các hợp chất có công thức Ibj có thể được điều chế bằng cách khử benzyl hóa chuẩn của hợp chất có công thức Ibi. Phản ứng này có thể được thực hiện với paladi trên cacbon, paladi hydroxit trên cacbon hoặc platin oxit, thông thường với axit như axit axetic hoặc axit trifloaxetic trong dung môi thích hợp như metanol, etanol, tetrahydrofuran, etyl axetat hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibl (Sơ đồ 25)

Sơ đồ 25

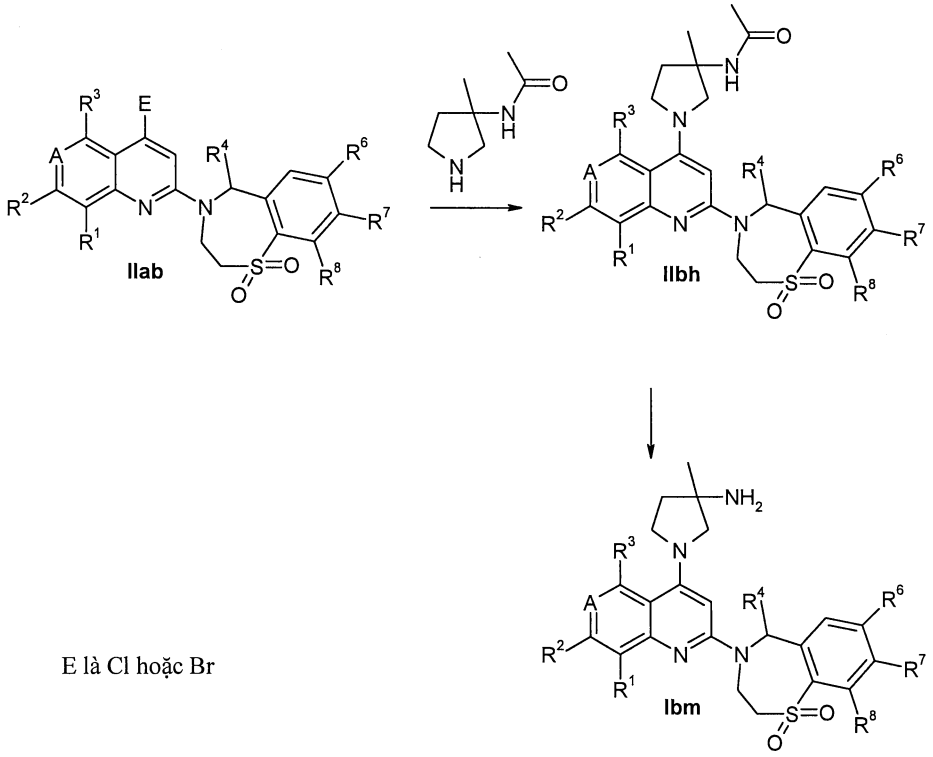


W^8 là $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, hoặc oxetan-3-ylmetyl

Các hợp chất quan tâm có công thức Ibl có thể được điều chế theo Sơ đồ 25. Bắt đầu bằng các amin có công thức Ibk (được điều chế tương tự với hợp chất có công thức Iac trong Sơ đồ 5 và hợp chất có công thức Ibf trong Sơ đồ 23), axyl hóa với anhydrit axetic hoặc axetyl clorua tạo ra axetamit có công thức Ibl. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như trietylamin hoặc pyridin trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran hoặc pyridin ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibm (Sơ đồ 26)

Sơ đồ 26



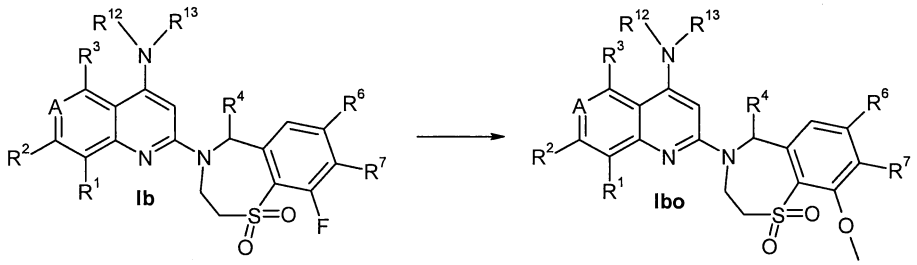
Các hợp chất quan tâm có công thức Ibm có thể được điều chế theo Sơ đồ 26. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen-quinolin có công thức IIab với *N*-(3-metyl-pyrolidin-3-yl)-axetamit để tạo ra các hợp chất có công thức IIbh. Khử actyl hóa hợp chất có công thức IIbh tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ibm.

Các hợp chất có công thức IIbh có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 4-halogen-quinolin có công thức IIab với *N*-(3-metyl-pyrolidin-3-yl)-axetamit. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác kim loại hoặc khi không có mặt của chất xúc tác kim loại tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thông thường, phản ứng này có thể được thực hiện với 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II), và natri-*tert*-butoxit trong 1,4-dioxan ở nhiệt độ 120°C trong 1,5 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất quan tâm có công thức Ibm có thể được điều chế bằng cách khử actyl hóa hợp chất có công thức IIbh. Phản ứng này có thể được tiến hành trong axit clohydric 2N ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibo (Sơ đồ 27)

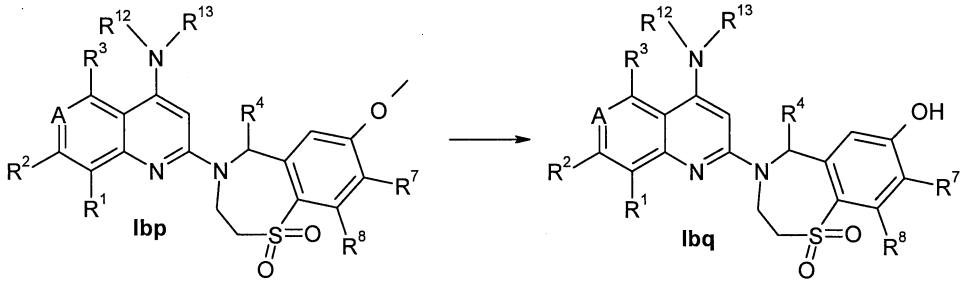
Sơ đồ 27



Các hợp chất quan tâm có công thức Ibo có thể được điều chế theo Sơ đồ 27. Bắt đầu từ florua có công thức Ibn, thay cho flo bằng nhóm metoxy tạo ra hợp chất có công thức Ibo. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt florua với natri metoxit trong metanol, thường ở nhiệt độ 100°C trong 20 phút trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibq (Sơ đồ 28)

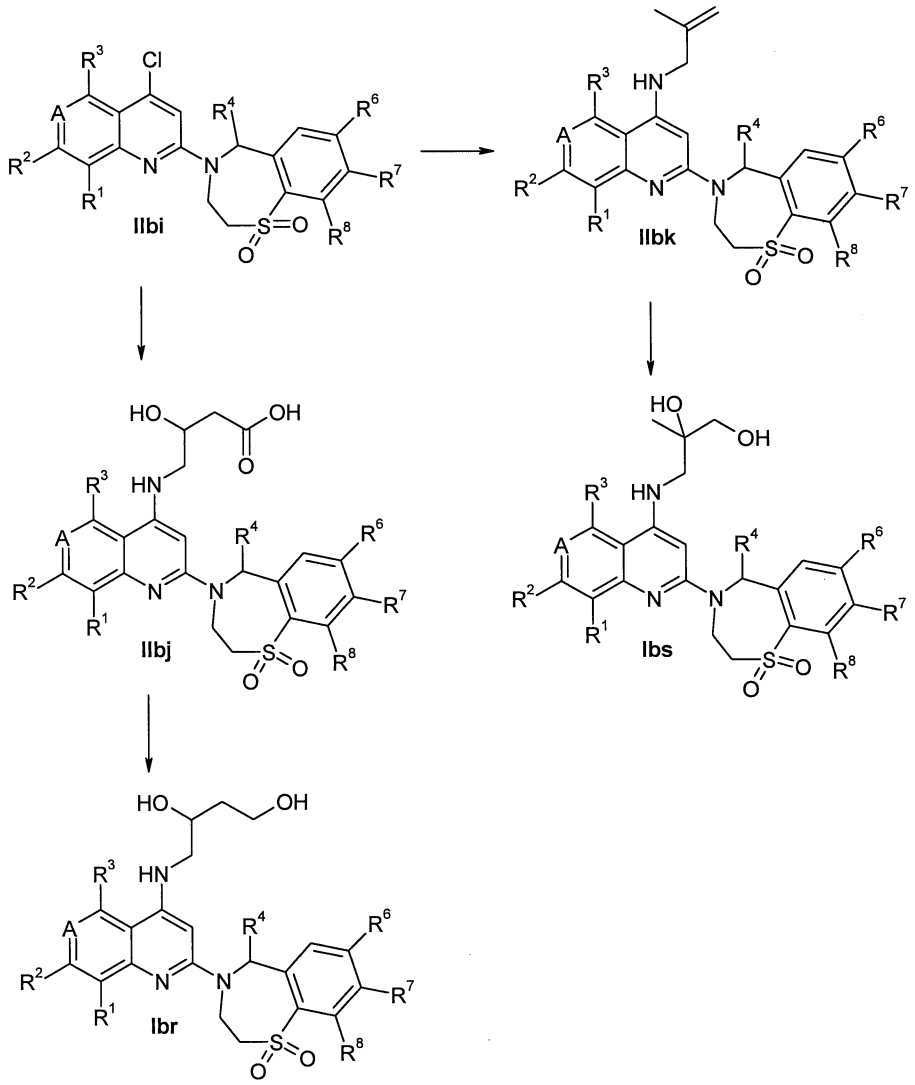
Sơ đồ 28



Các hợp chất quan tâm có công thức Ibq có thể được điều chế theo Sơ đồ 28. Khử metyl hóa metoxybenzen có công thức Ibp tạo ra các phenol có công thức Ibq. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt hợp chất có công thức Ibp với kali hydroxit trong dimetylsulfoxit, thường ở nhiệt độ 100°C trong 20 phút trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibr và Ibs (Sơ đồ 29)

Sơ đồ 29



Các hợp chất quan tâm có công thức Ibr và Ibs có thể được điều chế theo Sơ đồ 29. Việc kết hợp hợp chất 4-cloquinolin có công thức IIbi với axit 4-amino-3-hydroxy-butyric, tiếp theo khử hợp chất axit có công thức IIbj tạo ra 1,3-diol có công thức Ibr. Việc kết hợp hợp chất 4-cloquinolin có công thức IIbi với 2-metyl-alyl amin tiếp theo dihydroxyl hóa hợp chất alken có công thức IIbk tạo ra hợp chất 1,2-diol có công thức Ibs.

Các axit có công thức IIbj có thể thu được bằng cách kết hợp hợp chất 4-cloquinolin có công thức IIbi với axit 4-amino-3-hydroxy-butyric. Alken có công thức IIbk có thể thu được bằng cách kết hợp hợp chất 4-clo quinolin có công thức IIbi với 2-metyl-alylamin. Phản ứng kết hợp có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt hợp chất 4-cloquinolin có công thức IIbi với các amin có công thức trong dung môi hữu cơ

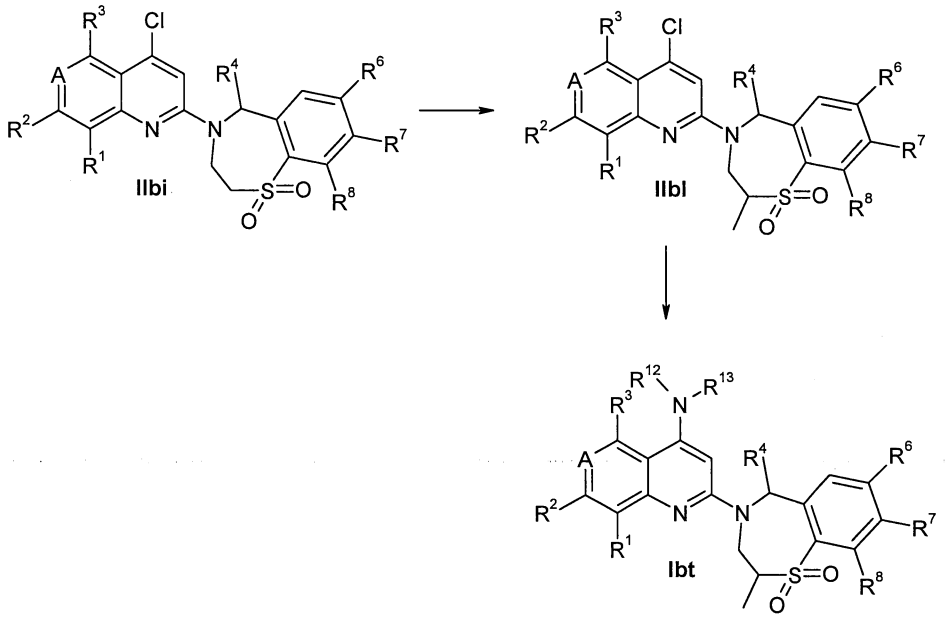
thích hợp như 1-metyl-2-pyrolidinon ở nhiệt độ cao, thường ở nhiệt độ 160°C trong 16 giờ.

Các hợp chất 1,3-diol có công thức Ibr có thể được điều chế bằng cách khử axit có công thức IIbj. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý axit với natri bohydrua khi có mặt iot trong tetrahydrofuran, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ.

1,2-diol có công thức Ibs có thể được điều chế bằng cách dihydroxyl hóa alken có công thức IIbk. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách xử lý alken bằng 4-metylmorpholin *N*-oxit monohydrat và osmi tetroxit trong axeton ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibt (Sơ đồ 30)

Sơ đồ 30



Các hợp chất quan tâm có công thức Ibt có thể được điều chế theo Sơ đồ 30. Bắt đầu từ hợp chất có công thức IIbi, alkyl hóa bằng metyl iodua tiếp theo là kết hợp với các amin khác nhau tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ibt.

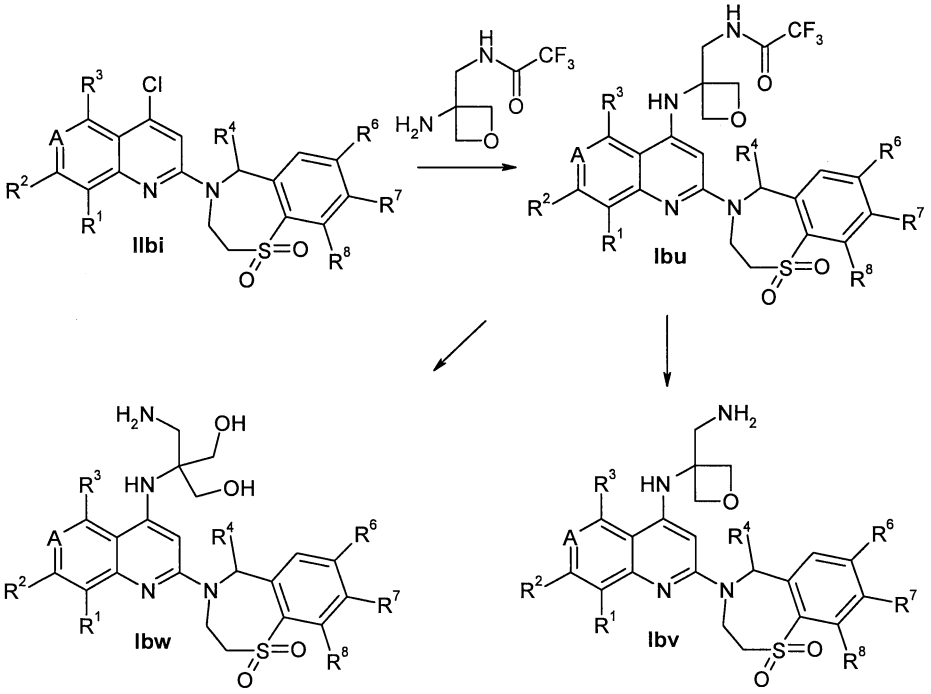
Các hợp chất có công thức IIbl có thể được điều chế bằng cách alkyl hóa hợp chất có công thức IIbi bằng metyl iodua. Tốt hơn là, các hợp chất này có thể thu được bằng cách khử bảo vệ α-H của sulfon tiếp theo là phản ứng với metyl iodua. Việc khử bảo vệ α-H của sulfon có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất sulfon có công

thức IIbi bằng *n*-butyl lithi trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ -78°C trong môi trường argon trong 1 giờ. Phản ứng với metyl iodua có thể được thực hiện bằng cách bổ sung metyl iodua vào hỗn hợp phản ứng ở trên ở nhiệt độ -78°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Các hợp chất quan tâm có công thức Ibt có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIbl với các amin khác nhau. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Phản ứng này tốt hơn là có thể thực hiện bằng cách gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất có công thức IIbl và các amin khác nhau có hoặc không có dung môi hữu cơ như *N,N*-dimetylformamit, 1-metylpyrolidin-2-on hoặc rượu *n*-butyl, trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140 đến 160°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibu, Ibv và Ibw (Sơ đồ 31)

Sơ đồ 31



Các hợp chất quan tâm có công thức Ibu, Ibv và Ibw có thể được điều chế theo Sơ đồ 31. Việc kết hợp hợp chất 4-cloquinolin có công thức IIbi với *N*-(3-amino-oxetan-3-ylmetyl)-2,2,2-triflo-axetamit tạo ra hợp chất có công thức Ibu. Việc loại bảo

vệ nhóm trifloaxetyl chuẩn có công thức Ibu tạo ra các hợp chất có công thức Ibv. Việc khử bảo vệ trifloaxetyl và thủy phân hợp chất có công thức Ibu tạo ra hợp chất có công thức Ibw.

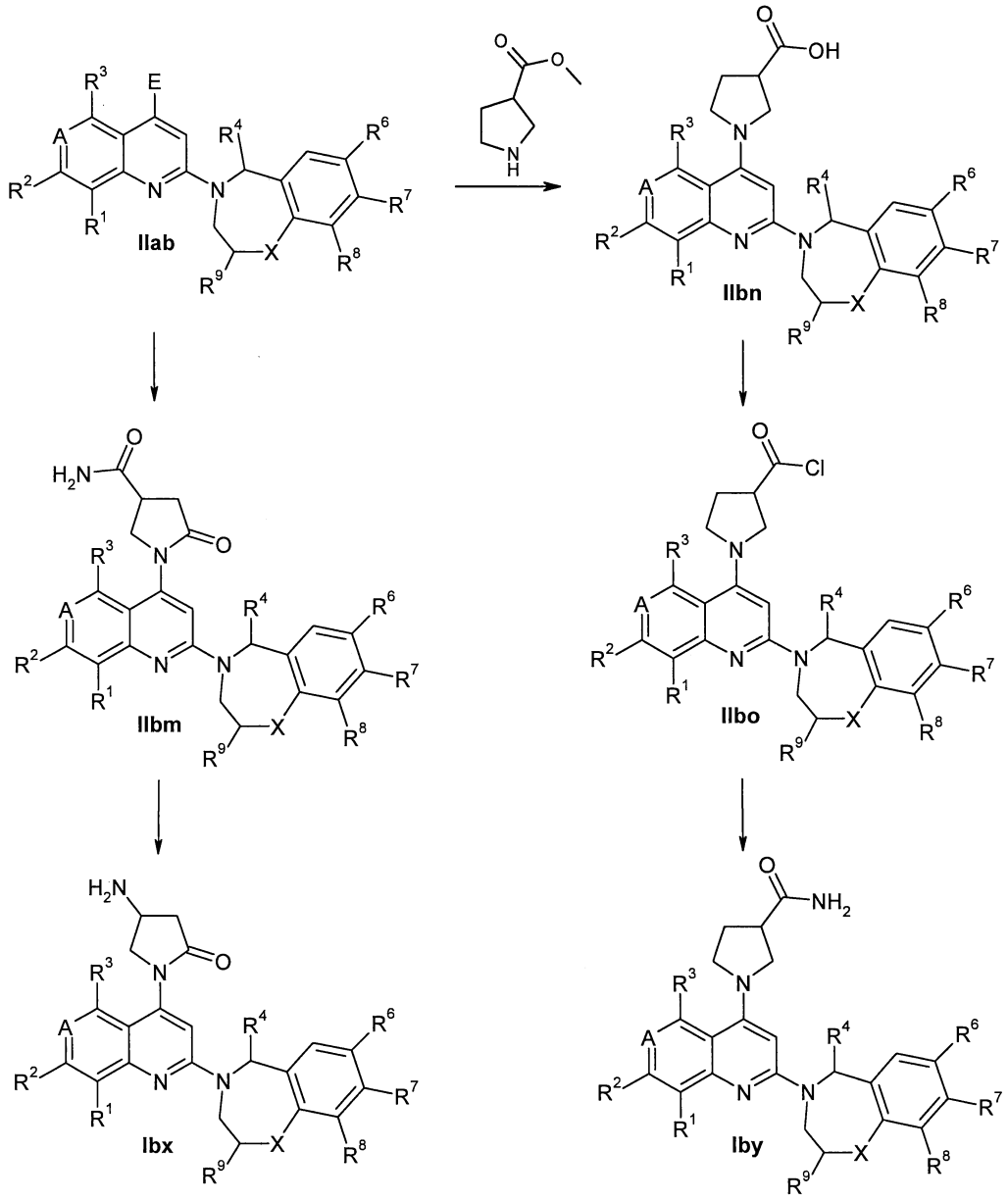
Các hợp chất có công thức Ibu có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 4-cloquinolin có công thức IIbi với *N*-(3-amino-oxetan-3-ylmetyl)-triflo-axetamit. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi như [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), (triphenylphosphin) diclopaladi(II), paladi(II) axetat, hoặc tri(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), trong hỗn hợp của phối tử phosphin như bis(diphenylphosphino)feroxen, trixyclohexylphosphin, hoặc 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanten, với bazơ thích hợp như natri *tert*-butoxit, trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như 1,4-dioxan, hoặc *N,N*-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 đến 150°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao như nằm trong khoảng từ 100 đến 140°C trong khoảng thời gian lâu hơn mà không cần chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất có công thức Ibv có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ các hợp chất trifloaxetyl chuẩn có công thức Ibu. Phản ứng này có thể được thực hiện với kali cacbonat, trong dung môi thích hợp như hỗn hợp của metanol và nước, ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Các hợp chất có công thức Ibw có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ trifloaxetyl và thủy phân hợp chất Ibu. Phản ứng này thường được tiến hành với dung dịch amoniac trong metanol trong vài giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibx và Iby (Sơ đồ 32)

Sơ đồ 32



Các hợp chất quan tâm có công thức Ibx và Iby có thể được điều chế theo Sơ đồ 32. Phản ứng kết hợp chuẩn giữa hợp chất có công thức IIab với amit của axit 5-oxo-pyrolidin-3-carboxylic tạo ra hợp chất có công thức IIbm, tiếp theo là sắp xếp lại các amit có công thức IIbm tạo ra các aminopyrolidin có công thức Ibx. Việc kết hợp hợp chất halogen có công thức IIab với metyl este của axit pyrolidin-3-carboxylic tạo ra các hợp chất có công thức IIbn. Chuyển hóa hợp chất có công thức IIbn thành axylclorua có công thức IIbo tiếp theo là xử lý bằng amoniac tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Iby.

Amit có công thức IIbm có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp được đồng điều chỉnh giữa hợp chất có công thức IIab với amit của axit 5-oxo-pyrolidin-3-carboxylic. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt nguồn đồng như đồng (I) iodua và phối tử như 2,2'-bipyridin, *L*-prolin, *N,N*-dimetyl glyxin, etylen glycol hoặc *trans*-*N,N'*-dimetylxyclohexan-1,2-diamin, với bazơ thích hợp như trietylamin, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri *tert*-butoxit, kali *tert*-butoxit, natri hydrua hoặc 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi hữu cơ thích hợp như dietylen glycol dimetyl ete, toluen, 1,4-dioxan, *N,N*-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit hoặc 1-metyl-pyrolidin-2-on ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 180°C trong vài giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ như 130°C trong khoảng thời gian lâu hơn mà không cần chiếu xạ vi sóng.

Aminopyrolidin có công thức Ibx có thể được điều chế bằng cách sắp xếp lại các amit có công thức IIbm. Phản ứng này thường có thể được thực hiện khi có mặt (diaxetoxyiodo)benzen trong hỗn hợp của axetonitril và nước trong vài giờ ở nhiệt độ trong phòng.

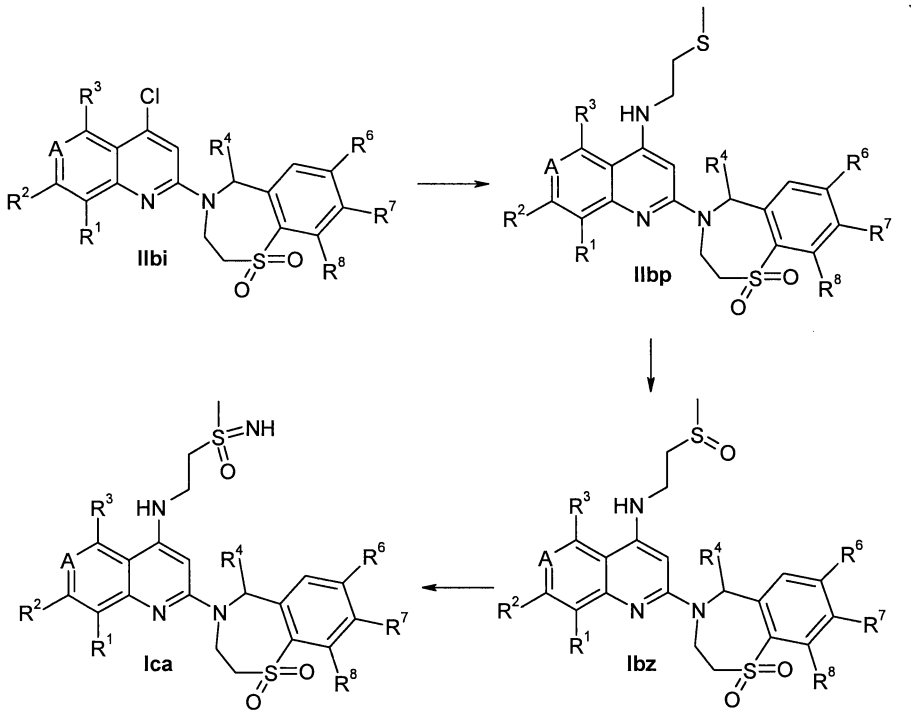
Các axit có công thức IIbn có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất halogen có công thức IIab với metyl este của axit pyrolidin-3-carboxylic. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như diisopropyletylamin không có dung môi bất kỳ ở nhiệt độ 140°C trong 1,5 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Các axyl clorua có công thức IIbo có thể được điều chế bằng cách clo hóa hợp chất có công thức IIbn. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng như oxalyl diclorua khi có mặt *N,N*-dimetylformamit, trong dung môi thích hợp như diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Iby có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức IIbo với amoniac. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp như diclometan ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ibz và Ica (Sơ đồ 33)

Sơ đồ 33



Các hợp chất quan tâm có công thức Ibz và Ica có thể được điều chế theo Sơ đồ 33. Bắt đầu từ hợp chất có công thức IIbi, kết hợp với 2-metylsulfanyl-etylamin tạo ra các sulfua có công thức IIbp. Việc oxi hóa chọn lọc các sulfua có công thức IIbi tạo ra sulfoxit có công thức Ibz. Imin hóa các sulfoxit, tiếp theo là thủy phân tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ica.

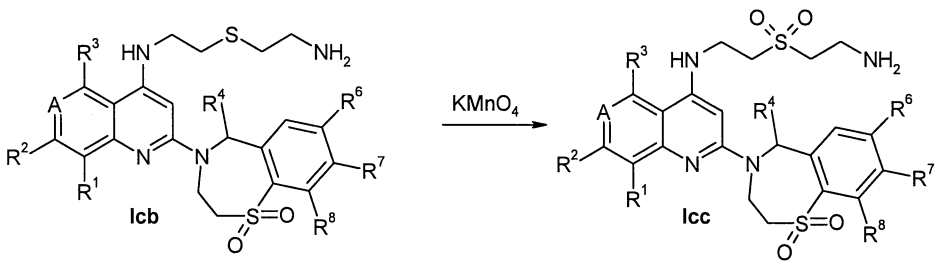
Các sulfua có công thức IIbp có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 2-benzoazapin-4-cloquinolin có công thức IIbi với hợp chất 2-metylsulfanyl-etylamin. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thường phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt tri(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), 2-(dixyclohexylphosphino)-2'-(*N,N*-dimetylamino) biphenyl, và natri-*tert*-butoxit trong 1,4-dioxan trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong 1,5 giờ.

Sulfoxit có công thức Ibz có thể được điều chế bằng cách oxi hóa các sulfua có công thức IIbp. Phản ứng này tốt hơn là có thể được tiến hành với chất oxi hóa tiêu chuẩn như hydro peroxit trong dung môi hữu cơ thích hợp như axit axetic ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Ica có thể được điều chế bằng cách imin hóa các sulfoxit được xúc tác bằng kim loại tiếp theo là thủy phân. Imin hóa các sulfoxit có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất các sulfoxit với rhodi (II) axetat và trifloaxetamit hoặc sulfonylamit kết hợp với iotbenzen diaxetat và magie oxit trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tốt hơn là sử dụng trifloaxetamit. Việc thủy phân có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp, như kali cacbonat, natri hydroxit hoặc kali hydroxit trong metanol trong điều kiện hồi lưu trong 30 phút đến vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Icc (Sơ đồ 34)

Sơ đồ 34

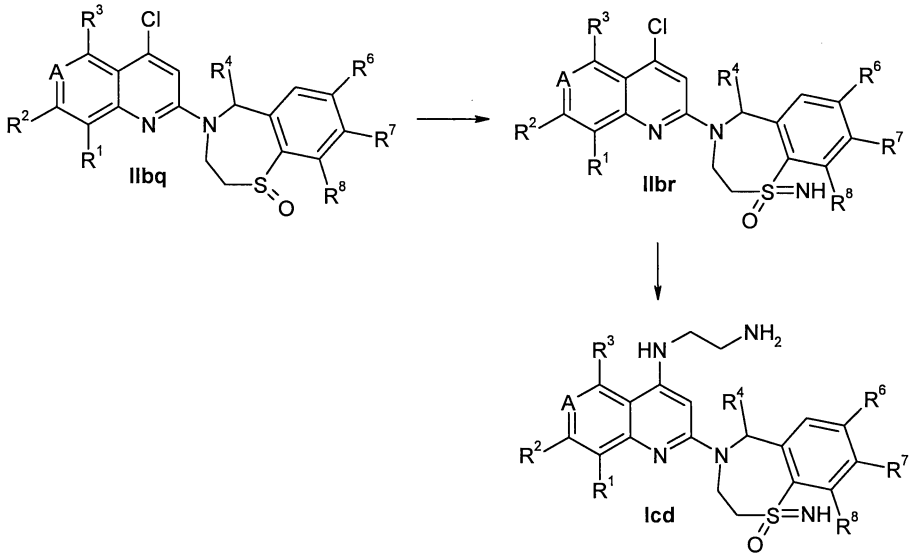


Các hợp chất quan tâm có công thức Icc có thể được điều chế theo Sơ đồ 34. Bắt đầu từ các sulfua có công thức Icb (được điều chế tương tự với Iac trong Sơ đồ 5), oxi hóa các sulfua có công thức tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Icc.

Các hợp chất quan tâm có công thức Icc có thể được điều chế bằng cách oxi hóa các sulfua có công thức Icb. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự với việc oxi hóa hợp chất quinolin có công thức IIac trong Sơ đồ 4. Thường phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất sufua với kali permanganat trong axit axetic ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút đến vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Icd (Sơ đồ 35)

Sơ đồ 35



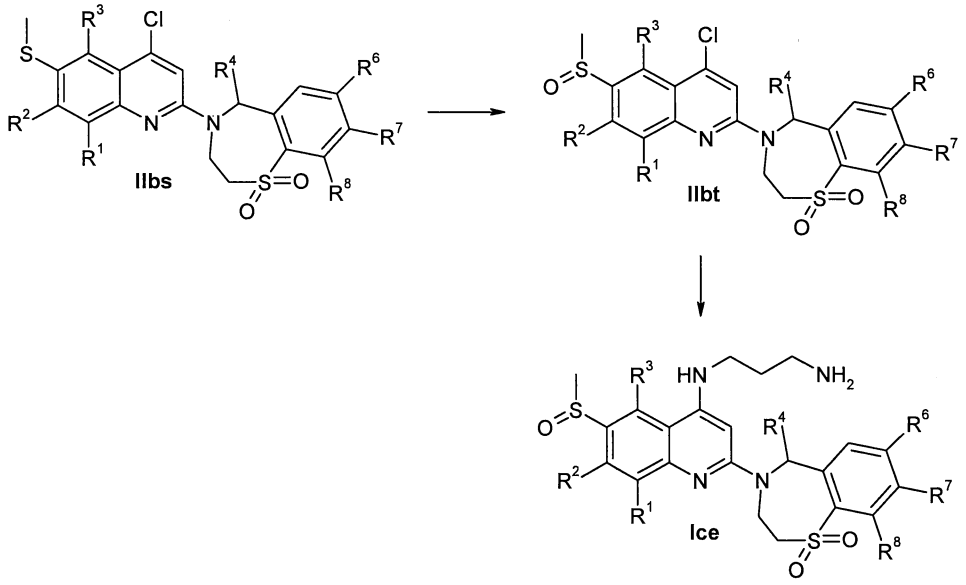
Các hợp chất quan tâm có công thức Icd có thể được điều chế theo Sơ đồ 35. Bắt đầu từ sulfoxit có công thức IIbq, imin hóa các sulfoxit được xúc tác bằng kim loại tiếp theo là thủy phân tạo ra các sulfoximin có công thức IIbr. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIbr với các amin khác nhau tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Icd.

Các sulfoximin có thể được điều chế bằng cách imin hóa các sulfoxit IIbq tiếp theo là thủy phân. Imin hóa các sulfoxit có thể được tiến hành bằng cách xử lý các sulfoxit với rhodi (II) axetat và trifloaxetamit hoặc sulfonylamit kết hợp với iotbenzen diaxetat và magie oxit trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tốt hơn là sử dụng trifloaxetamit. Việc thủy phân có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp, như kali cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit hoặc natri metoxit trong metanol trong điều kiện hồi lưu trong 30 phút đến vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Icd có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIbr với 1,2- etylendiamin. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIac với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thường phản ứng này có thể được tiến hành có hoặc không có dung môi hữu cơ như *N,N*-dimetylformamit, 1-metylpyrolidin-2-on hoặc rượu *n*-butylic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140°C đến 160°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ice (Sơ đồ 36)

Sơ đồ 36



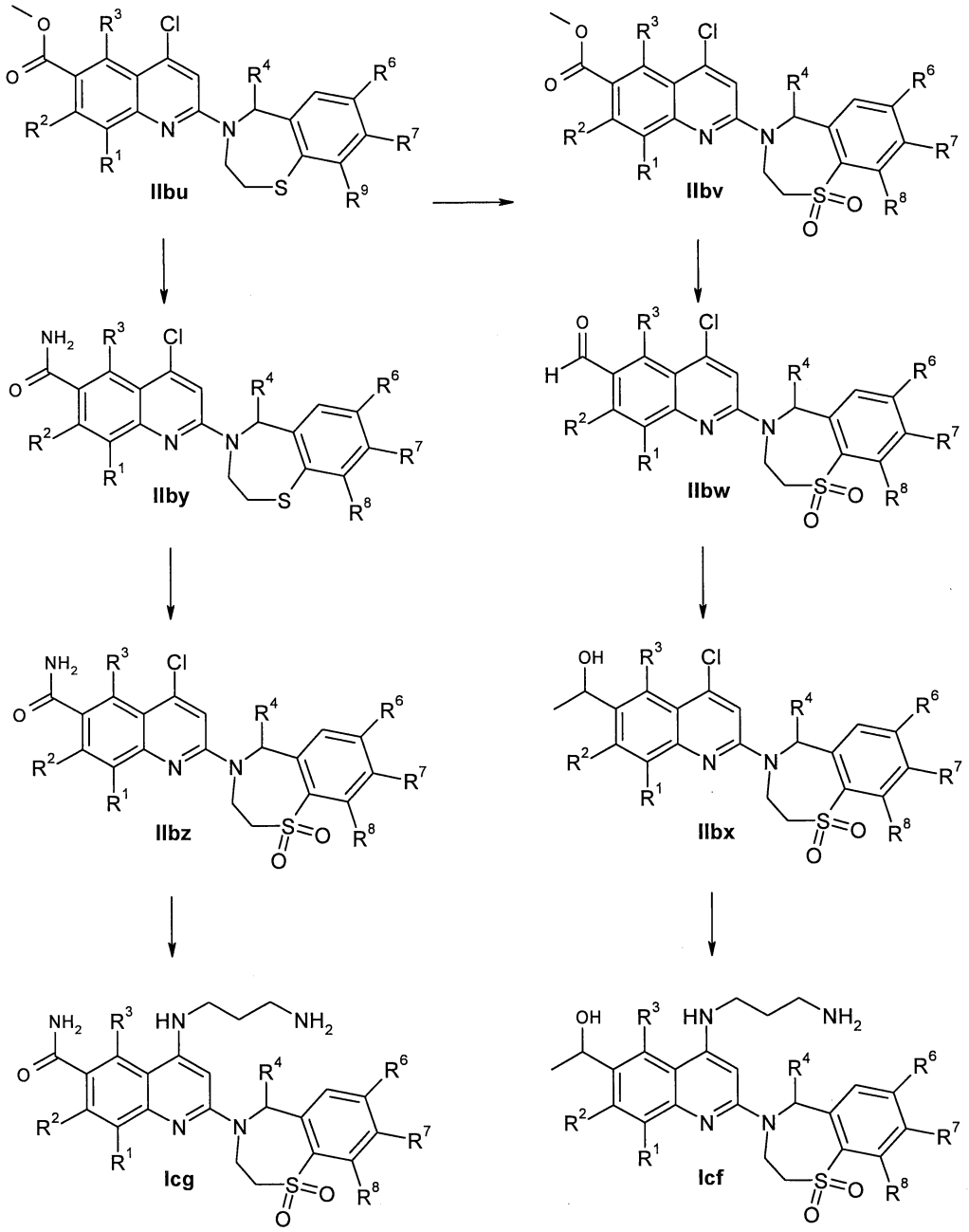
Các hợp chất quan tâm có công thức Ice có thể được điều chế theo Sơ đồ 36. Việc oxi hóa các sulfua có công thức IIbs tiếp theo là kết hợp hợp chất có công thức IIbt với propan-1,3-diamin tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ice.

Sulfoxit có công thức IIbt có thể được điều chế bằng cách oxi hóa các sulfua có công thức IIbs. Phản ứng này có thể được thực hiện với chất phản ứng oxi hóa thích hợp như axit *m*-cloperbenzoic trong dung môi thích hợp như diclometan ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút.

Các hợp chất quan tâm có công thức Ice có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIbt với propan-1,3-diamin. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIac với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thông thường, phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hỗn hợp của hợp chất có công thức IIbt và propan-1,3-diamin không có mặt bazơ bất kỳ và không có mặt dung môi bất kỳ ở nhiệt độ 150°C trong 1 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Icf và Icg (Sơ đồ 37)

Sơ đồ 37



Các hợp chất quan tâm có công thức Icg và Icf có thể được điều chế theo Sơ đồ 37. Amin hóa hợp chất có công thức IIbu tạo ra amit có công thức IIby. Việc oxi hóa các sulfua có công thức IIby tạo ra các sulfon có công thức IIbz. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIbz với propan-1,3-diamin tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Icg. Việc oxi hóa các sulfua có công thức IIbu tạo ra các sulfon có công thức IIbv. Khử este của axit carboxylic có công thức IIbv tiếp theo oxi hóa Swern tạo ra các

aldehyt có công thức IIbw. Metyl hóa hợp chất có công thức IIbw tiếp theo là kết hợp với propan-1,3-diamin tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Icf.

Các amit có công thức IIby có thể được điều chế bằng cách amin hóa hợp chất có công thức IIbu. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung dịch amoniac trong dung môi thích hợp như metanol, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp của chúng trong ống đậy kín ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 150°C trong vài giờ, thường ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ.

Các sulfon có công thức IIbz có thể được điều chế bằng cách oxi hóa các sulfua có công thức IIby. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự với phản ứng oxi hóa hợp chất quinolin có công thức IIac trong Sơ đồ 4. Thông thường, phản ứng này có thể được thực hiện với axit *m*-cloperbenzoic trong diclometan ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Icg có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIbz với propan-1,3-diamin. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen-quinolin có công thức IIac vào các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thông thường, phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hỗn hợp của IIbz và propan-1,3-diamin không có mặt bazơ bất kỳ và không có mặt dung môi bất kỳ ở nhiệt độ 120°C trong 1 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Các sulfon có công thức IIbv có thể được điều chế bằng cách oxi hóa các sulfua có công thức IIbu. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự với phản ứng oxi hóa hợp chất quinolin có công thức IIac trong Sơ đồ 4. Thông thường, phản ứng này có thể được thực hiện với axit *m-clo*perbenzoic trong diclometan ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ.

Các aldehyt có công thức IIbw có thể được điều chế bằng cách khử este của axit carboxylic IIbv tiếp theo oxi hóa Swern. Việc khử có thể được tiến hành với tác nhân khử chuẩn như natri bohydrua trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, trong điều kiện hồi lưu trong vài giờ đến vài ngày, thông thường 60 giờ. Việc oxi hóa Swern có thể được tiến hành với oxalyl diclorua và dimetyl sulfoxit khi có mặt trietylamin trong dung môi thích hợp như diclometan ở nhiệt độ -78°C, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 1 đến vài giờ.

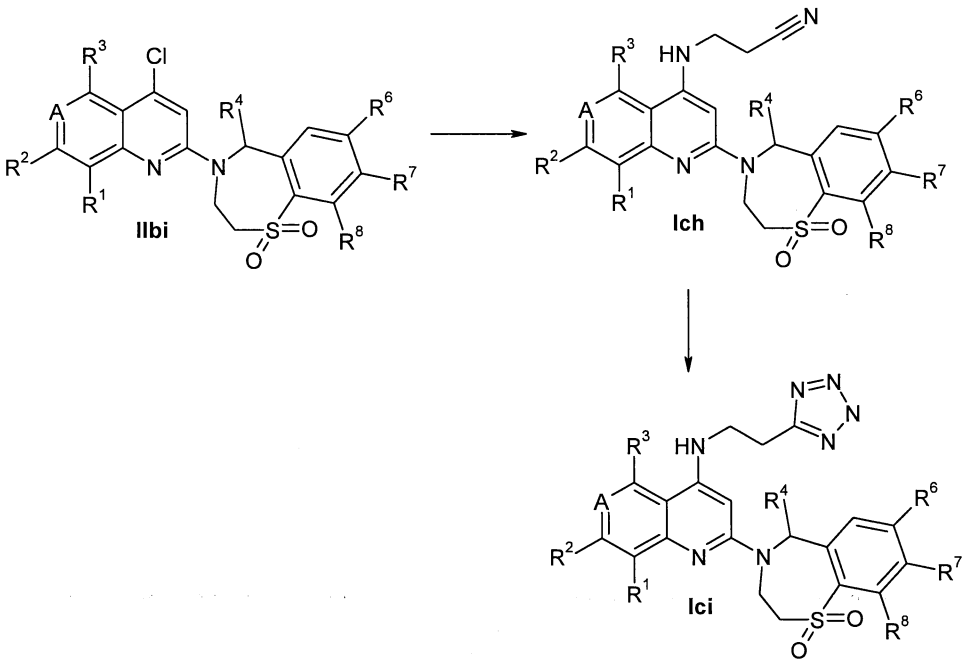
6-(1-hydroxyetyl)quinolin có công thức IIbx có thể được điều chế bằng cách metyl hóa hợp chất có công thức IIbw. Phản ứng này có thể được thực hiện với chất

phản ứng metyl hóa như metyl magie bromua trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ dưới 12°C trong 10 phút đến vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Icg có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIbw với propan-1,3-diamin. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIac với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thông thường, phản ứng này có thể được tiến hành mà không có mặt chất xúc tác kim loại bất kỳ và không có mặt dung môi bất kỳ ở nhiệt độ 150°C trong 1,5 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ich và Ici (Sơ đồ 38)

Sơ đồ 38



Các hợp chất quan tâm có công thức Ici có thể được điều chế theo Sơ đồ 38. Phản ứng kết hợp chuẩn giữa hợp chất có công thức IIbi với 3-amino-propionitril tạo ra hợp chất có công thức Ich, phản ứng đóng vòng các nitril với natri azit tạo ra các tetrazol có công thức Ici.

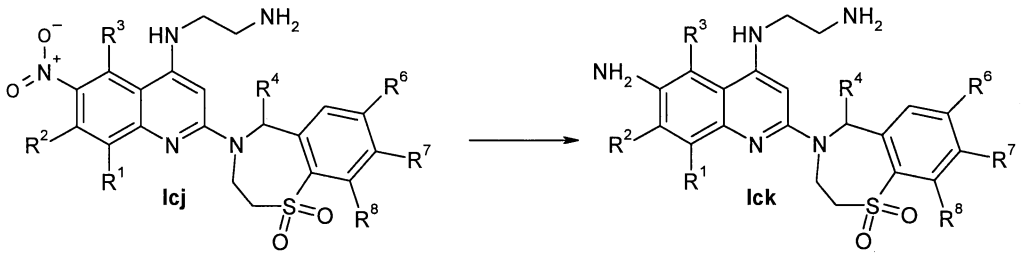
Các nitril có công thức Ich có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp hợp chất clorua có công thức IIbi với 3-amino-propionitril. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự với phản ứng kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIac với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thông thường, phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt với tri(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), 2,2'-

bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, và natri *tert*-butoxit trong toluen ở nhiệt độ 110°C qua đêm.

Các tetrazol có công thức Ici có thể được điều chế bằng phản ứng đóng vòng các nitril có công thức Ich với natri azit. Phản ứng này thường có thể được thực hiện khi có mặt natri azit và amoni clorua trong *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 100°C, thường ở nhiệt độ 80°C trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ick (Sơ đồ 39)

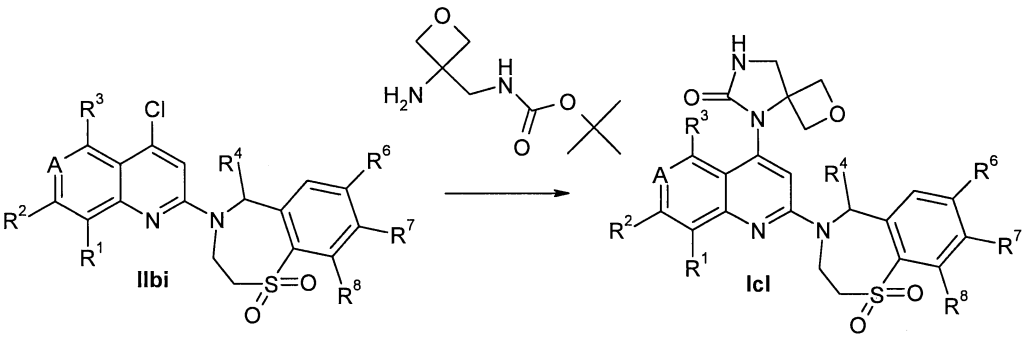
Sơ đồ 39



Các hợp chất có công thức Ick có thể được điều chế theo Sơ đồ 39. Khử hợp chất 6-nitro quinolin có công thức Icj tạo ra 6-amino-quinolin có công thức Ick. Phản ứng này có thể được thực hiện với thiếc clorua trong metanol trong điều kiện hồi lưu qua đêm.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Icl (Sơ đồ 40)

Sơ đồ 40

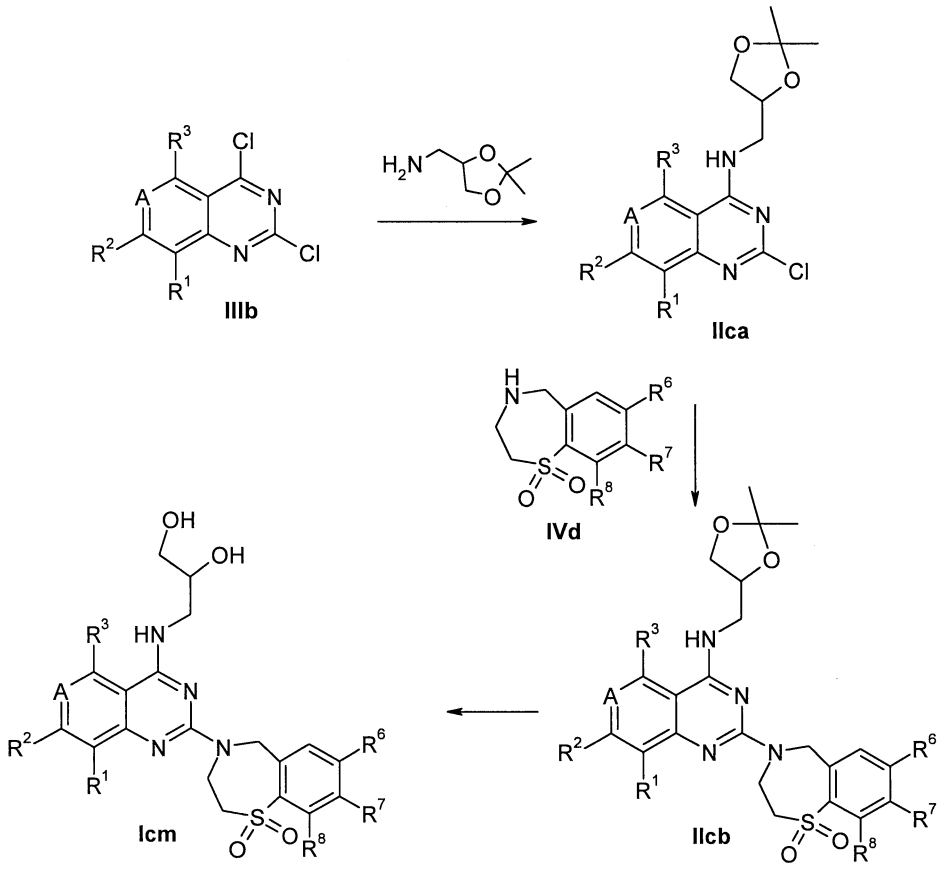


Các hợp chất quan tâm có công thức Icl có thể được điều chế theo Sơ đồ 40. Bắt đầu từ hợp chất có công thức IIbi, kết hợp với (3-amino-oxetan-3-ylmetyl)-tert-butyl este của axit carbamic tạo ra các hợp chất dạng vòng xoắn có công thức Icl. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi như (triphenylphosphin)diclopaladi(II), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]

diclopaladi(II), paladi(II) axetat, hoặc tri(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), với phối tử phosphin như 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, bis(diphenylphosphino) feroxen, trixyclohexylphosphin, hoặc 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanten, với bazơ thích hợp như natri *tert*-butoxit, trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như toluen, dioxan, hoặc *N,N*-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 140°C trong khoảng thời gian lâu hơn mà không cần chiếu xạ vi sóng.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Icm (Sơ đồ 41)

Sơ đồ 41



Các hợp chất quan tâm có công thức Icm có thể được điều chế theo Sơ đồ 41. Việc kết hợp hợp chất 2,4-dicloquinazolin có công thức IIIb với C-(2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-metylamin tạo ra hợp chất có công thức IIca. Cho hợp chất 2-clo-4-aminoquinazolin có công thức IIca phản ứng với 6,7,8,9-tetrahydro-5-thia-8-aza-

benzoxyclohepten 5,5-dioxit có công thức IVd, tiếp theo khử bảo vệ để tạo ra hợp chất 4-(2,3-diol-propylamino)-quinolin có công thức Iak.

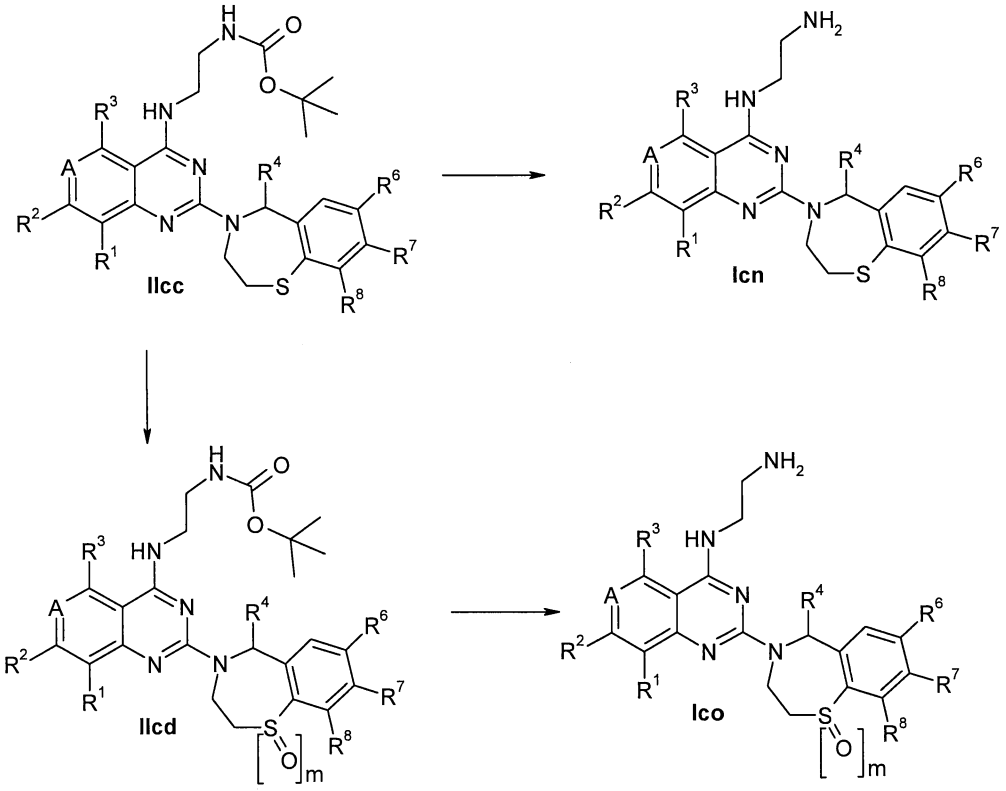
Hợp chất có công thức IIca có thể thu được bằng cách kết hợp hợp chất 2,4-dicloquinazolin có công thức IIIb với C-(2,2-dimetyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-metylamin. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ như trietylamin trong dung môi thích hợp như metanol hoặc diclometan ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Các hợp chất trung gian có công thức IIcb có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 2-clo-4-amino quinazolin có công thức IIca với 6,7,8,9-tetrahydro-5-thia-8-aza-benzoxyclohepten 5,5-dioxit có công thức IVd. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ như trietylamin trong *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 180°C, thường ở nhiệt độ 160°C trong vài giờ.

4-(2,3-diol-propylamino)-quinazolin có công thức Icm có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ các hợp chất có công thức IIcb. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt axit như axit clohydric trong dung môi thích hợp như metanol, etanol, nước hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Icn (Sơ đồ 42)

Sơ đồ 42



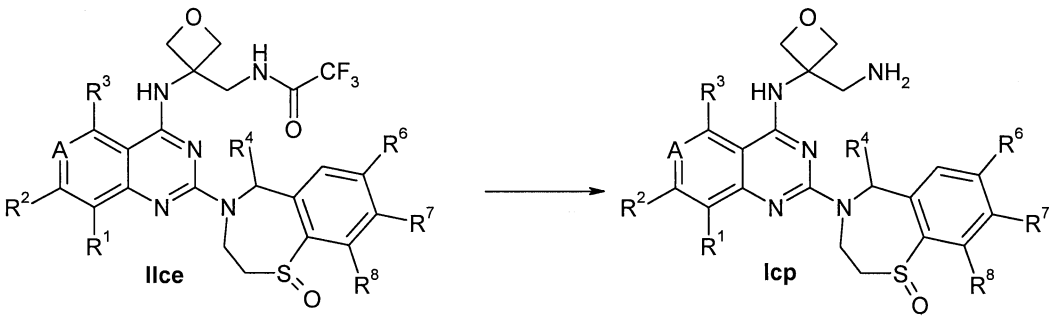
Các hợp chất quan tâm có công thức Icn và Ico có thể được điều chế theo Sơ đồ 42. Bắt đầu từ hợp chất có công thức IIcc, phân cắt *tert*-butoxycarbonyl tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Icn. Việc oxi hóa các sulfua có công thức IIcc tạo ra các oxit có công thức IIcd, tiếp theo là phân cắt *tert*-butoxycarbonyl tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ico.

Hợp chất có công thức IIcd có thể được điều chế bằng cách oxi hóa nhóm thio của các hợp chất có công thức IIcc. Phản ứng này có thể được thực hiện với chất oxi hóa thích hợp như oxon, axit *meta*-cloperoxybenzoic, hydro peroxit, natri periodat hoặc kali permanganat, trong dung môi thích hợp như metanol, diclometan, axit axetic, nước hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Các amin có công thức Icn và Ico có thể được điều chế bằng cách phân cắt *tert*-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức IIcc và IIcd một cách tương ứng. Phản ứng này thường có thể được thực hiện với axit trifloaxetic trong diclometan, hoặc hydro clorua trong metanol trong vài giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Icp (Sơ đồ 43)

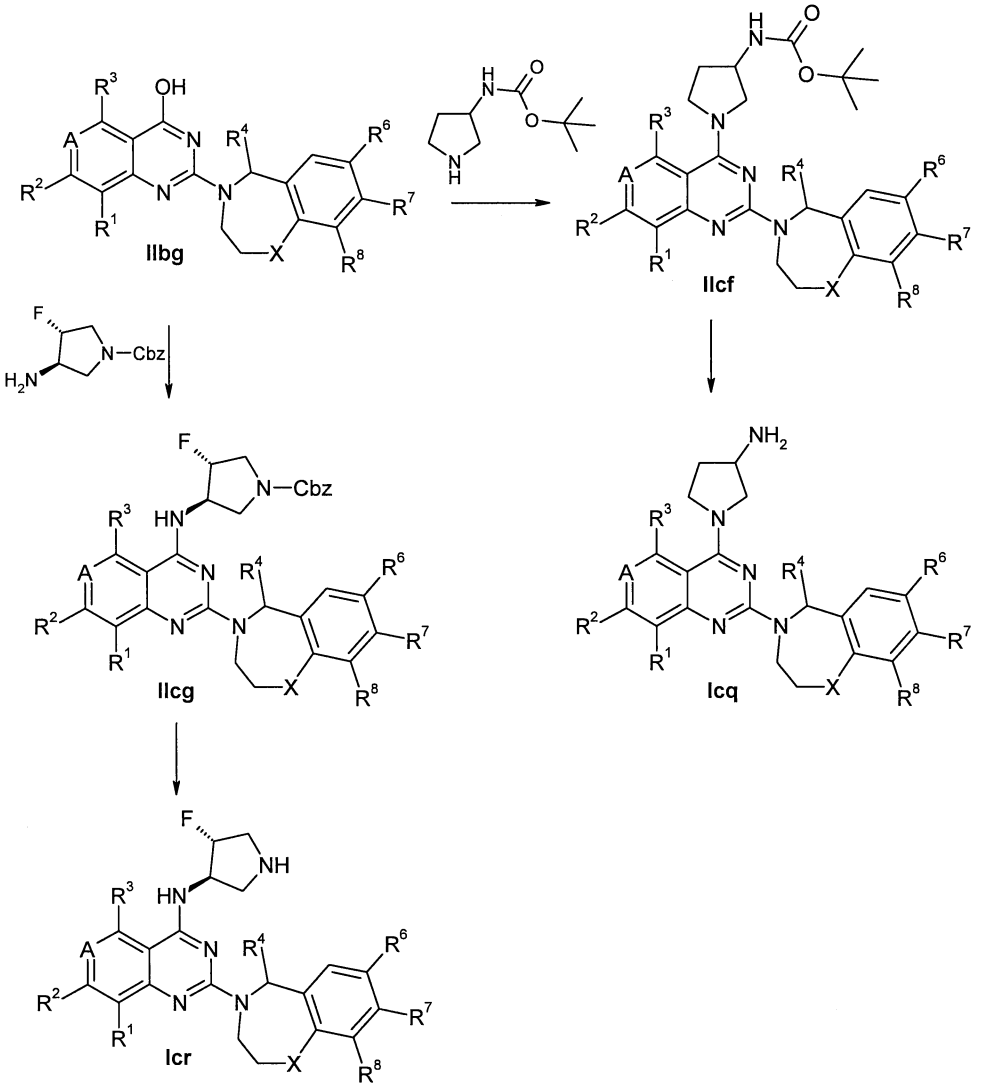
Sơ đồ 43



Các hợp chất quan tâm có công thức Icp có thể được điều chế theo Sơ đồ 43. Bắt đầu từ hợp chất có công thức IIce, loại bỏ trifloaxetyl tạo ra amin có công thức Icp. Phản ứng này có thể được thực hiện với kali cacbonat hoặc natri hydroxit, trong dung môi thích hợp như hỗn hợp của etanol và nước, ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Icq và Icr (Sơ đồ 44)

Sơ đồ 44



Các hợp chất quan tâm có công thức Icq và Icr có thể được điều chế theo Sơ đồ 44. Bắt đầu từ hợp chất quinazolinon có công thức IIbg, phản ứng kết hợp với amin tạo ra hợp chất có công thức IIcf, tiếp theo là phân cắt *tert*-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức IIcf tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Icq. Bắt đầu từ hợp chất quinazolinon có công thức IIbg, phản ứng kết hợp với amin tạo ra hợp chất có công thức IIcg, tiếp theo là phân cắt benzoxycarbonyl của hợp chất có công thức IIcg tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Icr.

Các hợp chất có công thức IIcf và IIcg có thể được điều chế từ phản ứng kết hợp hợp chất có công thức IIbg với 3-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)pyrolidin và benzyl este của axit *trans*-3-amino-4-flo-pyrolidin-1-carboxylic một cách riêng rẽ. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino) phosphoni

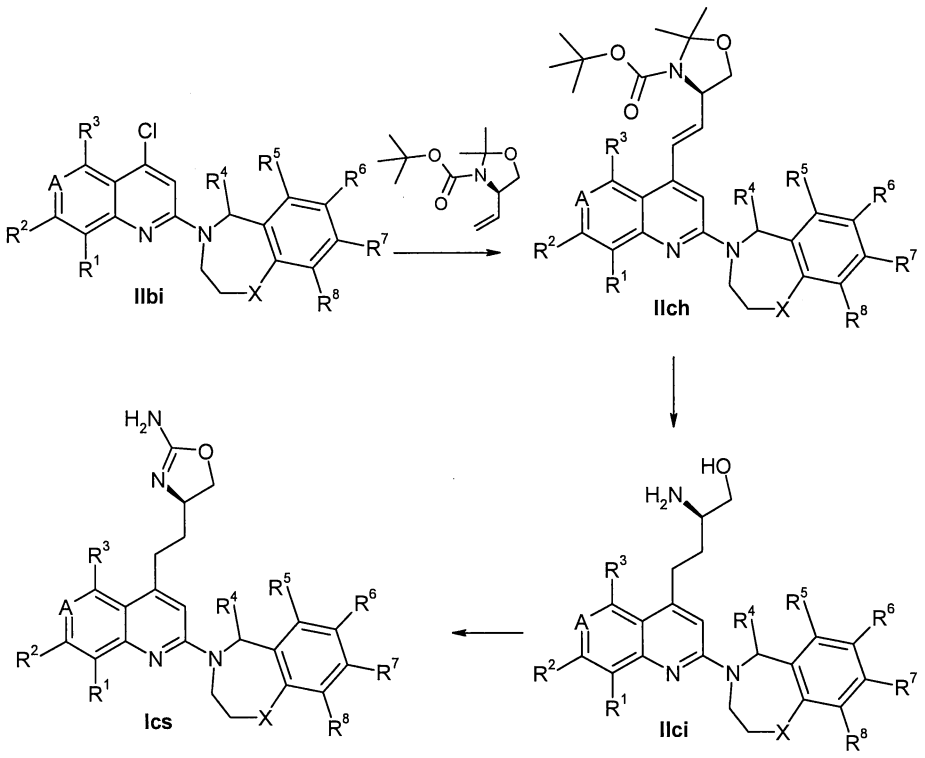
hexaflophosphat, với bazơ thích hợp như 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en, hoặc trietyl amin, trong dung môi như *N,N*-dimetylformamit hoặc axetonitril ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Các hợp chất quan tâm có công thức Icq có thể được điều chế bằng cách phân cắt tiêu chuẩn *tert*-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức IIcf. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất *tert*-butyl carbamat có công thức IIcf với bazơ thích hợp như axit clohydric, axit trifloaxetic, hoặc axit sulfuric trong dung môi thích hợp như metanol, etyl axetat, diclometan, 1,4-dioxan, nước hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút đến vài giờ. Thường phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất thức *tert*-butyl carbamat có công thức IIaf với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Icr có thể được điều chế bằng cách phân cắt benzyl carbomat có công thức IIcg. Việc chuyển hóa có thể được thực hiện bằng cách hydro phân hoặc trong các điều kiện axit mạnh. Hydro phân của hợp chất có công thức II cg có thể được tiến hành khi có mặt paladi trên cacbon hoặc muội paladi, trong môi trường hydro hoặc với chất cho hydro như axit formic hoặc amoni format, trong dung môi thích hợp như metanol hoặc etanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 80°C trong 15 phút đến vài giờ. Theo cách khác, sự chuyển hóa cũng có thể thực hiện được bằng cách xử lý hợp chất có công thức IIcg trong các điều kiện axit mạnh như hồi lưu trong hydroclorua 6 N trong metanol trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ics (Sơ đồ 45)

Sơ đồ 45



Các hợp chất quan tâm có công thức Ics có thể được điều chế theo Sơ đồ 45. Bắt đầu từ hợp chất 4-clo-quinolin có công thức IIbi, kết hợp với hợp chất tert-butyl este của axit (*R*)-2,2-dimetyl-4-vinyl-oxazolidin-3-carboxylic tạo ra vinyl quinolin có công thức IIch. Sau đó khử và loại bảo vệ nhóm *tert*-butyloxycarbonyl và axetal của hợp chất có công thức IIch tạo ra rượu amino có công thức IIci, mà sau đó qua phản ứng đóng vòng thành các hợp chất quan tâm có công thức Ics.

Vinyl quinolin có công thức IIch có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 4-clo-quinolin có công thức IIbi với tert-butyl este của axit (*R*)-2,2-dimetyl-4-vinyl-oxazolidin-3-carboxylic. Phản ứng này thường có thể được tiến hành trong *N,N*-dimetylformamit đã loại bỏ oxy bằng trietylamin, bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 160°C trong vài giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, các phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao như ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100 đến 140°C trong khoảng thời gian lâu hơn mà không cần chiếu xạ vi sóng.

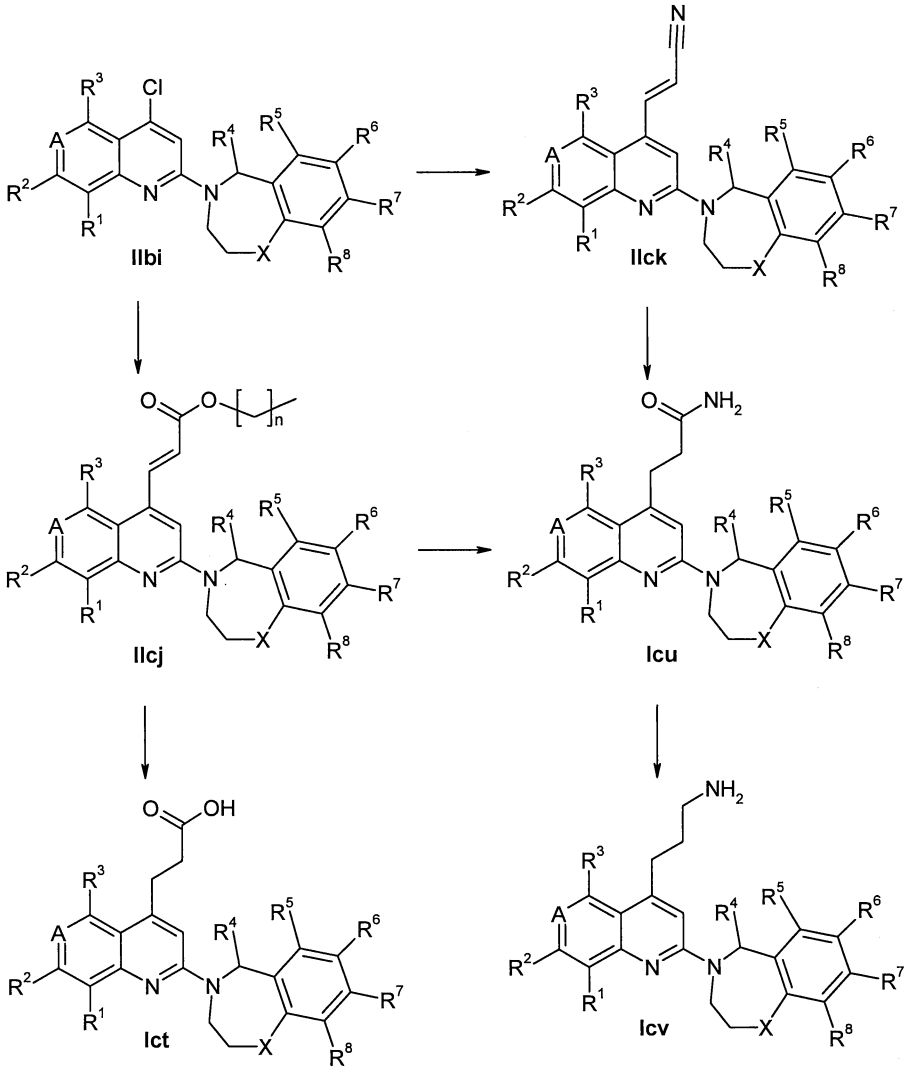
Các rượu amino có công thức IIci có thể được điều chế từ vinyl quinolin có công thức IIch bằng cách hydro phân và loại bảo vệ nhóm *tert*-butyloxycarbonyl và axetal.

Sự hydro phân có thể được tiến hành khi có mặt paladi trên cacbon 10% dưới điều kiện áp suất khí quyển của hydro, trong dung môi hữu cơ như etyl axetat, metanol, hoặc etanol, thường ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ. Việc loại bảo vệ nhóm axetonit thường được tiến hành trong dung dịch axit clohydric trong etyl axetat trong vài giờ ở nhiệt độ trong phòng.

Các hợp chất có công thức Ics có thể được điều chế từ các rượu amino có công thức IIci bằng cách đóng vòng bằng xyano bromua. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như natri axetat, natri cacbonat, kali axetat hoặc kali cacbonat, trong dung môi thích hợp như metanol, nước, hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ict, Icu và Icv (Sơ đồ 46)

Sơ đồ 46



n bằng 0 hoặc 1

Các hợp chất quan tâm có công thức Ict, Icu và Icv có thể được điều chế theo Sơ đồ 46. Bắt đầu từ 4-clo quinolin có công thức IIbi, kết hợp với etyl acrylat tạo ra alken có công thức IIcj. Khử hợp chất alken có công thức IIcj tiếp theo là thủy phân hợp chất este tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ict. Phản ứng Heck kết hợp với acrylonitril tạo ra alken có công thức IIck. Hydro hóa hợp chất alken tiếp theo là thủy phân hợp chất nitril tạo ra amit có công thức Icu. Theo cách khác, các amit có công thức Icu có thể được tạo thành bằng cách amin phân các este có công thức IIcj. Khử hợp chất amit có công thức Icu tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Icv.

Alken có công thức IIcj và IIck có thể được điều chế bằng phản ứng Heck kết hợp hợp chất 4-clo-quinolin có công thức IIbi với etyl acrylat và acrylonitril một cách

riêng rẽ. Phản ứng này thường có thể được tiến hành khi có mặt bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) với trietylamin trong N,N-dimetylformamit đã loại bỏ oxy, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 160°C trong 30 phút đến vài giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ cao như ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 140°C trong khoảng thời gian lâu hơn mà không cần chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất quan tâm có công thức Ict có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất alken có công thức IIcj tiếp theo là thủy phân. Việc khử có thể thực hiện được bằng cách xử lý hợp chất alken có công thức IIcj bằng 2-nitrobenzensulfonylhydrazit khi có mặt trietylamin trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ. Việc thủy phân có thể được tiến hành với bazơ thích hợp, như lithi hydroxit, hoặc natri hydroxit trong hỗn hợp của nước và dung môi hữu cơ, như tetrahydrofuran hoặc metanol ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

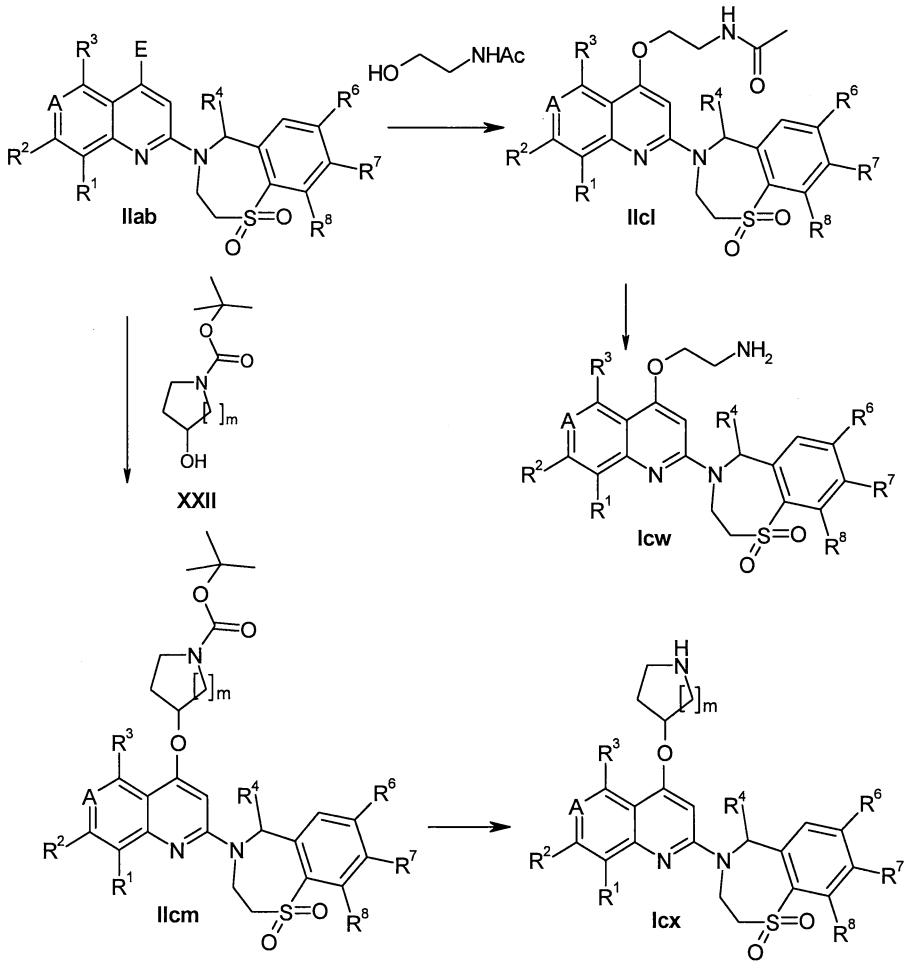
Amit có công thức Icu có thể được điều chế bằng cách hydro hóa hợp chất alken có công thức IIck tiếp theo là thủy phân hợp chất nitril. Phản ứng hydro hóa có thể được tiến hành khi có mặt paladi trên cacbon trong môi trường hydro trong metanol ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ. Việc thủy phân có thể thực hiện được bằng cách xử lý hợp chất nitril với bazơ như kali hydroxit trong *tert*-butanol trong điều kiện hồi lưu trong vài giờ.

Theo cách khác, amit có công thức Icu có thể được điều chế bằng cách amin phân các este có công thức IIcj. Phản ứng này thường có thể được tiến hành dung dịch amoniac trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 70°C trong vài giờ.

Amin có công thức Icv có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất amit có công thức Icu. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất amit có công thức Icu bằng boran trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ cao như 65°C trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Icw và Icx (Sơ đồ 47)

Sơ đồ 47



E là Br hoặc Cl,
m bằng 1 hoặc 2

Các hợp chất quan tâm có công thức Icw và Icx có thể được điều chế theo Sơ đồ 47. Việc kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với *N*-(2-hydroxyetyl)axetamit, tiếp theo là loại nhóm axyl của hợp chất có công thức IIcl tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Icw. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIab với rượu được bảo vệ có công thức XXII, tiếp theo là phân cắt *tert*-butyloxycarbonyl tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Icx.

Các ete có công thức IIcl và IIcm có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với *N*-(2-hydroxyetyl)axetamit và hợp chất có công thức XXII một cách riêng rẽ. Phản ứng này có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi như 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua kết hợp với 1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxen và natri *tert*-butoxit trong dung môi hữu cơ thích hợp

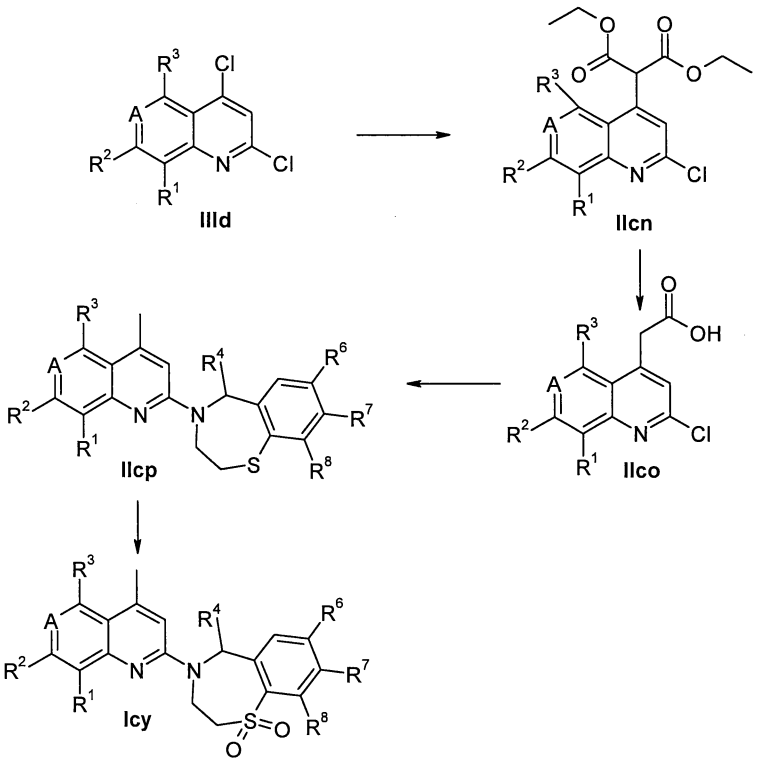
như 1,4-dioxan trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng ở nhiệt độ cao như 130°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng trong khoảng thời gian từ 1 đến vài giờ.

2-aminoetyl ete có công thức Icw có thể được điều chế bằng cách loại nhóm axyl của hợp chất có công thức IIcl. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung dịch nước axit clohydric ở nhiệt độ cao như 80°C trong vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Icx có thể được điều chế bằng cách phân cắt *tert*- butyloxycarbonyl. Phản ứng này có thể được thực hiện với axit trifloaxetic trong diclometan hoặc hydroclorua trong etyl axetat ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Icy (Sơ đồ 48)

Sơ đồ 48



Các hợp chất quan tâm có công thức Icy có thể được điều chế theo Sơ đồ 48. Bắt đầu từ 2,4-diclo-quinolin có công thức IIId, thay cho thế ái nhân chọn lọc vùng bằng dietyl malonat, tiếp theo là thủy phân tạo ra các axit carboxylic có công thức IIco. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIco với benzothiazepin và loại nhóm carboxyl trong phản ứng tiếp nối tạo ra hợp chất 4-metyl-quinolin có công thức IIcp. Việc oxi hóa các sulfua có công thức IIcp tạo ra các sulfon có công thức Icy.

Hợp chất có công thức IIcn có thể được điều chế bằng cách thay cho thế ái nhân chọn lọc vùng bằng dietyl malonat. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp như natri hydrua hoặc kali cacbonat, trong dung môi hữu cơ như *N,N*-dimetylformamit, ở nhiệt độ cao, thường ở nhiệt độ 70°C trong vài giờ đến qua đêm.

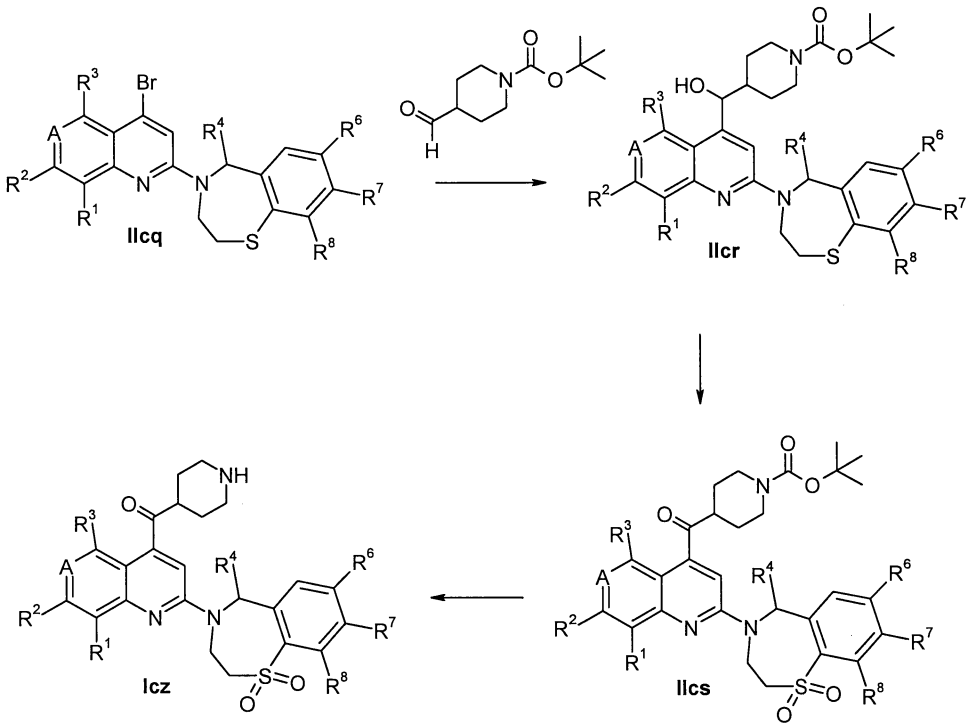
Các axit carboxylic có công thức IIco có thể được điều chế bằng cách thủy phân hợp chất có công thức IIcn. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như lithi hydroxit hoặc natri hydroxit trong dung môi hỗn hợp thích hợp như tetrahydrofuran và nước hoặc metanol và nước, ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Hợp chất có công thức IIcp có thể thu được bằng cách kết hợp hợp chất 2-cloquinolin có công thức IIco với benzothiazepin và loại nhóm carboxyl trong phản ứng tiếp nối. Phản ứng này tốt hơn là có thể được tiến hành có hoặc không có dung môi hữu cơ như *n*-butanol trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 150°C đến 170°C trong vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Icy có thể được điều chế bằng cách oxi hóa hợp chất có công thức IIcp. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự với phản ứng oxi hóa hợp chất quinolin có công thức IIac trong Sơ đồ 4.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Icz (Sơ đồ 49)

Sơ đồ 49



Các hợp chất quan tâm có công thức Icz có thể được điều chế theo Sơ đồ 49. Bắt đầu từ 4-bromquinolin có công thức IIcq, phản ứng với lithi alkylua, tiếp theo là phản ứng với 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-piperidincarboxaldehyt tạo ra các rượu bậc hai có công thức IIcr. Phản ứng oxi hóa Dess-Martin đối với hợp chất có công thức IIcr tiếp theo là phân cắt *tert*-butyl carbamat tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Icz.

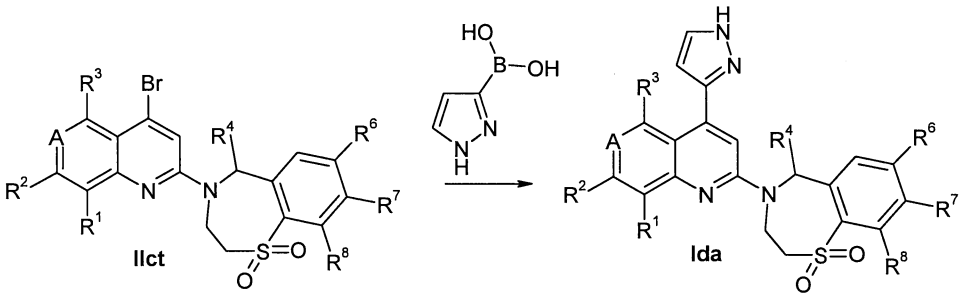
Hợp chất có công thức IIcr có thể thu được bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức 4-bromquinolin có công thức IIcq với lithi alkylua tiếp theo là phản ứng với 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-piperidincarboxaldehyt. Việc chuyển hóa có thể được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất có công thức 4-brom-quinolin có công thức IIcq với *n*-butyllithi và 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-piperidincarboxaldehyt trong dung môi hữu cơ trơ như tetrahydrofuran ở nhiệt độ -78°C, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Các hợp chất quan tâm có công thức Icz có thể thu được bằng cách oxi hóa Dess-Martin đối với hợp chất có công thức IIcr, tiếp theo là phân cắt *tert*-butyl carbamat. Việc oxi hóa hợp chất có công thức IIcr có thể được tiến hành với chất oxi hóa thích hợp như chất phản ứng Dess-martin trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hoặc với mangan dioxit trong toluen trong điều kiện hồi lưu trong vài giờ. Việc phân cắt *tert*-butyl carbamat có thể được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất *tert*-butyl

carbamat có công thức IIcs với bazơ thích hợp như axit clohydric, axit trifloaxetic, hoặc axit sulfuric trong dung môi thích hợp như metanol, etyl axetat, diclometan, 1,4-dioxan, nước hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút đến vài giờ. Thường phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất *tert*-butyl carbamat có công thức IIcs với axit trifloaxetic trong diclometan ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ida (Sơ đồ 50)

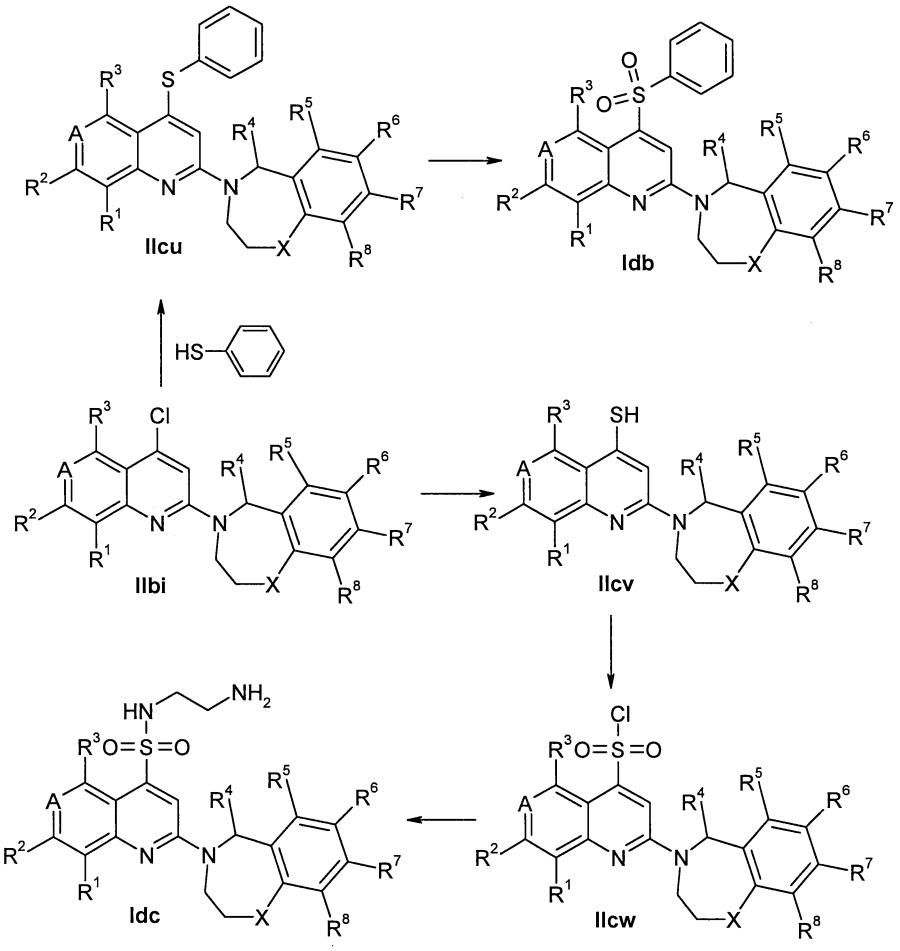
Sơ đồ 50



Các hợp chất quan tâm có công thức Ida có thể được điều chế theo Sơ đồ 50. Việc kết hợp hợp chất bromua có công thức IIct với axit 1*H*-pyrazol-3-boronic tạo ra hợp chất có công thức Ida. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi như (triphenylphosphin)paladi với natri cacbonat trong dung môi hữu cơ thích hợp như benzen hoặc dimetoxyetan, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 120°C, thường ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ida (Sơ đồ 51)

Sơ đồ 51



Các hợp chất quan tâm có công thức Idb và Idc có thể được điều chế theo Sơ đồ 51. Việc kết hợp hợp chất clorua có công thức IIbi với benzenthiol tạo ra hợp chất có công thức IIcu. Việc oxi hóa hợp chất có công thức IIcu tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idb. Việc kết hợp hợp chất clorua có công thức IIbi với natri metanthiolat tạo ra hợp chất có công thức IIcv. Việc oxi hóa và clo hóa hợp chất có công thức II cv tạo ra sulfonyl clorua có công thức IIcw. Việc kết hợp hợp chất sulfonyl clorua có công thức IIcw với etyl-1,2-diamin tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idc.

Các hợp chất quan tâm có công thức IIcu có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất clorua có công thức IIbi với benzenthiol. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như *N,N*-dimetylpyridin-4-amin trong dung môi thích hợp như etanol ở nhiệt độ trong phòng trong vài ngày.

Các sulfon có công thức Idb có thể được điều chế bằng cách oxi hóa hợp chất có công thức IIcu. Phản ứng này có thể được thực hiện với chất phản ứng oxi hóa thích

hợp như axit *m*-cloperbenzoic trong dung môi thích hợp như diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 1 đến vài giờ.

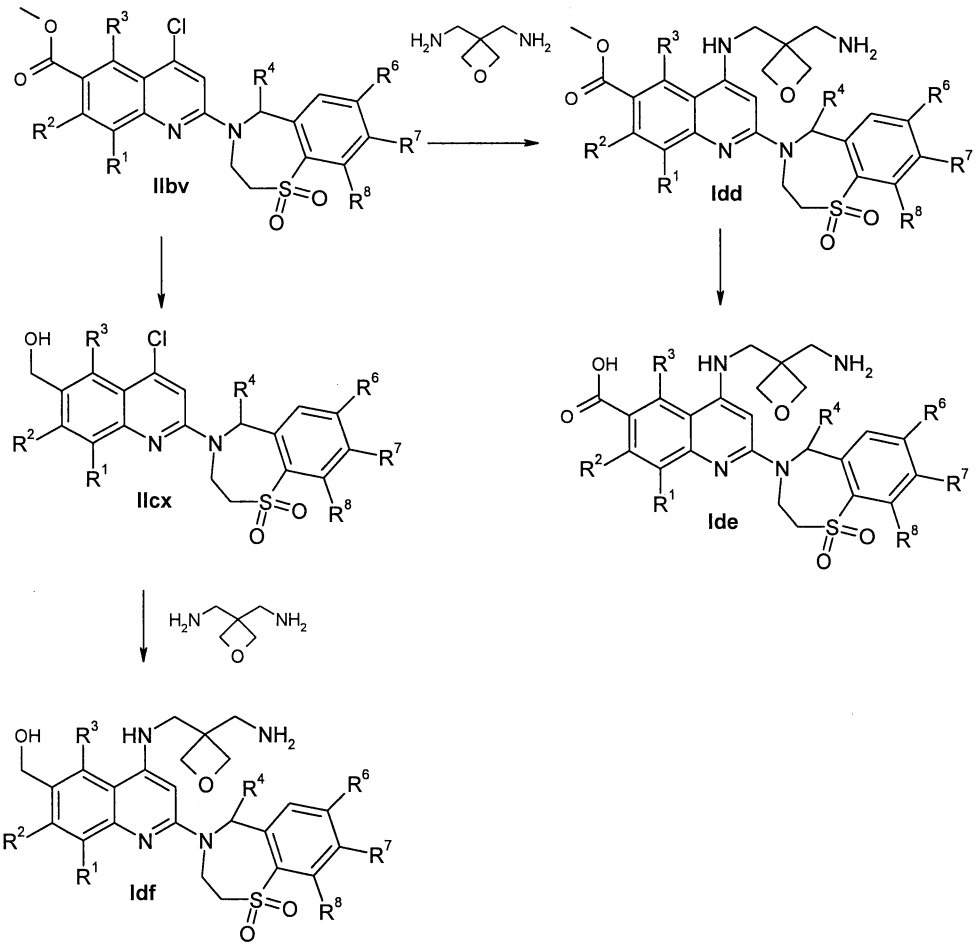
Các thiol có công thức IIcv có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất clorua có công thức IIbi với natri metanthiolat. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp như *N,N*-dimetylformamit trong điều kiện hồi lưu qua đêm.

Sulfonyl clorua có công thức IIcw có thể được điều chế bằng cách oxi hóa-clo hóa hợp chất có công thức IIcv. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp như axit clohydric bằng cách tạo bông khí clo ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 10°C trong 30 phút.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idc có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất clorua có công thức IIcw với etyl-1,2-diamin. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như trietylamin hoặc etyl-diisopropyl-amin trong dung môi thích hợp như diclometan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idd, Ide và Idf (Sơ đồ 52)

Sơ đồ 52



Các hợp chất quan tâm có công thức Idd, Ide và Idf có thể được điều chế theo Sơ đồ 52. Việc kết hợp hợp chất clorua có công thức IIbv với C-(3-aminometyl-oxetan-3-yl)-metylamin tạo ra hợp chất có công thức Idd. Thủy phân hợp chất các este tạo ra axit carboxylic có công thức Ide. Khử hợp chất este có công thức IIbv tiếp theo là kết hợp với hợp chất C-(3-aminometyl-oxetan-3-yl)-metylamin tạo ra các hợp chất có công thức Idf.

Các hợp chất có công thức Idd có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất clorua có công thức IIbv với C-(3-aminometyl-oxetan-3-yl)-metylamin. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thường phản ứng này có thể được thực hiện với tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl và natri *tert*-butoxit trong toluen ở nhiệt độ 110°C qua đêm trong môi trường nitơ.

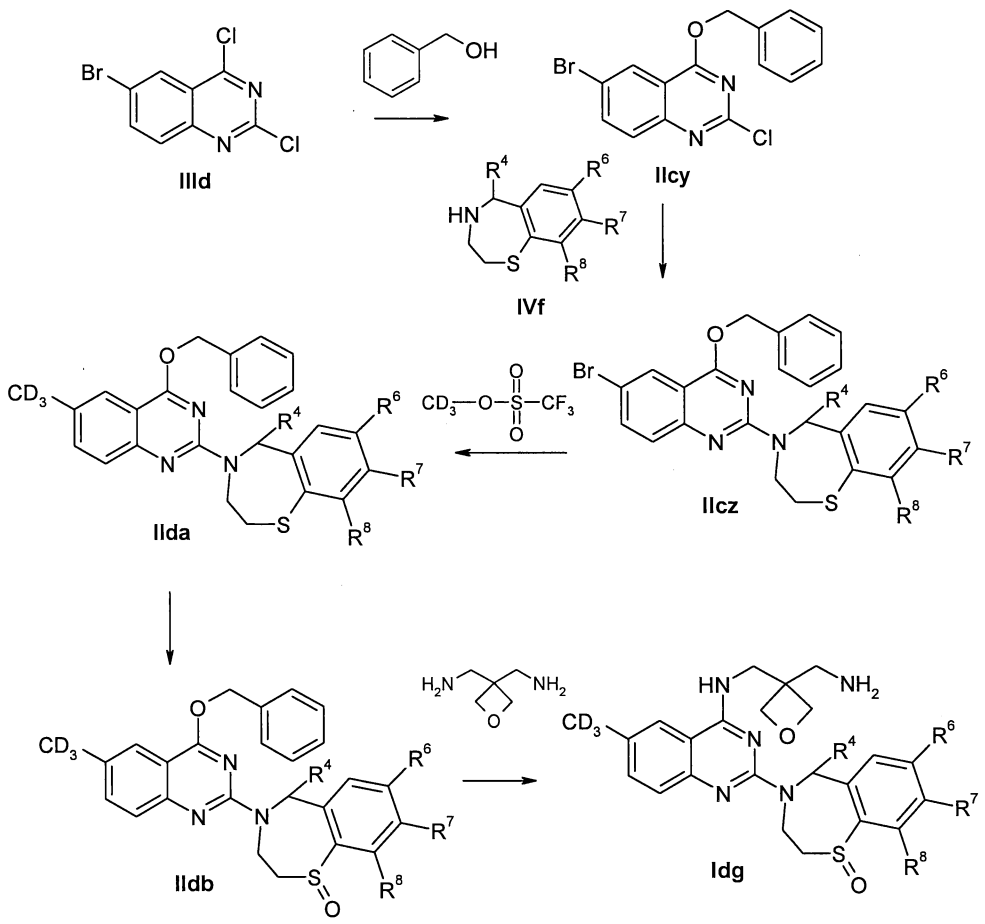
Các axit có công thức Ide có thể được điều chế bằng cách thủy phân hợp chất metyl este có công thức Idd. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như natri hydroxit hoặc lithi hydroxit trong hỗn hợp dung môi của tetrahydrofuran và nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 60°C, thường ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ hoặc qua đêm.

Các hydroxit có công thức IIcx có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất este có công thức IIbv. Phản ứng này có thể được thực hiện với tác nhân khử chuẩn như lithi nhôm hydrua trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong vài giờ, thường ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ.

Các hợp chất có công thức Idf có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIcx với C-(3-aminometyl-oxetan-3-yl)-metylamin. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự như khi kết hợp hợp chất có công thức IIbv với C-(3-aminometyl-oxetan-3-yl)-metylamin trong sơ đồ này.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idg (Sơ đồ 53)

Sơ đồ 53



Các hợp chất quan tâm có công thức Idg có thể được điều chế theo Sơ đồ 53. Bắt đầu từ 2,4-diclo-quinazolin có công thức IIId, phản ứng với rượu benzylic tiếp theo là kết hợp với các benzothiazepin có công thức IVf tạo ra benzyloxy có công thức IIcz.

Thay cho thế brom bằng metyl-d^3 tiếp theo oxi hóa tạo ra 6-metyl-d^3-quinazolin có công thức IIdb. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIdb với C-(3-aminometyl-oxetan-3-yl)-metylamin tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idg.

2-clo-4-benzoxy quinazolin có công thức IIcy có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức 2,4-diclo-quinazolin có công thức IIId với rượu benzylic. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp như natri hydrua trong dung môi hữu cơ như tetrahydrofuran, axetonitril hoặc *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ 0°C tiếp theo là ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Hợp chất có công thức IIcz có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIcy với các benzothiazepin có công thức IVf. Phản ứng này có thể được

tiến hành không có mặt bazơ bất kỳ và không có mặt dung môi bất kỳ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 160°C, thường ở nhiệt độ 80°C trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 2 giờ.

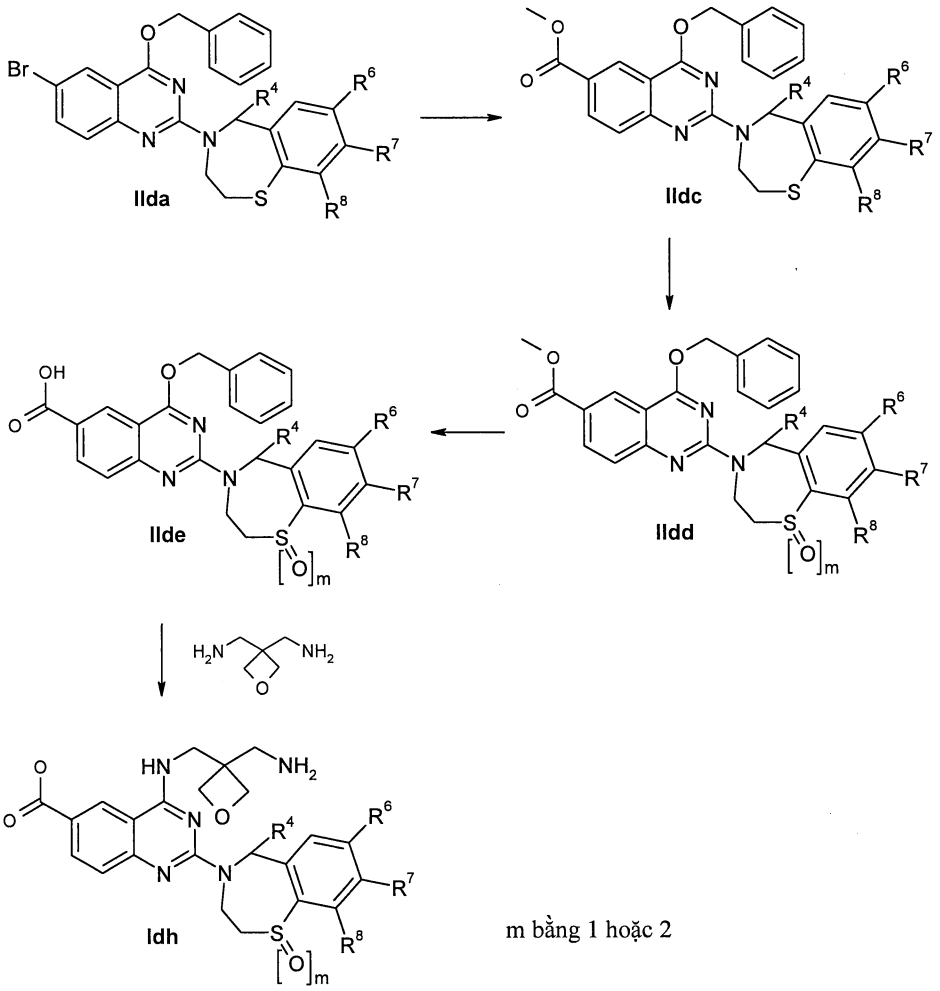
6-metyl-d^3-quinazolin có công thức IIda có thể được điều chế bằng cách thay cho thế brom bằng metyl-d^3. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất có công thức IIcy bằng *n*-butyllithi trong tetrahydrofuran khan ở nhiệt độ -78°C trong vài phút trong môi trường nitơ tiếp theo là khuấy với metyl-d^3 triflometansulfonat ở nhiệt độ -78°C và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 1 đến vài giờ.

Các sulfoxit có công thức IIdb có thể được điều chế bằng cách oxi hóa hợp chất có công thức IIda. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất có công thức IIda với 1-2 đương lượng axit 3-cloperoxybenzoic trong dung môi hữu cơ thích hợp như diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 10 đến 20 phút.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idg có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIdb với C-(3-aminometyl-oxetan-3-yl)-metylamin. Phản ứng này có thể được tiến hành mà không có dung môi bất kỳ và không có mặt bazơ bất kỳ ở nhiệt độ cao như 170°C trong 20 phút.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idh (Sơ đồ 54)

Sơ đồ 54



Các hợp chất quan tâm có công thức Idh có thể được điều chế theo Sơ đồ 54. Bắt đầu từ 6-brom-quinazolin có công thức IIda, carbonyl hóa tiếp theo là este hóa, oxi hóa và thủy phân tạo ra các axit có công thức IIde. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIde với C-(3-aminometyl-oxetan-3-yl)-metylamin tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idh.

6-Metoxycarbonyl quinazolin có công thức IIdc có thể được điều chế bằng cách carbonyl hóa hợp chất 6-brom-quinazolin có công thức IIda tiếp theo là este hóa. Carbonyl hóa có thể được tiến hành với đá khô khi có mặt *n*-butyllithi trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ -78°C trong môi trường nitơ, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 đến vài giờ. Việc metyl este hóa có thể được tiến hành trong metanol khi có mặt sulfinyl clorua hoặc axit sulfuric đặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 70°C trong khoảng thời gian từ 1 đến vài giờ.

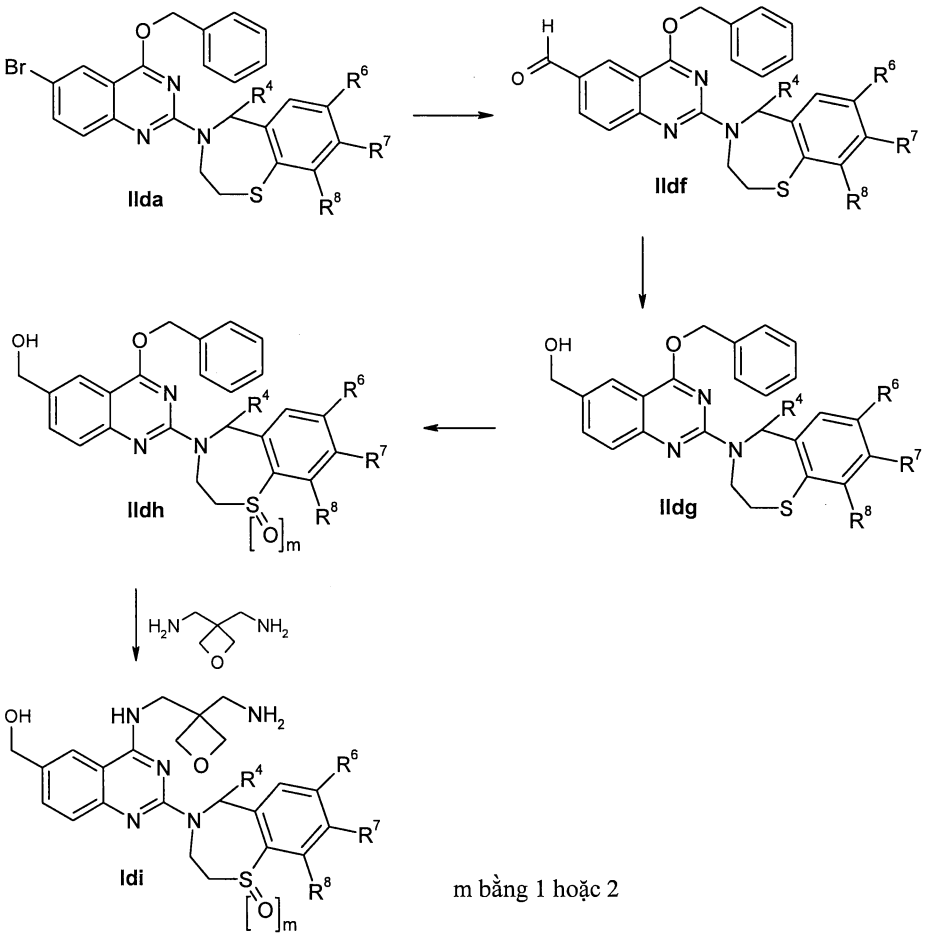
Các hợp chất có công thức IIdd có thể được điều chế bằng cách oxi hóa hợp chất có công thức IIdc. Việc oxi hóa có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất có công thức IIdc với 1-2 đương lượng axit 3-cloperoxybenzoic trong dung môi hữu cơ thích hợp như diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút đến vài giờ.

Các axit có công thức IIde có thể được điều chế bằng cách thủy phân hợp chất metyl este có công thức IIdd. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như natri hydroxit hoặc lithi hydroxit trong hỗn hợp của tetrahydrofuran và nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 60°C, thường ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ hoặc qua đêm.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idh có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIde với C-(3-aminometyl-oxetan-3-yl)-metylamin. Phản ứng này có thể được tiến hành mà không có dung môi bất kỳ và không có mặt bazơ bất kỳ ở nhiệt độ 170°C trong 30 phút.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idi (Sơ đồ 55)

Sơ đồ 55



Các hợp chất có công thức of Idi có thể được điều chế theo Sơ đồ 55. Bắt đầu từ 6-brom quinazolin có công thức IIda, formyl hóa Bouveault tiếp theo khử aldehyt và oxi hóa sulfua tạo ra hợp chất 4-benzyloxy-6-hydroxymetyl-quinazolin có công thức IIdh. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIdh với C-(3-aminometyl-oxetan-3-yl)-metylamin tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idi.

Các aldehyt có công thức IIdf có thể được điều chế bằng cách formyl hóa Bouveault. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất bromua với *n*-butyllithi trong tetrahydrofuran khan ở nhiệt độ -78°C, tiếp theo là khuấy với *N,N*-dimetylformamit khan ở nhiệt độ -78°C trong khoảng thời gian từ 30 phút đến vài giờ.

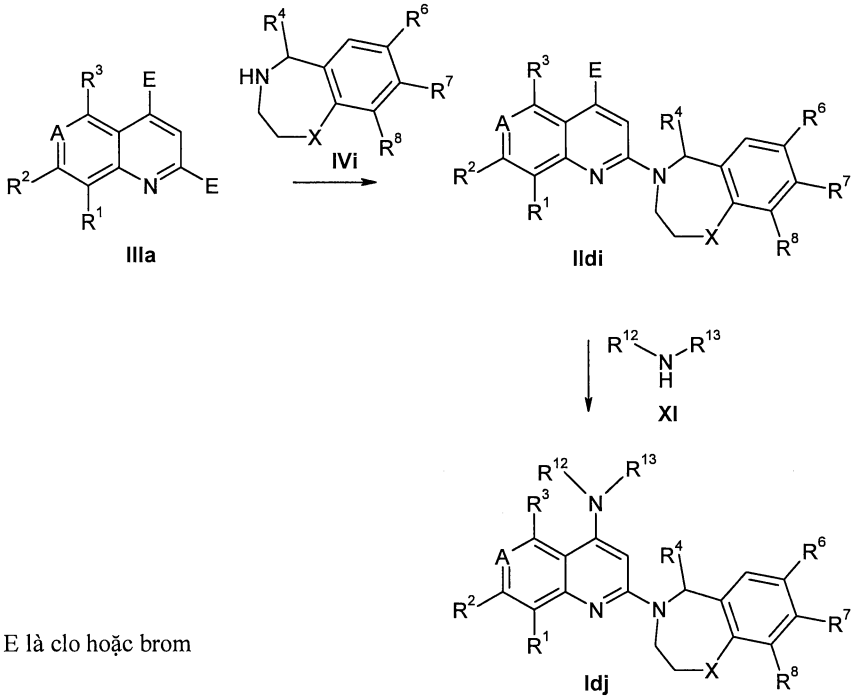
6-hydroxymetyl-quinazolin có công thức IIdg có thể được điều chế bằng cách khử aldehyt. Phản ứng này có thể được thực hiện với natri bohydrua trong dung môi hữu cơ thích hợp như metanol, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút đến vài giờ.

Hợp chất có công thức IIdh có thể được điều chế bằng cách oxi hóa các sulfua. Việc oxi hóa có thể được thực hiện với 1-2 đương lượng axit 3-cloperoxybenzoic trong dung môi hữu cơ thích hợp như diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút đến vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idi có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIdh với C-(3-aminometyl-oxetan-3-yl)-metylamin. Phản ứng này có thể được tiến hành mà không có dung môi bất kỳ và không có mặt bazơ bất kỳ ở nhiệt độ 160°C trong khoảng 30 phút.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idj (Sơ đồ 56)

Sơ đồ 56



E là clo hoặc brom

Các hợp chất quan tâm có công thức Idj có thể được điều chế theo Sơ đồ 56. Bắt đầu từ 2,4-dihalogen-quinolin có công thức IIIa, kết hợp với benzoazepin có công thức IVi tạo ra 2-benzoazepin-4-halogen-qunolin có công thức IIdi. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIdi với các amin khác nhau tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idj.

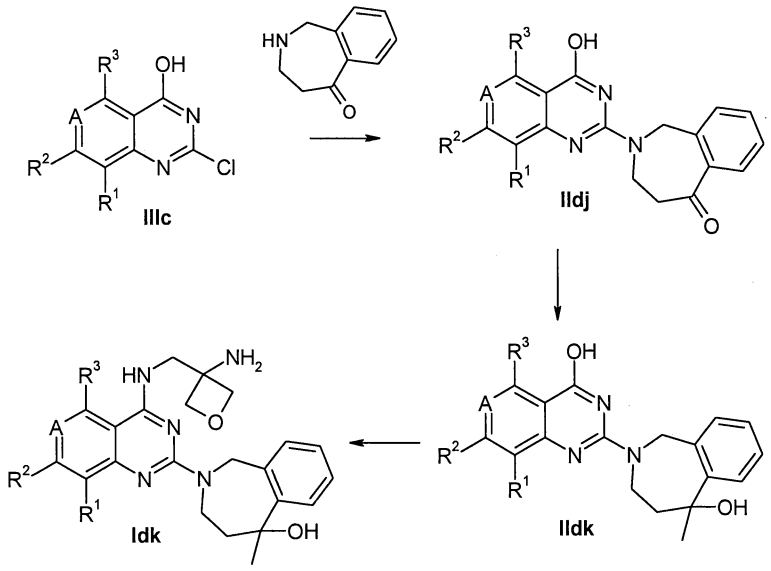
2-Benzoazepin-4-halogen-qunolin có công thức IIdi có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 2,4-dihalogen-quinolin có công thức IIIa với benzoazepin có

công thức IVi. Phản ứng này có thể được thực hiện có hoặc không có dung môi như *n*-butanol ở nhiệt độ 160°C trong vài giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idj có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIdi với các amin khác nhau. Phản ứng này có thể được tiến hành tương tự như khi kết hợp hợp chất 4-halogen-quinolin có công thức IIab với các amin có công thức XI trong Sơ đồ 5. Thường phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua và natri *tert*-butoxit trong 1,4-dioxan ở nhiệt độ 120°C trong 1,5 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idk (Sơ đồ 57)

Sơ đồ 57



Các hợp chất quan tâm có công thức Idk có thể được điều chế theo Sơ đồ 57. Bắt đầu từ IIIc, kết hợp với 1,2,3,4-tetrahydro-benzo[c]azepin-5-on tiếp theo là phản ứng với metyl magie bromua tạo ra hợp chất 5-metyl-5-hydroxy benzothiazepin có công thức IIdk. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIdk với 3-aminometyl-oxetan-3-ylamin tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idk.

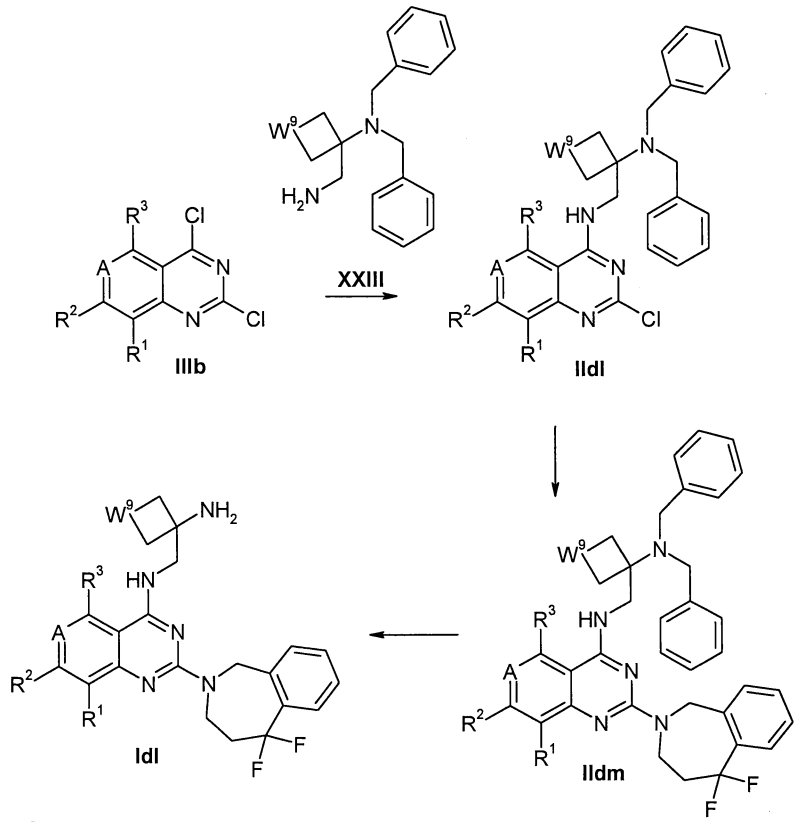
2-Benzoazepin-quinolin có công thức IIdj có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIIc với 1,2,3,4-tetrahydro-benzo[c]azepin-5-on. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ hữu cơ như trietylamin trong toluen trong điều kiện hồi lưu qua đêm.

5-metyl-5-hydroxy benzothiazepin có công thức IIdk có thể được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất keton có công thức IIdj với metyl magie bromua. Việc chuyển hóa có thể được thực hiện bằng cách khuấy hợp chất có công thức IIdj với metyl magie bromua trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ 50°C trong vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idk có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIdj với 3-aminometyl-oxetan-3-ylamin. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp như 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en với phối tử phosphin thích hợp như benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)-phosphoni hexaflophosphat, trong dung môi thích hợp như *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idl (Sơ đồ 58)

Sơ đồ 58



W^9 là O hoặc SO_2

Các hợp chất quan tâm có công thức Idl có thể được điều chế theo Sơ đồ 58. Bắt đầu từ hợp chất có công thức IIIb, phản ứng với benzylamino etylamin khác nhau có công thức XXIII tạo ra hợp chất có công thức IIdl. Thay cho thế 2-clo bằng 5,5-diflo-

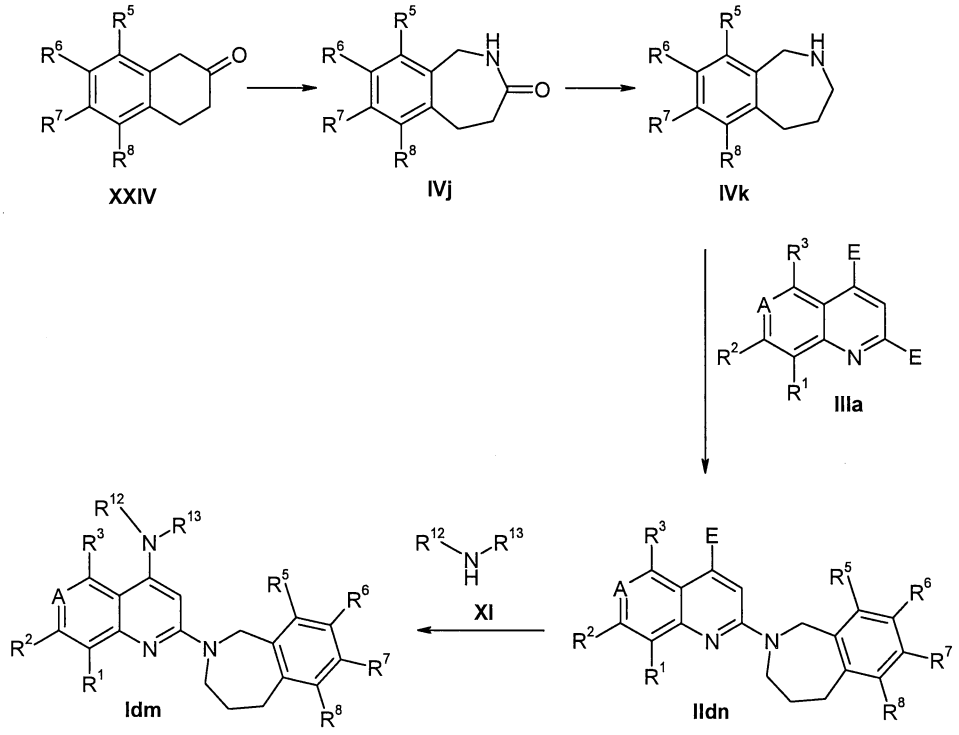
2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[c]azepin tiếp theo loại bảo vệ nhóm benzyl tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idl.

2-clo-quinazolin có công thức IIdl có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIIb với các amin có công thức XXIII. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp như trietylamin trong dung môi thích hợp như metanol, tetrahydrofuran, diclometan hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong vài giờ hoặc qua đêm.

Các hợp chất có công thức Idl có thể được điều chế bằng cách loại bảo vệ của nhóm benzyl theo phương pháp chuẩn của các hợp chất có công thức IIdm. Phản ứng này có thể được thực hiện với paladi trên cacbon, paladi hydroxit trên cacbon hoặc platin oxit, thông thường bằng cách bổ sung axit axetic hoặc axit trifloaxetic trong dung môi thích hợp như metanol, etanol, tetrahydrofuran, etyl axetat hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ trong môi trường hydro.

A. Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idm (Sơ đồ 59)

Sơ đồ 59



E là clo hoặc brom

Các hợp chất quan tâm có công thức Idm có thể được điều chế theo Sơ đồ 59. Bắt đầu từ naphtalen-2-on có công thức XXIV, mở rộng vòng bằng axit hydrazoic tạo ra benzoazepin-3-on có công thức IVj. Khử hợp chất lactam có công thức IVj thành benzoazepin có công thức IVk tiếp theo là kết hợp hợp chất IVk với 2,4-dihalogen quinolin có công thức IIIa tạo ra hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIdn. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIdn với các amin có công thức XI tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idm.

Các benzoazepin-3-on có công thức IVj có thể được điều chế bằng cách mở rộng vòng của naphtalen-2-on có công thức XXIV bằng cách sử dụng natri azit. Phản ứng này có thể được tiến hành trong toluen với bazơ thích hợp như axit triflometansulfonic, axit trifloaxetic hoặc axit clohydric, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Benzoazepin có công thức IVk có thể được điều chế từ benzoazepin-3-on có công thức IVj bằng cách khử hợp chất lactam. Phản ứng này có thể được thực hiện với tác nhân khử chuẩn như lithi nhôm hydrua, bo hydrua hoặc hỗn hợp của natri bohydrua và bo triflorua trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như tetrahydrofuran,

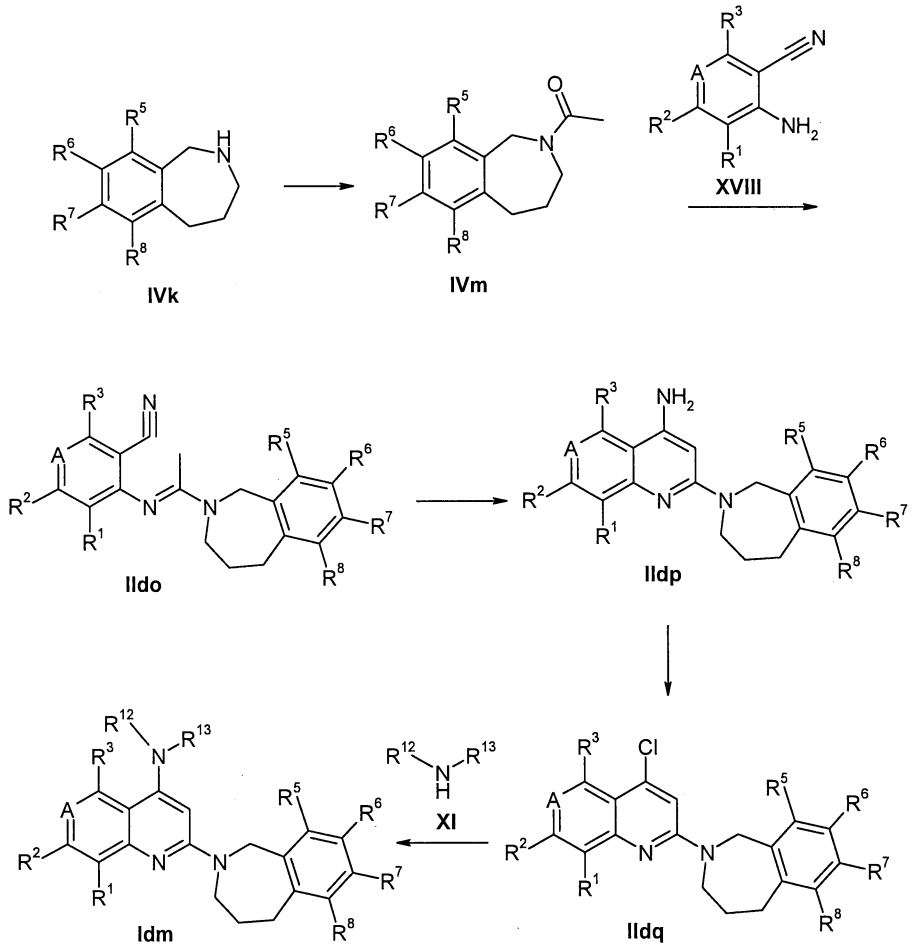
dietyl ete hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 70°C trong vài giờ.

4-Halogen quinolin có công thức IIdn có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất benzoazepin có công thức IVk và 2,4-dihalogen quinolin có công thức IIIa. Phản ứng này có thể được thực hiện với axit thích hợp như axit clohydric hoặc axit p-toluensulfonic trong dung môi hữu cơ thích hợp như toluen, dioxan, rượu n-butylic hoặc 2-metyl-2-pentanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 120°C trong vài giờ. Theo cách khác, phản ứng này có thể được thực hiện với axit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 160°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idm có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIdn với các amin có công thức XI. Phản ứng này có thể thực hiện được bằng chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140°C đến 160°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ có hoặc không có dung môi hữu cơ như *N,N*-dimetylformamit, 1-metylpyrolidin-2-on hoặc rượu *n*-butylic.

B. Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idm (Sơ đồ 60)

Sơ đồ 60



Các hợp chất quan tâm có công thức Idm có thể được điều chế theo Sơ đồ 60. Axyl hóa benzoazepin có công thức IVk, tiếp theo là kết hợp với 2-aminobenzonitril có công thức XVIII tạo ra các imin có công thức IIdo. Đóng vòng các imin có công thức IIdo tạo ra hợp chất 4-aminoquinolin có công thức IIdp. Phản ứng Sandmeyer giữa hợp chất có công thức 4-aminoquinolin có công thức IIdp tạo ra hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIdq. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIdq với các amin có công thức XI tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idm.

Axetyl benzoazepin có công thức IVm có thể được điều chế bằng cách axyl hóa benzoazepin có công thức IVk với axetyl clorua hoặc anhydrit axetic. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như trietylamin hoặc pyridin trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như diclometan, tetrahydrofuran hoặc pyridin ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút.

Hợp chất imin có công thức IIdo có thể được điều chế bằng cách gia nhiệt hỗn hợp của hợp chất có công thức IVm, 2-aminobenzonitril có công thức XVIII và phospho oxyclorua. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như diclometan, clorofom hoặc hỗn hợp của chúng, thường ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 10°C, tiếp theo là khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 24 giờ.

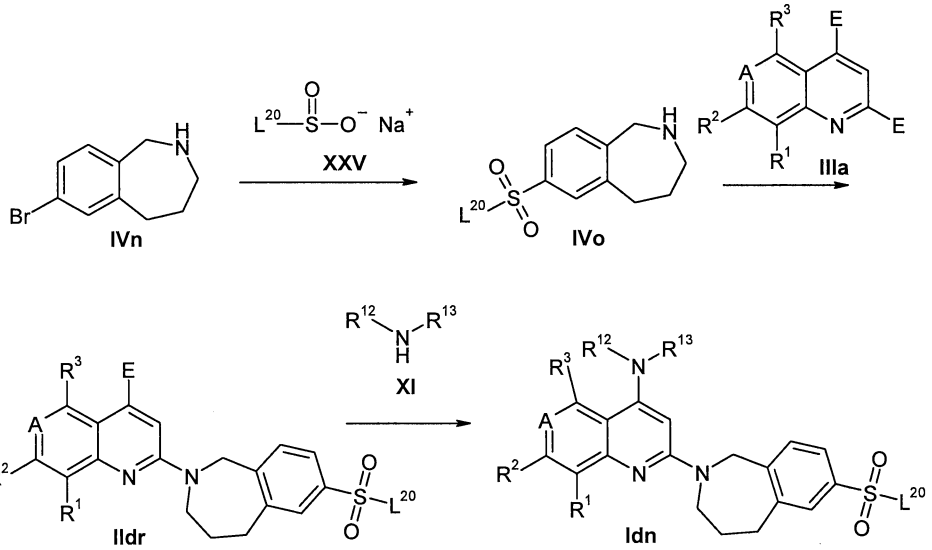
Đóng vòng các imin có công thức IIdo tạo ra hợp chất 4-aminoquinolin có công thức IIdp có thể thực hiện được bằng cách xử lý hợp chất có công thức IIdo với axit Lewis như kẽm clorua trong *N,N*-dimetyl-axetamit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 120°C đến 180°C trong vài giờ trong môi trường trơ.

Các hợp chất trung gian có công thức IIdq có thể được điều chế từ 4-aminoquinolin có công thức IIdp bằng cách sử dụng phản ứng Sandmeyer. Việc chuyển hóa thường được thực hiện trong các điều kiện phản ứng Sandmeyer chuẩn như natri nitrit, axit clohydric và natri clorua hoặc đồng (I) clorua trong dung môi thích hợp như nước, thường ở nhiệt độ -10°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idm có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIdq với các amin có công thức XI. Phản ứng này có thể thực hiện được bằng chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140°C đến 160°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ có hoặc không có dung môi hữu cơ như *N,N*-dimetylformamit, 1-metyl-pyrolidin-2-on hoặc rượu *n*-butylic.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idn (Sơ đồ 61)

Sơ đồ 61



L^{20} là C_{1-6}alkyl
E là clo hoặc brom

Các hợp chất quan tâm có công thức Idn có thể được điều chế theo Sơ đồ 61. Bắt đầu từ 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[c]azepin IVn, phản ứng kết hợp xúc tác bằng đồng với natri sulfinat có công thức XXV tạo ra các sulfonyl có công thức IVo. Việc kết hợp hợp chất có công thức IVo với 2,4-dihalogen quinolin có công thức IIIa tạo ra hợp chất 4-halogen quinolin có công thức IIdr. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIdr với các amin có công thức XI tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idn.

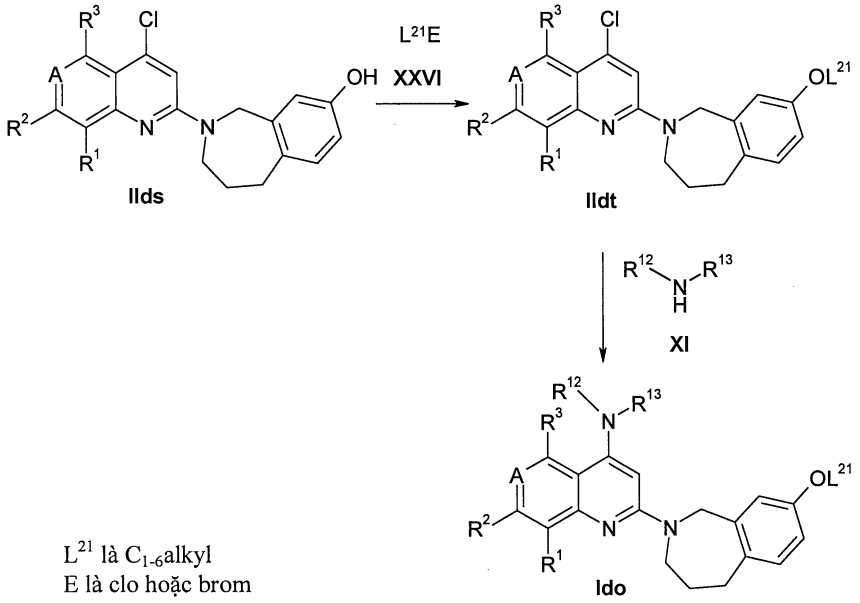
Phản ứng kết hợp có sự tham gia của đồng giữa hợp chất có công thức 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[c]azepin IVn với natri sulfinat có công thức XXV được minh họa ở trên có thể được tiến hành khi có mặt nguồn đồng như đồng (I) iodua (CuI), và các phối tử như 2,2'-bipyridin, *L*-prolin, *N,N*-dimetyl glyxin hoặc etylen glycol, với bazơ thích hợp như trietylamin, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri *tert*-butoxit, kali *tert*-butoxit, natri hydrua hoặc 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi hữu cơ thích hợp như axetonitril, toluen, 1,4-dioxan, *N,N*-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit hoặc 1-metyl-pyrolidin-2-on ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 180°C trong khoảng thời gian từ 15 đến 60 phút trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ như 130°C trong thời gian phản ứng lâu hơn mà không sử dụng chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất có công thức IIdr có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất benzoazepin có công thức IVo và 2,4-dihalogen quinolin có công thức IIIa. Phản ứng này có thể được thực hiện với axit thích hợp như axit clohydric hoặc axit *p*-toluensulfonic trong dung môi hữu cơ thích hợp như toluen, dioxan, rượu *n*-butylic hoặc 2-metyl-2-pentanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 120°C trong vài giờ. Theo cách khác, phản ứng này có thể được thực hiện với axit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 160°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idn có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIdr với các amin có công thức XI. Phản ứng này có thể thực hiện được bằng chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140 đến 160°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ có hoặc không có dung môi hữu cơ như *N,N*-dimetylformamit, 1-metyl-pyrolidin-2-on hoặc rượu n-butylic.

D. Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ido (Sơ đồ 62)

Sơ đồ 62



L^{21} là C_{1-6}alkyl
E là clo hoặc brom

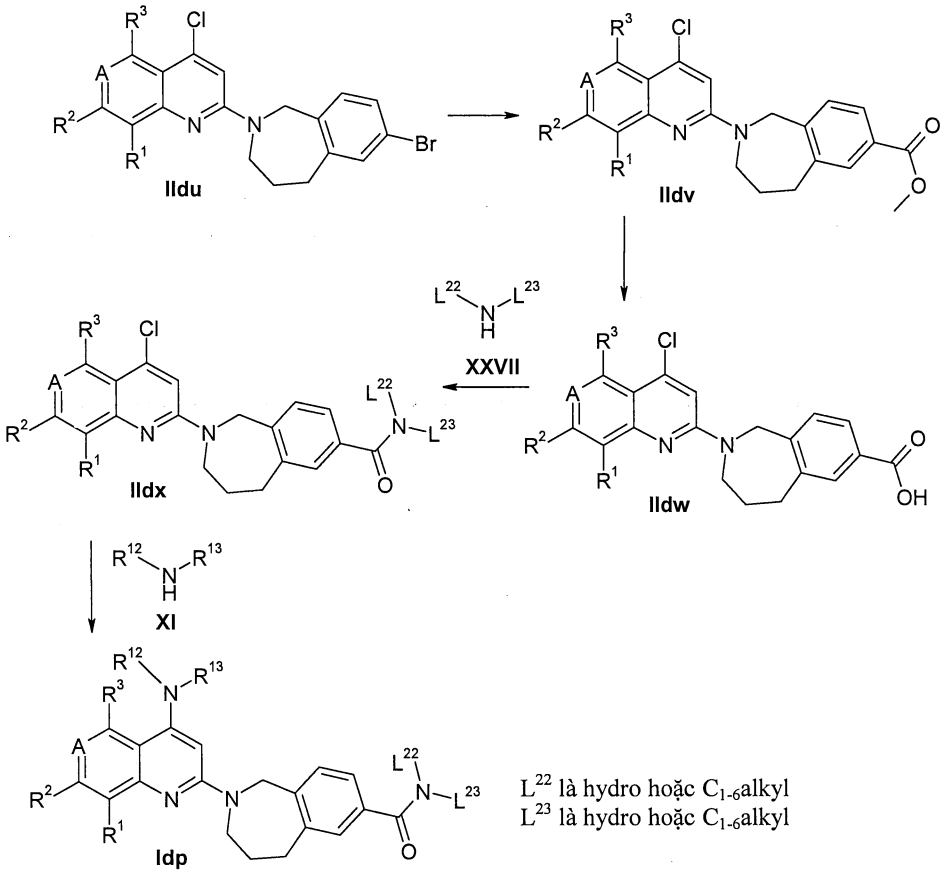
Các hợp chất quan tâm có công thức Ido có thể được điều chế theo Sơ đồ 62. Bắt đầu từ phenol có công thức IIds, alkyl hóa bằng hợp chất XXVI khác nhau tạo ra hợp chất có công thức IIdt. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIdt với các amin có công thức XI tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Ido.

Các hợp chất có công thức IIdt có thể được điều chế bằng cách alkyl hóa hợp chất phenol có công thức IIds với hợp chất có công thức XXVI. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như xesi cacbonat, natri *tert*-butoxit, kali *tert*-butoxit, natri hydrua hoặc 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en trong dung môi hữu cơ trơ như diclometan, *N,N*-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit hoặc 1-metyl-pyrolidin-2-on, thường ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Ido có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIdt với các amin có công thức XI. Phản ứng này có thể thực hiện được bằng chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140°C đến 160°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ có hoặc không có dung môi hữu cơ như *N,N*-dimetylformamit, 1-metyl-pyrolidin-2-on hoặc rượu n-butylic.

F. Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idp (Sơ đồ 63)

Sơ đồ 63



Các hợp chất quan tâm có công thức Idp có thể được điều chế theo Sơ đồ 63. Bắt đầu từ hợp chất có công thức IIdu, carbonyl hóa có xúc tác bằng paladi tạo ra metyl

este của axit carboxylic có công thức IIdv. Thủy phân hợp chất bazơ của este có công thức IIdv tạo thành các axit có công thức IIdw, tiếp theo là kết hợp với các amin có công thức XXVII tạo ra các amit có công thức IIdx. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIdx với các amin có công thức XI tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idp.

Carbonyl hóa có xúc tác bằng paladi của hợp chất có công thức IIdu thành metyl este có công thức IIdv tương ứng có thể được thực hiện trong môi trường cacbon monoxit (1 áp suất khí quyển) trong metanol. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi như bis(triphenylphosphin)diclopaladi(II), paladi(II) axetat, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), hoặc tri(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), khi có mặt hoặc không có mặt phối tử phosphin như trixyclohexylphosphin hoặc triphenylphosphin, và bazơ thích hợp như trietylamin, natri cacbonat hoặc kali cacbonat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 120°C trong vài giờ.

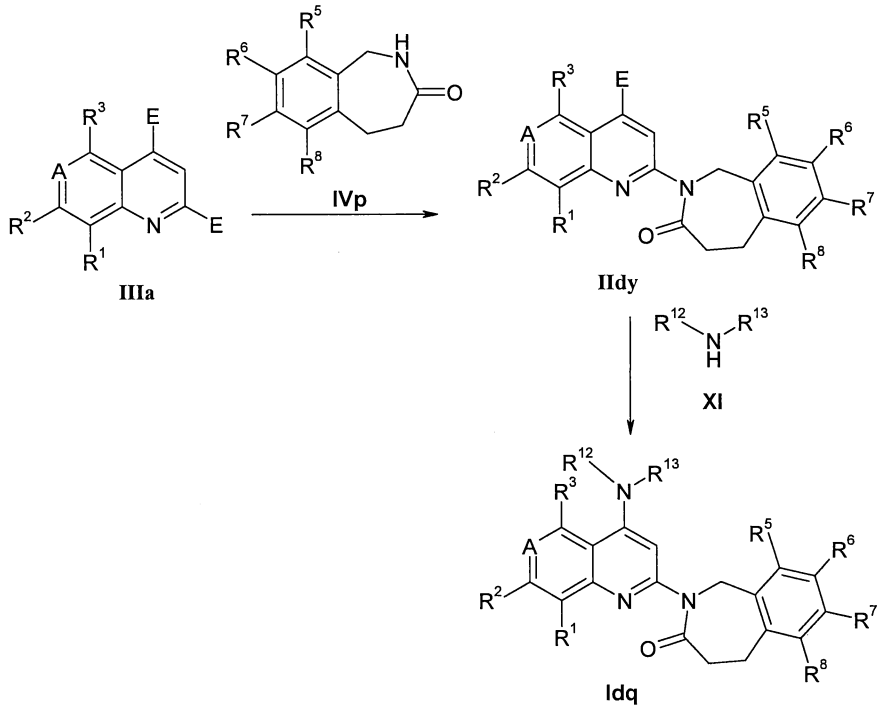
Thủy phân hợp chất metyl este có công thức IIdv thành các axit có công thức IIdw có thể được tiến hành khi có mặt bazơ vô cơ chứa nước như lithi hydroxit, natri hydroxit, hoặc kali hydroxit trong dung môi như metanol, 1,4-dioxan hoặc tetrahydrofuran ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Các amit có công thức IIdx có thể được điều chế bằng cách kết hợp các amin có công thức XXVII với các axit carboxylic có công thức IIdw. Phản ứng này thường được tiến hành với chất thử liên hợp peptit chuẩn như 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit và 1-hydroxybenzotriazol, brom-*tris*-pyrolidino-phosphonihexaflophosphat và diisopropyletylamin, hoặc *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat và bazơ như trietylamin, hoặc diisopropyletylamin trong dung môi trơ thích hợp như diclometan hoặc *N,N*-dimetylformamit hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idp có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất amit có công thức IIdx với các amin có công thức XI. Phản ứng này có thể được tiến hành bằng chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140°C đến 160°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ có hoặc không có dung môi hữu cơ như *N,N*-dimetylformamit, 1-metyl-pyrolidin-2-on hoặc rượu n-butylic.

G. Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idq (Sơ đồ 64)

Sơ đồ 64



Các hợp chất quan tâm có công thức Idq có thể được điều chế theo Sơ đồ 64. Phản ứng kết hợp có xúc tác paladi giữa hợp chất lactam có công thức IVp với 2,4-dihalogenquinolin có công thức IIIa tạo ra các hợp chất trung gian có công thức IIdy. Việc kết hợp hợp chất có công thức IIdy với các amin có công thức XI tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idq.

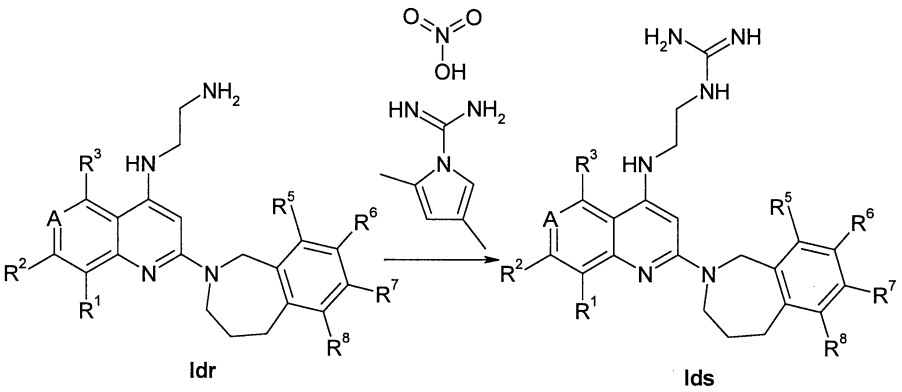
Các hợp chất trung gian có công thức IIdy có thể được điều chế từ lactam có công thức IVp bằng cách kết hợp với 2,4-dihhalogenquinolin có công thức IIIa. Phản ứng này có thể thường được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi như bis(triphenylphosphin)diclopaladi(II), paladi(II) axetat, tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0), hoặc tri(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), khi có mặt phối tử phosphin như trixyclohexylphosphin, hoặc 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanten, với bazơ thích hợp như tribazơ kali phosphat, natri cacbonat hoặc kali cacbonat, trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như dioxan, hoặc *N,N*-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 150°C trong vài giờ.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idq có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIdy với các amin có công thức XI. Phản ứng này có thể thực hiện được bằng chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 140°C đến 160°C

trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ có hoặc không có dung môi hữu cơ như *N,N*-dimetylformamit, 1-metyl-pyrolidin-2-on hoặc rượu n-butylic.

H. Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Ids(Sơ đồ 65)

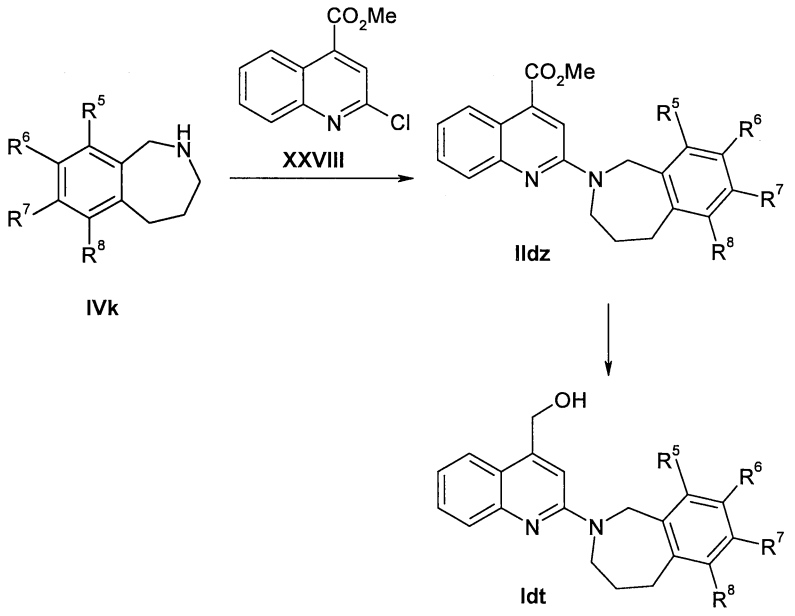
Sơ đồ 65



Các hợp chất quan tâm có công thức Ids có thể được điều chế theo Sơ đồ 65. Bắt đầu từ diamin có công thức Idr (được điều chế tương tự với Idm trong Sơ đồ 59 hoặc Sơ đồ 60), guanidin hóa bằng 3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-carboximidamit nitrat tạo ra guanidin có công thức Ids. Phản ứng này có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp như etanol, thường ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C trong vài giờ.

L. Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idt (Sơ đồ 66)

Sơ đồ 66



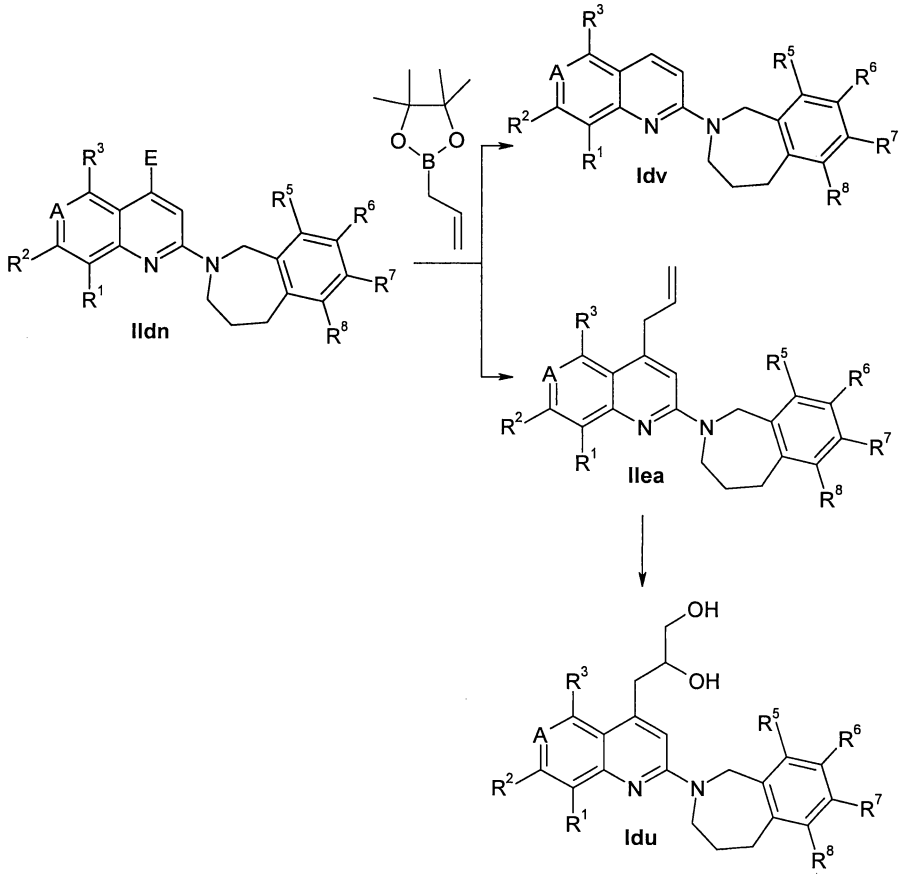
Các hợp chất quan tâm có công thức Idt có thể được điều chế theo Sơ đồ 66. Bắt đầu từ benzoazepin có công thức IVk, kết hợp với metyl este của axit 2-clo-quinolin-4-carboxylic có công thức XXVIII tạo ra các hợp chất có công thức IIdz, đến lượt nó được khử thành các hợp chất quan tâm có công thức Idt.

Các este có công thức IIdz có thể được điều chế từ benzoazepin có công thức IVk bằng cách kết hợp với metyl este của axit 2-clo-quinolin-4-carboxylic XXVIII. Phản ứng này có thể được thực hiện với axit thích hợp như axit clohydric hoặc axit *p*-toluensulfonic trong dung môi hữu cơ thích hợp như toluen, dioxan, rượu n-butylic hoặc 2-metyl-2-pentanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 120°C trong vài giờ. Theo cách khác, phản ứng này có thể được thực hiện không có axit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 160°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Các rượu có công thức Idt có thể được điều chế từ metyl este có công thức IIdz bằng cách khử. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung dịch tetrahydrofuran của boran ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong vài giờ.

M. Phương pháp tổng hợp chung đối với các hợp chất có công thức Idu và Idv (Sơ đồ 67)

Sơ đồ 67



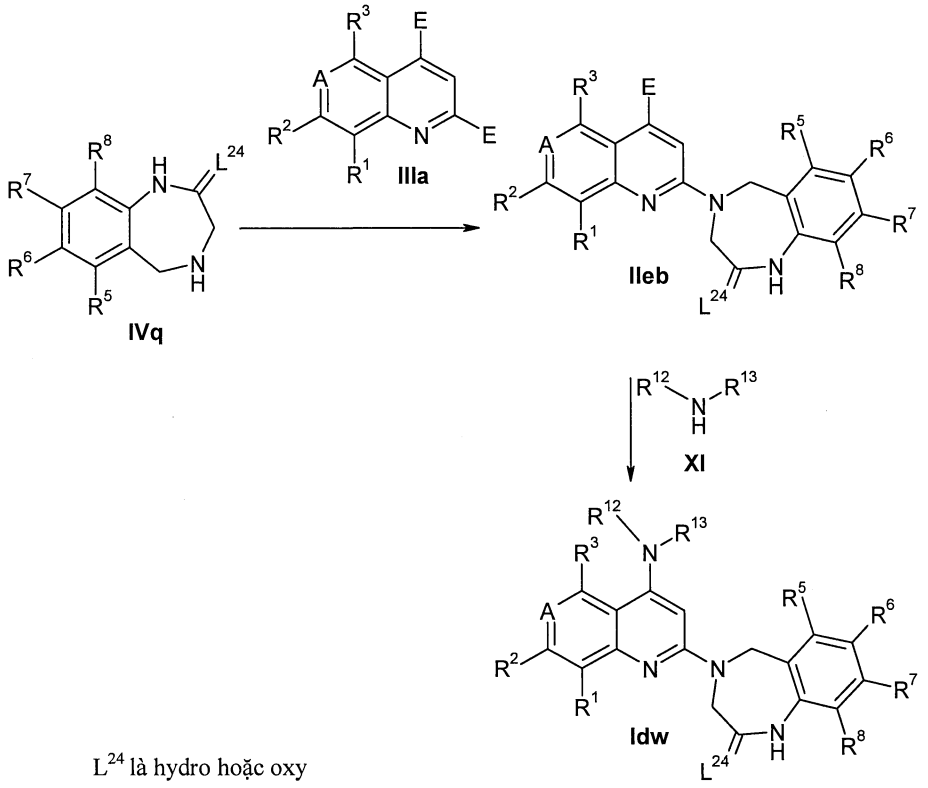
Các hợp chất quan tâm có công thức Idu và Idv có thể được điều chế theo Sơ đồ 67. Bắt đầu từ 4-halogen quinolin có công thức IIdn, phản ứng Suzuki kết hợp với 2-alyl-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan tạo ra hợp chất 4-alyl-quinolin có công thức IIea và các hợp chất có công thức Idv là sản phẩm phụ. 4-alyl-quinolin có công thức IIea sau đó được chuyển hóa thành các hợp chất quan tâm có công thức Idu bằng cách dihydroxyl hóa Upjohn.

4-alyl-quinolin có công thức IIea và các hợp chất có công thức Idv có thể được điều chế từ 4-halogen quinolin có công thức IIdn bằng phản ứng kết hợp Suzuki với 2-alyl-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan. Phản ứng này thường được thực hiện trong 1,2-dimetoxyetan và nước với kali cacbonat, tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 140°C trong vài giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ nâng cao như nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 140°C trong thời gian phản ứng lâu hơn mà không sử dụng chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idu có thể được điều chế từ 4-alyl-quinolin có công thức IIea bằng cách dihydroxyl hóa Upjohn. Phản ứng này thường có thể được thực hiện trong nước với osmi tetroxit và *N*-metyl morpholin-*N*-oxit ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

P. Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idw (Sơ đồ 68)

Sơ đồ 68



L^{24} là hydro hoặc oxy

Các hợp chất quan tâm có công thức Idw có thể được điều chế theo Sơ đồ 68. Bắt đầu từ diazepin có công thức IVq, kết hợp hợp chất 2,4-dihalogen quinolin có công thức IIIa với IVq tạo ra hợp chất có công thức IIeb. Sau đó kết hợp hợp chất có công thức IIeb với các amin có công thức XI tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idw.

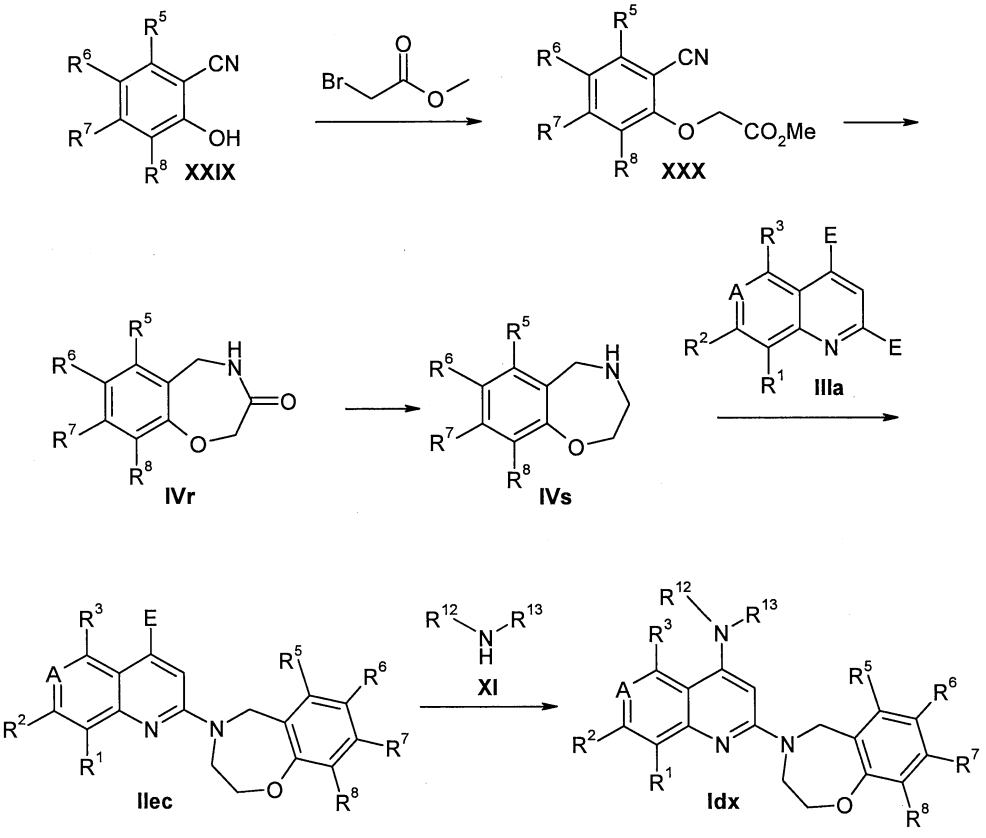
Các hợp chất có công thức IIeb có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất 2,4-dihalogen quinolin có công thức IIIa với diazepin có công thức IVq. Phản ứng này có thể được thực hiện với axit thích hợp như axit clohydric hoặc axit p-toluensulfonic trong dung môi hữu cơ thích hợp như toluen, dioxan, rượu n-butylic hoặc 2-metyl-2-pentanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 120°C trong vài giờ. Theo cách khác, phản ứng này có thể được thực hiện với axit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ

100°C đến 160°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idw có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất các hợp chất có công thức IIeb với các amin có công thức XI. Phản ứng này có thể thường được tiến hành khi có mặt chất xúc tác paladi như [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), (triphenylphosphin) diclopaladi(II), paladi(II) axetat, hoặc tri(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), khi có mặt phối tử phosphin như bis(diphenylphosphino)feroxen, trixyclohexylphosphin, hoặc 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanten, với bazơ thích hợp như natri *tert*-butoxit, trong dung môi hữu cơ trơ thích hợp như dioxan, hoặc *N,N*-dimetylformamit, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 150°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Theo cách khác, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ nâng cao như nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 140°C trong thời gian phản ứng lâu hơn mà không sử dụng chiếu xạ vi sóng.

R. Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idx (Sơ đồ 69)

Sơ đồ 69



Các hợp chất quan tâm có công thức Idx có thể được điều chế theo Sơ đồ 69. Bắt đầu từ hydroxybenzonitril có công thức XXIX, alkyl hóa bằng metyl bromaxetat tạo ra este có công thức XXX. Phản ứng đóng vòng nội phân tử các hợp chất có công thức XXX tạo ra benzooxazepin-3-on có công thức IVr, chất này đến lượt nó được chuyển hóa thành benzooxazepin có công thức IV bằng cách khử. Việc kết hợp hợp chất có công thức IVs với 2,4-dihalogen quinolin có công thức IIIa tạo ra hợp chất có công thức IIec. Sau đó kết hợp hợp chất có công thức IIec với các amin có công thức XI tạo ra các hợp chất quan tâm có công thức Idx.

Các este có công thức XXX có thể được điều chế bằng cách alkyl hóa hydroxybenzonitril có công thức XXIX với metyl bromaxetat. Phản ứng này thường được thực hiện trong axeton với kali cacbonat ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Benzooxazepin-3-on có công thức IVr có thể được điều chế từ các este có công thức XXX bằng phản ứng đóng vòng nội phân tử. Phản ứng này có thể được tiến hành trong metanol với niken Raney ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ dưới điều kiện áp suất khí quyển của hydro.

Benzooxazepin có công thức IVs có thể được điều chế từ benzooxazepin-3-on có công thức IVr bằng cách khử hợp chất lactam. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi trơ như tetrahydrofuran, dietyl ete hoặc hỗn hợp của chúng với lithi nhôm hydrua, thường ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong vài giờ.

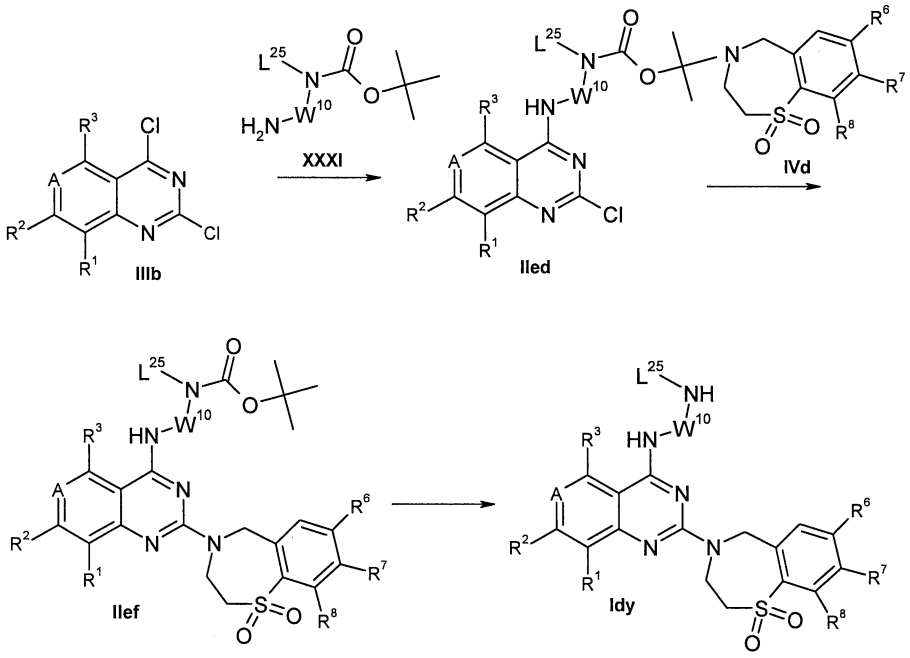
Quinolin được thế có công thức IIec có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất benzooxazepin có công thức IVs với 2,4-dihalogen quinolin có công thức IIIa. Phản ứng này có thể được thực hiện với bazơ thích hợp như kali cacbonat, xesi cacbonat, diisopropyletylamin, trietylamin, hoặc 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en trong dung môi hữu cơ trơ như toluen, tetrahydrofuran, 1-metyl-pyrolidin-2-on hoặc *N,N*-dimetylformamit, thường ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 180°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idx có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất quinolin được thế có công thức IIec với các amin có công thức XI. Phản ứng này có thể thực hiện được bằng chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ

140°C đến 180°C trong khoảng thời gian từ 1 đến 3 giờ có hoặc không có dung môi hữu cơ như *N,N*-dimetylformamit, 1-metyl-pyrolidin-2-on hoặc rượu n-butylic.

Phương pháp tổng hợp chung đối với hợp chất có công thức Idy (Sơ đồ 70)

Sơ đồ 70



W^{10} là metylxyclopropyl và L^{25} là hydro,
hoặc W^{10} và L^{25} cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành pyrolindin-3-yl

Các hợp chất quan tâm có công thức Idy có thể được điều chế theo Sơ đồ 70. Việc kết hợp hợp chất 2,4-diclo-quinozalin có công thức IIIb với các amin có công thức XXXI tiếp theo là phản ứng với 6,7,8,9-tetrahydro-5-thia-8-aza-benzoxycloheptен 5,5-dioxit có công thức IVd tạo ra quinozalin được thế hai lần ở vị trí 2, 4 có công thức IIef. Việc loại bảo vệ nhóm có công thức *tert*-butyloxycarbonyl của hợp chất có công thức IIef tạo ra các hợp chất đích có công thức Idy.

2-clo-4-amino quinozalin có công thức IIed có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIIb với các amin có công thức XXXI. Phản ứng này có thể được tiến hành khi có mặt bazơ thích hợp như trietylamin trong dung môi thích hợp như metanol, tetrahydrofuran, diclometan hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong vài giờ.

Quinozalin có công thức IIef được thế hai lần ở vị trí thứ 4 có thể thu được bằng cách kết hợp hợp chất có công thức IIed với 6,7,8,9-tetrahydro-5-thia-8-aza-

benzoxyclohepten 5,5-dioxit có công thức IVd. Phản ứng này có thể được tiến hành có hoặc không có axit như axit 4-metylbenzensulfonic và amoni clorua, trong dung môi thích hợp như etanol hoặc *N,N*-dimetylformamit ở nhiệt độ cao nằm trong khoảng từ 50°C đến 120°C trong vài giờ, thường ở nhiệt độ 70°C qua đêm.

Các hợp chất quan tâm có công thức Idy có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ các hợp chất có công thức *tert*-butyloxycarbonyl của hợp chất quinozalin được thế hai lần ở vị trí thứ 4 có công thức IIef. Phản ứng này có thể được thực hiện với axit thích hợp như axit trifloaxetic hoặc axit clohydric trong dung môi thích hợp như diclometan, etyl axetat hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 16 giờ.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) để dùng làm chất điều trị bệnh.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) để dùng làm thuốc.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và chất mang không có tác dụng trị liệu.

Cụ thể sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm virut hợp bào đường hô hấp.

Các thuốc đã nêu, ví dụ ở dạng các chế phẩm dược, có thể được dùng qua đường miệng, ví dụ ở dạng viên nén, viên nén được bao, viên bao đường, viên nang gelatin cứng và mềm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù. Tuy nhiên, việc dùng cũng có thể được thực hiện qua trực tràng, ví dụ ở dạng viên đạn hoặc ngoài đường tiêu hóa, ví dụ ở dạng dung dịch tiêm với một lượng hữu hiệu của hợp chất như được xác định ở trên.

Dược phẩm nêu trên có thể thu được bằng cách xử lý các hợp chất có công thức theo sáng chế này bằng các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ dược dụng. Ví dụ, lactoza, bột ngô hoặc các dẫn xuất của nó, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó và các chất tương tự có thể được sử dụng, như các chất mang cho viên nén, viên nén được bao, viên bao đường và viên nang gelatin cứng. Các chất mang thích hợp cho viên nén gelatin mềm là, ví dụ, dầu thực vật, sáp, chất béo, chất bán rắn và rượu polyhydric lỏng và các chất tương tự. Tuy nhiên, tùy thuộc vào bản chất của hoạt chất chất mang,

đối với trường hợp của viên nang gelatin mềm thường không yêu cầu sử dụng chất mang. Các chất mang thích hợp để sản xuất dung dịch và si rô là, ví dụ, nước, rượu polyhydric, glyxerol, dầu thực vật và các chất tương tự. Các chất mang thích hợp cho viên đạn là, ví dụ, dầu tự nhiên hoặc hóa rắn, sáp, chất béo, các rượu polyhydric bán lỏng hoặc lỏng và các chất tương tự.

Ngoài ra, dược phẩm có thể chứa các chất bảo quản, các chất làm tan, các chất ổn định, chất tạo ẩm, chất nhũ tương, chất tạo ngọt, các chất màu, chất tạo mùi, các muối để làm thay cho đổi áp suất thẩm thấu, các chất đệm, các chất che mùi hoặc chất chống oxi hóa. Chúng cũng có thể chứa các chất có giá trị trị liệu khác.

Liều lượng phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau như cách dùng, loài, độ tuổi và/hoặc tình trạng sức khỏe của cá thể. Liều lượng được dùng hằng ngày nằm trong khoảng từ 5 đến 400 mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 100 mg/kg, và có thể được dùng một lần hoặc được phân phối theo vài lần dùng.

Hợp chất có công thức (I) khi được điều chế theo quy trình nêu trên cũng là một đối tượng của sáng chế.

Sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm RSV.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm virut hợp bào đường hô hấp, phương pháp này bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I).

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ không hạn chế phạm vi sau đây. Trừ khi có quy định khác, tất cả các phản ứng, các điều kiện phản ứng, các chữ viết tắt và các ký hiệu đều có ý nghĩa như đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học hữu cơ biết rõ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất trung gian có công thức và các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng một trong số các dụng cụ sau: i) hệ thống Biotage SP1 và môđun Quad 12/25 Cartridge. ii) là dụng cụ sắc ký nhanh CO combi. Silica gel Brand và cỡ lỗ: i) KP-SIL 60 Å, cỡ hạt: 40-60 μM; ii) CAS đăng ký số: Silica Gel: 63231-67-

4, cỡ hạt: silicagel 47-60 micron; iii) ZCX từ Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, lỗ: 200-300 hoặc 300-400.

Các hợp chất trung gian và các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột pha đảo bằng cách sử dụng cột X Bridge^{TM} Perp C_{18} (5 µm, OBD^{TM} 30 × 100 mm) hoặc cột SunFire^{TM} Perp C_{18} (5 µm, OBD^{TM} 30 × 100 mm).

Phổ LC/MS thu được bằng cách sử dụng MicroMass Plateform LC (WatersTM alliance 2795-ZQ2000). Các điều kiện LC/MS tiêu chuẩn là như sau (thời gian chạy 6 phút):

Điều kiện axit: A: axit formic 0,1% trong H_2O; B: axit formic 0,1% trong axetonitril;

Điều kiện bazơ: A: $NH_3 \cdot H_2O$ 0,01% trong H_2O; B: axetonitril; Điều kiện trung tính: A: H_2O; B: axetonitril.

Phổi khối (MS): thường chỉ có các ion mà khối lượng của phân tử gốc được báo cáo, và trừ khi có quy định khác, ion khối được nêu là ion khối dương $(M+H)^+$.

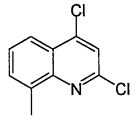
Phản ứng có chiếu xạ vi sóng được tiến hành trong Biotage Initiator Sixty.

Phổ NMR thu được bằng cách sử dụng Bruker Avance 400MHz.

Tất cả các phản ứng liên quan đến các tác nhân phản ứng nhạy với không khí được thực hiện trong môi trường argon. Các chất phản ứng được dùng khi nhận được từ nhà cung cấp trên thị trường mà không cần tinh chế thêm trừ khi có quy định khác.

Hợp chất trung gian 1-1

2,4-Diclo-8-metylquinolin

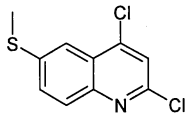


Bổ sung 2-metylanilin (50g, 0,47 mol) và axit propandioic (73g, 0,7 mol) vào bình đáy tròn ba cổ được trang bị thiết bị ngưng hồi lưu và nhiệt kế đã chứa phosphoryl clorua (400 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt và khuấy ở nhiệt độ 95°C trong 16 giờ và sau đó ở 145°C trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi được bay hơi trong chân không và dầu màu đen còn lại được rót lên trên đá nghiền kèm theo khuấy. Chiết hỗn hợp thu được bằng diclometan (300 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng dung dịch nước natri

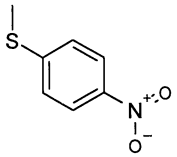
bicacbonat bão hòa cho đến khi pha nước có độ pH=7~8, sau đó rửa bằng nước muối (300 mL), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (3% etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra 65g sản phẩm tinh khiết (hiệu suất bằng 65,3%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 212.

Hợp chất trung gian 1-2

2,4-Diclo-6-(metylsulfanyl)quinolin

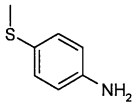


1-(Metylsulfanyl)-4-nitrobenzen



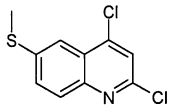
Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (75 mL, 2N) vào huyền phù của *p*-nitrothiophenol (20g, 0,129 mol) trong nước (150mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 15 phút và làm lạnh xuống 10°C, bổ sung từ từ metyl iodua (57g, 25 mL, 0,401 mol). Để hỗn hợp phản ứng này ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2,5 giờ. Chiết hỗn hợp bằng dietyl ete (100 mL x 3). Lớp hữu cơ đã thu gom, rửa bằng nước (200mL) và nước muối (200 mL), làm khô bằng canxi sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel tạo ra 11g 1-(metylsulfanyl)-4-nitrobenzen dưới dạng chất rắn màu vàng.

4-(Metylsulfanyl)anilin



Huyền phù của 1-(metylsulfanyl)-4-nitrobenzen (10,5g, 0,062 mol) và niken Raney (5 g) trong metanol (250mL) được hydro hóa trong bình đáy tròn được lắp với bóng bóp đã được nạp hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô trong chân không tạo ra 8,0g 4-(metylsulfanyl)anilin dưới dạng dầu không màu.

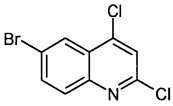
2,4-Diclo-6-(metylsulfanyl)quinolin



Hợp chất trung gian 1-2 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng 4-(metylsulfanyl)anilin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 244.

Hợp chất trung gian 1-3

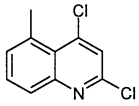
6-brom-2,4-dicloquinolin



Hợp chất trung gian 1-3 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng 4-bromanilin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 276.

Hợp chất trung gian 1-4

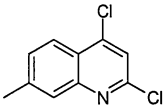
2,4-Diclo-5-metylquinolin



Hợp chất trung gian 1-4 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng 3-metylanilin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 212.

Hợp chất trung gian 1-5

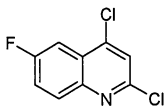
2,4-Diclo-7-metylquinolin



Hợp chất trung gian 1-5 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng 3-metylanilin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 212.

Hợp chất trung gian 1-6

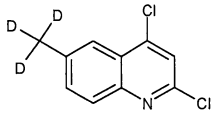
2,4-Diclo-6-flo-quinolin



Hợp chất trung gian 1-6 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng 4-floanilin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 216.

Hợp chất trung gian 1-8

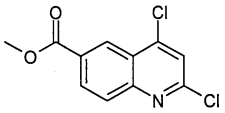
2,4-Diclo-6-trideuteriometyl-quinolin



Hợp chất trung gian 1-8 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng 4-trideuteriometylanilin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 215.

Hợp chất trung gian 1-9

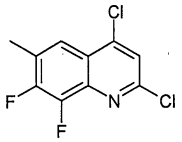
Metyl 2,4-diclo-quinolin-6-carboxylat



Các hợp chất trung gian có công thức 1-9 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng metyl 4-aminobenzoat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 256.

Hợp chất trung gian 1-10

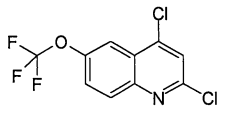
2,4-Diclo-7,8-diflo-6-metylquinolin



Hợp chất trung gian 1-10 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng 2,3-diflo-4-metylanilin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 248.

Hợp chất trung gian 1-11

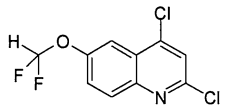
2,4-Diclo-6-(triflometoxy)quinolin



Hợp chất trung gian 1-11 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng 4-(triflometoxy)anilin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 282.

Hợp chất trung gian 1-12

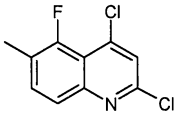
2,4-Diclo-6-(diflometoxy)quinolin



Hợp chất trung gian 1-12 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng 4-(diflometoxy)anilin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 264.

Hợp chất trung gian 1-13

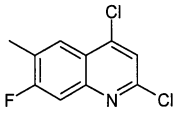
2,4-Diclo-5-flo-6-metylquinolin



Hợp chất trung gian 1-13 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng 3-flo-4-metylanilin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 230.

Hợp chất trung gian 1-14

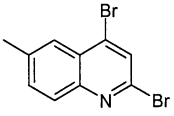
2,4-Diclo-7-flo-6-metylquinolin



Hợp chất trung gian 1-14 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng 3-flo-4-metylanilin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 230.

Hợp chất trung gian 1-15

2,4-Dibrom-6-metylquinolin

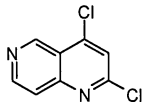


Hợp chất trung gian 1-15 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 1-1 bằng cách sử dụng 4-metylanilin, axit propandioic và phosphoryl bromua. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 300, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,91 -

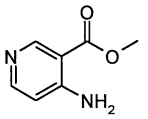
7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,62 -7,56 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 2,57 (s, 3 H).

Hợp chất trung gian 1-16

2,4-Diclo-1,6-naphtyridin

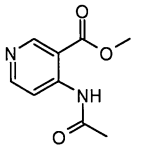


Metyl 4-aminopyridin-3-carboxylat



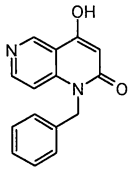
Hỗn hợp của hợp chất axit 4-aminopyridin-3-carboxylic (100g, 0,7 mol) và axit sulfuric đặc (400g, 4,0 mol) trong metanol tuyệt đối (1,5 L) được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 24 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Phần cặn được pha loãng bằng nước đá (800 mL), bazơ hóa bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N đến độ pH=khoảng 10 và sau đó chiết bằng etyl axetat (300 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước (500 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Metyl 4-(axetylamino)pyridin-3-carboxylat



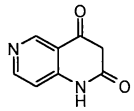
Hỗn hợp của metyl 4-aminopyridin-3-carboxylat (100g, 0,6 mol) và anhydrit axetic (240g, 2,4 mol) trong 1,4-dioxan khan (1,2 L) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và pha loãng bằng nước (800 mL). Trung hòa hỗn hợp này bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa đến độ pH=7. Chất rắn tạo thành đã thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không tạo ra 50g metyl 4-(axetylamino)pyridin-3-carboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng.

1-Benzyl-4-hydroxy-1,6-naphtyridin-2(1*H*)-on



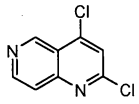
Hỗn hợp của metyl 4-(axetylamino)pyridin-3-carboxylat (70g, 0,36 mol) và natri hydrua (50g, 1,25 mol, 60% trong dầu khoáng) trong tetrahydrofuran khan (800mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút. Bổ sung brommetylbenzen (60g, 0,36 mmol) vào hỗn hợp trên và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót lên trên đá nghiền (600 mL), cô trong chân không, và rửa bằng etyl axetat (400 mL). Trung hòa lớp nước bằng cách bổ sung dung dịch nước axit clohydric 3N đến độ pH=7. Chất rắn tạo thành đã thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không tạo ra 24g 1-benzyl-4-hydroxy-1,6-naphtyridin-2(1*H*)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt.

1,6-Naphtyridin-2,4(1*H*,3*H*)-dion



Hỗn hợp của 1-benzyl-4-hydroxy-1,6-naphtyridin-2(1*H*)-on (21g, 0,08 mol) và axit triflometansulfonic (100mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

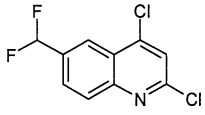
2,4-Diclo-1,6-naphtyridin



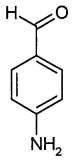
Hỗn hợp của 1,6-naphtyridin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (10g, 0,06 mol) và phosphoryl clorua (180 g) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần cặn được rót vào nước đá (200 g) và chiết bằng etyl axetat (200 mL (5). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat, cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,57 (s, 1 H), 8,90 - 8,89 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,94 - 7,93 (d, J = 6,0 Hz, 1 H).

Hợp chất trung gian 1-17

2,4-Diclo-6-diflometylquinolin

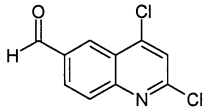


4-aminobenzaldehyt



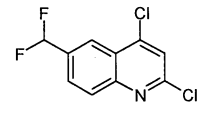
Bổ sung bột sắt (1,48g, 0,265 mol) vào dung dịch 4-nitrobenzaldehyt (2,0g, 0,133 mol) trong axit axetic (150mL) và nước (15 mL). Phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp này và chiết bằng diclometan (50 mL x 3). Sau đó lớp hữu cơ này được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 10% trong ete dầu mỏ) tạo ra 1,2g sản phẩm tinh khiết (hiệu suất bằng 75%).

2,4-Dicloquinolin-6-carbaldehyt



Hỗn hợp của 4-aminobenzaldehyt (14g, 0,116 mol), axit propandioic (14,4g, 0,139 mol) và phosphoryl clorua (180 g) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 95°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 150 mg sản phẩm tinh khiết (hiệu suất bằng 0,57%).

2,4-Diclo-6-diflometylquinolin

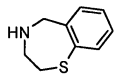


Hỗn hợp của 2,4-dicloquinolin-6-carbaldehyt (45,2mg, 0,2 mmol) và dietylamino lưu huỳnh triflorua (32,2mg, 0,2 mmol) trong 1,2-dicloetan (15mL) được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng tạo ra 20 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 40,3%), MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 248, ^1H NMR (400

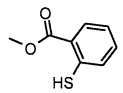
MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 8,10 - 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz,1 H), 7,90 - 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz,1 H), 7,53 (s, 1 H), 6,95 - 6,62 (t, *J* = 56 Hz,1 H).

Hợp chất trung gian 2-1

2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin

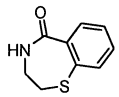


Metyl 2-sulfanylbenzoat



Bổ sung từng phần axit 2-sulfanylbenzoic (300g, 1,95 mol) vào dung dịch đã làm lạnh của axit sulfuric đặc (72 g) trong metanol (1,5 L) ở nhiệt độ 0°C, trong môi trường argon. Sau khi hồi lưu kèm theo khuấy trong 18 giờ, cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Pha loãng phần cặn bằng nước (800 mL), bazơ hóa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa đến độ pH=khoảng 7, và chiết bằng diclometan (600 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (800 mL), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không tạo ra 300g metyl 2-sulfanylbenzoat (hiệu suất bằng 91%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

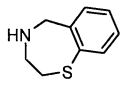
3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on



Bổ sung từng phần 2-cloetanamin hydroclorua (138g, 1,19 mol) vào dung dịch đã làm lạnh của metyl 2-sulfanylbenzoat (200g, 1,19 mol) trong tetrahydrofuran và *N,N*-dimetylformamit (2 L, thể tích/thể tích = 1/1) ở nhiệt độ 0°C tiếp theo là natri hydrua (143g, 3,57 mol, 60% trong dầu khoáng). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá và chiết bằng etyl axetat (900 mL (4). Lớp hữu cơ đã thu gom, rửa bằng nước muối (900 mL x 3), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được khuấy trong dung dịch hỗn hợp của etyl axetat và ete dầu mỏ (300 mL, thể tích/thể tích = 1/1) trong 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách

lọc và được làm khô trong chân không tạo ra 100g 3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on (hiệu suất bằng 47%).

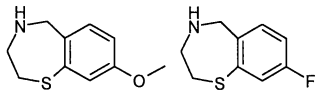
2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



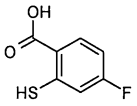
Bổ sung từng phần 3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on (150g, 0,84 mol) vào chai chứa huyền phù đã làm lạnh của lithi nhôm hydrua (44g, 1,17 mol) trong tetrahydrofuran khô (1,5 L) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi hồi lưu trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống 0°C, tiếp theo bổ sung từng giọt nước (25 mL). Sau đó hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit và rửa bằng diclometan. Dịch lọc được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi trong chân không tạo ra 125g 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (hiệu suất bằng 90%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 2-2 và 2-3

8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (Hợp chất trung gian 2-2) và 8-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (Hợp chất trung gian 2-3)



Axit 4-flo-2-sulfanylbenzoic

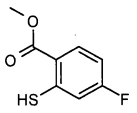


Bổ sung axit clohydric đặc (1,2 mL)vào dung dịch đã làm lạnh của axit 2-amino-4-flo-benzoic (0,93g, 6 mmol) trong nước (3 mL), sau đó bổ sung từng giọt dung dịch natri nitrit lạnh (0,41g, 6 mmol) trong nước (2mL) ở nhiệt độ 5°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ đó. Dung dịch đã làm lạnh của dinatri disulphua đã được điều chế bằng nước sôi (2 mL), natri sulfua nonahydrat (1,57g, 6,66mmol), lưu huỳnh (0,2g, 6,6 mmol) và bổ sung từng giọt dung dịch natri hydroxit (0,6 mL, 10 mol/ L) vào hỗn hợp nêu trên ở nhiệt độ 5°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được axit hóa bằng axit clohydric. Lọc chất kết tủa tạo thành,

rửa bằng nước, và làm khô trong chân không tạo ra 1,4g dẫn xuất disulfua dưới dạng chất rắn màu vàng (hiệu suất bằng 70%). MS theo thực tế (ESI^-) [$(M-H)^-$] 341.

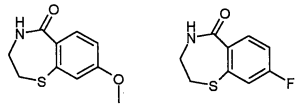
Hỗn hợp của disulfua (1,4g, 4,1 mmol) và bột kẽm (0,18g, 2,76 mmol) trong axit axetic (5mL) được hồi lưu trong 4 giờ, và sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Kết tủa tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, và sau đó đun sôi trong dung dịch nước natri hydroxit (0,15g trong 1,2 mL nước) trong khoảng 30 phút. Sau khi được làm nguội xuống 0°C, hỗn hợp này được axit hóa bằng axit clohydric. Chất rắn tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không tạo ra 0,5g sản phẩm (hiệu suất bằng 36%). MS theo thực tế (ESI^-) [$(M-H)^-$] 171.

Metyl 4-flo-2-sulfanylbenzoat



Hỗn hợp của axit 4-flo-2-sulfanylbenzoic (6,0g, 34,9mmol), axit sulfuric đặc (6mL) trong metanol (200mL) được hồi lưu trong 18 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Pha loãng phần cặn với etyl axetat, rửa bằng nước, bazơ hóa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa đến độ pH=khoảng 8. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không tạo ra 4,54g sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu (hiệu suất bằng 70%), chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thực tế (ESI^-) [$(M-H)^-$]185.

8-metoxy-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on và 8-flo-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on

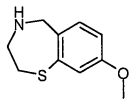


Bổ sung từng phần natri hydrua (1,94g, 48 mmol, 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch metyl 4-flo-2-sulfanylbenzoat (3,0g, 16 mmol) và 2-cloetanamin hydroclorua (1,88g, 16 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (30 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 100°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng nước, sau đó bằng hỗn hợp của etyl axetat và ete dầu mỏ (1/10, thể tích/thể tích). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ. Chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc,

rửa bằng dietyl ete và ete dầu mỏ, làm khô trong chân không tạo ra hỗn hợp của 8-metoxy-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on và 8-flo-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on. Hỗn hợp trên được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 0,75g sản phẩm 8-metoxy-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (hiệu suất bằng 22%), MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 210, và 0,75g sản phẩm 8-flo-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (hiệu suất bằng 23%), MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 198.

Hợp chất trung gian 2-2

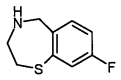
8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



Hợp chất trung gian 2-2 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 2-1 bằng cách sử dụng 8-metoxy-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on (hiệu suất bằng 90%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 196.

Hợp chất trung gian 2-3

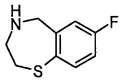
8-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



Hợp chất trung gian 2-3 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 2-1 bằng cách sử dụng 8-flo-3,4-dihydro-1,4-benzothiazepin-5(2*H*)-on (hiệu suất bằng 96%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 184.

Hợp chất trung gian 2-4

7-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



Hợp chất trung gian 2-4 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 2-1 bằng cách sử dụng axit 5-flo-2-sulfanylbenzoic. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 184.

Hợp chất trung gian 2-5

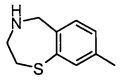
9-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



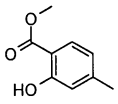
Hợp chất trung gian 2-5 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 2-1 bằng cách sử dụng axit 3-flo-2-sulfanylbenzoic. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 184.

Hợp chất trung gian 2-6

8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin

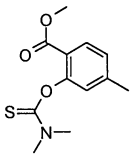


Metyl 2-hydroxy-4-metylbenzoat



Hỗn hợp của axit 2-hydroxy-4-metylbenzoic (100,0g, 657,2mmol), axit sulfuric đặc (50mL) trong metanol (1000mL) được hồi lưu trong 20 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được rót vào nước đá, được chiết bằng etyl axetat (1000 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat, cô trong chân không tạo ra 109g sản phẩm thô của metyl 2-hydroxy-4-metylbenzoat dưới dạng dầu màu nâu nhạt, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

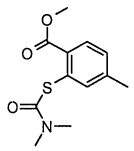
Metyl 2-[(dimetylcarbamothioyl)oxy]-4-metylbenzoat



Bổ sung dung dịch *N,N*-dimetylcarbamothioyl clorua (97,5g, 788,6 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (100mL) vào dung dịch metyl 2-hydroxy-4-metylbenzoat (109g, 657,2 mmol) và 1,4-diazabixyclo[2,2,2]octan (147,4g, 1314,4 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (300mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong 4 giờ, hỗn hợp này được làm nguội và được rót lên trên đá. Kết tủa tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (300 mL x 3) và làm khô trong chân

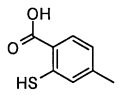
không tạo ra 137g metyl 2-[(dimetylcarbamothioyl)oxy]-4-metylbenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (hiệu suất bằng 82%).

Metyl 2-[(dimetylcarbamoyl)sulfanyl]-4-metylbenzoat



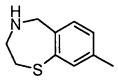
Metyl 2-[(dimetylcarbamothioyl)oxy]-4-metylbenzoat (52,0g, 205,5 mmol) trong bình đáy tròn được tạo chân không và nạp lại bằng nitơ, được gia nhiệt đến nhiệt độ 210°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Axit 4-metyl-2-sulfanylbenzoic



Bình đáy tròn chứa hỗn hợp của metyl 2-[(dimetylcarbamoyl)sulfanyl]-4-metylbenzoat (50g, 197,6 mmol) và dung dịch nước natri hydroxit (120 mL, 4 N) được tạo chân không và nạp lại bằng nitơ 3 lần. Sau khi hồi lưu trong 2 giờ, hỗn hợp thu được được làm nguội xuống 0°C và được axit hóa bằng dung dịch nước axit clohydric (45 mL, 6 N). Kết tủa tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, và sau đó được hòa tan trong etyl axetat (500 mL). Dung dịch này được làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong chân không tạo ra axit 4-metyl-2-sulfanylbenzoic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

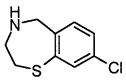
8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



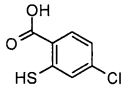
Hợp chất trung gian 2-6 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 2-1 bằng cách sử dụng axit 4-metyl-2-sulfanylbenzoic. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 180.

Hợp chất trung gian 2-7

8-clo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin

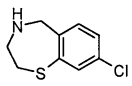


Axit 4-clo-2-sulfanylbenzoic



Bổ sung từ từ dung dịch axit 2-amino-4-clobenzoic (4g, 23,3mmol), natri hydroxit (0,94g, 23,5 mmol) và natri nitrit (1,6g, 23,3 mmol) trong nước (30mL) vào hỗn hợp đã làm lạnh của axit clohydric đặc (6mL) và đá (10 g) trong bể đá. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Dung dịch kali etoxymetandithioat (20,8g, 65,2 mmol) trong nước (40mL) trong cốc bê sê được gia nhiệt đến nhiệt độ 65°C. Bổ sung từ từ dung dịch muối diazoni lạnh vào dung dịch nóng ở trên đồng thời quan sát thấy khí giải phóng. Sau khi bổ sung hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được axit hóa đến độ pH=khoảng 3 bằng dung dịch nước axit clohydric (4N). Pha nước được gạn khỏi chất bán rắn tạo ra và hòa tan bùn đặc thu được trong nước natri hydroxit 10% (20 mL). Gia nhiệt dung dịch này trong 2 giờ ở nhiệt độ 100°C, tiếp theo bổ sung natri hydrosulfit (2 g). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 10 phút nữa, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua tấm xelit. Dịch lọc được axit hóa đến độ pH=khoảng 4 bằng axit clohydric đặc. Chất rắn tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và hòa tan trong metanol (10mL) và dietyl ete (150 mL). Dung dịch này được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 2,8g axit 4-clo-2-sulfanylbenzoic dưới dạng chất rắn màu vàng (hiệu suất bằng 63%).

8-clo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



Hợp chất trung gian 2-7 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 2-1 bằng cách sử dụng axit 4-clo-2-sulfanylbenzoic. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 200.

Hợp chất trung gian 3

5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



1-(2-sulfanylphenyl)etanon



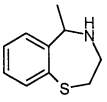
Bổ sung từng giọt dung dịch 1-[2-(benzylsulfanyl)phenyl]etan-1-on (11,93g, 49,2 mmol) trong benzen khan (100mL) vào huyền phù đã khuấy của nhôm clorua (10,50g, 78,8 mmol) trong benzen khan (200mL) trong bể đá trong môi trường argon. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được ngừng bằng cách bổ sung nước đá cẩn thận. Lớp hữu cơ đã tách ra được rửa bằng nước và chiết bằng 5% dung dịch nước natri hydroxit (300 mL). Lớp nước được axit hóa đến độ pH=khoảng 3 bằng axit clohydric đặc (12N) và chiết bằng diclometan (300 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, cô trong chân không tạo ra 6,47g sản phẩm thô 1-(2-sulfanylphenyl)etanon.

5-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin



Bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (7,08g, 126,14 mmol trong 30 mL nước) và dung dịch nước 2-brom etanamin hydrobromua (9,48g, 46,25 mmol trong 30 mL nước) vào dung dịch 1-(2-sulfanylphenyl)etanon (6,40g, 42,05 mmol) trong etanol (80 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ, cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không để loại bỏ hầu hết etanol và chiết bằng diclometan (60 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 5,92g 5-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin.

5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin

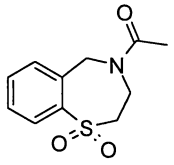


Bổ sung dung dịch natri bohydrua (3,16g, 83,49 mmol) trong nước (60mL) vào dung dịch 5-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin (5,92g, 33,40 mmol) trong metanol (100 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng axit clohydric đặc, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi được điều chỉnh đến độ pH=9 bằng dung dịch nước natri hydroxit, chiết

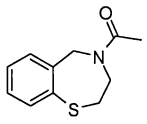
hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (60 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong chân không tạo ra 5,6g 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin, MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 180.

Hợp chất trung gian 4

1-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etanon

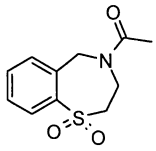


1-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etanon



Bổ sung trietylamin (5,06 mL, 36,3 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là bổ sung từng giọt anhydrit axetic (3,43 mL, 36,3 mmol) vào dung dịch 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (5g, 30,3 mmol) trong diclometan khan (100mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ. Dung dịch tạo ra được khuấy trong 1 giờ đồng thời để nhiệt độ tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được rửa bằng nước muối (50 mL × 2), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không tạo ra 6,28g sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etanon

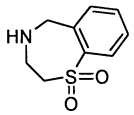


Bổ sung huyền phù của axit 3-cloperoxybenzoic (20,9g, 90,8 mmol, độ tinh khiết 75%) trong diclometan (50mL) vào dung dịch đã làm lạnh của 1-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etanon (6,27g, 30,2 mmol) trong diclometan (100mL) ở nhiệt độ 10°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ đồng thời để nhiệt độ tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước

natri cacbonat bão hòa (100 mL x 2), dung dịch nước natri sulfit bão hòa (100 mL x 2) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được khuấy trong dietyl ete (50mL) và chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không tạo ra 6g 1-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etanon dưới dạng bột màu trắng.

Hợp chất trung gian 5

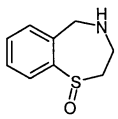
2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



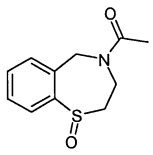
Bổ sung natri hydroxit (200g, 5,0 mol) và nước (700mL) vào dung dịch 1-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etanon (240g, 1,0 mol) trong etanol (1,0 L). Hỗn hợp này được hồi lưu qua đêm và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được chiết bằng etyl axetat (1500 mL (4). Các lớp hữu cơ đã thu gom được chiết bằng axit clohydric (2000 mL, 3 N). Lớp nước axit rửa bằng etyl axetat (1500 mL x 2), sau đó bazơ hóa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa đến độ pH=> 7, và chiết bằng etyl axetat (1500 mL (4). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không tạo ra 151g of 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin1,1-dioxit (hiệu suất bằng 76%), MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 198, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6) δ ppm 7,89 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 3,32 - 3,30 (m, 2 H), 3,30 - 3,25 (m, 2 H), 2,64 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 6

2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit

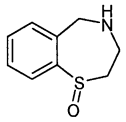


1-(1-Oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etanon



Bổ sung từng giọt dung dịch axit 3-cloperoxybenzoic (67g, 0,33 mol) trong diclometan (800mL) vào dung dịch đã làm lạnh của 1-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etanon (70g, 0,33 mol) trong diclometan (700mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa (500 mL x 2) và dung dịch nước natri sulfit bão hòa (500 mL x 2). Lớp nước được thu gom được chiết bằng diclometan (200 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng 1~2% metanol trong diclometan) tạo ra 57g sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 77%).

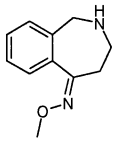
2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit



Hợp chất trung gian 6 được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 5 bằng cách sử dụng 1-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etanon (hiệu suất bằng 66%), MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 181, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,72 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,52 - 7,48 (m, 2 H), 7,33 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1 H), 4,21 - 4,11(m, 1 H), 3,82 - 3,80 (m, 1 H), 3,62 - 3,50 (m, 2 H), 3,22 - 3,19 (m, 2 H).

Hợp chất trung gian 7

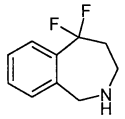
(5Z)-N-metoxy-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-imin



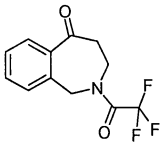
Hỗn hợp của 1,2,3,4-tetrahydro-1-benzazepin-5-on (500mg, 2,530mmol), *O*-metyl hydroxylamin hydroclorua (211mg, 2,530mmol), natri axetat (208mg, 2,530 mmol) và natri cacbonat (536mg, 5,060 mmol) trong etanol được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không để loại bỏ etanol và bổ sung nước vào phần cặn này. Chiết phần cặn trong nước bằng diclometan (15 mL x 3). Thu gom các lớp hữu cơ, làm khô bằng natri sulfat, và cô *trong chân không* tạo ra 326 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 67%).

Hợp chất trung gian 8

5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin

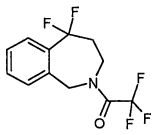


1-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-2,2,2-trifloetanon



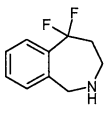
Bổ sung từng giọt trietylamin (52g, 0,51 mol) tiếp theo là trifloanhydrit axetic (36g, 0,17 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh của 1,2,3,4-tetrahydro-1-benzazepin-5-on hydroclorua (33,7g, 0,17 mol) trong diclometan (500mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước (300 mL). Lớp nước được chiết bằng diclometan (500 mL). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (500mL) và nước muối (500 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 16% trong ete dầu mỏ) tạo ra 40g sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 89%).

1-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-2,2,2-trifloetanon



Dung dịch 2-(trifloaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-on (40g, 0,156 mol) trong *N,N*-dietylamino lưu huỳnh triflorua (104g, 0,468 mol) được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá (600mL) và chiết bằng diclometan (800 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (500mL) và nước muối (500 mL), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 16% trong ete dầu mỏ) tạo ra 33g sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 76%).

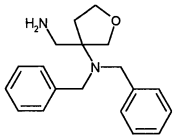
5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin



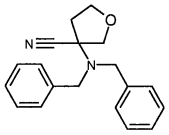
Bổ sung dung dịch amoniac metanol (300 mL, 7 M) vào dung dịch đã làm lạnh của 1-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-2,2,2-trifloetanon (33g, 0,184 mmol) trong metanol ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ, cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng 10~etyl axetat 25% trong ete dầu mỏ) tạo ra 18g sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu tím (hiệu suất bằng 83,3%), MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 184, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,34 - 7,25 (m, 2 H), 7,16 -7,14 (m, 1 H),7,01 (s, 2 H), 3,33 - 3,30 (m, 2 H), 2,33 - 2,24 (m, 2 H).

Hợp chất trung gian 9-1

3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyltetrahydrofuran-3-amin

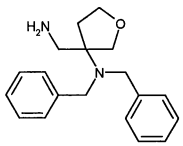


3-(dibenzylamino)tetrahydrofuran-3-carbonitril



Bổ sung dihydrofuran-3(2*H*)-on (7,0g, 81 mmol) tiếp theo là trimetylsilyl-formonitril (14,4g, 145,8 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh của dibenzylamin (31,9g, 162 mmol) trong axit axetic (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (100 mL), điều chỉnh đến độ pH=7 bằng natri bicacbonat, chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (150 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra 2,2g sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 9,28%).

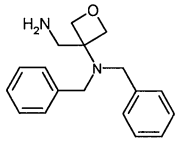
3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyltetrahydrofuran-3-amin



Bổ sung lithi nhôm hydrua (855mg, 22,5 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh của 3-(dibenzylamino)tetrahydrofuran-3-carbonitril (2,2g, 7,5 mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước (5 mL). Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 1,3g sản phẩm thô (hiệu suất bằng 58%).

Hợp chất trung gian 9-2

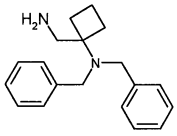
3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin



Hợp chất trung gian 9-2 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 9-1 bằng cách sử dụng oxetan-3-on. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 283.

Hợp chất trung gian 9-3

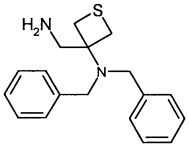
1-(aminometyl)-*N,N*-dibenzylxyclobutanamin



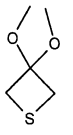
Hợp chất trung gian 9-3 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 9-1 bằng cách sử dụng xyclobutanon. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 281.

Hợp chất trung gian 9-4

3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzylthietan-3-amin

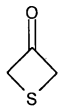


3,3-Dimetoxythietan



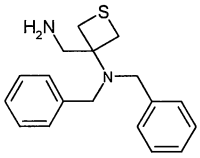
Bổ sung natri sulfua (66,8g, 506 mmol) vào dung dịch 1,3-dibrom-2,2-dimetoxy-propan (102g, 389 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1200 mL), hỗn hợp này được hồi lưu trong 3 ngày. Hỗn hợp này để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng dietyl ete (1200 mL), rửa bằng nước (1200mL) và nước muối (1200 mL), làm khô bằng natri sulphat và cô trong chân không tạo ra 40g sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (hiệu suất bằng 77%).

Thietan-3-on



Bổ sung dioxosilan (160 g) vào dung dịch 3,3-dimetoxythietan (40g, 600 mmol) trong diclometan (2500 mL). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 2 ngày. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua tấm xelit. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra sản phẩm mong muốn.

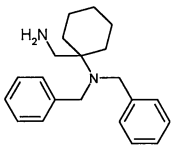
3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzylthietan-3-amin



Hợp chất trung gian 9-4 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 9-1 bằng cách sử dụng thietan-3-on. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 299, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,21 - 7,14 (m, 8 H), 7,11 - 7,08 (m, 2 H), 3,74 (s, 4 H), 3,48 - 3,45 (m, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 2,66 - 2,64 (m, 2 H), 1,49 (s, 2 H).

Hợp chất trung gian 9-5

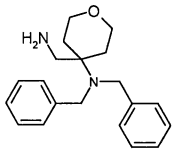
1-(aminometyl)-*N,N*-dibenzylxyclohexanamin



Hợp chất trung gian 9-5 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 9-1 bằng cách sử dụng xyclohexanon. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 309.

Hợp chất trung gian 9-6

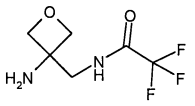
(4-aminometyl-tetrahydropyran-4-yl)-dibenzyl-amin



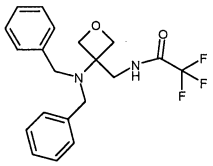
Hợp chất trung gian 9-6 có thể được điều chế tương tự với hợp chất trung gian 9-1 bằng cách sử dụng tetrahydropyran-4-on. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 311.

Hợp chất trung gian 10

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2,2,2-trifloaxetamit

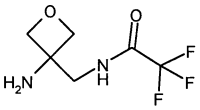


N-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2,2,2-trifloaxetamit



Bổ sung từng giọt trifloanhydrit axetic (2,5g, 11,7 mmol) vào dung dịch 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin (3,0g, 10,6 mmol) trong diclometan (30mL) trong bể đá. Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa ở nhiệt độ 0°C. Chiết hỗn hợp thu được bằng diclometan, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 4,0g sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng.

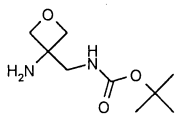
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2,2,2-trifloaxetamit



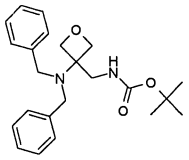
Bổ sung paladi hydroxit trên cacbon 20% (0,8 g) và axit trifloaxetic (một giọt) vào dung dịch *N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2,2,2-trifloaxetamit (4,0g, 10,57 mmol) trong metanol (80 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro qua đêm và sau đó lọc. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian 11

tert-Butyl [(3-aminooxetan-3-yl)metyl]carbamat

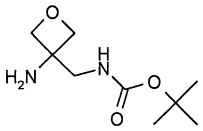


tert-Butyl {[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}carbamat



Bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat (8,6g, 102,4 mmol được hòa tan trong 50 mL nước) vào dung dịch 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin (10,0g, 35,41 mmol) trong tetrahydrofuran (100mL) và dung dịch di-*tert*-butyl dicacbonat (8,9g, 51,08 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô trong chân không để loại bỏ hầu hết dung môi hữu cơ, và phần cặn chứa nước được chiết bằng diclometan (100 mL x 3). Lớp hữu cơ đã thu gom, rửa bằng nước muối (150 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 13,0g sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

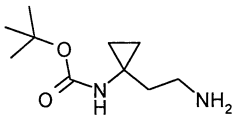
tert-Butyl [(3-aminooxetan-3-yl)metyl]carbamat



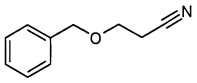
Hỗn hợp của *tert*-butyl {[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}carbamat (13,0g, thô), 20% paladi hydroxit trên cacbon (2,0 g) và axit trifloaxetic (0,5mL) trong metanol (20mL) được khuấy qua đêm trong môi trường hydro (1 bar). Sau khi được bazơ hóa bằng dung dịch amoniac trong metanol, hỗn hợp được lọc và cô trong chân không tạo ra 5,8g sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 12

tert-Butyl [1-(2-aminoetyl)-xyclopropyl]carbamat

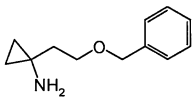


3-(benzyloxy)propannitril



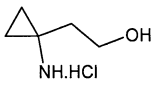
Bổ sung prop-2-en nitril (58,3g, 1,1 mol) vào hỗn hợp rượu benzylic (108g, 1 mol) và dung dịch nước 40% của natri hydroxit (10mL) và hỗn hợp này được khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Trung hòa hỗn hợp này bằng axit clohydric 1N, và chiết bằng diclometan (300 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch 5% của natri hydroxit (300mL) và nước muối (300 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 150g hợp chất mong muốn (hiệu suất bằng 93%).

1-[2-(benzyloxy)etyl]xyclopropanamin



Bổ sung lần lượt titan isopropoxit (35,7 mL, 115 mmol) và etyl magie bromua (210 mL, 1M trong dietyl ete) vào dung dịch 3-(benzyloxy)propannitril (16,9g 105 mmol) trong dietyl ete (400mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 0,5 giờ, bổ sung bo triflorua eterat ở nhiệt độ e (27 mL, 525 mmol). Sau khi khuấy trong 0,5 giờ nữa, 10% dung dịch nước natri hydroxit (khoảng 5,5mL) được đưa vào hỗn hợp trên. Hỗn hợp thu được được axit hóa bằng axit clohydric 1N đến độ pH= 3, và sau đó rửa bằng diclometan. Lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch nước natri hydroxit 5% đến độ pH=8~9 và chiết bằng diclometan (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 11g 1-[2-(benzyloxy)etyl]xyclopropanamin (hiệu suất bằng 55%).

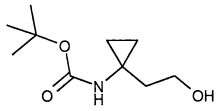
2-(1-aminoxyclopropyl)etanol hydroclorua



Bổ sung dung dịch hydroclorua trong propan-2-ol (100 mL, 5-6 N) vào hỗn hợp của 1-[2-(benzyloxy)etyl]xyclopropanamin (13,2g, 69mmol), paladi trên cacbon 10% (3,0 g)

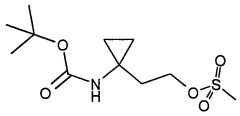
và propan-2-ol (100 mL). Hỗn hợp này được lắc ở nhiệt độ 40°C dưới áp suất hydro là 4atm ở nhiệt độ cho đến khi thấy hydro bị ngừng tiêu thụ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng propan-2-ol. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 8,8g muối dưới dạng dầu nhớt (hiệu suất bằng 84,6%).

tert-Butyl [1-(2-hydroxyetyl)xyclopropyl]carbamat



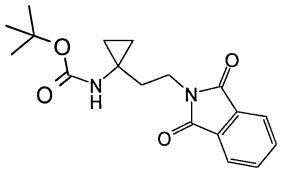
Bổ sung nước (1,5 mL), trietylamin (18,3 mL, 130 mmol) vào dung dịch 2-(1-amino-xyclopropyl)-etanol hydroclorua (1:1) (8,8g, 64,4 mmol) trong tetrahydrofuran (63mL) và dung dịch di-*tert*-butyl dicacbonat (15,46g, 70,9 mmol) trong tetrahydrofuran (21 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần cặn được hòa tan trong dietyl ete (100 mL). Dung dịch hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric chứa nước (0,1 N, 50mL) và nước muối (50 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền nhỏ trong nước và lọc tạo ra 9,3g sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 71%).

2-{1-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-xyclopropyl}etyl metansulfonat



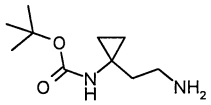
Bổ sung dung dịch mesyl clorua (17,8 g) trong tetrahydrofuran khan (30mL) vào dung dịch đã làm lạnh của *tert*-butyl [1-(2-hydroxyetyl)xyclopropyl]carbamat (8,0g, 0,04 mol) và trietylamin (12,14 g) trong tetrahydrofuran khan (120mL) ở -20 °C. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được rót vào nước đá (50mL) và Lớp hữu cơ đã tách ra được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được nghiền nhỏ với ete dầu mỏ và lọc tạo ra 9,5g sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn màu da cam (hiệu suất bằng 95%).

tert-Butyl 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)etyl]xyclopropylcarbamat



Bổ sung kali 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1,3-dion (7,0g, 37 mmol) vào dung dịch 2-{1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-xyclopropyl}etyl metansulfonat (9,5g, 344,3 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit khan (20 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 150 °C trong 18 giờ, hỗn hợp thu được sau đó được lọc và rửa bằng dietyl ete (50 mL). Dịch lọc được rửa bằng nước muối (50 mL x 3), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được gia nhiệt kèm theo khuấy trong nước và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không tạo ra 6,0g sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn màu da cam (hiệu suất bằng 53%).

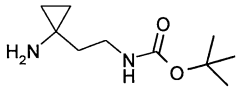
tert-Butyl [1-(2-aminoetyl)-xyclopropyl]carbamat



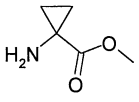
Bổ sung hydrazin hydrat (5mL) vào dung dịch *tert*-butyl 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)etyl] xyclopropylcarbamat (3,3g, 2,4 mmol) trong etanol (100mL) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp này và rửa bằng dietyl ete. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 1,5g hợp chất tinh khiết dưới dạng dầu màu cam (hiệu suất bằng 75%).

Hợp chất trung gian 13

tert-Butyl [2-(1-aminoxyclopropyl)etyl]carbamat



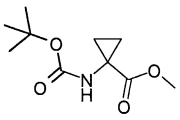
Metyl 1-aminoxyclopropancarboxylat



Bổ sung thionyl clorua (3,5g, 29,7 mmol) vào axit 1-aminoxyclopropan carboxylic (1,0g, 9,9 mmol) trong metanol (30mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được gia nhiệt

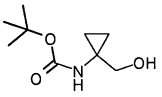
trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ và sau đó cô trong chân không tạo ra 1,1g sản phẩm thô (hiệu suất bằng 100%).

Metyl 1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]xyclopropancarboxylat



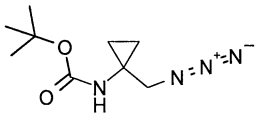
Bổ sung dung dịch di-*tert*-butyl dicacbonat (4,15g, 19,2 mmol) trong etyl axetat (10mL) vào hỗn hợp đã làm lạnh của metyl 1-aminoxyclopropancarboxylat (1,1g, 9,6 mmol) và dung dịch nước kali bicacbonat (2,88g, 28,8 mmol được hòa tan trong 10 mL nước) trong etyl axetat (30mL) ở nhiệt độ 0°C. Để hỗn hợp phản ứng này ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Lớp nước sau khi đã tách ra được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 2,0g sản phẩm (hiệu suất bằng 97%).

tert-Butyl [1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]carbamat



Bổ sung từng giọt dung dịch lithi bohydrua (244mg, 11,2 mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) vào dung dịch đã làm lạnh của metyl 1-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino] xyclopropancarboxylat (1,2g, 5,6 mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Để hỗn hợp phản ứng này ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước (10mL) và chiết hỗn hợp thu được bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 0,8g sản phẩm (hiệu suất bằng 76,2%).

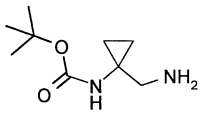
tert-Butyl [1-(azidometyl)xyclopropyl]carbamat



Bổ sung 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (1,22g, 8,0 mmol) và diphenylphosphoryl azit (2,33g, 8,00 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl [1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]carbamat (1g, 5,3 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (20 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 3 giờ, mẻ khác chứa 1,8-

diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (1,22g, 8,0 mmol) và diphenylphosphoryl azit (2,33g, 8,00 mmol) được đưa vào và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp thu được sau đó được pha loãng bằng nước (20mL) và chiết bằng etyl axetat (30 mL x 2). Các lớp hữu cơ đã thu gom được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

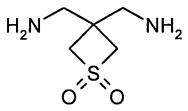
tert-Butyl [1-(aminometyl)xyclopropyl]carbamat



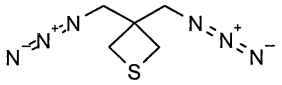
Dung dịch *tert*-butyl [1-(azidometyl)xyclopropyl]carbamat (60 mL, thu được từ bước trên) được hydro hóa khi có mặt paladi trên cacbon 10% (60 mg) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường hydro với bóng bóp hydro. Phản ứng này được lọc và cô trong chân không tạo ra 40 mg sản phẩm thô (hiệu suất bằng 40%).

Hợp chất trung gian 14

(1,1-dioxidothietan-3,3-diyl)dimetanamin

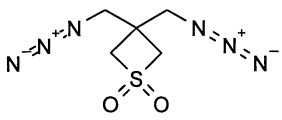


3,3-Bis(azidometyl)thietan



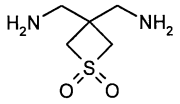
Bổ sung natri azit (9,0g, 0,138 mol) vào hỗn hợp của 3,3-bis(brommetyl)thietan (15,0g, 0,058 mol) và tetrabutylazani bromua (0,93g, 5%) trong nước (30 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C qua đêm, sau đó pha loãng bằng nước (20mL) và chiết bằng diclometan (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không để loại bỏ hầu hết diclometan. Dung dịch còn sót lại (trong 24 mL diclometan) được sử dụng trong bước tiếp theo.

3,3-Bis-azidometyl-thietan 1,1-dioxit



Bổ sung từ từ hydro peroxit (9,2g, 81,54 mmol) vào dung dịch 3,3-bis(azidometyl)thietan (2,5g, 13,59 mmol) trong hỗn hợp của axit formic (5mL) và diclometan (6mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (10mL) và chiết bằng diclometan (15 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 2,8g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất của hai bước là 96%).

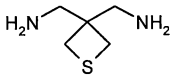
(1,1-dioxidothietan-3,3-diyl)dimetanamin



Dung dịch 3,3-bis-azidometyl-thietan 1,1-dioxit (1,0g, 4,63 mmol) trong metanol (10mL) được khuấy khi có mặt paladi trên cacbon 10% (0,2 g) trong môi trường hydro qua đêm. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được lọc và phần dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 720 mg sản phẩm mong muốn.

Hợp chất trung gian 15

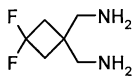
Thietan-3,3-diyldimetanamin



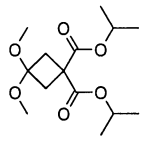
Dung dịch 3,3-bis(azidometyl)thietan (2,5g, 13,59 mmol) trong diclometan (6mL) và metanol (50mL) được khuấy khi có mặt paladi trên cacbon 10% (0,8 g) dưới áp suất 25 psi hydro qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và cô trong chân không tạo ra 1,8g sản phẩm mong muốn.

Hợp chất trung gian 16

(3,3-difloxyclobutan-1,1-diyl)dimetanamin

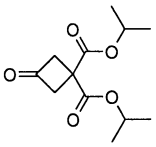


Dipropan-2-yl 3,3-dimetoxyxyclobutan-1,1-dicarboxylat



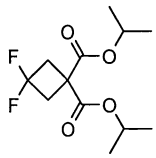
Bổ sung từng giọt 1,3-bis(propan-2-yl) propandioat (363,3g, 1,930 mol) vào huyền phù đã khuấy của natri hydrua (96,5g, 2,413 mol, 60% trong dầu khoáng) trong *N,N*-dimetylformamit khô (900mL) trong môi trường nitơ ở tỷ lệ sao cho nhiệt độ được duy trì dưới 70°C. Khi ngừng giải phóng hydro, hỗn hợp này được gia nhiệt đến 130°C, sau đó được đưa một phần vào 3-dibrom-2,2-dimetoxypropan (252,8g, 0,965 mol). Hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 48 giờ. Hỗn hợp được làm nguội được rót vào dung dịch nước amoni clorua bão hòa (300mL) và chiết bằng metyl *tert*-butyl ete (300 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được chưng cất trong chân không (bơm dầu) tạo ra 52,7g dipropan-2-yl 3,3-dimetoxyxyclobutan-1,1-dicarboxylat dưới dạng dầu không màu (hiệu suất bằng 58,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5,02 (m J = 6,4 Hz, 2 H), 3,12 (s, 6 H), 2,66 (s, 4 H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 12 H).

Dipropan-2-yl 3-oxoxyclobutan-1,1-dicarboxylat



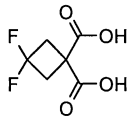
Dung dịch dipropan-2-yl 3,3-dimetoxyxyclobutan-1,1-dicarboxylat (10,0g, 34,6 mmol) trong axit clohydric (3 N, 55mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp thu được được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat (100 mL). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 6,073g dipropan-2-yl 3-oxoxyclobutan-1,1-dicarboxylat dưới dạng dầu màu nâu nhạt (hiệu suất bằng 72,3%).

Dipropan-2-yl 3,3-difloxyclobutan-1,1-dicarboxylat



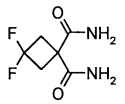
Bổ sung từng giọt dung dịch *N,N*-dietylamino lưu huỳnh triflorua (9,25 ml, 70,05 mmol) trong diclometan (25mL) vào dung dịch đã làm lạnh của dipropan-2-yl 3-oxoxyclobutan-1,1-dicarboxylat (5,657g, 23,3 mmol) trong diclometan (50mL) ở -78°C, trong môi trường nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan (50 mL), và rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N (50mL) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không tạo ra dipropan-2-yl 3,3-difloxyclobutan-1,1-dicarboxylat dưới dạng dầu màu vàng (hiệu suất bằng 68,8%).

Axit 3,3-difloxyclobutan-1,1-dicarboxylic



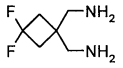
Hỗn hợp của diisopropyl este của axit 3,3-diflo-xyclobutan-1,1-dicarboxylic (5,00g, 18,9 mmol) và natri hydroxit (3,00g, 75,7 mmol) trong metanol (20mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất tắn màu trắng nhợt được tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat, và hòa tan trong nước. Pha nước được axit hóa bằng axit clohydric (3 N) đến độ pH=3 - 4. Hỗn hợp này được cô trong chân không tạo ra 6,293g axit 3,3-difloxyclobutan-1,1-dicarboxylic thô dưới dạng chất rắn màu trắng, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

3,3-difloxyclobutan-1,1-dicarboxamit



Dung dịch axit 3,3-difloxyclobutan-1,1-dicarboxylic thô (6,293 g) trong thionyl clorua (50mL) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Sau đó dung dịch này cô trong chân không để loại bỏ thionyl clorua. Bổ sung từng giọt amoni hydroxit lạnh như đá (10mL) vào phần cặn này và khuấy trong 0,5 giờ. Chất kết tủa màu trắng nhợt được tạo thành đã thu gom bằng cách lọc. Dịch lọc được chiết bằng tetrahydrofuran (ba lần). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không. Các chất rắn được thu gom tạo ra 1,858g 3,3-difloxyclobutan-1,1-dicarboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (hiệu suất của ba bước bằng 55,2%).

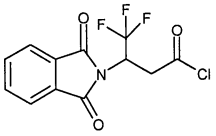
(3,3-difloxyclobutan-1,1-diyl)dimetanamin



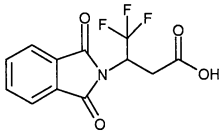
Bổ sung từ từ lithi nhôm hydrua (2,375g, 62,58 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh của 3,3-difloxyclobutan-1,1-dicarboxamit (1,858g, 10,4 mmol) trong tetrahydrofuran (25mL) ở -10°C. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ và sau đó được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 30 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội và làm ngừng ở nhiệt độ 0°C bằng cách bổ sung lần lượt nước (2,5 mL), dung dịch nước natri hydroxit 15% (7,5mL) và nước (2,5 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Lọc hỗn hợp này và phần dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 1,137g sản phẩm thô của (3,3-difloxyclobutan-1,1-diyl)dimetanamin dưới dạng dầu không màu (hiệu suất bằng 72,8%).

Hợp chất trung gian 17

3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-4,4,4-triflobutanoyl clorua

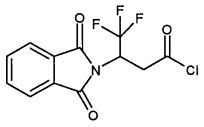


Axit 3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-4,4,4-triflobutanoic



Dung dịch phtalic ahydrua (378mg, 2,54 mmol) và axit 3-amino-4,4,4-triflobutanoic (200mg, 1,27 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 160°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước, và chiết bằng etyl axetat (30 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng etyl axetat 50% trong hexan) tạo ra 270 mg sản phẩm là axit 3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-4,4,4-triflobutanoic (hiệu suất bằng 37%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 288.

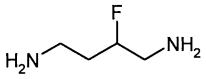
3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-4,4,4-triflobutanoyl clorua



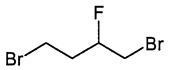
Bổ sung oxalyl clorua (0,16 mL, 1,8 8mmol), tiếp theo là *N,N*-dimetylformamit (1 giọt) vào axit 3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-4,4,4-triflobutanoic (270mg, 0,94 mmol) trong diclometan (10 mL). Sau khi khí ngừng tạo ra, khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó cô hỗn hợp này trong chân không, pha loãng phần cặn với diclometan và cô trong chân không một lần nữa tạo ra 280 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 90%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Hợp chất trung gian 18

2-flobutan-1,4-diamin

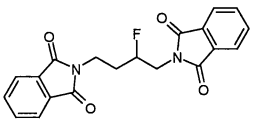


1,4-Dibrom-2-flobutan



Bổ sung *N,N*-dietylamino lưu huỳnh triflorua (6,25mg, 38,79 mmol) vào dung dịch 1,4-dibrombutan-2-ol (6,0g, 25,64 mmol) trong diclometan (80 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (15 mL), rửa bằng nước (15mL) và nước muối (15 mL), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không tạo ra 4,0g 1,4-dibrom-2-flo-butan dưới dạng dầu màu vàng.

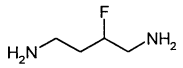
2,2'-(2-flobutan-1,4-diyl)bis(1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion)



Bổ sung kali 2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1,3-dion (9,5g, 51,27 mmol) vào dung dịch 1,4-dibrom-2-flo-butan (4,0g, 17,09 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (60 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp này để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat (60 mL), rửa bằng nước (60 mL), nước muối (60

mL), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không tạo ra 4,5g 2,2'-(2-flobutan-1,4-diyl)bis(1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion) dưới dạng chất rắn màu trắng.

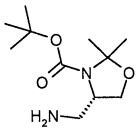
2-flobutan-1,4-diamin



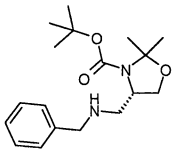
Hỗn hợp của 2,2'-(2-flobutan-1,4-diyl)bis(1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion) (1,0g, 2,73 mmol) và hydrazin hydrat (0,68g, 13,6 mmol) trong etanol (20mL) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Hợp chất trung gian 19

tert-Butyl (4*S*)-4-(aminometyl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat

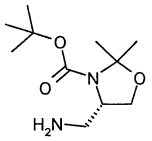


tert-Butyl (4*S*)-4-[(benzylamino)metyl]-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



Hỗn hợp của *tert*-butyl (4*S*)-4-formyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (1,0g, 4,36mmol), phenylmetanamin (491mg, 4,58 mmol) và toluen (8mL) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu kèm theo khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 1,2-dicloetan (10 mL), bổ sung vào natri *bis*(axetyloxy)boranuidyl axetat (2,31g, 10,91 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai ngày, sau đó pha loãng bằng nước (25 mL), chiết bằng diclometan (25 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 849 mg sản phẩm.

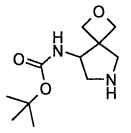
tert-Butyl (4*S*)-4-(aminometyl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



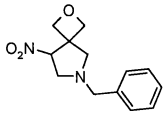
Hỗn hợp của *tert*-butyl (4*S*)-4-[(benzylamino)metyl]-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (810mg, 2,53mmol), paladi hydroxit trên cacbon (81 mg) và metanol (20mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro qua đêm. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng SPE (ống 12 mL, 2 gam DSC-SCX) tạo ra sản phẩm tinh khiết.

Hợp chất trung gian 20

tert-Butyl 2-oxa-6-azaspiro[3,4]oct-8-ylcarbamat

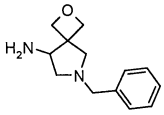


6-Benzyl-8-nitro-2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octan



Bổ sung từng giọt axit trifloaxetic (0,93 mL, 12,6 mmol) vào dung dịch benzyl-metoxymetyl-trimetylsilanylmetyl-amin (3,0g, 12,6 mmol) và 3-nitrometylen-oxetan (1,38g, 12,0 mmol) trong diclometan (60 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, làm ngừng bằng natri cacbonat, được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 2g sản phẩm dưới dạng dầu không màu. Sản phẩm này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

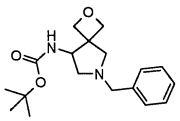
6-Benzyl-2-oxa-6-aza-spiro[3,4]oct-8-ylamin



Hỗn hợp của 6-benzyl-8-nitro-2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octan (2g, 8,1mmol), bột sắt (2,3g, 40,5mmol), amoni clorua (4,3g, 81mmol), metanol (40mL) và 8 mL nước được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 2 giờ ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc bằng

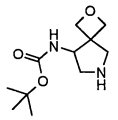
tấm xelit. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

tert-Butyl (6-benzyl-2-oxa-6-azaspiro[3,4]oct-8-yl)carbamat



Bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (1,8g, 8,24 mmol) vào hỗn hợp của 6-benzyl-2-oxa-6-azaspiro[3,4]oct-8-ylamin (được điều chế ở trên), natri cacbonat (1,46g, 13,74mmol), diclometan (20mL) và nước (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lớp hữu cơ đã tách ra được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 1,5g sản phẩm dưới dạng dầu không màu, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

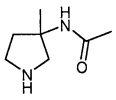
tert-Butyl 2-oxa-6-azaspiro[3,4]oct-8-ylcarbamat



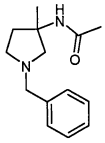
Bổ sung paladi hydroxit (20% trên cacbon, 300 mg) vào dung dịch 6-benzyl-2-oxa-6-azaspiro[3,4]oct-8-ylamin (1,5g, 4,71 mmol) trong metanol (50 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trong môi trường hydro, hỗn hợp thu được được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 900 mg sản phẩm dưới dạng dầu không màu, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 21

N-(3-metylpyrolidin-3-yl)-axetamit

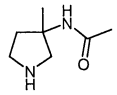


N-(1-Benzyl-3-metylpyrolidin-3-yl)-axetamit



Bổ sung từ từ axit sulfuric đặc (10mL) vào dung dịch 1-benzyl-3-metylpyrolidin-3-ol (1,0g, 5,2 mmol) trong axetonitril (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh đến độ pH=7 bằng dung dịch nước bão hòa của kali cacbonat, hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (200 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 600 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 50%).

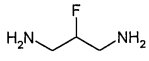
N-(3-metylpyrolidin-3-yl)-axetamit



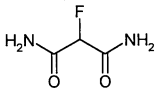
Hỗn hợp của *N*-(1-benzyl-3-metylpyrolidin-3-yl)-axetamit (600mg, 2,6mmol), paladi trên cacbon (400mg, 10%) và etanol (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 40 °C dưới áp suất 50 Psi hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 200 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 54%), sản phẩm này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế bất kỳ.

Hợp chất trung gian 22

2-flopropan-1,3-diamin

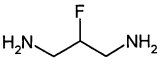


2-flopropandiamit



Bổ sung dung dịch amoniac trong metanol (80 mL, 7 N, 560 mmol) vào dung dịch 1,3-dietyl 2-diflopropandioat (25g, 140,4 mmol) trong metanol (100mL) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được nghiền nhỏ trong ete dầu mỏ tạo ra 16,3g 2-flopropandiamit dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 97%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 121.

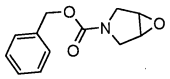
2-flopropan-1,3-diamin



Bổ sung dung dịch phức chất boran-tetrahydrofuran (800 mL, 800 mmol, 1M) trong tetrahydrofuran vào dung dịch 2-flopropandiamit (16,3g, 136 mmol) trong tetrahydrofuran (200 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C kèm theo khuấy qua đêm, sau đó được làm nguội trong bể đá, khuấy với metanol (100mL) trong 30 phút nữa, và cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong metanol (100mL) và dung dịch này cô trong chân không. Bổ sung nước (10mL) vào phần cặn này, bổ sung kali hydroxit cùng với làm lạnh cho đến khi pha nước bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng dietyl ete (20 mL x 2), và lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng kali hydroxit và cô trong chân không tạo ra 7,5g of 2-flopropan-1,3-diamin (hiệu suất bằng 60%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 93.

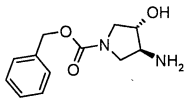
Hợp chất trung gian 23

Benzyl 6-oxa-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat



Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (6,08g, độ tinh khiết 50-60%) vào dung dịch 1-benzyloxycarbonyl-3-pyrolin (2,5 g) trong diclometan (60 mL). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ, và sau đó bổ sung dung dịch natri thiosulfat (50 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút nữa, hỗn hợp này được chiết bằng clorofom (50 mL × 2). Các lớp hữu cơ đã thu gom được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydroxit 2N (50 mL × 2) và nước muối (50 mL), làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không tạo ra 2,79g benzyl 6-oxa-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat thô dưới dạng dầu. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 220.

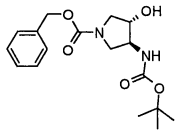
trans-(±)-Benzyl-3-amino-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat



Hỗn hợp của benzyl 6-oxa-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat thô thu được trong bước trên (2,79 g) và dung dịch nước amoniac 28% (20mL) được khuấy ở 40°C trong 2 ngày trong ống đậy kín, sau đó đưa dung dịch nước natri hydroxit 2N (25mL) vào và hỗn hợp này được chiết bằng clorofom (25 mL × 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng magie sulfat khan và cô trong chân không tạo ra 2,67g *trans*-benzyl-3-

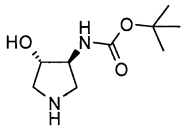
amino-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat thô dưới dạng dầu. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 237.

trans-(±)-Benzyl-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat



Bổ sung từng giọt dung dịch di-*tert*-butyl dicacbonat (3,7 g) trong clorofom (10mL) trong bể nước đá vào dung dịch đã làm lạnh của *trans*-benzyl-3-amino-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (2,67 g) trong clorofom (25 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước và lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 2,7g *trans*-benzyl-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat dưới dạng các tinh thể. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 337.

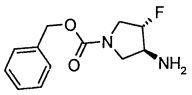
trans-(±)-*tert*-Butyl [4-hydroxypyrolidin-3-yl]carbamat



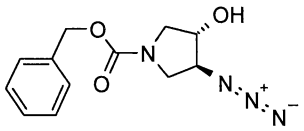
Bổ sung paladi hydroxit (20% khối lượng Pd trên cacbon, 500 mg) vào dung dịch benzyl este của axit *trans*-3-*tert*-butoxycarbonylamino-4-hydroxy-pyrolidin-1-carboxylic (3,9 g) trong metanol (31mL) và tetrahydrofuran (7mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất trong 40 - 45 psi của môi trường hydro qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền nhỏ trong hỗn hợp của etyl axetat và diisopropylete và lọc để loại bỏ các nguyên liệu không tan. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 2,0g *trans-tert*-butyl [4-hydroxypyrolidin-3-yl]carbamat (hiệu suất bằng 94%) dưới dạng bột. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 203.

Hợp chất trung gian 24

trans-(±)-Benzyl 3-amino-4-flopyrolidin-1-carboxylat

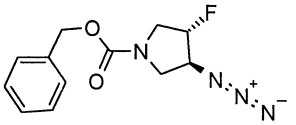


trans-(±)-Benzyl 3-azido-4-flopyrolidin-1-carboxylat



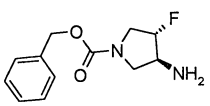
Dung dịch benzyl-6-oxa-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylat (2,5 g) trong metanol (20mL) được bổ sung nước (5 mL), amoni clorua (550 mg) và natri azit (1,5 g). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 65°C trong 21 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được rót vào dung dịch nước natri hydroxit 15% (30mL) và chiết bằng diclometan (50 mL). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không tạo ra 2,7g *trans*-(±) benzyl-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 250.

trans-(±)-Benzyl 3-azido-4-flopyrolidin-1-carboxylat



Bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (6,8mL) vào dung dịch đã làm lạnh của *trans*-(±) benzyl-3-azido-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (6,5 g) trong diclometan (110mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (100 mL), và rửa dung dịch này bằng natri bicacbonat bão hòa (100mL) và nước muối (100 mL), làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng 1% metanol trong diclometan) tạo ra 5,7g *trans*-(±) benzyl-3-azido-4-flopyrolidin-1-carboxylat.

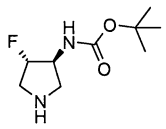
trans-(±)-Benzyl 3-amino-4-flopyrolidin-1-carboxylat



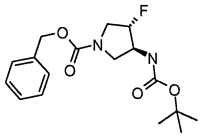
Bổ sung triphenylphospin (4,5 g) vào dung dịch *trans*-(±) benzyl-3-azido-4-flopyrolidin-1-carboxylat (4,33 g) trong tetrahydrofuran (100mL) và nước (10 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (50 mL). Dung dịch này được chiết bằng dung dịch nước axit xitric 15% (30 mL x 2) và lớp nước được thu gom, bazơ hóa bằng amoni hydroxit đặc chứa nước đến độ pH=khoảng 9, sau đó chiết bằng etyl axetat (50 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không tạo ra *trans*-(±)-benzyl 3-amino-4-flopyrolidin-1-carboxylat.

Hợp chất trung gian 25

trans-(±)-*tert*-Butyl (4-flopyrolidin-3-yl)carbamat

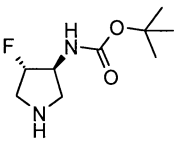


trans-(±)-1-Benzyl-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-flopyrolidin-1-carboxylat



Bổ sung từng giọt dung dịch di-*tert*-butyl dicacbonat (3,7 g) trong clorofom (10mL) trong bể nước đá vào dung dịch đã làm lạnh của *trans*-(±)-benzyl-3-amino-4-flopyrolidin-1-carboxylat (2,39 g) trong clorofom (25 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước và lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 2,9g *trans*-(±)-1-benzyl-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-flopyrolidin-1-carboxylat (hiệu suất bằng 90%) dưới dạng các tinh thể.

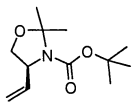
trans-(±)-*tert*-Butyl (4-flopyrolidin-3-yl) carbamat



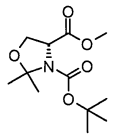
Bổ sung paladi hydroxit (20% khối lượng trên cacbon, 500 mg) vào dung dịch *trans*-(±)-1-benzyl-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-flopyrolidin-1-carboxylat (3,39 g) trong metanol (31mL) và tetrahydrofuran (7mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất 40 - 45 psi của môi trường hydro qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và phần dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được nghiền nhỏ trong hỗn hợp của etyl axetat và diisopropylete và lọc để loại bỏ các nguyên liệu không tan. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 1,5g *trans*-(±)-*tert*-butyl (4-flopyrolidin-3-yl) carbamat (hiệu suất bằng 74%) dưới dạng bột.

Hợp chất trung gian 26

tert-Butyl (4*S*)-4-etenyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat

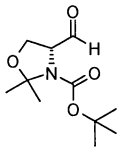


3-*tert*-Butyl 4-metyl (4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3,4-dicarboxylat



Dung dịch metyl (2*R*)-2-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-3-hydroxypropanoat (22g, 0,1 mol), 2,2-dimetoxypropan (20,8g, 0,2 mol) và axit 4-metylbenzen-1-sulfonic (0,5 g) trong toluen được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được xử lý bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được chưng cất ở áp suất 0,6 mbar tạo ra 16,5g 3-*tert*-butyl 4-metyl (4*R*)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3,4-dicarboxylat (hiệu suất bằng 63,6%) dưới dạng dầu màu hổ phách.

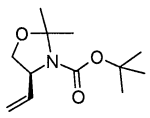
tert-Butyl (4*R*)-4-formyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



Bổ sung dung dịch đã làm lạnh của diisobutyl nhôm hydrua 1,0 M trong hexan (127,6 mL, 127,2 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh của 3-*tert*-butyl 4-metyl (4*R*)-2,2-

dimetyl-1,3-oxazolidin-3,4-dicarboxylat (16,5g, 63,6 mmol) trong diclometan khan (300mL) ở -nhiệt độ 78°C, dưới môi trường argon. Tỷ lệ bổ sung được điều chỉnh sao cho giữ nhiệt độ bên trong dưới -65°C và mất khoảng 1 giờ để hoàn tất. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ -78°C trong môi trường argon. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung từ từ 60mL metanol lạnh (-78 °C) sao cho giữ nhiệt độ bên trong dưới -65°C. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được chưng cất ở nhiệt độ 0,7 mbar tạo ra *tert*-butyl (4*R*)-4-formyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (10g, 68,5%) dưới dạng chất lỏng không màu.

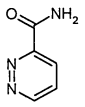
tert-Butyl (4*S*)-4-etenyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



Bổ sung dung dịch natri bis(trimetylsilyl)amit trong hexan (1,0 M, 8,64 mL, 8,64 mmol) vào dung dịch metyltriphenylphosphoni bromua (3,1g, 8,64 mmol) trong tetrahydrofuran khô (30mL) trong môi trường argon. Sau đó phản ứng này được khuấy trong 20 phút nữa, bổ sung từng giọt dung dịch (4*R*)-4-formyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (1,8g, 7,86 mmol) trong tetrahydrofuran khô (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra *tert*-butyl (4*S*)-4-etenyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (1,5g, 83,9%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Hợp chất trung gian 27

Pyridazin-3-carboxamit

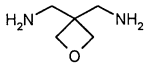


Bổ sung từ từ 4-metyl-morpholin (0,9g, 8,87 mmol) và isopropyl clorofomat (1,1g, 8,87 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh của axit pyridazin-3-carboxylic (1,0g, 8,06 mmol) trong tetrahydrofuran (40mL) trong bể đá khô. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 6 giờ, sau đó bổ sung dung dịch nước amoniac (8 mL, 10% khối lượng/khối lượng). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm,

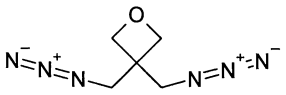
rửa bằng dung dịch nước bão hòa của kali bisulfat (50 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không tạo ra 202,5 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 20,4%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 124, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,45 - 9,35 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,23 - 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,98 - 7,88 (m, 2 H).

Hợp chất trung gian 28

Oxetan-3,3-diyldimetanamin

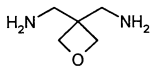


3,3-Bis-azidometyl-oxetan



Hỗn hợp của 3,3-bis(brommetyl)oxetan (25g, 100 mmol) và natri azit (14,3g, 220 mmol) trong nước (65mL) được bổ sung tetrabutylazani bromua (1,61g, 5 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng đến được chiết bằng diclometan (50 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước, làm khô bằng natri sulphat và cô trong chân không tạo ra 18,7g 3,3-bis-azidometyl-oxetan dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Oxetan-3,3-diyldimetanamin



Dung dịch 3,3-bis-azidometyl-oxetan (18,7 g) trong metanol (15mL) được khuấy khi có mặt paladi trên cacbon 10% (1,8g) trong môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và phần dịch lọc được cô trong chân không tạo ra oxetan-3,3-diyldimetanamin (12 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

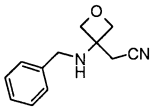
Hợp chất trung gian 29

Oxetan-3-yliden-axetonitril



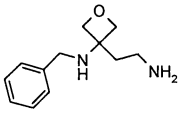
Bổ sung (triphenylphosphoranyliden)axetonitril (20,9g, 69,4 mmol) vào dung dịch oxetan-3-on (5g, 69,4 mmol) trong diclometan khan (150mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 6 giờ, hỗn hợp này được cô trong chân không và phần cặn được lọc qua tấm silicagel (rửa giải bằng 30-50% dietyl ete trong pentan) tạo ra 5,2g oxetan-3-yliden-axetonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 79%).

3-(Benzylamino)oxetan-3-axetonitril



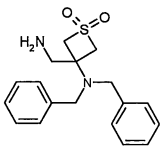
Hỗn hợp của oxetan-3-yliden-axetonitril (950mg, 10 mmol) và phenylmetanamin (1,31 ml, 12 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 60 °C trong 5 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng 0-etyl axetat 50% trong hexan) tạo ra 1,65g 3-(benzylamino)oxetan-3-axetonitril dưới dạng dầu không màu (hiệu suất bằng 81,7%).

3-(Aminoetyl)-*N*-benzyloxetan-3-amin



Bổ sung từng giọt dung dịch 3-(benzylamino)oxetan-3-axetonitril (1,0g, 4,3 mmol) trong dietyl ete khan (10mL) vào huyền phù đặc đã làm lạnh của lithi nhôm hydrua (327mg, 8,6 mmol) trong dietyl ete khan (40 mL), ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ, phản ứng này được dừng bằng cách đưa dinatri sulfat decahydrat từ từ vào. Sau khi khuấy trong khoảng thời gian từ 30 phút, lọc hỗn hợp này, và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 800 mg 3-(aminoetyl)-*N*-benzyloxetan-3-amin dưới dạng dầu màu vàng nhạt (hiệu suất bằng 79%).

Hợp chất trung gian 30

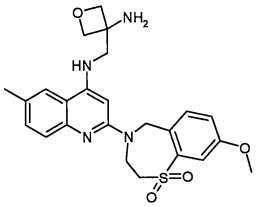


Hợp chất trung gian được điều chế tương tự với 1-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etanon trong hợp chất trung gian 4 bằng cách oxi hóa hợp chất có công thức 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzylthietan-3-amin (Hợp chất trung gian 9-4) bằng axit 3-cloperoxybenzoic.

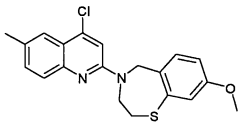
Các ví dụ sau được điều chế bằng các phương pháp chung được nêu trong các sơ đồ ở trên. Chúng được dùng để minh họa sáng chế chứ không có nghĩa giới hạn phạm vi bảo bộ của sáng chế.

Ví dụ 1-1

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

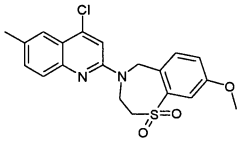


4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



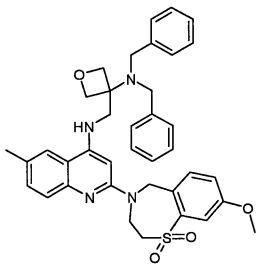
Hỗn hợp của 8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (0,63g, 3,2mmol), 2,4-diclo-6-metylquinolin (0,68g, 3,2 mmol) và *n*-butanol (4mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 5 mL trong 2,5 giờ ở nhiệt độ 160°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Dung môi này được loại bỏ bằng cách cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp dung môi của etanol và diclometan và sau đó cô trong chân không để loại bỏ diclometan. Kết tủa tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, chất này được rửa bằng dietyl ete và ete dầu mỏ, làm khô trong chân không tạo ra 0,59g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (hiệu suất bằng 50%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 371.

4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



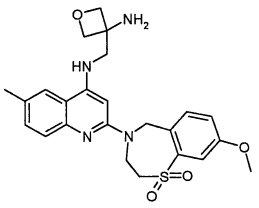
Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (0,40g, 1,1 mmol) và natri metaperiodat (0,71g, 3,3 mmol) trong metanol (15mL) và nước (6mL) được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ dung môi bằng cách cô trong chân không, phần cặn được hòa tan trong metanol (15 mL). Dung dịch kali permanganat (0,17g, 1,1 mmol) trong nước (6mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch trên, dung dịch này được làm nguội xuống 0°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ được lọc qua cột silicagel ngắn. Dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 0,40g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 90%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 403.

N-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (50mg, 0,13mmol), xesi cacbonat (80mg, 0,26mmol), paladi axetat (2,8mg, 0,013mmol), 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanten (11mg, 0,019 mmol) và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin (54mg, 0,19 mmol) trong toluen (5mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 120°C. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng 0,5% trietylamin và 5% metanol trong diclometan) tạo ra 50 mg sản phẩm dưới dạng bột màu trắng (hiệu suất bằng 59%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 649.

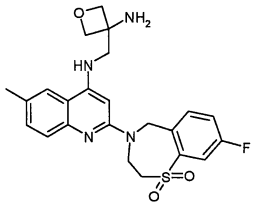
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hỗn hợp của *N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (50mg, 0,077mmol), paladi hydroxit trên cacbon 10% (100 mg) và axit trifloaxetic (0,2mL) trong metanol (20mL) được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro (1 bar). Hỗn hợp thu được được bazơ hóa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa đến độ pH=>9 và sau đó chiết bằng diclometan (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan, và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 10 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 28%). MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 469, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,56 (brs, 2 H), 7,44 (brs, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,27 - 5,13 (m, 2 H), 4,74 - 4,55 (m, 4 H), 4,50 (brs, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,81 - 3,72 (m, 2 H), 3,71 - 3,60 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 1-2

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

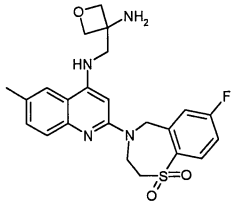


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 1-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin, 8-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 457, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,95 (dd, *J* = 8,46, 5,18 Hz, 1 H), 7,77 - 7,64 (m, 2 H), 7,47 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,43 - 7,25 (m, 2 H), 6,20 (s, 1

H), 5,19 (brs, 2 H), 4,68 - 4,57 (m, 6 H), 3,70 (s, 2 H), 3,67 - 3,56 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

Ví dụ 1-3

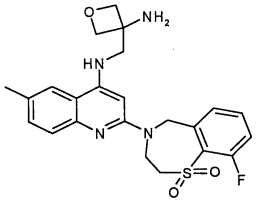
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(7-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 1-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin, 7-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 457, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,02 (dd, *J* = 8,72, 5,43 Hz, 1 H), 7,79 - 7,65 (m, 2 H), 7,46 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 7,17 (td, *J* = 8,40, 2,65 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,17 (brs, 2 H), 4,68 - 4,41 (m, 6 H), 3,72 - 3,64 (m, 2 H), 3,64 - 3,53 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

Ví dụ 1-4

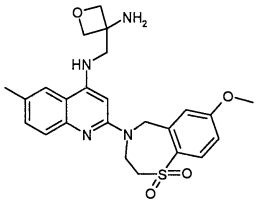
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(9-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 1-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin, 9-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 457, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,75 - 7,65 (m, 2 H), 7,60 (td, *J* = 7,96, 4,80 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J* = 10,36, 8,34 Hz, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,68 - 4,53 (m, 4 H), 4,45 (brs, 2 H), 3,86 - 3,73 (m, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 1-5

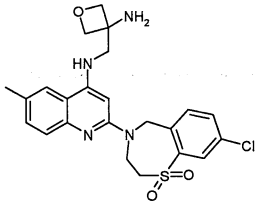
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 1-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin, 7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 469, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,79 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,57 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,30 - 7,21 (m, 1 H), 6,96 (dd, *J* = 8,72, 2,65 Hz, 1 H), 6,35 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,04 (brs, 2 H), 4,45 - 4,39 (m, 6 H), 3,92 - 3,75 (m, 3 H), 3,62 - 3,45 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H).

Ví dụ 1-6

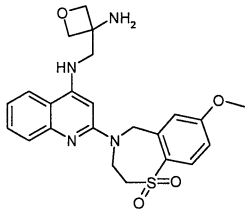
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-clo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 1-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin, 8-clo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 473, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 - 7,88 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,64 (dd, *J* = 8,08, 2,27 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,21 (brs, 2 H), 4,84 - 4,56 (m, 4 H), 4,53 (brs, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,68 (brs, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 1-7

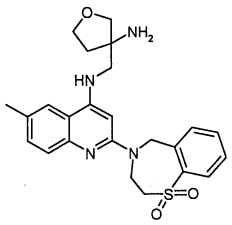
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-4-amin



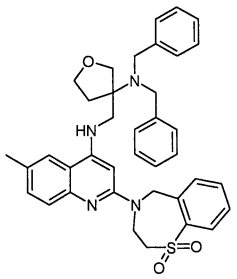
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 1-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 2,4-dicloquinolin, 7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 455, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,79 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,57 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,30 - 7,21 (m, 1 H), 6,96 (dd, *J* = 8,72, 2,65 Hz, 1 H), 6,35 (t, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,04 (brs, 2 H), 4,45 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 4,39 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 3,92 - 3,75 (m, 3 H), 3,62 - 3,45 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H).

Ví dụ 2-1

N-[(3-aminotetrahydrofuran-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

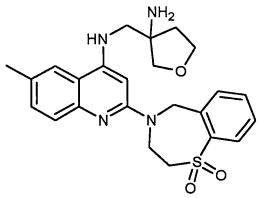


N-{[3-(dibenzylamino) tetrahydrofuran-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (400mg, 1,08 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 1-1 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-diclo-6-metylquinolin), 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyl tetrahydrofuran-3-amin (385mg, 1,3mmol), natri *tert*-butoxit (207mg, 2,16mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua (50 mg) và 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (200 mg) *trong* 1,4-dioxan (5mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 1 giờ ở 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 270 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 39,7%).

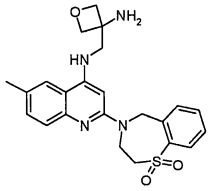
N-[(3-aminotetrahydrofuran-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hỗn hợp của *N*-{[3-(dibenzylamino) tetrahydrofuran-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (270mg, 0,43mmol), 10% paladi hydroxit trên cacbon hoạt tính (300 mg) trong metanol (20mL) được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro (1 bar). Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 21 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 10,8%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 453, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,06 - 7,98 (m, 2 H), 7,89 - 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,66 (m, 2 H), 7,59 - 7,56 (m, 2 H), 6,22 - 6,20 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 4,08 - 3,97 (m, 4 H), 3,88 - 3,73 (m, 3 H), 2,81 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,31 (s, 2 H).

Ví dụ 2-2

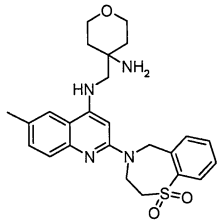
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 439, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,62 (td, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 2 H), 7,30 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,63 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 4,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 4,59 (brs, 2 H), 3,68 (s, 2 H), 3,59 (t, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 2-3

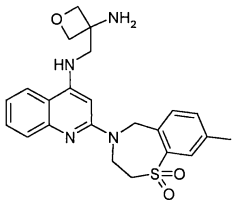
N-[(4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 4-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyltetrahydro-2*H*-pyran-4-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 467, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,29 (dd, *J* = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,54 (brs, 2 H), 3,86 - 3,74 (m, 4 H), 3,58 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,18 (dd, *J* = 2,4, 4,8 Hz, 2 H), 1,88 - 1,81 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H).

Ví dụ 2-4

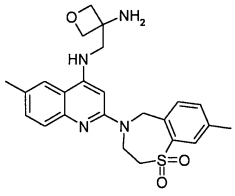
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 4-(4-cloquinolin-2-yl)-8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-dicloquinolin) và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin. MS (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 439, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,91 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,72 - 7,60 (m, 1 H), 7,49 - 7,35 (m, 3 H), 7,09 (ddd, *J* = 8,21, 5,18, 3,03 Hz, 1 H), 6,52 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,06 (brs, 2 H), 4,45 (d, *J* = 6,06 Hz, 3 H), 4,38 (d, *J* = 6,06 Hz, 3 H), 3,61 (t, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 3,56 (d, *J* = 5,31 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H).

Ví dụ 2-5

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(8-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin

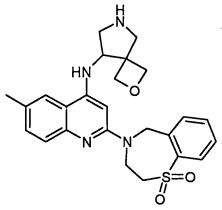


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-diclo-6-metylquinolin) và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 453, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 3,03 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J* = 8,59, 1,52 Hz,

1 H), 6,42 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,05 (brs, 2 H), 4,45 (d, *J* = 5,81 Hz, 3 H), 4,39 (d, *J* = 6,06 Hz, 3 H), 3,60 (t, *J* = 4,55 Hz, 2 H), 3,55 (d, *J* = 5,31 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H).

Ví dụ 2-6

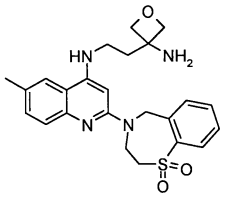
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(2-oxa-6-azaspiro[3,4]oct-8-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 6-benzyl-2-oxa-6-azaspiro[3,4]oct-8-ylamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 465, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,11 - 8,08 (m, 2 H), 7,90 - 7,88 (d, *J* = 7,2, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 2 H), 7,65 - 7,59 (m, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,38 - 5,36 (d, *J* = 8,8, 2 H), 5,20 - 5,10 (m, 1 H), 4,80 - 4,79 (m, 2 H), 4,74 - 4,72 (m, 2 H), 4,56 - 4,54 (d, *J* = 7,2, 2 H), 3,90 - 3,87 (m, 1 H), 3,81 - 3,75 (m, 4 H), 3,60 - 3,50 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H).

Ví dụ 2-7

N-[2-(3-aminooxetan-3-yl)etyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

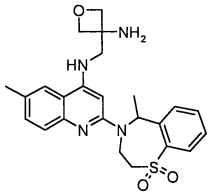


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 3-(aminoetyl)-*N*-benzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 453, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,95 - 7,89 (t, 1 H), 7,89 - 7,87 (t, 1 H), 7,64 - 7,60 (m, 2

H), 7,49 - 7,45 (m, 1 H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,24 - 7,21 (m, 1 H), 6,87 (t, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,39 (m, 6 H), 3,63 (t, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 3,41 - 3,36 (m, 2 H), 2,41 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,08 (t, *J* = 14,4 Hz, 2 H).

Ví dụ 2-8

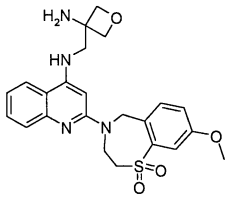
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(5-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-diclo-6-metylquinolin) và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 453, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,03 (dd, *J* = 7,96, 1,39 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,71 - 7,64 (m, 2 H), 7,46 (ddd, *J* = 8,15, 6,63, 1,64 Hz, 2 H), 7,33 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,86 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 4,64 - 4,53 (m, 4 H), 4,40 - 4,25 (brs, 2 H), 3,70 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 3,62 - 3,58 (m, 2 H), 3,57 - 3,49 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,00 (d, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

Ví dụ 2-9

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin

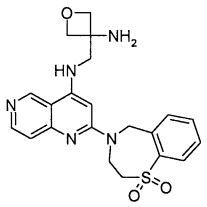


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 4-(4-cloquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-

benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-dicloquinolin) và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 455, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,91 - 7,74 (m, 2 H), 7,58 - 7,38 (m, 3 H), 7,22 - 7,03 (m, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 5,12 (brs, 2 H), 4,70 - 4,46 (m, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 3,65 - 3,52 (m, 2 H).

Ví dụ 2-10

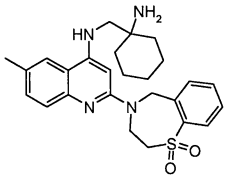
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-1,6-naphtyridin-2-yl) -2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-diclo-1,6-naphtyridin) và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 426, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,15 (s, 1 H), 8,28 - 8,80 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,00 - 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,95 - 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,62 - 7,58 (t, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,50 - 7,40 (m, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,65 - 4,58 (m, 6 H), 3,80 (s, 2 H), 3,60 - 3,50 (t, J = 2,8 Hz, 2 H).

Ví dụ 2-11

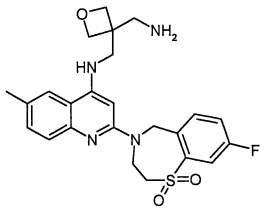
N-[(1-aminoxyclohexyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1-(aminometyl)-*N,N*-dibenzylxyclohexanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 465, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,02 - 7,99 (dd, *J* = 1,2 Hz, 8,0 Hz, 1 H), 7,65 - 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,48 - 7,46 (m, 2 H), 7,34 - 7,25 (m, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,05 - 3,04 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,98 (s, 4 H), 1,56 (m, 10 H).

Ví dụ 3-1

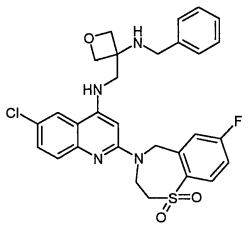
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(8-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hỗn hợp của 8-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (200mg, 0,51 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 8-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-diclo-6-metylquinolin), natri *tert*-butoxit (96mg, 1,02mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua (42mg, 0,051mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (29mg, 0,051mmol), và oxetan-3,3-diyldimetanamin (89mg, 0,77 mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 5mL trong 1,5 giờ ở 120 °C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 48 mg sản phẩm dưới dạng sản phẩm màu trắng (hiệu suất bằng 20%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 471, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,95 (dd, *J* = 8,34, 5,05 Hz, 1 H), 7,74 (t, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 7,54 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,46 - 7,29 (m, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 5,23 (brs, 2 H), 4,69 - 4,58 (m, 8 H), 3,78 (s, 2 H), 3,69 (brs, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 3-2

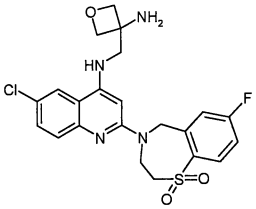
N-{[3-(Benzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(7-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-7-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 7-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4,6-tricloquinolin) và 3-(aminometyl)-*N*-benzyloxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 567, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (dd, *J* = 8,72, 5,43 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 9,09, 2. 53 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 7,25 - 7,16 (m, 2 H), 7,16 - 7,04 (m, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 5,15 (brs, 2 H), 4,71 (d, *J* = 6,57 Hz, 2 H), 4,54 (d, *J* = 6,57 Hz, 4 H), 3,77 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,56 (t, *J* = 4,93 Hz, 2 H).

Ví dụ 3-3

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(7-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin

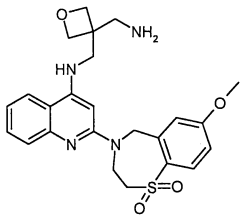


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-7-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-2) và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 477, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 - 7,94 (m, 2 H), 7,72 (dd, *J* = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 7,43 (dd, *J* = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 7,15 (td, *J* = 8,46, 2,53 Hz, 1 H),

6,23 (s, 1 H), 5,18 (brs, 2 H), 4,73 - 4,60 (m, 4 H), 4,51 (brs, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,59 (t, J = 4,67 Hz, 2 H).

Ví dụ 3-4

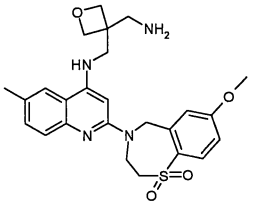
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-cloquinolin-2-yl)-7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-dicloquinolin) và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 469, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,41 (brs, 3 H), 8,02 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,31(t, J = 7,20 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,20 (br. s,2 H), 4,64 (s, 4 H), 4,54 (brs, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,81 (s, 2 H), 3,69 - 3,55 (m, 2 H), 3,47 (s, 2 H).

Ví dụ 3-5

N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

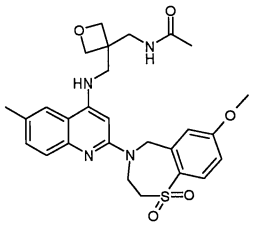


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1

bằng cách sử dụng 7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-diclo-6-metylquinolin) và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 483, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,89 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,51 - 7,39 (m, 2 H), 7,31 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,10 (brs, 2 H), 4,69 - 4,44 (m, 6 H), 3,90 (s, 3 H), 3,74 - 3,61 (m, 2 H), 3,57 - 3,52 (m, 2 H), 3,18 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 3-6

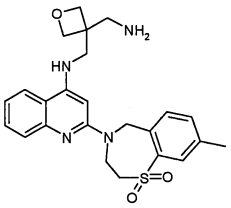
N-{[3-({[2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}metyl)oxetan-3-yl]metyl}axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-diclo-6-metylquinolin) và *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}axetamit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 525, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,91 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,61 - 4,54 (m, 6 H), 3,90 (s, 3 H), 3,68 (s, 2 H), 3,67 - 3,63 (m, 2 H), 3,59 - 3,51 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H).

Ví dụ 3-7

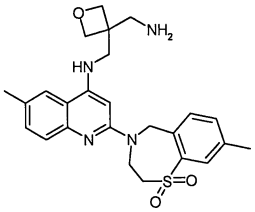
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(8-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-cloquinolin-2-yl)-8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-dicloquinolin) và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 453, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,86 - 7,69 (m, 3 H), 7,57 - 7,49 (m, 1 H), 7,47 - 7,34 (m, 2 H), 7,19 - 7,06 (m, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,11 (brs, 2 H), 4,68 - 4,39 (m, 6 H), 3,67 (s, 2 H), 3,63 (q, J = 7,07 Hz, 1 H), 3,55 (t, J = 4,55 Hz, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 2,33 (s, 3 H).

Ví dụ 3-8

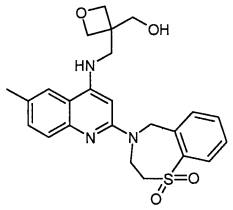
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(8-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 8-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-diclo-6-metylquinolin) và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 467, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7,74 - 7,62 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,32 - 7,20 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 4,99 (brs, 2 H), 4,62 - 4,48 (m, 4 H), 4,48 - 4,18 (m, 2 H), 3,65 - 3,60 (m, 2 H), 3,44 (brs, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 2,43 - 2,26 (m, 3 H), 2,14 (s, 3 H).

Ví dụ 3-9

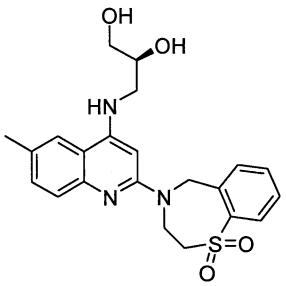
[3-({[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}metyl)oxetan-3-yl]metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metanol. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 454, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,02 - 7,96 (m, 1 H), 7,90 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,68 - 7,54 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,35 - 7,20 (m, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,60 (d, J = 6,06 Hz, 3 H), 4,51 (d, J = 6,06 Hz, 3 H), 3,98 (s, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,58 (t, J = 4,67 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 3-10

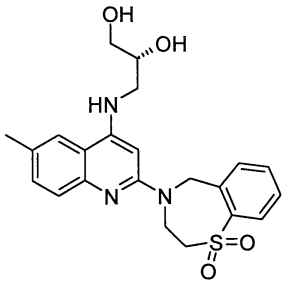
(2*S*)-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (2*S*)-3-aminopropan-1,2-diol. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 428, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,63 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,50 - 7,35 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,55 (brs, 2 H), 4,04 - 3,89 (m, 1 H), 3,69 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,64 - 3,49 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 3-11

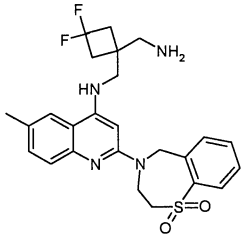
(2*R*)-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (2*R*)-3-aminopropan-1,2-diol. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 428, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,63 (td, *J* = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,50 - 7,35 (m, 2 H), 7,29 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,55 (brs, 2 H), 4,04 - 3,89 (m, 1 H), 3,69 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,64 - 3,49 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 3-12

N-{[1-(aminometyl)-3,3-difloxyclobutyl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

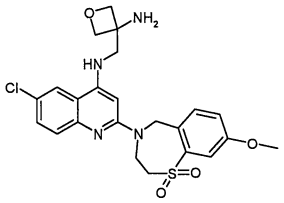


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (3,3-difloxyclobutan-1,1-diyl)dimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 487, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,11 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,80 - 7,68 (m, 2 H), 7,68 - 7,56 (m, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 5,37 (s,

2 H), 4,55 (brs, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,79 - 3,67 (m, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,76 (t, J = 12,25 Hz, 4 H), 2,51 (s, 3 H).

Ví dụ 3-13

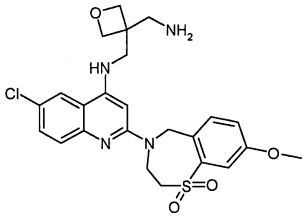
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4,6-tricloquinolin) và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 489, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,95 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,83 - 7,74 (m, 1 H), 7,58 - 7,44 (m, 2 H), 7,44 - 7,33 (m, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,34, 2,78 Hz, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 5,11 (brs, 2 H), 4,61 (q, J = 6,74 Hz, 6 H), 3,82 (s, 3 H), 3,69 (s, 2 H), 3,63 - 3,50 (m, 2 H), 2,05 (s, 2 H).

Ví dụ 3-14

N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin

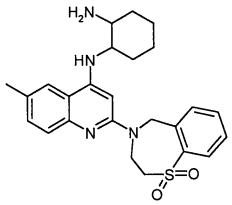


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-13) và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 503, ^1H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ ppm 8,23 (s, 1 H), 7,88 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 7,65 - 7,51 (m, 2 H), 7,21 (dd, *J* = 8,34, 2,78 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,26 (brs, 2 H), 4,76 - 4,60 (m, 6 H), 4,56 (brs, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,69 (brs, 2 H), 3,52 (s, 2 H).

Ví dụ 3-15

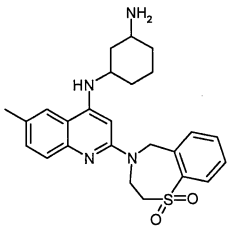
trans-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclohexan -1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *trans*-xyclohexan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 451, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,06 - 7,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60 (td, *J* = 7,52, 1,14 Hz, 1 H), 7,50 - 7,38 (m, 2 H), 7,28 (dd, *J* = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,20 - 5,11 (m, 2 H), 3,72 - 3,60 (m, 1 H), 3,58 - 3,49 (m, 1 H), 3,42 - 3,35 (m, 2 H), 3,35 - 3,30 (m, 1 H), 2,87 (td, *J* = 10,17, 3,92 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,10 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 2,01 (d, *J* = 13,14 Hz, 1 H), 1,89 (d, *J* = 8,08 Hz, 2 H), 1,67 - 1,56 (m, 1 H), 1,51 - 1,41 (m, 2 H), 1,32 - 1,17 (m, 1 H).

Ví dụ 3-16

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-xyclohexan-1,3-diamin

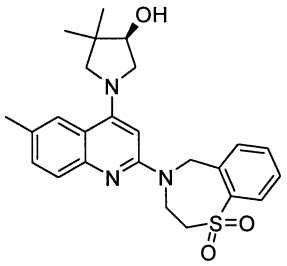


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-

benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và xyclohexan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 451, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,53 - 7,47 (m, 2 H), 7,37 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,32 - 7,26 (m, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 5,16 - 5,00 (m, 2 H), 3,65 - 3,50 (brs, 4 H), 3,16 (brs, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,45 - 2,38 (m, 1 H), 2,29 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 2,03 - 1,85 (m, 3 H), 1,54 - 1,42 (m, 1 H), 1,40 - 1,24 (m, 3 H).

Ví dụ 3-17

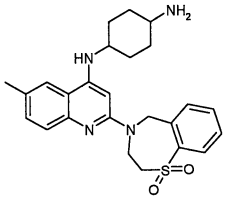
(*R*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,4-dimetyl-pyrolidin-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (3*R*)-4,4-dimetylpyrolidin-3-ol. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 452, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,94 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,83 - 7,73 (m, 2 H), 7,58 (td, *J* = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,47 - 7,37 (m, 2 H), 7,23 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,02 (dd, *J* = 10,36, 5,31 Hz, 1 H), 3,93 (dd, *J* = 5,05, 3,79 Hz, 1 H), 3,61 - 3,47 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 1,10 - 1,05 (m, 3 H).

Ví dụ 3-18

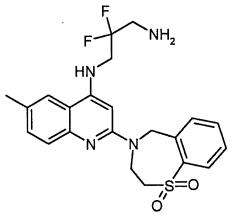
cis-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-xyclohexan-1,4-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *cis*-xyclohexan-1,4-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 451, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- *d6*) δ ppm 7,91 - 7,85 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,58 (td, *J* = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,51 - 7,44 (m, 1 H), 7,29 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 8,59, 1,52 Hz, 1 H), 6,17 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,06 (brs, 2 H), 4,50 (brs, 1 H), 4,11 (d, *J* = 4,55 Hz, 1 H), 3,67 (d, *J* = 4,80 Hz, 1 H), 3,64 - 3,56 (m, 2 H), 3,16 (m, 2 H), 3,06 (brs, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,83 - 1,44 (m, 8 H).

Ví dụ 3-19

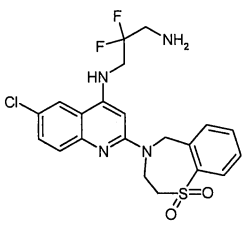
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2,2-diflopropan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 447, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,09 - 8,07 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,86 - 7,84 (d, 1 H), 7,77 - 7,69 (m, 2 H), 7,64 - 7,58 (m, 2 H), 6,26 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 4,23 (t, 2 H), 3,74 - 3,66 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H).

Ví dụ 3-20

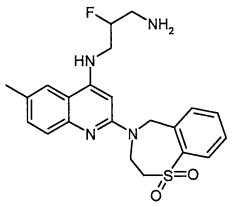
N-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4,6-tricloquinolin) và 2,2-diflopropan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 467, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- *d6*) δ ppm 8,17 - 8,08 (m, 1 H), 7,94 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,62 (td, *J* = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,54 - 7,39 (m, 3 H), 7,14 (brs, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,77 (s, 1 H), 5,11 (brs, 2 H), 4,43 (brs, 2 H), 4,03 - 3,87 (m, 2 H), 3,61 (brs, 2 H), 3,13 - 3,29 (m, 2 H).

Ví dụ 3-21

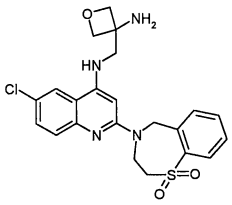
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-flopropan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2-flopropan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 429, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,65 - 7,57 (m, 2 H), 7,47 - 7,38 (m, 2 H), 7,29 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 3,64 (d, *J* = 5,31 Hz, 1 H), 3,61 - 3,52 (m, 4 H), 3,04 - 2,91 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 3-22

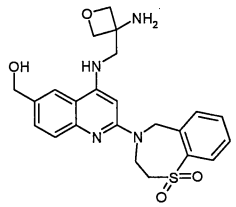
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



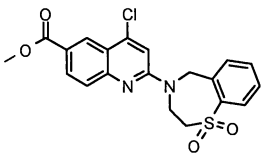
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4,6-tricloquinolin) và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 459, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,34 (s, 1 H), 8,02 - 8,00 (t, J = 4,0, 2,4 Hz, 2 H), 7,92 - 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,65 - 7,62 (m, 1 H), 7,56 - 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,49 - 7,44 (m, 2 H), 6,27 (s, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,67 - 4,63 (m, 4 H), 4,56 (s, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 3,63 - 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 2 H).

Ví dụ 3-23

[4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]metanol



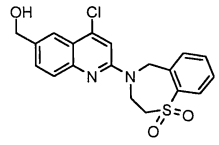
Metyl 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat



Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (2,63g, 20,8 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh của metyl 4-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat (2,0g, 5,2 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin trong Ví dụ 1-1 bằng cách sử dụng metyl 2,4-

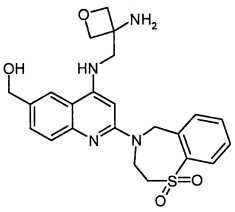
dichoroquinolin-6-carboxylat và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) trong diclometan (30mL) trong bể đá. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 2,0g sản phẩm thô.

4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-6-metanol



Bổ sung natri bohydrua (729mg, 19,2 mmol) vào dung dịch metyl 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat (2,0g, 4,8 mmol) trong tetrahydrofuran (50 mL). Sau khi hồi lưu trong 60 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (30mL) và chiết bằng diclometan (50 mL x 2). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 1,4g sản phẩm thô.

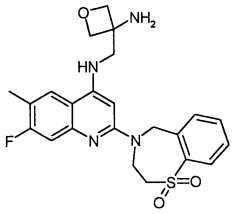
[4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-6-metanol và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 455, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 8,08 - 8,05 (d, *J* = 11,2 Hz, 2 H), 7,94 - 7,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 3 H), 7,57 - 7,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 44,57 (s, 4 H), 4,44 (s, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,77 - 3,71 (m, 2 H).

Ví dụ 3-24

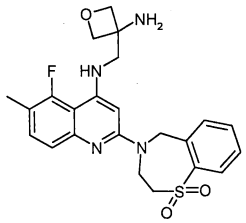
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-flo-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-7-flo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-7-flo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 457, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,05 - 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,92 - 7,88 (t, J = 8,8, 8,0 Hz, 2 H), 7,68 - 7,65 (m, 1 H), 7,53 - 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,28 - 7,25 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,66 - 4,48 (m, 6 H), 3,82 (s, 2 H), 3,66 - 3,64 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H).

Ví dụ 3-25

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-flo-6-metylquinolin-4-amin

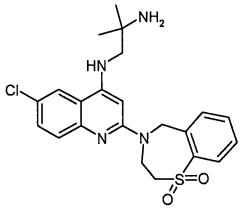


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-5-flo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-5-flo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 457, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- *d6*) δ ppm 7,99 - 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,90 - 7,88 (m, 1 H), 7,66 - 7,62 (m, 1 H), 7,51 - 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,29 - 7,24 (t, J = 8,8, 8,4 Hz, 1 H), 7,20 - 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,61 - 6,57 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,11 (s, 2

H), 4,44 - 4,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 4,38 - 4,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,63 - 3,61 (t, *J* = 4,8, 4,4 Hz, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 2,68 - 2,67 (t, *J* = 2,0, 1,6 Hz, 1 H), 2,34 - 2,33 (t, *J* = 2,0, 1,6, 1 H), 1,92 (s, 3 H).

Ví dụ 3-26

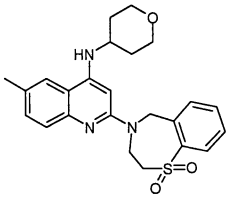
N~1~-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và 2-metylpropan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 445, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,49 -7,43 (m, 2 H), 7,38 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,54 (brs, 2 H), 3,57 (t, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 1,26 (s, 6 H).

Ví dụ 3-27

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinolin-4-amin

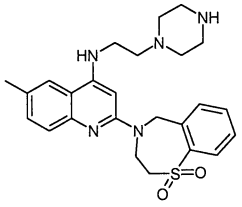


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 438, ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO- *d6*) δ ppm 7,89 (dd, *J* = 6,95, 3,41 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,59 (t, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 6,33 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,09 (brs, 2 H), 4,44 (brs, 1 H), 3,99 (d, *J* = 9,85 Hz, 2 H), 3,94 - 3,82 (m, 1 H), 3,69 - 3,52 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 1,85 (d, *J* = 11,87 Hz, 2 H), 1,69 - 1,44 (m, 2 H).

Ví dụ 3-28

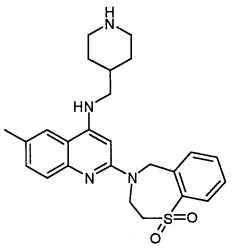
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(piperazin-1-yl)etyl]quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2-(piperazin-1-yl)etanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 466, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δppm 7,925 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,806 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,516 - 7,575 (m, 2 H), 7,359 - 7,395 (m, 2 H), 7,238 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,49 (brs, 2 H), 3,538 (m, 2 H), 3,542 (m, 2 H), 3,44 (t, *J* = 6,57 Hz, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 2,89 (t, *J* = 4,80 Hz, 4 H), 2,71 (t, *J* = 6,57 Hz, 2 H), 2,56 (brs, 4 H), 2,37 (s, 3 H).

Ví dụ 3-29

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-4-ylmetyl)quinolin-4-amin

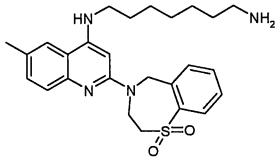


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-

benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1-(piperidin-4-yl)metanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 451, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- *d6*) δ ppm 9,89 (brs, 2 H), 7,875 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,625 (t, *J* = 6,8Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 7,6Hz, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,4Hz, 1 H), 7,226 (d, *J* = 1,6Hz,1 H), 6,73 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H), 5,07 (brs, 2 H), 4,42 (brs, 2 H), 4,10 (d, *J* = 12,63 Hz, 2 H), 3,63(m, 2 H), 3,23 - 3,05 (m, 2 H), 2,50 (s, 2 H), 2,05(s, 3 H), 1,76 - 1,66 (m, 3 H), 1,15 - 0,98 (m, 2 H).

Ví dụ 3-30

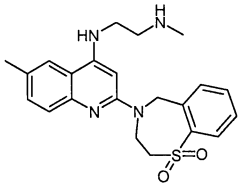
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]heptan-1,7-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và heptan-1,7-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 467, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (dd, *J* = 1,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,92(d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 2 H), 7,61-7,56 (m, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,52 (brs, 2 H), 3,75 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 3,31 (d, *J* = 1,60 Hz, 2 H), 2,94(m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,72 (m, 4 H), 1,50 (m, 6 H).

Ví dụ 3-31

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-metyletan-1,2-diamin

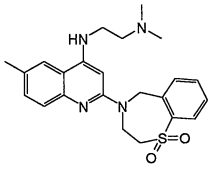


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-

benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *N*-metyletan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,03 - 8,0 (m, 3 H), 7,87 - 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,57 - 7,53 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,96 - 3,93 (dd, *J* = 6,0, 6,4 Hz, 2 H), 3,75 - 3,73 (q, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 3,43 - 3,40 (q, *J* = 6 Hz, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 3-32

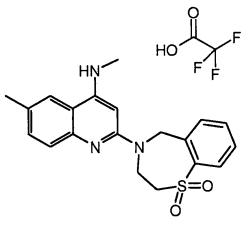
N'-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N,N*-dimetyletan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *N,N*-dimetyletan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 425, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,05 - 8,01 (m, 3 H), 7,88 - 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,70 - 7,68 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,56 - 7,52 (m, 2 H), 6,05 (s, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,96 - 3,93 (dd, *J* = 6,0, 6,4 Hz, 2 H), 3,75-3,73 (q, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 3,43 - 3,40 (q, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 3-33

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*,6-dimetylquinolin-4-amin trifloaxetat

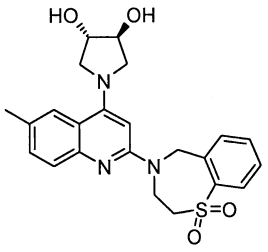


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và

metylamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 368, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 11,47 (s, 1 H), 8,45 (brs, 1 H), 7,99 (m, 3 H), 7,75 (m, 2 H), 7,60 (m, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H).

Ví dụ 3-34

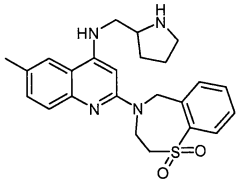
(3*S*,4*S*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3,4-diol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (3*S*,4*S*)-pyrolidin-3,4-diol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 440, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,03 (s, 1 H),8,01 (s, 1 H), 7,80 - 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,67 - 7,63 (m, 2 H), 7,54 - 7,50 (m, 2 H), 5,83 (s, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 4,18 - 4,15 (m, 2 H), 3,67 - 3,60 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 3-35

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-2-ylmetyl)quinolin-4-amin

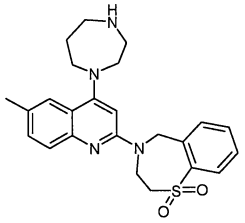


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1-(pyrolidin-2-yl)metanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,96 - 7,94 (m, 2 H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,45 (m, 2 H), 6,01 (s, 1 H), 5,33 - 5,25 (m, 2

H), 4,55 - 4,41 (m, 2 H), 3,96 - 3,73 (m, 3 H), 3,64 (s, 2 H), 3,38 - 3,31 (m, 1 H), 3,29 - 3,27 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,28 - 2,21 (m, 1 H), 2,13 - 1,96 (m, 2 H), 1,89 - 1,81 (m, 1 H).

Ví dụ 3-36

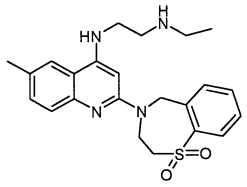
4-[4-(1,4-Diazepan-1-yl)-6-metylquinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1,4-diazepin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,72 - 7,68 (m, 2 H), 7,58 - 7,51 (m, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 4,06 - 4,04 (m, 2 H), 3,90 - 3,87 (m, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,63 - 3,61 (m, 2 H), 3,46 - 3,42 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,32 (s, 2 H).

Ví dụ 3-37

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-etyletan-1,2-diamin

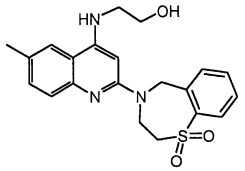


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *N*-etyletan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 425, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,99 - 7,97 (m, 2 H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1

H), 7,67 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,51 - 7,46 (m, 2 H), 6,08 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,91 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 3,69 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,37 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 3,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Ví dụ 3-38

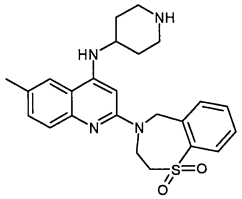
2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}etanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2-aminoetanol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 398, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 - 7,67 (m, 2 H), 7,59 - 7,56 (m, 2 H), 6,09 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 3,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,74 - 3,72 (m, 2 H), 3,62 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

Ví dụ 3-39

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-4-yl)quinolin-4-amin

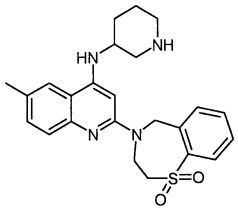


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và piperidin-4-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,05 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,73 - 7,69 (m, 2 H), 7,59 - 7,57 (m, 2 H), 6,04 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 4,18 - 4,11 (m, 1 H), 3,74 (s, 2 H),

3,61 - 3,57 (m, 2 H), 3,33 - 3,26 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,24 - 2,19 (m, 2 H), 2,01 - 1,91 (m, 2 H).

Ví dụ 3-40

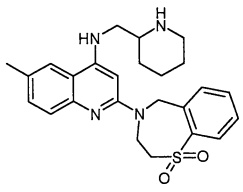
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-3-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và piperidin-3-amin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 437, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,09 - 8,07 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,89 - 7,87 (q, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,73 - 7,68 (q, *J* = 14 Hz, 2 H), 7,62 - 7,55 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,58 - 4,51 (m, 2 H), 4,34 (s, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,63 - 3,60 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 3,47 - 3,44 (m, 1 H), 3,07 - 3,02 (d, *J* = 11,6 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,17 - 2,14 (m, 2 H), 2,05 - 2,00 (m, 1 H), 1,85 - 1,84 (m, 1 H).

Ví dụ 3-41

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-2-ylmetyl)quinolin-4-amin

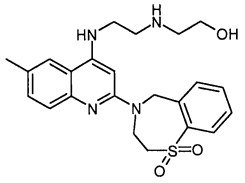


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1-(piperidin-2-yl)metanamin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 451, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1

H), 7,73 - 7,70 (m, 2 H), 7,62 - 7,58 (m, 2 H), 6,02 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 3,75 -3,71 (m, 4 H), 3,51 - 3,40 (m, 2 H), 2,98 - 2,92 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,11 - 2,05 (m, 1 H), 1,96 - 1,90 (m, 2 H), 1,78 - 1,56 (m, 3 H).

Ví dụ 3-42

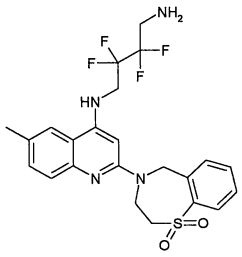
2-[(2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl] amino}etyl)amino]etanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2-[(2-aminoetyl)amino]etanol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 441, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,61 - 7,57 (m, 2 H), 7,43 - 7,38 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,51 (brs, 2 H), 3,69 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,55 - 3,52 (m, 2 H), 3,49 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,83 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H).

Ví dụ 3-43

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2,2,3,3-tetraflobutan-1,4-diamin

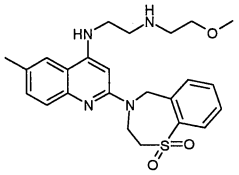


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2,2,3,3-tetraflobutan-1,4-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 497, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,58 - 7,62

(m, 2 H), 7,43 - 7,47 (m, 2 H), 7,30 - 7,32 (m, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,58 (brs, 2 H), 4,12 (t, *J* = 16 Hz, 2 H), 3,58 (t, *J* = 4,8 Hz 2 H), 3,34 - 3,20 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 3-44

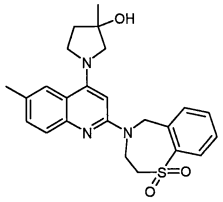
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-(2-metoxyetyl)etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *N*-(2-metoxyetyl)etan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 455, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,06 - 8,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,88 - 7,86 (m, 2 H), 7,73 - 7,70 (m, 2 H), 7,59 - 7,56 (m, 2 H), 6,01 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,88 - 3,78 (m, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,67 - 3,65 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,45 - 3,42 (t, *J* = 6 Hz, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,30 - 3,28 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 3-45

1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol

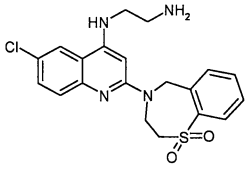


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 3-metylpyrolidin-3-ol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 438, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,06 - 8,01 (m, 2 H), 7,84 - 7,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 2

H), 7,57 - 7,53 (m, 2 H), 5,81 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 4,12 –3,31 (m, 3 H), 3,27 -3,21 (m, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,08 (s, 2 H), 1,50 (s, 3 H).

Ví dụ 3-46

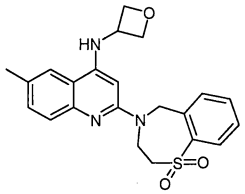
N-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và etan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 417, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,01 - 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,86 -7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,53 - 7,38 (m, 4 H), 6,10 (s, 1 H), 5,18(s, 2 H), 3,59-3,40 (m, 4 H), 3,19 - 3,10 (m, 2 H).

.Ví dụ 3-47

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(oxetan-3-yl)quinolin-4-amin

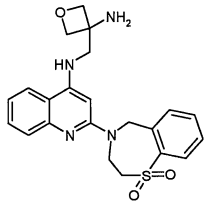


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 410, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,63 (t, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 4,3 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 5,16 (t, J =

3,3 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 4,86 (m, 1 H), 4,72 (t, *J* = 3,0 Hz, 2 H), 4,53 (brs, 2 H), 3,58 (t, *J* = 2,3 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 3-48

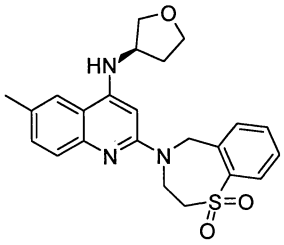
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-dicloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 425, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,89 (m, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,63 (m, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 7,44 (m, *J* = 7,6 Hz, 3 H), 7,12 - 7,08 (m, *J* = 4,1 Hz, 1 H), 6,58 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,48 - 4,39 (m, *J* = 9,0 Hz, 6 H), 3,65 - 3,58 (m, *J* = 6,1 Hz, 4 H).

Ví dụ 3-49

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl]quinolin-4-amin

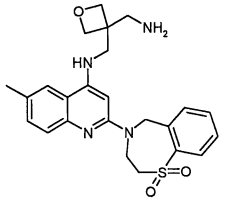


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (3*R*)-tetrahydrofuran-3-amin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 424, ^{1}H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ ppm 7,89 (t, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,65 (t, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,40 (brs, 2 H), 4,02 (t, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 3,88 (m, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,80 (m, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 3,64 (d, *J* = 4,5 Hz, 3 H), 2,30 (t, *J* = 3,7 Hz, 4 H).

Ví dụ 3-50

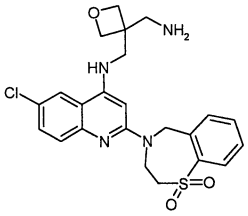
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 453, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,67 (t, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,52 (t, *J* = 3,8 Hz, 1 H),7,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,63 (s, 4 H), 4,55 (brs, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,67 (t, *J* = 2,4 Hz, 2 H), 3,45 (brs, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 3-51

N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin

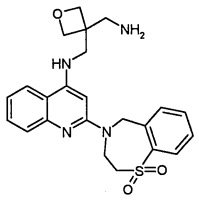


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-

2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 473, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,00 (m, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,89 (t, *J* = 2,9 Hz, 2 H), 7,63 (m, *J* = 4,1, 1 H), 7,45 (m, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 7,37 (m, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 6,21 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,56 (m, *J* = 4,6 Hz, 6 H), 3,67 (s, 2 H), 3,58 (t, *J* = 2,4 Hz, 2 H), 3,15 (s, 2 H).

Ví dụ 3-52

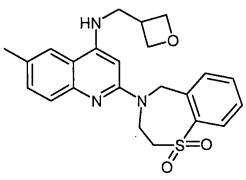
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-dicloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 439, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,11 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (m, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,63 (t, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 4,65 (m, *J* = 5,5 Hz, 6 H), 4,01 (s, 2 H), 3,83 (t, *J* = 2,4 Hz, 2 H), 3,51 (s, 2 H).

Ví dụ 3-53

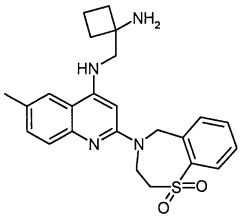
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(oxetan-3-ylmetyl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1-(oxetan-3-yl)metanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 424, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,93 (d, 1 H), 7,89 - 7,87 (t, 1 H), 7,69 - 7,65 (m, 2 H), 7,50 - 7,46 (t, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,24 - 7,21 (m, 1 H), 6,79 - 6,76 (t, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,74 - 4,70 (m, 2 H), 4,37 (t, 4 H), 3,61 (t, 4 H), 3,28 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H)

Ví dụ 3-54

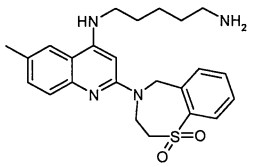
N-[(1-aminoxyclobutyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1-(aminometyl)xyclobutanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (m, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,61 (t, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 7,45 (m, *J* = 3,0 Hz, 2 H), 7,30 (m, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,53 (br. s., 2 H), 3,59 (t, *J* = 2,3 Hz, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,28 - 2,22 (m, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 2,12 - 2,03 (m, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 1,97 - 1,82 (m, *J* = 14,7 Hz, 2 H).

Ví dụ 3-55

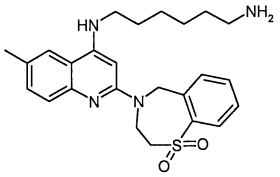
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pentan-1,5-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và pentan-1,5-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 439, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 6,8 Hz 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 5,81 (s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,61 (m, 2 H), 3,49 (brs, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 2,71 (d, *J* = 6,40 Hz, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,61 (s, 2 H), 1,49 (m, 4 H).

Ví dụ 3-56

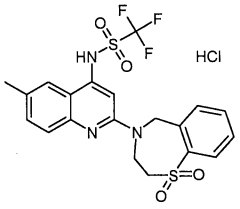
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]hexan-1,6-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và hexan-1,6-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 453, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (dd, *J* = 1,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J* = 7,20, 1,6 Hz, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,52 (brs, 2 H), 3,75 (d, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 3,31 (d, *J* = 1,60 Hz, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,72 (m, 4 H), 1,50 (m, 4 H).

Ví dụ 3-57

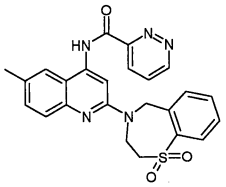
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-1,1,1-triflometansulfonamit hydroclorua



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1,1,1-triflometansulfonamit. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 486, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- *d6*) δ ppm 7,99 - 7,92 (m, 2 H), 7,85 - 7,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,78 - 7,73 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,72 - 7,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,62 - 7,51 (m, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,60 - 4,40 (m, 2 H), 3,98 - 3,91 (t, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

Ví dụ 3-58

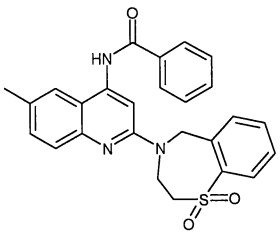
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyridazin-3-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và pyridazin-3-carboxamit. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 460, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,52 - 9,48 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,62- 8,58 (d, *J* = 7,6 Hz,1 H), 8,10 - 8,02 (m, 3 H), 7,94 (s, 1 H), 7,88 - 7,82 (d, *J* = 8 Hz,1 H), 7,75 - 7,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,60 - 7,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,80 - 4,55 (m, 2 H), 3,83 - 3,78 (t, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H).

Ví dụ 3-59

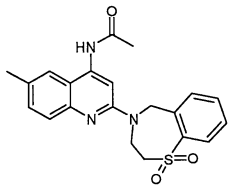
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]benzamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và benzamit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 458, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,09 - 8,04 (m, 5 H), 7,89 - 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,75 - 7,67 (m, 3 H), 7,62 - 7,55 (m, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H).

Ví dụ 3-60

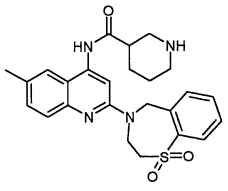
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và axetamit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 396, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 8,10 - 8,06 (m, 2 H), 7,97 - 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,82 - 7,80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,58 - 7,54 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 3,77 - 3,71 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

Ví dụ 3-61

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-3-carboxamit

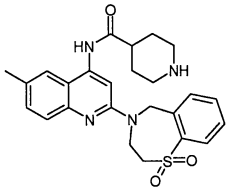


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng

4,6-dibromquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và piperidin-3-carboxamit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 465, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,47 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,07 - 8,05 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,98 - 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,83 - 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,70 - 7,64 (m, 2 H), 7,58 - 7,54 (m, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,55 - 3,52 (m, 2 H), 3,43 - 3,34 (m, 3 H), 3,22 - 3,15 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,29 - 2,27 (m, 1 H), 2,06 - 2,02 (m, 1 H), 1,97 - 1,89 (m, 2 H).

Ví dụ 3-62

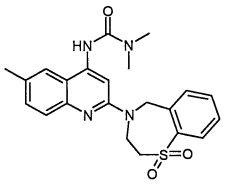
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-4-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và piperidin-4-carboxamit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 465, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,50 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,01- 7,98 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,95 - 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,84 - 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,66 - 7,61 (m, 2 H), 7,52 - 7,51 (m, 1 H), 5,23 (s, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,57 - 3,54 (m, 2 H), 3,22 - 3,10 (m, 4 H), 2,50 (s, 3 H), 2,26 - 2,22 (m, 2 H), 2,14 - 2,08 (m, 2 H).

Ví dụ 3-63

3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-1,1-dimetylure

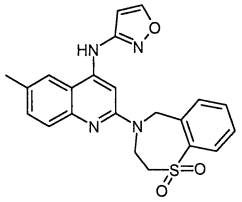


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-

benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1,1-dimetylure. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 425, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 3,6 Hz, 2 H), 7,42 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,23 - 7,20 (m, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 4,45 (brs, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 3,02 (s, 6 H), 2,30 (s, 3 H).

Ví dụ 3-64

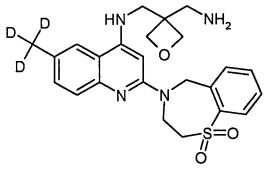
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H)*-yl)-6-metyl-*N*-(1,2-oxazol-3-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 4,6-dibromquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và 1,2-oxazol-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 421, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,72 (s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,63 -7,68 (m, 2 H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H).

Ví dụ 3-65

N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6- trideuteriometylquinolin-4-amin

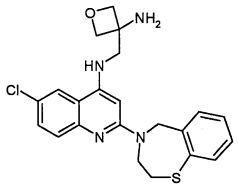


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-trideuteriometylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-

metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6- trideuteriometylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 456, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,04 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,36 (t, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,57 (s, 6 H), 3,67 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,34 (s, 2 H).

Ví dụ 4-1

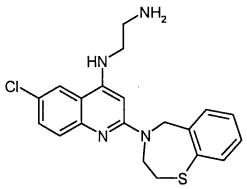
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin trong Ví dụ 1-1) và 3-aminometyl-oxetan-3-ylamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 410, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 7,93 - 7,70 (m, 1 H), 7,50 - 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,40 - 7,37 (m, 1 H), 7,26 - 7,22 (m, 1 H), 7,15 - 7,11 (m, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,63 - 4,61 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,58 - 4,57 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 2,99 - 2,97 (t, J = 4,8 Hz, 2 H).

Ví dụ 4-2

N-[6-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin

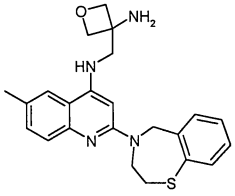


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 4-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 4-1) và etan-1,2-

diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 385, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,901 (s, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 1 H), 7,55 - 7,42 (m, 2 H), 7,378 - 3,350 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,28 - 7,16 (m, 1 H), 7,14 - 7,12 (m, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,43 - 3,39 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,99 - 2,95 (m, 4 H).

Ví dụ 4-3

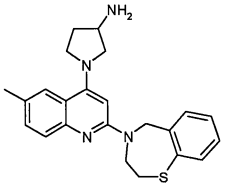
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 4-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin trong Ví dụ 1-1) và 3-aminometyl-oxetan-3-ylamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 407, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,74 - 7,67 (t, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,77 - 4,70 (m, 4 H), 4,35 (s, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,16 (t, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

Ví dụ 4-4

1-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-amin

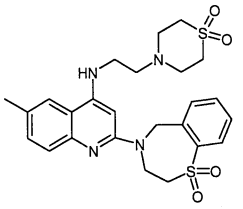


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 4-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin trong Ví dụ 1-1) và pyrolidin-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 391, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (s, 1 H), 7,79

(d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,67 - 7,57 (m, 3 H), 7,38 -7,30 (m, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,45 - 4,35 (m, 2 H), 4,30 - 4,25 (m, 1 H), 4,20 - 4,11 (m, 2 H), 4,05 - 3,91 (m, 2 H), 3,23 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 2,51 - 2,50 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,40 - 2,30 (m, 1 H).

Ví dụ 5-1

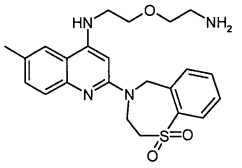
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-[2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl]-6-metylquinolin-4-amin



Bổ sung tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (0) (40mg, 0,04mmol), 1,1'-bis(diphenyphosphino)feroxen (25mg, 0,04mmol), natri *tert*-butoxit (77mg, 0,80 mmol) và 2-(1,1-dioxidothio-morpholin-4-yl)etanamin (107mg, 0,60 mmol) vào dung dịch 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (150mg, 0,40 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) trong 1,4-dioxan (4 mL). Hỗn hợp thu được được hút chân không và nạp lại bằng nitơ, làm kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này và rửa bằng etyl axetat, thu gom các lớp hữu cơ và cô trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng metanol trong diclometan 2%) tạo ra 67 mg hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn nhẹ (hiệu suất bằng 40%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 515, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,05 (d, *J* = 7,6Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,53 - 7,48 (m, 2 H), 7,37 - 7,28 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,6 (brs, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,33 (m, 2 H), 3,14 (m, 8 H), 2,99 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,0 (d, *J* = 4,5 Hz, 2 H).

Ví dụ 5-2

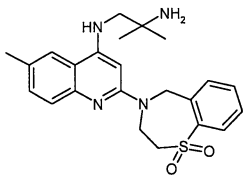
N-[2-(2-aminoetoxy)etyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 5-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2,2'-oxydietanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 441, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,08 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,70 - 7,67 (m, 2 H), 7,59 - 7,55 (m, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 3,81 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,72 - 3,68 (m, 6 H), 3,13 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 5-3

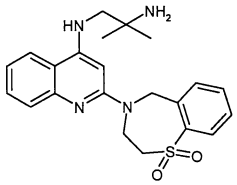
N~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 5-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2-metylpropan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 425, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60 (t, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,48 - 7,38 (m, 2 H), 7,29 - 7,27 (m, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,15 (brs, 2 H), 3,57 (brs, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,34 - 1,20 (m, 6 H).

Ví dụ 5-4

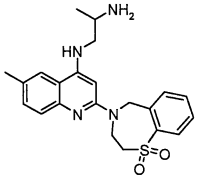
N~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 5-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng và 2,4-dicloquinolin 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và 2-metylpropan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,02 - 7,93 (m, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 7,64 - 7,57 (m, 1 H), 7,56 - 7,48 (m, 1 H), 7,42 (s, 2 H), 7,19 -7,09 (m, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,23 - 5,07 (m, 2 H), 3,63 - 3,51 (m, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 3,28 (s, 2 H), 1,26 (s, 6 H).

Ví dụ 5-5

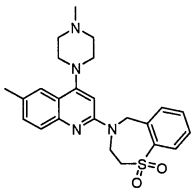
N~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 5-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và propan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,91 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,83(d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,58 (d, *J* = 1,26 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,38 - 7,31 (m, 1 H), 7,28 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,13(brs, 2 H), 3,56 (t, *J* = 4,67 Hz, 2 H), 3,52 - 3,41 (m, 4 H), 3,37 (s, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,38 (d, *J* = 6,06 Hz, 3 H).

Ví dụ 5-6

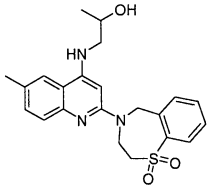
4-[6-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 5-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1-metylpiperazin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,90 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,60 - 7,45 (m, 3 H), 7,34 (td, *J* = 7,64, 1,14 Hz, 1 H), 7,28 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,61 - 3,50 (m, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,17 (brs, 4 H), 2,80 (brs, 4 H), 2,46 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H).

Ví dụ 5-7

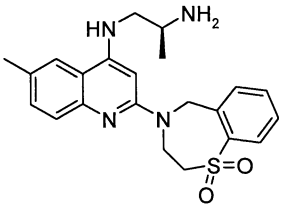
1-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-2-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 5-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 1-1) và 1-aminopropan-2-ol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 412, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (dd, *J* = 7,71, 1,14 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,64 (td, *J* = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,50 - 7,41 (m, 1 H), 7,37 (dd, *J* = 8,59, 1,52 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,08 (dd, *J* = 11,49, 6,44 Hz, 1 H), 3,62 (t, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 3,44 - 3,35 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 1,33 (d, *J* = 6,06 Hz, 3 H).

Ví dụ 5-8

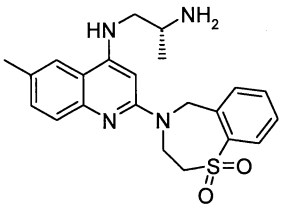
(2*S*)-*N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 5-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (2*S*)-propan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,86 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,67 - 7,60 (m, 1 H), 7,49 (t, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,28 - 7,19 (m, 2 H), 6,07 - 5,83 (m, 1 H), 5,02 (brs, 2 H), 3,62 (s, 1 H), 3,56 - 3,46 (m, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,28 - 3,11 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 0,92 - 0,80 (m, 2 H).

Ví dụ 5-9

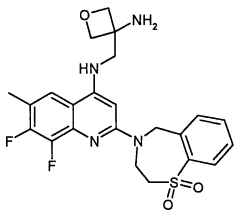
(2*R*)-*N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 5-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (2*R*)-propan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,70 - 7,55 (m, 2 H), 7,46 - 7,37 (m, 2 H), 7,33 - 7,22 (m, 2 H), 6,10 - 5,99 (m, 1 H), 5,13 (brs, 2 H), 3,65 - 3,52 (m, 3 H), 3,37 (m, 2 H), 3,31 - 3,20 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,32 - 1,22 (m, 2 H).

Ví dụ 5-10

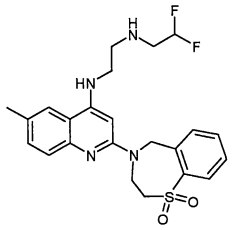
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7,8-diflo-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 5-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metyl-7,8-difloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 4-clo-6-metyl-7,8-dicloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 475, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,04 (brs, 1 H), 7,88 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,62 (t, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,18 (brs, 1 H), 6,31 (brs, 1 H), 5,16 (brs, 1 H), 4,60 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 4,05 - 3,97 (m, 2 H), 3,82 (brs, 2 H), 3,62 (brs, 2 H), 3,17 (m, 2 H), 2,33 (s, 1 H), 1,28 - 1,13 (m, 3 H).

Ví dụ 5-11

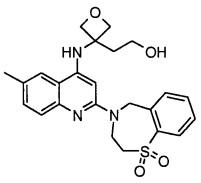
N-(2,2-difloetyl)-*N'*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 5-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *N*-(2,2-difloetyl)etan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 461, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 7,60 (td, *J* = 7,45, 1,26 Hz, 2 H), 7,46 - 7,38 (m, 2 H), 7,28 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,13(s, 2 H), 3,58 (t, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 3,46 (t, *J* = 6,19 Hz, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,10 - 2,97 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 5-12

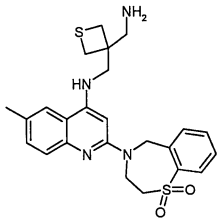
3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}oxetan-3-etanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 5-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 3-aminooxetan-3-etanol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 454, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,97 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,64 (t, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,49 - 7,42 (m, 2 H), 7,35 - 7,32 (m, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,50 (d, 2 H), 4,41(brs, 2 H), 4,39 (d, 4 H), 3,66 (d, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,27 (t, 2 H).

Ví dụ 6-1

N-{[3-(aminometyl)thietan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

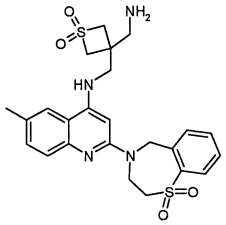


Bình chứa 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (250mg, 0,67mmol), thietan-3,3-diyldimetanamin (266mg, 2,01mmol), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) (61,8mg, 0,067mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (42mg, 0,067mmol), natri *tert*-butoxit (160mg, 1,66 mmol) và toluen (15mL) được hút chân không và sau đó nạp lại bằng nitơ (bình cầu). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 110°C qua đêm, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước (15mL) và chiết bằng etyl axetat (15 mL (4). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh và HPLC điều chế tạo ra 63 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 20%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 469, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,96 - 7,94 (m, 1 H), 7,68 - 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 2 H), 7,31 - 7,27 (m, 1 H), 7,22 - 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 5,88 (s, 1 H),

5,07 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,55 - 3,49 (m, 4 H), 3,11 (s, 2 H), 3,06 - 3,03 (d, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 2,94 - 2,91 (d, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H).

Ví dụ 6-2

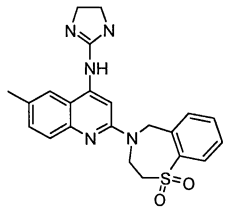
N-{[3-(aminometyl)-1,1-dioxidothietan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5H)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 6-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (1,1-dioxidothietan-3,3-diyl)dimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 501, ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ ppm 7,958 - 7,939 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,651 - 7,633 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,482 - 7,415 (m, 2 H), 7,308 - 7,270 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,235 -7,215 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,134 (s, 1 H), 6,646 (s, 1 H), 5,065 (s, 2 H), 4,701 - 1,250 (brs, 2 H), 3,924 - 3,890 (m, 4 H), 3,659 -3,646 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 3,491 (s, 2 H), 3,320 (s, 2 H), 2,323 (s, 3 H).

Ví dụ 7

N-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

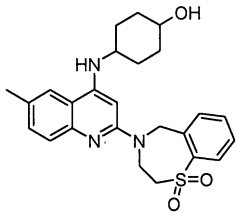


Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (150mg, 0,40 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1), muối hydro idoua của 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amin (110mg, 0,515mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (25mg, 0,043mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (35mg, 0,038mmol), xesi cacbonat (525mg,

1,6mmol) và 1,4-dioxan (3mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 5 mL trong 2 giờ ở nhiệt độ 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp này được lọc và rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 422, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,68 - 7,59 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,50 - 7,41 (m, 2 H), 7,08 (s,1 H), 5,23 (brs, 2 H), 4,62 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,61 (t, *J* = 4,93 Hz, 2 H), 2,68 (s, 4 H), 2,45 (s, 2 H).

Ví dụ 8-1

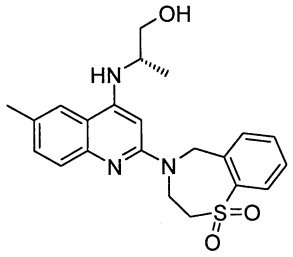
trans-4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}xyclohexanol



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (140mg, 0,38 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1), *trans*-4-aminoxyclohexanol (45mg, 0,39mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (35mg, 0,038mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimetylamino)biphenyl (15mg, 0,038mmol), natri *tert*-butoxit (38mg, 0,39 mmol) và 1,4-dioxan (2mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 5 mL trong 2 giờ ở nhiệt độ 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Lọc hỗn hợp này và rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 452, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,98 - 7,83 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,64 - 7,44 (m, 2 H), 7,29 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 6,22 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,09 (brs, 2 H), 4,68 (d, *J* = 4,29 Hz, 1 H), 3,62 (brs, 3 H), 3,49 (d, *J* = 4,55 Hz, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,03 - 1,83 (m, 4 H), 1,63 - 1,45 (m, 2 H), 1,35 (brs, 2 H), 1,24 (brs, 1 H), 1,18 (brs, 1 H).

Ví dụ 8-2

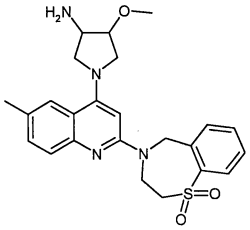
(2*S*)-2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 8-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (2*S*)-2-aminopropan-1-ol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 412, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,89 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,64 (t, *J* = 7,20 Hz, 1 H), 7,55 - 7,43 (m, 1 H), 7,38 - 7,27 (m, 1 H), 7,27 - 7,14 (m, 1 H), 6,16 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,07 (brs, 2 H), 4,85 (brs, 1 H), 4,42 (brs, 1 H), 3,85 (dt, *J* = 12,82, 6,35 Hz, 1 H), 3,70 - 3,47 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 1,23 (d, *J* = 6,32 Hz, 3 H).

Ví dụ 8-3

trans-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4-metoxypyrolidin-3-amin

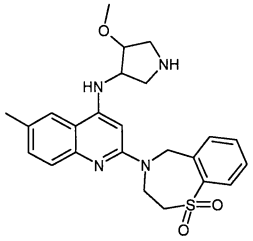


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 8-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *trans*-4-metoxy-3-metylpyrolidin-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 453, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,00 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,89 - 7,78 (m, 2 H), 7,63 (td, *J* = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J* = 7,71, 1,01 Hz, 1 H), 7,35 (dd, *J* = 8,59, 1,52 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,53 (brs, 2 H),

4,12 (dd, J = 11,12, 5,05 Hz, 1 H), 3,99 - 3,81 (m, 2 H), 3,73 (brs, 1 H), 3,67 - 3,56 (m, 2 H), 3,55 - 3,41 (m, 5 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 8-4

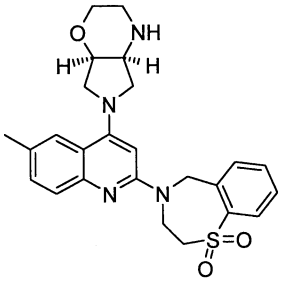
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-[*trans*-4-metoxypyrolidin-3-yl]-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 8-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *trans*-4-metoxy-3-metylpyrolidin-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 453, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,14 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,79 - 7,73 (m, 2 H), 7,69 - 7,63 (m, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,36 (q, J = 16,67 Hz, 2 H), 4,60 (brs, 2 H), 4,28 (brs, 1 H), 3,93 (dd, J = 12,63, 6,82 Hz, 1 H), 3,82 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,75 - 3,68 (m, 1 H), 3,68 - 3,59 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H).

Ví dụ 8-5

4-{4-[(4a*S*,7a*R*)-Hexahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2*H*)-yl]-6-metylquinolin-2-yl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit

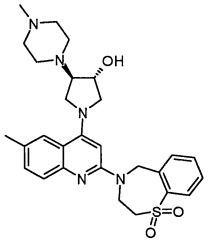


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 8-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và

(4a*S*,7a*R*)-octahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 465, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,63 (td, *J* = 7,52, 1,39 Hz, 1 H), 7,50 - 7,41 (m, 2 H), 7,28 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,51 (m, 2 H), 4,02 - 4,15 (m, 3 H), 3,86 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 3,68 - 3,47 (m, 6 H), 3,238 (m, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 8-6

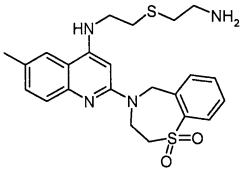
(3*R*,4*R*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrolidin-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 8-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (3*R*,4*R*)-4-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrolidin-3-ol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 522, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 - 7,86 (m, 1 H), 7,84 - 7,75 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,64 - 7,52 (m, 1 H), 7,47 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,43 - 7,32 (m, 1 H), 7,27 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 6,27 - 6,09 (m, 1 H), 5,10 (brs, 2 H), 4,50 (brs, 1 H), 4,43 - 4,33 (m, 1 H), 3,81 - 3,62 (m, 2 H), 3,56 (dd, *J* = 9,85, 4,55 Hz, 3 H), 3,45 - 3,35 (m, 1 H), 3,02 - 2,92 (m, 1 H), 2,84 (brs, 2 H), 2,76 - 2,62 (m, 3 H), 2,57 (brs, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H).

Ví dụ 8-7

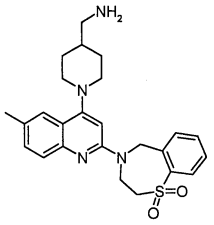
N-{2-[(2-aminoetyl)sulfanyl]etyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 8-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2,2'-sulfanediyldietanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 457, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,00 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,65 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,51 - 7,39 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,65 - 3,50 (m, 4 H), 2,92 - 2,79 (m, 4 H), 2,78 - 2,68 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 9-1

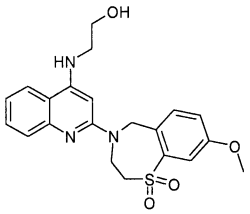
1-{1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-4-yl}metanamin



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (75mg, 0,20 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1), piperidin-4-yl-metylamin (3mL) trong lọ xử lý dung tích 2~5 mL được gia nhiệt đến nhiệt độ 160°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng trong 1 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô trong chân không để loại bỏ dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 451, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,96 - 7,81 (m, 2 H), 7,66 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,53 - 7,39 (m, 3 H), 7,28 (dd, J = 8,72, 1,89 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,13 (brs, 2 H), 4,42 (brs, 2 H), 3,65 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,42 (d, J = 11,62 Hz, 2 H), 2,72 (t, J = 10,99 Hz, 2 H), 2,41 - 2,27 (m, 3 H), 1,95 - 1,74 (m, 2 H), 1,61 - 1,33 (m, 5 H).

Ví dụ 9-2

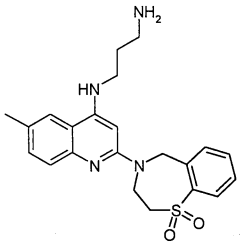
2-{[2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino} etanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-dicloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và 2-aminoetanol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 414, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,78 Hz, 2 H), 7,51 - 7,41 (m, 1 H), 7,22 - 7,09 (m, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,62 (brs, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,91 - 3,80 (m, 2 H), 3,61 (brs, 2 H), 3,52 (t, J = 5,81 Hz, 2 H).

Ví dụ 9-3

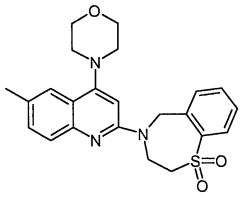
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,96 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,81(d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,64 - 7,54 (m, 2 H), 7,47 - 7,35 (m, 2 H), 7,26 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,56 (t, J = 4,93 Hz, 2 H), 3,39 (t, J = 6,82 Hz, 2 H), 2,82 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 1,89 (t, J = 6,95 Hz, 2 H).

Ví dụ 9-4

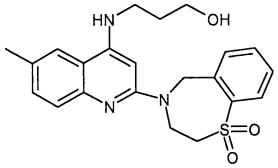
4-[6-metyl-4-(morpholin-4-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và morpholin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 424, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,62 - 7,53 (m, 4 H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 5,51 (s, 2 H), 4,60 (brs, 2 H), 4,00 (t, J = 4,4 Hz, 4 H), 3,59 (s, 2 H), 3,10 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H).

Ví dụ 9-5

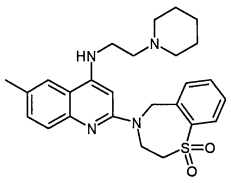
3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino} propan-1-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 3-propan-1-ol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 412, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,53 - 7,49 (m, 2 H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 5,31 (s, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,60 (brs, 2 H), 3,92 (t, J = 4,2 Hz, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,44 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,00 (m, 2 H).

Ví dụ 9-6

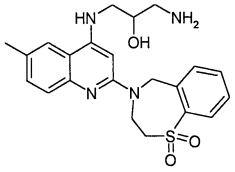
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(piperidin-1-yl)etyl] quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2-(piperidin-1-yl)etanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 465, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 5,74 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,6 (brs, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,28 (m, 2 H), 2,75 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 2,46 (m, 7 H), 1,62 (m, 4 H), 1,52 (m, 2 H).

Ví dụ 9-7

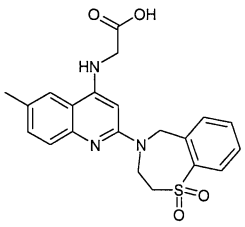
1-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-2-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1,3-diaminopropan-2-ol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 427, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,62 (t, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,44 (t, J = 3,8 Hz, 2 H), 7,30 - 7,27 (m, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,53 (brs, 2 H), 3,97 - 3,91 (m, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,58 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 3,66 - 3,41 (m, J = 3,3 Hz, 2 H), 2,90 (dd, J = 4,2, 0,90 Hz, 1 H), 2,77 (dd, J = 5,2, 0,9 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 9-8

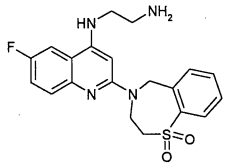
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]glyxin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và glyxin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 412, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 2,9 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 5,73 (s, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,36 (brs, 2 H), 3,3 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 9-9

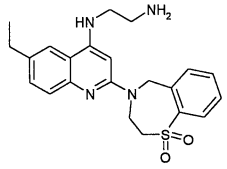
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-floquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-floquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-floquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và etan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 401, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 2,8, 10,8 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 6,4, 8,8 Hz, 1 H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,22 (td, J = 2,8, 8,8 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,55 (brs, 2 H), 3,63 - 3,57 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2 H).

Ví dụ 9-10

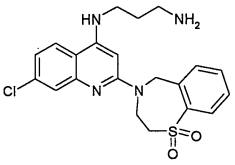
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-etylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 4-clo-6-ehtylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và etan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,62 (m, 2 H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,32 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,53 (brs, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,72 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

Ví dụ 9-11

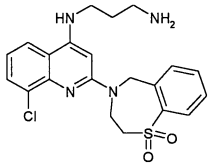
N-[7-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl] propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,7-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4,7-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 431, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,05 (m, 2 H), 7,91 -7,82 (m, 2 H), 7,80 - 7,69 (m, 1 H), 7,61 - 7,50 (m, 1 H), 7,43 - 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,59 - 3,56 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,10 - 3,06 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,70 - 2,10 (t, J = 7,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 9-12

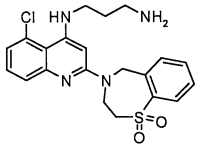
N-[8-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,8-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4,8-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 431, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,08 - 8,05 (m, 2 H), 7,94 - 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 - 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,71 - 7,70 (m, 1 H), 7,57 -7,56 (m, 1 H), 7,41 - 7,38 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,60 - 3,56 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,09 - 3,05 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,11 - 2,07 (m, 2 H).

Ví dụ 9-13

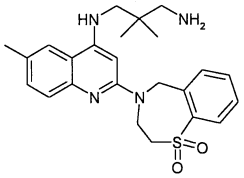
N-[5-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,5-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4,5-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 431, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,08 - 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,94 - 7,92 (m, 2 H), 7,41 - 7,26 (m, 5 H), 5,99 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,63-3,61 (m, 2 H), 3,15 - 3,11 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,16 - 2,13 (m, 2 H).

Ví dụ 9-14

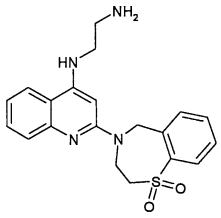
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2,2-dimetylpropan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2,2-dimetylpropan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 439, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,73 -7,70 (m, 2 H), 7,61 - 7,57 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 2,99 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 1,10 (s, 6 H).

Ví dụ 9-15

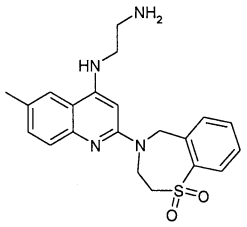
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-dicloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và etan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 383, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,87 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 7,55 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 5,94 (m,1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,57 (t, J = 4,55 Hz, 2 H), 3,43 (t, J = 6,32 Hz, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,97 (t, J = 6,44 Hz, 2 H).

Ví dụ 9-16

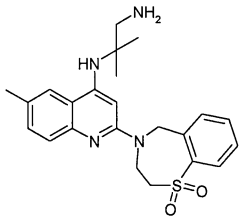
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và etan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 397, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,86 (m, 2 H), 7,65 - 7,50 (m, 2 H), 7,42 - 7,30 (m, 2 H), 7,28 - 7,16 (m, 1 H), 6,10 - 5,95 (m, 1 H), 5,09 (brs, 2 H), 3,64 - 3,42 (m, 2 H), 3,15 - 2,98 (m, 2 H), 2,84 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 1,20 (s, 2 H).

Ví dụ 9-17

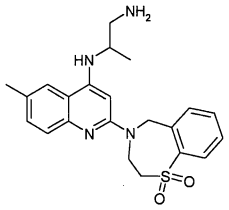
N~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2-metylpropan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 425, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,61 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,47 - 7,42 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,58 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,27 (s, 6 H).

Ví dụ 9-18

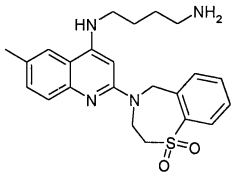
N~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl] propan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và propan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,69 - 7,56 (m, 2 H), 7,46 - 7,38 (m, 2 H), 7,28 (dd, *J* = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 6,11 - 5,96 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,66 - 3,49 (m, 2 H), 3,30 - 3,20 (m, 3 H), 2,47 - 2,39 (m, 3 H), 2,24 - 2,19 (m, 2 H), 1,32 - 1,22 (m, 3 H).

Ví dụ 9-19

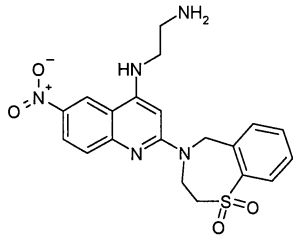
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]butan-1,4-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và butan-1,4-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 425, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,01 - 7,95 (m, 1 H), 7,92 -7,86 (m, 1 H), 7,83 - 7,76 (m, 1 H), 7,69 - 7,61 (m, 1 H), 7,61 - 7,54 (m, 1 H), 7,50 - 7,42 (m, 1 H), 7,39 - 7,31 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,20 (brs, 2 H), 3,63 (brs, 2 H), 3,47 (brs, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,27 - 2,24 (m, 4 H), 1,86 (d, *J* = 3,28 Hz, 2 H).

Ví dụ 9-20

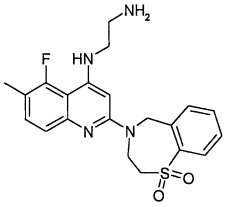
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-nitroquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-nitroquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-nitroquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và etan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 428, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,07 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H), 8,13 (dd, *J* = 9,35, 2,53 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 7,71, 1,14 Hz, 1 H), 7,69 (t, *J* = 7,20 Hz, 1 H), 7,56 - 7,41 (m, 2 H), 6,09 (s, 1 H), 5,15 (brs, 2 H), 3,64 (brs, 2 H), 3,34 (brs, 4 H), 2,79 (t, *J* = 6,44 Hz, 2 H).

Ví dụ 9-21

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-flo-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin

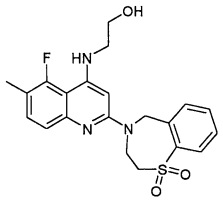


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-5-flo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-5-flo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và etan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 415, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 - 7,83 (m, 2 H), 7,71 - 7,60 (m, 1 H), 7,53 - 7,43 (m, 1 H), 7,32 - 7,22 (m,

1 H), 7,21 - 7,11 (m, 1 H), 6,80 - 6,66 (m, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,08 (brs, 2 H), 3,61 (t, *J* = 4,67 Hz, 2 H), 3,31 - 3,26 (m, 3 H), 2,87 (t, *J* = 6,19 Hz, 2 H), 2,22 (d, *J* = 2,53 Hz, 3 H).

Ví dụ 9-22

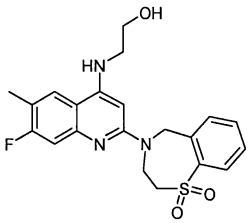
2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-flo-6-metylquinolin-4-yl]amino}etanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-5-flo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-21) và aminoetanol. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 416, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,94 - 7,84 (m, 2 H), 7,66 (td, *J* = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,49 (td, *J* = 7,71, 1,26 Hz, 1 H), 7,32 - 7,21 (m, 1 H), 7,21 - 7,11 (m, 1 H), 6,48 (dt, *J* = 16,93, 4,67 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,08 (brs, 2 H), 4,98 (t, *J* = 5,18 Hz, 1 H), 3,67 (q, *J* = 5,31 Hz, 2 H), 3,61 (t, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 2,22 (d, *J* = 2,53 Hz, 3 H).

Ví dụ 9-23

2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-flo-6-metylquinolin-4-yl]amino}etanol

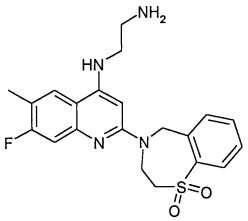


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-7-flo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-7-flo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và

aminoetanol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 416, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,93 - 7,87 (m, 2 H), 7,84 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 7,65 (td, *J* = 7,52, 1,14 Hz, 1 H), 7,53 - 7,43 (m, 1 H), 7,05 (d, *J* = 11,87 Hz, 1 H), 6,71 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,07 (brs, 2 H), 4,83 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 3,67 - 3,55 (m, 4 H), 3,42 - 3,36 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H).

Ví dụ 9-24

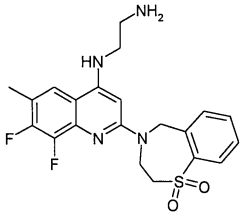
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-flo-6-metylquinolin-4-yl] etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-7-flo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-7-flo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và etan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 415, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,93 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 7,91 - 7,87 (m, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 7,66 (td, *J* = 7,52, 1,39 Hz, 1 H), 7,48 (td, *J* = 7,71, 1,01 Hz, 1 H), 7,09 - 7,03 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,09 (brs, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 3,45 - 3,31 (m, 4 H), 2,90 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H).

Ví dụ 9-25

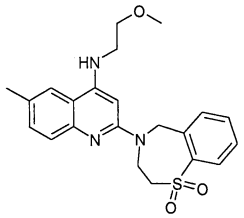
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7,8-diflo-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-7,8-diflo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-7,8-diflo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và etan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 433, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,25 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,06 (brs, 2 H), 3,70 (m, 2 H), 3,49 - 3,30(m, 4 H), 3,01 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H).

Ví dụ 9-26

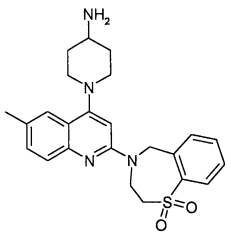
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-(2-metoxyetyl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2-metoxyetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 412, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,12 - 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,35 - 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,26 - 7,13 (m, 2 H), 7,11 - 7,05 (m, 2 H), 6,06 (s, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,78 - 4,62 (m, 6 H), 3,35 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 9-27

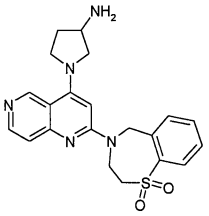
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và piperidin-4-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,08 (m, 1 H), 7,84 - 7,71 (m, 3 H), 7,62 - 7,59 (m, 3 H), 6,50 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,57 - 4,55 (m, 2 H), 3,96 - 3,86 (m, 2 H), 3,78 - 3,76 (m, 2 H), 3,48 - 3,45 (m, 1 H), 3,13 - 3,08 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,27 - 2,23 (m, 2 H), 2,02 - 1,92 (m, 2 H).

Ví dụ 9-28

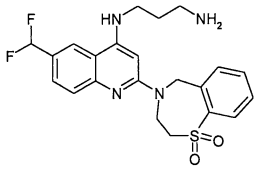
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-yl]pyrolidin-3-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-1,6-naphtyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-diclo-1,6-naphtyridin) và pyrolidin-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 410, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,26 (s, 1 H), 8,28 - 8,20 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,05 - 7,98 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,90 - 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 2 H), 7,50 - 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,70 - 4,50 (m, 2 H), 4,20 - 4,10 (m, 2 H), 4,10 - 4,00 (m, 1 H), 3,90 - 3,78 (m, 2 H), 3,60 - 3,52 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 2,60 - 2,48 (m, 1 H), 2,35 - 2,25 (m, 1 H).

Ví dụ 9-29

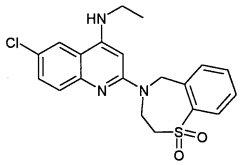
N-[6-(Diflometyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-diflometylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-diflometylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 447, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,39 (s, 1 H), 8,12 - 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,95 - 7,85 (m, 3 H), 7,78 - 7,70 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,65 - 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,03 - 6,72 (t, J = 54,4 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,60 - 4,49 (m, 2 H), 3,80 - 3,72 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,68 - 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,15 - 3,09 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,16 - 2,05 (m, 2 H).

Ví dụ 9-30

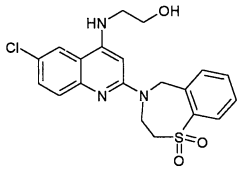
6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-etylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và etanamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 402, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,07 (s, 1 H), 7,90 (t, J = 4,2 Hz, 2 H), 7,65 (t, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,38 (t, J = 3,8 Hz, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,42 (brs, 2 H), 3,62 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 1,24 (t, 3 H).

Ví dụ 9-31

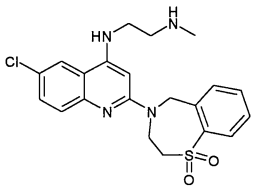
2-{[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}etanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và aminoetanol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 418, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,06 (s, 1 H), 7,90 (t, *J* = 3,9 Hz, 2 H), 7,65 (t, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 7,49 (t, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 3,6 Hz, 2 H), 6,83 (t, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,81 (t, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 4,43 (brs, 2 H), 3,63 (m, 4 H), 3,85 (m, 2 H).

Ví dụ 9-32

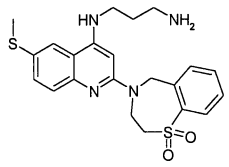
N-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-*N'*-metyletan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và *N*-metyletan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 431, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,84 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,63 (t, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 7,46 (t, *J* = 4,1 Hz, 2 H), 7,36 (m, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,55 (brs, 2 H), 3,58 (t, *J* = 2,3 Hz, 2 H), 3,50 (t, *J* = 3,1 Hz, 2 H), 2,96 (t, *J* = 3,1 Hz, 2 H), 2,51 (s, 3 H).

Ví dụ 9-33

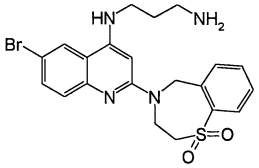
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(metylsulfanyl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-(metylsulfanyl)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-(metylsulfanyl)quinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 442, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 - 7,69 (m, 2 H), 7,64 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,50 (brs, 2 H), 3,72 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,14 - 2,05 (m, 2 H).

Ví dụ 9-34

N-[6-brom-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin

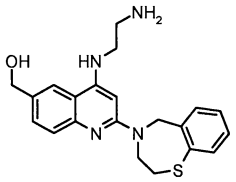


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(6-brom-4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 6-brom-2,4-dicloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 475, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,34 (s, 1 H), 8,05 - 8,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,88 - 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,81 -

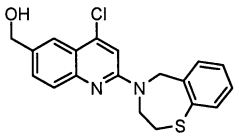
7,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,75 - 7,69 (m, 2 H), 7,58 - 7,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 5,34 (s, 2 H),4,52 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,60 - 3,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 3,12 - 3,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,15 - 2,08 (m, 2 H).

Ví dụ 10

{4-[(2-aminoetyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}metanol

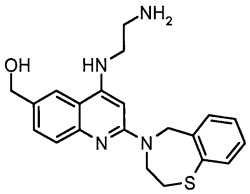


4-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-6-metanol



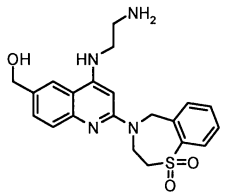
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-6-metanol trong Ví dụ 3-23 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng metyl 4-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin trong Ví dụ 1-1 trong Sơ đồ 4 bằng cách sử dụng metyl 2,4-diclo quinolin-6-carboxylat và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và natri bohydrua.

{4-[(2-aminoetyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}metanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng [4-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]metanol và propan-1,3-diamin.

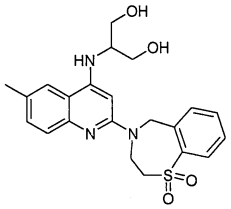
{4-[(2-aminoetyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}metanol



Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (384mg, 2,18 mmol) vào huyền phù của {4-[(2-aminoetyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}metanol (370mg, 1,04 mmol) trong diclometan (10 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (1mL) vào hỗn hợp này để dừng phản ứng này, và hỗn hợp thu được được pha loãng bằng diclometn (15 mL). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra 400 mg hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (hiệu suất bằng 98%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 413, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 - 7,84 (m, 2 H), 7,64 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,52 (brs, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,37 - 3,28 (m, 4 H), 3,18 (m, 2 H).

Ví dụ 11-1

2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,3-diol

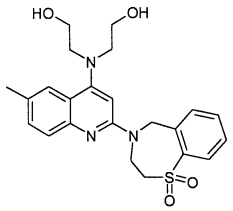


Dung dịch 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (200,0mg, 0,54 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2-aminopropan-1,3-diol (420,0mg, 4,6 mmol) trong 1-metyl-2-pyrolidinon (1,0mL) được khuấy ở 160 °C trong 16 giờ. Sau khi được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (50 mL), Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (100 mL), rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong

chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 34,6 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 15%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 428, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,71 - 7,58 (m, 2 H), 7,51 - 7,40 (m, 2 H), 7,36 - 7,24 (m, 1 H), 6,16 (s, 1 H),5,16 (s, 2 H), 4,79 - 4,59 (m, 1 H), 4,54 (brs, 1 H), 3,81 (s, 5 H), 3,69 - 3,50 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 11-2

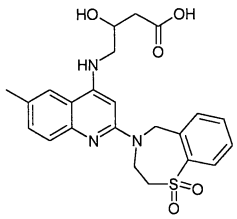
2,2'-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]imino} dietanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 11-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 2,2'-iminodietanol. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 442, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,63 (td, *J* = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,56 - 7,39 (m, 2 H), 7,30 (dd, *J* = 8,46, 1,89 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,57 (brs, 2 H), 3,73 - 3,56 (m, 6 H), 3,56 - 3,43 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 11-3

Axit 4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl] amino}-3-hydroxybutanoic

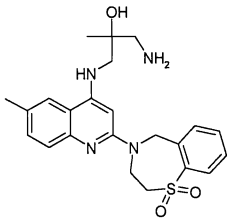


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 11-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-

1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và axit 4-amino-3-hydroxybutanoic. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 456. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,83 - 8,00 (m, 2 H), 7,80 - 7,67 (m, 2 H), 7,67 - 7,52 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,43 - 5,27 (m, 2 H), 4,55 (brs, 2 H), 4,39 - 4,23 (m, 1 H), 3,86 - 3,66 (m, 3 H), 3,57 - 3,40 (m, 1 H), 2,78 - 2,63 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H).

Ví dụ 11-4

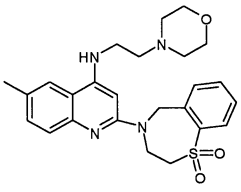
1-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-2-metylpropan-2-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 11-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1,3-diamino-2-metylpropan-2-ol. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 441, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,29 (dd, *J* = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,53 (brs, 2 H), 3,58 (t, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,85 - 2,76 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H).

Ví dụ 12-1

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(morpholin-4-yl)etyl]quinolin-4-amin

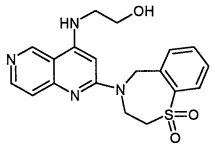


Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (50mg, 0,134 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1),

2-(morpholin-4-yl)etanamin (78mg, 0,67 mmol) và *n*-butanol (5mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10 mL trong 2 giờ ở nhiệt độ 160°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng metanol trong diclometan 3%) tạo ra 35 mg sản phẩm dưới dạng dầu nhẹ (hiệu suất bằng 56%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 467, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,53 - 7,51 (m, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,56 (s, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 4,6 (brs, 2 H) 3,76 (t, *J* = 4,8 Hz, 4 H), 3,50 (brs, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,56 (m, 4 H), 2,29 (s, 3 H).

Ví dụ 12-2

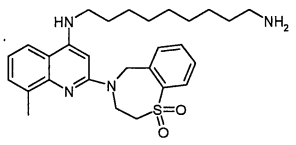
2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-yl]amino}etanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 12-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-1,6-naphtyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-diclo-1,6-naphtyridin) và 2-aminoetanol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 385, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,66 (s, 1 H), 8,66 - 8,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 8,26 - 8,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 8,05 - 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,97 - 7,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,71 - 7,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,56 - 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,38 (s, 1 H), 4,72 - 4,60 (m, 2 H), 3,87 - 3,86 (m, 2 H), 3,71 - 3,67 (m, 4 H).

Ví dụ 12-3

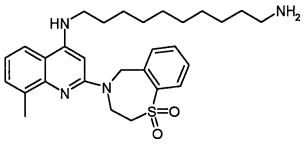
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-8-metylquinolin-4-yl]nonan-1,9-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 12-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-8-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-8-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và nonan-1,9-diamin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 495, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,04 - 8,03 (m, 1 H), 7,93 - 7,91 (m, 1 H), 7,82 - 7,80 (m, 1 H), 7,68 - 7,70 (m, 1 H), 7,58 - 7,56 (m, 2 H), 7,40 - 7,30 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 3,76 - 3,75 (m, 2 H), 3,42 - 3,40 (m, 2 H), 2,90 - 2,85 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 1,70 - 1,58 (m, 4 H), 1,48 - 1,31 (m, 10 H).

Ví dụ 12-4

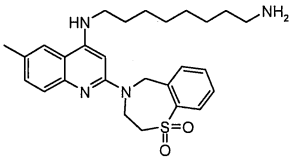
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-8-metylquinolin-4-yl]decan-1,10-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 12-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-8-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-8-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và decan-1,10-diamin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 509, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,08 - 8,06 (m, 1 H), 7,94 - 7,93 (m, 1 H), 7,82 - 7,81 (m, 1 H), 7,72 - 7,70 (m, 1 H), 7,59 - 7,57 (m, 2 H), 7,42 - 7,32 (m, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,78 - 3,77 (m, 2 H), 3,44 - 3,42 (m, 2 H), 2,91 - 2,87 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 1,70 - 1,58 (m, 4 H), 1,48 - 1,31 (m, 12 H).

Ví dụ 12-5

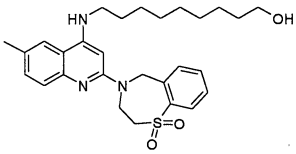
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]octan-1,8-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 12-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và octan-1,8-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 481, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,08 (dd, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,86 - 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,71 - 7,67 (m, 2 H), 7,61 - 7,55 (m, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,75 - 3,73 (m, 2 H), 3,50 - 3,46 (t, 2 H), 2,93 - 2,83 (t, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,74 - 1,64 (m, 4 H), 1,51 - 1,40 (m, 8 H).

Ví dụ 12-6

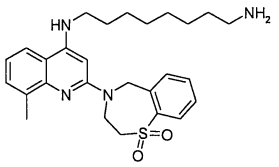
9-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}nonan-1-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 12-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 9-aminononanol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 495, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,11 - 8,09 (dd, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,85 -7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,71 - 7,67 (m, 2 H), 7,61 - 7,57 (m, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,50 - 3,46 (t, 2 H), 2,92 - 2,89 (t, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,73 - 1,63 (m, 4 H), 1,50 - 1,38 (m, 10 H).

Ví dụ 12-7

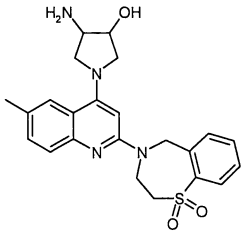
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-8-metylquinolin-4-yl]octan-1,8-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 12-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-8-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-8-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và octan-1,8-diamin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 481, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,09 - 8,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,96 - 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,85 - 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,73 - 7,70 (m, 2 H), 7,36 - 7,32 (m, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,52 - 4,51 (m, 2 H), 3,81 - 3,78 (t, 2 H), 3,47 - 3,42 (t, 2 H), 2,91 - 2,89 (t, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 1,67 - 1,63 (m, 4 H), 1,50 - 1,37 (m, 8 H).

Ví dụ 13

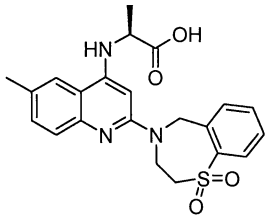
cis-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (740mg, 2,0 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *cis*-4-aminopyrolidin-3-ol (600mg, 6,0 mmol) trong *n*-butanol (0,2mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 180°C trong 3 ngày. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 439, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,12 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,87 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,82 - 7,71 (m, 2 H), 7,67 - 7,57 (m, 2 H), 5,93 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,66 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H), 4,56 (brs, 2 H), 4,28 - 4,17 (m, 2 H), 4,13 -3,99 (m, 2 H), 3,91 (s, 1 H), 3,76 (brs, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H).

Ví dụ 14-1

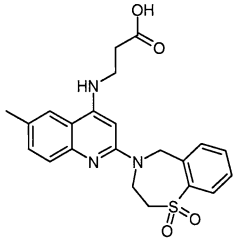
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*L*-alanin



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (150mg, 0,40 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *L*-alanin (360mg, 4,0 mmol) trong phenol (360 mg) được gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 426, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,16 - 7,92 (m, 3 H), 7,84 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,78 - 7,62 (m, 1 H), 7,61 - 7,42 (m, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 5,24 (brs, 2 H), 4,65 - 4,35 (m, 3 H), 3,69 (brs, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,53 - 2,39 (m, 3 H), 1,76 - 1,57 (m, 3 H).

Ví dụ 14-2

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-l]-beta-alanin

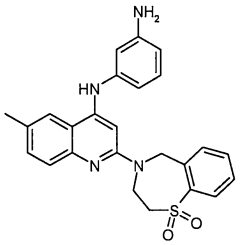


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 14-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và beta-alanin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 426, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,14 - 8,08 (m, 1 H), 7,96 - 7,88 (m, 2 H), 7,77 - 7,68 (m, 2 H), 7,65 - 7,57 (m, 2

H), 6,09 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,56 (brs, 1 H), 3,84 - 3,71 (m, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 2,76 (t, *J* = 6,95 Hz, 2 H), 2,48 (s, 3 H).

Ví dụ 15-1

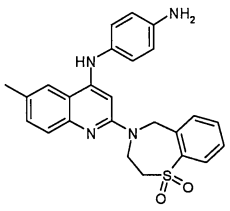
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]benzen-1,3-diamin



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (150mg, 0,40 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1), benzen-1,3-diamin (86mg, 0,80mmol), paladi axetat (18mg, 0,04mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen (50mg, 0,04mmol), kali phosphat (169,6mg, 0,8 mmol) và 1,4-dioxan (3mL) trong lọ xử lý dung tích 2~5 mL được gia nhiệt đến nhiệt độ 140°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng trong 1,5 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này và rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 445, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,31 (s, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 6,06, 1,52 Hz, 2 H), 7,63 (td, *J* = 7,52, 1,14 Hz, 1 H), 7,54 - 7,46 (m, 1 H), 7,42 - 7,33 (m, 2 H), 7,33 - 7,27 (m, 1 H), 7,16 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 6,52 (t, *J* = 1,89 Hz, 1 H), 6,49 - 6,34 (m, 3 H), 5,23 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 3,60 (brs, 2 H), 2,38 (s, 3 H).

Ví dụ 15-2

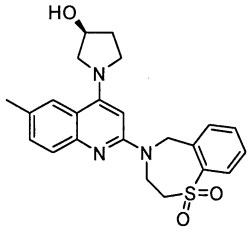
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]benzen-1,4-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 15-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1 1) và benzen-1,4-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 445, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 7,92 - 7,83 (m, 2 H), 7,63 - 7,55 (m, 1 H), 7,53 - 7,46 (m, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J* = 8,59, 1,52 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 6,91 (m, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 6,77 (m, *J* = 8,59 Hz, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,20 - 5,12 (m, 2 H), 4,76 (brs, 2 H), 3,57 (brs, 2 H), 2,37 (s, 3 H).

Ví dụ 15-3

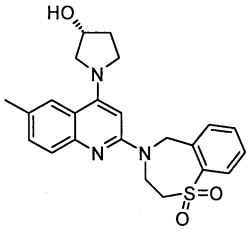
(3*S*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 15-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (3*S*)-pyrolidin-3-ol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 424, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,90 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,80 - 7,72 (m, 2 H), 7,54 (td, *J* = 7,52, 1,39 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,34 (td, *J* = 7,71, 1,01 Hz, 1 H), 7,23 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,55 - 4,43 (m, 1 H), 3,84 (dd, *J* = 10,48, 4,42 Hz, 2 H), 3,58 - 3,43 (m, 4 H), 3,35 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,11 (dd, *J* = 8,84, 4,55 Hz, 1 H), 2,06 - 1,97 (m, 1 H).

Ví dụ 15-4

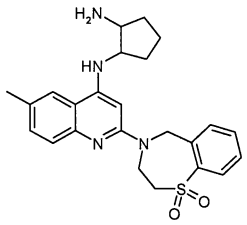
(3*R*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 15-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và (3*R*)-pyrolidin-3-ol. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 424, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,88 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,79 - 7,69 (m, 2 H), 7,52 (td, *J* = 7,52, 1,14 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,33 - 7,27 (m, 1 H), 7,23 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,55 - 4,42 (m, 2 H), 3,89 - 3,76 (m, 2 H), 3,59 - 3,42 (m, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,16 - 1,97 (m, 2 H).

Ví dụ 15-5

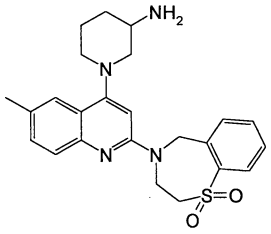
trans-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclopentan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 15-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *trans*-xyclopentan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,03 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,93 - 7,81 (m, 2 H), 7,67 (t, *J* = 7,45 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,51 (t, *J* = 7,71 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,66 (brs, 1 H), 4,40 (brs, 1 H), 4,27 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 3,84 (q, *J* = 7,66 Hz, 1 H), 3,75 - 3,65 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,40 - 2,24 (m, 2 H), 2,08 -1,79 (m, 3 H), 1,58 (dd, *J* = 13,01, 7,71 Hz, 1 H).

Ví dụ 16-1

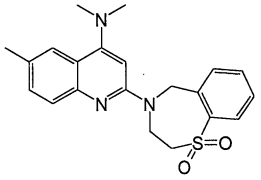
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-3-amin



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (0,2g, 0,54 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1), muối của axit piperidin-3-ylamin clohydric (0,275g, 1,6 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (1mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 160°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng trong 1 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế và SPE. Sau khi tách SPE, cô dịch rửa giải trong chân không để loại bỏ dung dịch hữu cơ. Phần cặn được làm khô bằng cách làm đông khô tạo ra 52,3 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 22,3%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,09 - 8,07 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,87 - 7,85 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,85 - 7,82 (m, 1 H), 7,73 - 7,68 (q, J = 14 Hz, 2 H), 7,62 - 7,55 (m, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,90 - 3,88 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,67-3,66 (m, 1 H), 3,51 - 3,48 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 3,26 - 3,24 (d, J= 9,6 Hz, 1 H), 3,24 -3,14 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,26 - 2,22 (m, 1 H), 2,14 - 2,10 (m, 1 H), 1,99 - 1,92 (m, 1 H), 1,91 - 1,78 (m, 1 H).

Ví dụ 16-2

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*,*N*,6-trimetylquinolin-4-amin

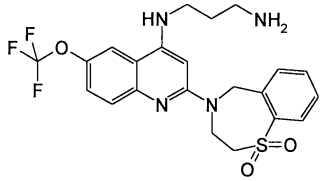


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 16-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và dimetylamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 382, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)

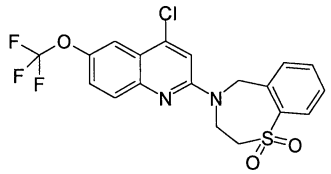
δ ppm 8,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 - 7,83 (m, 2 H), 7,73 - 7,70 (m, 2 H), 7,58 - 7,55 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 3,72 - 3,70 (m, 2 H), 3,29 (s, 6 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 17-1

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(triflometoxy) quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin

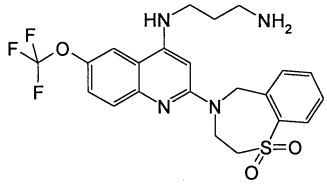


4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Hỗn hợp của 2,4-diclo-6-(triflometoxy)quinolin (250mg, 0,89mmol), 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (210mg, 1,06 mmol) và *n*-butanol (2mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 5 mL trong 3 giờ ở 150°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Lọc hỗn hợp này. Chất rắn tạo thành đã thu gom bằng cách lọc và rửa bằng 10 mL dung dịch hỗn hợp của ete dầu mỏ và etyl axetat (thể tích/thể tích=10/1) tạo ra 0,3g sản phẩm (hiệu suất bằng 77%).

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(triflometoxy) quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin

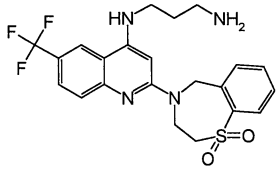


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$

481, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,16 - 8,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,09 - 8,07 (dd, *J* = 5,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,94 - 7,92 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 7,90 - 7,88 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,72 - 7,70 (m, 2 H), 7,58 - 7,55 (m, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,62 - 3,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,14 - 3,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 2,15 - 2,11 (m, 2 H).

Ví dụ 17-2

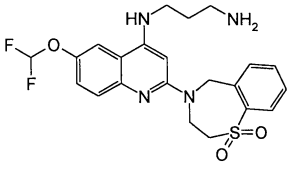
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(triflometyl) quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 17-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-(triflometyl)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy) quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-(triflometyl)quinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit) và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 465, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,57 (s, 1 H), 8,09 - 8,07 (dd, *J* = 6,4, 7,6 Hz, 1 H), 7,98 - 9,97 (d, *J* = 1,6 Hz, 2 H), 7,95 - 7,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,74 - 7,70 (m, 1 H), 7,60 - 7,58 (m, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,62 - 3,59 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,12 - 3,08 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 2,14 - 2,10 (t, *J* = 8 Hz, 2 H).

Ví dụ 17-3

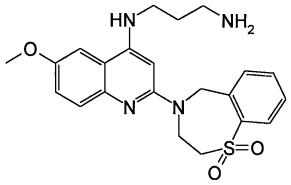
N-[6-(Diflometoxy)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl) quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 17-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-(diflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-(diflometoxy)quinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit) và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 463, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,02 - 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,98 - 7,90 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,84 - 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,68 - 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,54 - 7,50 (m, 1 H), 7,05 - 6,68 (d, J = 73,6 Hz, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 3,68 (s, 2 H), 3,57 - 3,54 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,08 - 3,04 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,11 - 2,04 (m, 2 H).

Ví dụ 17-4

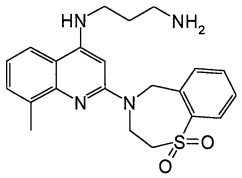
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metoxyquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 17-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metoxyquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metoxyquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit) và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 427, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,01 - 7,99 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,83 - 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,71 - 7,64 (m, 2 H), 7,52 - 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,30 - 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,66 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,08 - 3,07 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,09 - 2,06 (d, J = 5,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 17-5

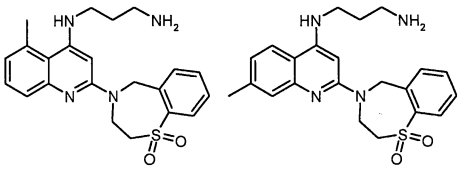
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-8-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 17-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-8-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-8-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit) và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 8,08 - 8,02 (m, 2 H), 7,83 - 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,74 - 7,72 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,62 - 7,58 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,34 - 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,64 - 3,61 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,09 - 3,05 (dd, J = 7,6, 8,4 Hz, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,10 - 2,06 (d, J = 7,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 17-6 và 17-7

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin và *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng propan-1,3-diamin và hỗn hợp của 4-(4-clo-5-metylquinolin- 2-yl)- 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và 4-(4-clo-7-metylquinolin-2-yl)- 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng hỗn hợp của 2,4-diclo-5-metylquinolin và 2,4-diclo-7-metylquinolin và propan-1,3-diamin) được tinh chế bằng HPLC điều chế và SPE tạo ra hợp chất ở đề mục, tinh khiết có công thức *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-metylquinolin-4-yl]propan-

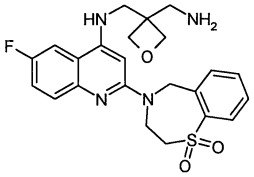
1,3-diamin và *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin.

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin, MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,15 - 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz,1 H), 7,85 - 7,80 (d, *J* = 7,2 Hz,1 H), 7,70 - 7,60 (q, *J* = 6,4 Hz,2 H), 7,55 - 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,21 - 7,18 (d, *J* = 6,8 Hz,1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,70 - 4,40 (m, 2 H), 3,71 - 3,65 (t, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 3,58 - 3,50 (t, *J* = 7,2 Hz,2 H), 3,12 - 3,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 2,12 - 2,03 (m, 2 H).

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin, MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,02 (m, 1 H), 8,00 - 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz,1 H), 7,88 - 7,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,70 - 7,65 (t, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,57 - 7,50 (t, *J* = 16 Hz, 1 H), 7,30 - 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,60 - 4,40 (m, 2 H), 3,72 - 3,68 (t, *J* = 1,2 Hz,2 H), 3,60 - 3,50 (t, *J* = 2,8 Hz,2 H), 3,10 - 3,02 (t, *J* = 7,6 Hz,2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,11 - 2,02 (m, 2 H).

Ví dụ 17-8

N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-floquinolin-4-amin

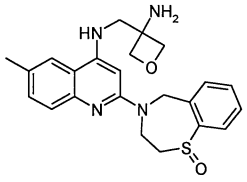


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 17-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-8-floquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-8-floquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit) và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 457, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 8,03 (dd, *J* = 2,4, 9,6 Hz, 1 H), 7,91 - 7,84 (m, 2 H), 7,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,57 (t, *J* =

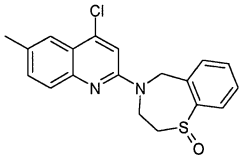
7,6 Hz, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 4,56 - 4,51 (m, 4 H), 3,92 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,47 (s, 2 H).

Ví dụ 18-1

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin

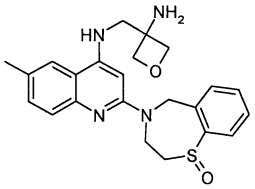


4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit.

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

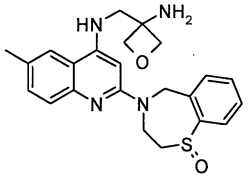


Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (2g, 5,6mmol), 3-aminometyloxetan-3-ylamin (572mg, 5,6mmol), tri(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (256mg, 0,28mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen (348,7mg, 0,56mmol), natri *tert*-butoxit (1,08g, 11,2 mmol) và toluen (20mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 30 mL ống kín trong 20 giờ ở nhiệt độ 110°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân

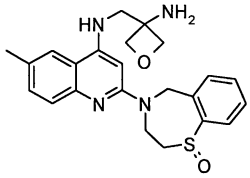
không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 1,5g sản phẩm là bọt màu trắng nhợt.

Ví dụ 18-2 và Ví dụ 18-3

(+)-*N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin và (-)-*N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin



(+)

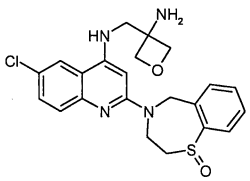


(-)

Tách không đối xứng của hợp chất của Ví dụ 18-1 (cột: IA; tốc độ chảy: 15mL/min; gradien: 50% hexan trong etanol với 0,4% của trietylamin) tạo ra (+)-*N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin, MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 423, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,70 - 7,66 (m, 2 H), 7,48 - 7,43 (m, 2 H), 7,39 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,21 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,72 (brs, 2 H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,57 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 2 H), 4,43 (brs, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H); và (-)-*N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin, MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 423, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,47 - 7,38 (m, 2 H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,15 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,64 (brs, 2 H), 4,60 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,55 (dd, J = 2,8, 6,4 Hz, 2 H), 4,43 (brs, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H).

Ví dụ 18-4

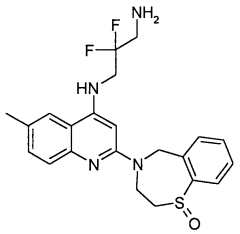
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit trong Ví dụ 18-1 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit) và 3-aminometyloxetan-3-ylamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 443, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,94 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,52 - 7,34 (m, 4 H), 6,22 (s, 1 H), 5,25 (d, *J* =15,92 Hz, 2 H), 4,78 (brs, 2 H), 4,65 - 4,52 (m, 4 H), 3,66 (s, 2 H), 3,47 - 3,38 (m, 2 H).

Ví dụ 18-5

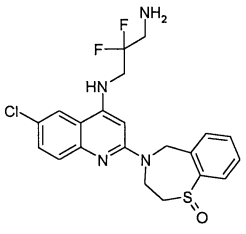
N-[2-(1-Oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1) và 2,2-diflopropan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 431, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,93 (s, 1 H), 7,81 - 7,79 (m, 1 H), 7,76 - 7,74 (d, 2 H), 7,62 - 7,52 (m, 3 H), 6,25 (s, 1 H), 5,45 - 5,41 (d, 1 H), 5,05 (d, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 4,23 - 4,16 (m, 2 H), 3,72 - 3,64 (t, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

Ví dụ 18-6

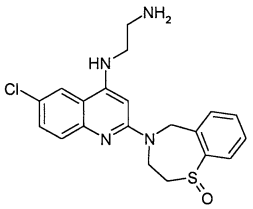
N-[6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit trong Ví dụ 18-1 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit) và 2,2-diflopropan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 451, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 7,86 - 7,81 (m, 2 H), 7,77 - 7,74 (m, 2 H), 7,58 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 5,05 (d, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 4,20 (m, 2 H), 3,68 (t, 2 H), 3,50 (m, 2 H).

Ví dụ 18-7

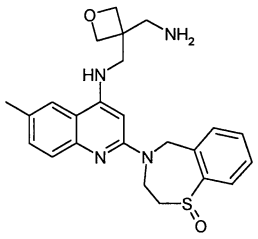
N-[6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit trong Ví dụ 18-1 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit) và etan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 401, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,76 -7,74 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,53 - 7,38 (m, 4 H), 6,10 (s, 1 H), 5,29 - 5,25 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,62 (s, 3 H), 3,57 (m, 4 H), 3,19 - 3,10 (m, 2 H).

Ví dụ 18-8

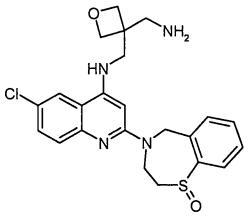
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1) và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,11 (s, 1 H), 7,86 - 7,75 (m, 3 H), 7,59 - 7,51 (m, 3 H), 7,67 (t, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,45 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 5,10 (brs, 1 H), 4,76 (brs, 1 H), 4,60 (m, 4 H), 3,94 (d, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 18-9

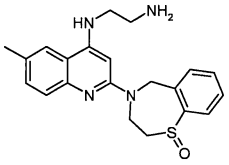
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit trong Ví dụ 18-1 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit) và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 457, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,31 (d, 1 H), 7,85 - 7,74 (m, 4 H), 7,60 - 7,55 (m, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 5,11(d, 1 H), 4,68(brs, 1 H), 4,65 - 4,56 (m, 4 H), 4,47 (d, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 3,55(m, 2 H), 3,47 (s, 2 H).

Ví dụ 18-10

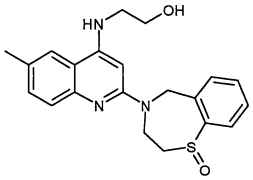
N-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1) và etan-1,2-amin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 381, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,81 - 7,76 (m, 2 H), 7,73 - 7,70 (m, 1 H), 7,59 - 7,49 (m, 3 H), 6,02 (s, 1 H), 5,44 - 5,40 (m, 1 H), 5,04 - 5,01 (m, 1 H), 4,75 - 4,71 (m, 1 H), 4,48 - 4,44 (m, 1 H), 3,84 - 3,81 (t, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 3,33 - 3,28 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 18-11

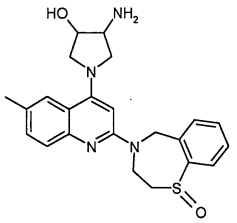
2-{[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}etanol



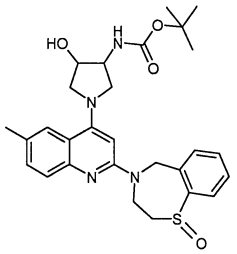
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1 trong Sơ đồ 6 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1) và 2-amino-etanol. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 382, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,85 - 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,80 - 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,61 - 7,50 (m, 3 H), 6,10 (s, 1 H), 5,48 - 5,39 (m, 1 H), 5,08 - 4,95 (m, 1 H), 4,80 - 4,70 (m, 1 H), 4,52 - 4,42 (m, 1 H), 3,88 - 3,80 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,65 - 3,60 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,59 - 3,40 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 19-1

trans-4-amino-1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol

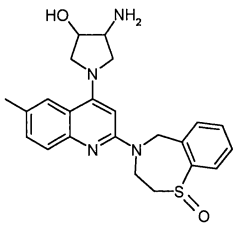


tert-Butyl {*trans*-1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-4-hydroxypyrolidin-3-yl} carboxylat



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (200mg, 0,56 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1), *tert*-butyl [*trans*-4-hydroxypyrolidin-3-yl]carbamat (125mg, 0,62mmol), tris(2-benzyliden axeton) paladi(II) (50mg, 0,055mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2-(*N,N*-dimetylamino)biphenyl (30mg, 0,076mmol), natri *tert*-butoxit (60mg, 0,625 mmol) và 1,4-dioxan (3mL) trong lọ xử lý dung tích 2~5 mL được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này và rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol 10% trong diclometan) tạo ra 230 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 80%).

trans-4-amino-1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol

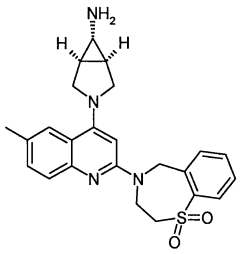


Bổ sung axit trifloaxetic (2mL) vào dung dịch *tert*-butyl {*trans*-1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-4-hydroxypyrolidin-3-

yl}carboxylat (230mg, 0,54 mmol) trong diclometan (5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 423, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,95 (s, 1 H), 7,80 - 7,76 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 2 H), 7,60 - 7,52 (m, 2 H), 7,52 - 7,43 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,42 - 5,30 (m, 1 H), 5,02 - 4,90 (m, 1 H), 4,80 - 4,68 (m, 1 H), 4,56 - 4,50 (m, 1 H), 4,50 - 4,20 (m, 3 H), 3,96 - 3,88 (m, 1 H), 3,86 - 3,80 (m, 1 H), 3,80 - 3,70 (m, 1 H), 3,56 - 3,38 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 19-2

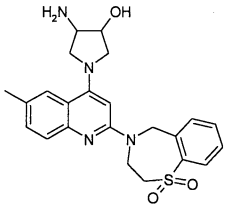
(1*R*,5*S*,6*S*)-3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 19-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit) và *tert*-butyl (1*R*,5*S*,6*S*)-3-azabixyclo[3.1.0]hex-6-ylcarbamat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 435, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,71 - 7,56 (m, 2 H), 7,51 - 7,39 (m, 2 H), 7,27 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,56(brs, 2 H), 3,83(d, J = 9,60 Hz, 2 H), 3,58 (t, J = 4,93 Hz, 2 H), 3,38 (d, J = 9,60 Hz, 2 H), 2,55 (s, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 1,76 - 1,62 (m, 2 H).

Ví dụ 19-3

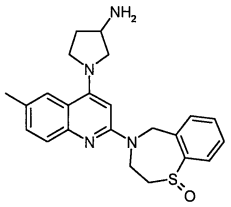
trans-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 19-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit) và *tert*-butyl *trans*-(4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 439, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,92 - 7,83 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,67 - 7,59 (m, 1 H), 7,47 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,46, 1,39 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,18 - 4,96 (m, 3 H), 4,41(brs, 2 H), 4,04 - 3,83 (m, 3 H), 3,62 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,35 - 3,25 (d, J = 9,85 Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H).

Ví dụ 19-4

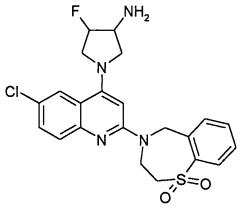
1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]pyrolidin-3-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 19-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1) và *tert*-butyl pyrolidin-3-ylcarbamat. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 407, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,81 (s, 1 H), 7,71 (t, J = 8,21 Hz, 2 H), 7,57 - 7,36 (m, 3 H), 7,27 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,21 (d, J = 16,17 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 15,92 Hz, 2 H), 4,50 (brs, 1 H), 3,88 - 3,71 (m, 2 H), 3,71 - 3,53 (m, 2 H), 3,53 - 3,36 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,26 (dq, J = 12,63, 6,23 Hz, 1 H), 1,98 - 1,78 (m, 1 H).

Ví dụ 19-5

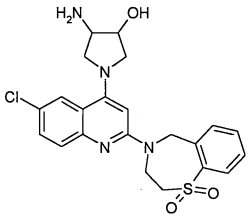
trans-1-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-4-flopyrolidin-3-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 19-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1) và *tert*-butyl *trans*-(4-flopyrolidin-3-yl) carbamat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 461, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,03 - 7,96 (m, 2 H), 7,86 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,63 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,46 (td, J = 7,71, 1,01 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 9,09, 2,27 Hz, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 5,14 - 5,25 (m, 2 H), 5,05 (brs, 1 H), 4,55 (brs, 2 H), 4,18 - 4,27 (dd, J = 12,25, 3,92 Hz, 1 H), 4,01 (dd, J = 8,97, 5,18 Hz, 1 H), 3,78 - 3,55 (m, 4 H), 3,40 - 3,30 (m, 1 H).

Ví dụ 19-6

trans-4-amino-1-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol

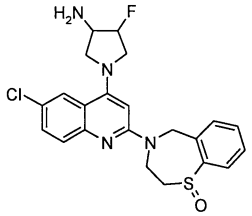


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 19-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4,6-triclo-quinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit) và *tert*-butyl (*trans*-4-hydroxypyrolidin-3-yl) carbamat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 459, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,03 - 7,96 (m, 2 H), 7,85 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,66 - 7,60 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,49 -

7,42 (m, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,97, 2,15 Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,18 (brs, 2 H), 4,70 - 4,40 (b, 2 H), 4,21 (brs, 1 H), 4,10 (dd, *J* = 10,74, 4,93 Hz, 1 H), 3,97 (dd, *J* = 9,60, 5,56 Hz, 1 H), 3,59 (d, *J* = 3,28 Hz, 2 H), 3,54 - 3,49 (m, 1 H), 3,48 - 3,39 (m, 2 H).

Ví dụ 19-7

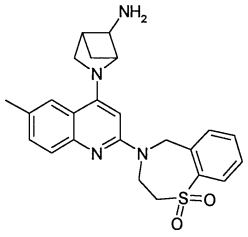
trans-1-[6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-4-flopyrolidin-3-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 19-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit trong Ví dụ 18-1) và *tert*-butyl (*trans*-4-flopyrolidin-3-yl) carbamat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 445, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 7,78 - 7,68 (m, 2 H), 7,55 (dd, *J* = 9,09, 1,52 Hz, 1 H), 7,52 - 7,42 (m, 2 H), 7,39 (dd, *J* = 9,09, 2,27 Hz, 1 H), 6,28 - 6,21 (m, 1 H), 5,25 (d, *J* = 15,66 Hz, 1 H), 5,10 - 4,95 (m, 1 H), 4,90 - 4,54 (m, 2 H), 4,65 - 4,40 (m, 1 H), 4,30 - 4,10 (m, 1 H), 4,05 - 3,59 (m, 1 H), 3,55 - 3,51 (m, 2 H), 3,40 - 3,35 (m, 3 H).

Ví dụ 19-8

2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-5-amin

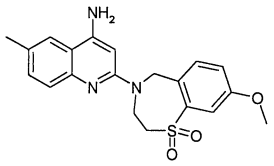


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 19-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-

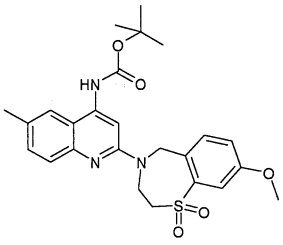
1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit) và *tert*-butyl 2-azabixyclo[2.1.1]hex-5-ylcarbamat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 435, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,86 - 7,74 (m, 2 H), 7,61 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,54 - 7,39 (m, 2 H), 7,33 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,22 - 5,06 (m, 2 H), 4,38 (d, J = 6,32 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,67 - 3,52 (m, 2 H), 3,42 - 3,35 (m, 1 H), 3,05 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 2,91 - 2,77 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 1,67 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 1,39 - 1,26 (m, 2 H), 1,19 (d, J = 7,83 Hz, 1 H).

Ví dụ 20-1

2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



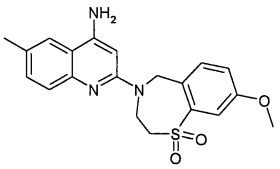
tert-Butyl [2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl] carbamat



Dung dịch hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (60,0mg, 0,15 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit), *tert*-butyl carbamat (45,0mg, 0,37mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (11,2mg, 0,02mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II) (15,0mg, 0,02mmol), và natri *tert*-butoxit (75,0mg, 0,72 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy

ở nhiệt độ 120 °C trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat (100 mL), rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không tạo ra 59,9 mg sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 484.

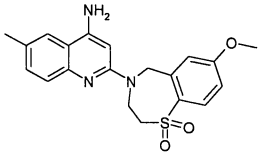
2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Dung dịch hỗn hợp của *tert*-butyl [2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl] carbamat (59,0mg, 0,12 mmol) và axit trifloaxetic (0,5mL) trong diclometan (2,0mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 10,2 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 21,5%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 384, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,72 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 8,34, 2,78 Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,47 (brs, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,56 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 20-2

2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

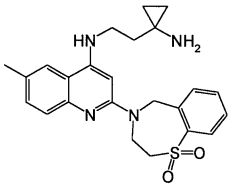


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 20-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví

dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit) và *tert*-butyl carbamat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 384, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,87 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H), 7,30 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,88 (dd, *J* = 8,72, 2,65 Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,46 (brs, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,52 (t, *J* = 4,67 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 20-3

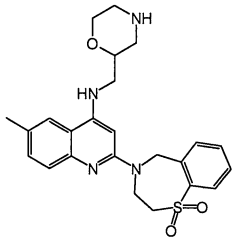
[2-(1-amino-xyclopropyl)-etyl]-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-amin



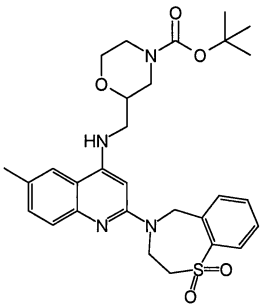
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 20-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit) và *tert*-butyl 1-(2-aminoetyl)-xyclopropylcarbamat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 437, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,95 - 7,93 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,59 - 7,57 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,42 - 7,38 (m, 2 H), 7,29 - 7,25 (m, 1 H), 7,21 - 7,18 (m, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,5 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 1,77 - 1,74 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 1,54 (s, 2 H), 0,56 - 0,50 (m, 2 H).

Ví dụ 21-1

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(morpholin-2-ylmetyl)quinolin-4-amin

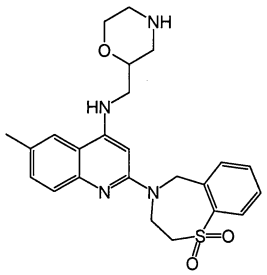


tert-Butyl 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-ylamino]-metyl}-morpholin-4-carboxylat



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (682mg, 1,83 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit) trong 1,4-dioxan (5mL) được bổ sung *tert*-butyl 2-(aminometyl)morpholin-4-carboxylat (395mg, 1,83mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II) (146mg, 0,18mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (100mg, 0,18 mmol) và natri *tert*-butoxit (350mg, 3,66 mmol) dưới điều kiện bảo vệ bằng argon. Hỗn hợp này được gia nhiệt kèm theo khuấy bằng cách chiếu xạ ở nhiệt độ 120 ^{o}C trong 1,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 100 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 10%).

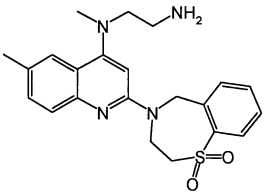
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(morpholin-2-ylmetyl)quinolin-4-amin



Bổ sung từng giọt dung dịch hydroclorua trong etyl axetat (4N, 30mL) trong bể nước đá vào dung dịch *tert*-butyl 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-ylamino]-metyl}-morpholin-4-carboxylat (100mg, 0,18 mmol) trong etyl axetat (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra muối của axit trifloaxetic của sản phẩm mong muốn. Muối của axit trifloaxetic được được cho chạy nhanh qua cột SPE với metanol để loại bỏ axit trifloaxetic. Dung dịch này cô trong chân không và sau đó làm khô bằng cách làm đông khô tạo ra 46,94 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 60%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 453, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,90 - 7,86 (m, 2 H), 7,72 - 7,68 (m, 2 H), 7,56 - 7,50 (m, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,55 - 4,49 (m, 2 H), 4,11 - 4,01 (m, 2 H), 3,88 - 3,81 (m, 1 H), 3,71 - 3,62 (m, 4 H), 3,42 - 3,39 (m, 1 H), 3,33 - 3,21 (s, 1 H), 3,28 - 3,01 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 21-2

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-metyletan-1,2-diamin

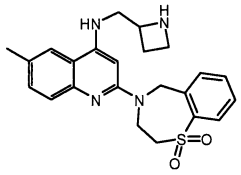


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 21-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit) và *tert*-butyl *N*-[2-(metylamino)etyl]carbamat. MS theo

thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,92 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,33 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,51 (brs, 2 H), 3,59 - 3,53 (m, 4 H), 3,24 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 21-3

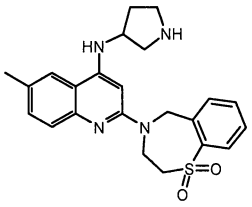
N-(Azetidin-2-ylmetyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 21-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit) và *tert*-butyl 2-(aminometyl)azetidin-1-carboxylat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 423, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,09 - 8,02 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,85 - 7,79 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7,72 - 7,65 (m, 2 H), 7,60 - 7,50 (m, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,85 - 4,75 (m, 1 H), 4,60 - 4,40 (m, 2 H), 4,13 - 3,95 (m, 3 H), 3,92 - 3,85 (dd, *J* = 2,8, 12,8 Hz, 1 H), 3,75 - 3,66 (t, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 2,72 - 2,60 (m, 1 H), 2,52 - 2,42 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 21-4

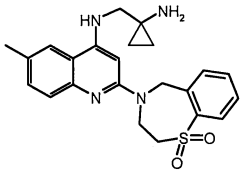
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-3-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 21-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit) và *tert*-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 423, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 8,12 - 8,10 (q, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,96 - 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 - 7,74 (m, 2 H), 7,74 - 7,60 (m, 2 H), 6,04 (s, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 4,84 - 4,82 (m, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,81 - 3,77 (dd, J = 6,4, 4,4 Hz, 2 H), 3,62 - 3,52 (m, 3 H), 2,67 - 2,30 (m, 1 H), 2,61 - 2,54 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H).

Ví dụ 21-5

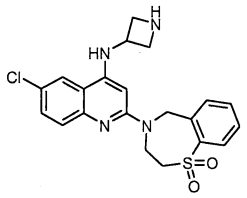
(1-amino-xyclopropylmetyl)-[2-(5,5-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-5λ^6-thia-8-aza-benzoxycloheptен-8-yl)-6-metyl-quinolin-4-yl]-amin



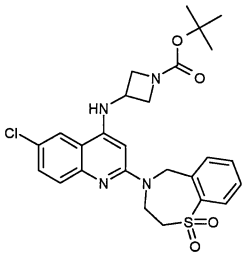
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 21-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit) và *tert*-butyl 1-(aminometyl)xyclopropan carbamat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 423, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 - 7,90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,82 - 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,60 - 7,52 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,42 - 7,36 (m, 2 H), 7,29 - 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,65 - 4,50 (m, 2 H), 3,60 - 3,50 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,40 - 3,30 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 0,70 - 0,60 (m, 4 H).

Ví dụ 22

N-(Azetidin-3-yl)-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin

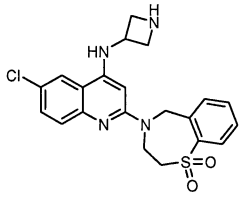


tert-Butyl 3-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-4-ylamino]-azetidin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với *tert*-butyl 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-ylamino]-metyl}-morpholin-4-carboxylat trong Ví dụ 21-1 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và *tert*-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat.

N-(Azetidin-3-yl)-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin

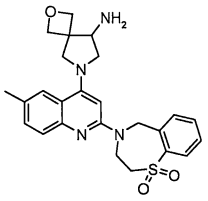


Hỗn hợp của *tert*-butyl 3-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-4-ylamino]-azetidin-1-carboxylat (120mg, 0,2 mmol) và dung dịch hydroclorua trong 1,4-dioxan (4N, 20mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 50 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 51%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 429, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,31 (s, 1 H), 8,08 - 8,06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,87 - 7,80 (m, 2 H), 7,73 - 7,68 (m, 2 H), 7,55 - 7,53 (m, 1 H), 5,84

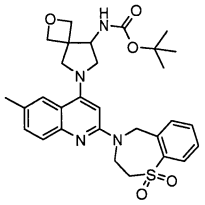
(s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,99 - 4,96 (m, 1 H), 4,59 - 4,52 (m, 4 H), 4,32 - 4,27 (m, 2 H), 3,72 (s, 2 H).

Ví dụ 23

6-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3,4]octan-8-amin

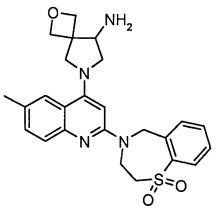


tert-Butyl 6-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3,4]octan-8-carbamat



Hỗn hợp của *tert*-butyl 2-oxa-6-azaspiro[3,4]oct-8-ylcarbamat (459mg, 2,0mmol), 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (500mg, 1,34 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit), tri(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (61,3mg, 0,067mmol), 2'-(dixyclohexylphosphino)-*N,N*-dimetyl[1,1'-biphenyl]-2-amin (52,7mg, 0,134mmol), natri *tert*-butoxit (192,2mg, 2,0 mmol) và 1,4-dioxan (6mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tich 20 mL trong 3 giờ ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 700 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

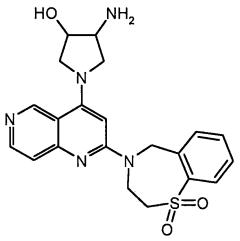
6-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3,4]octan-8-amin



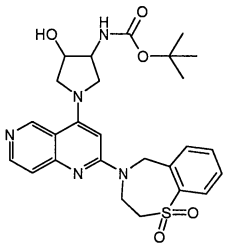
Bổ sung axit trifloaxetic (5mL) vào dung dịch *tert*-butyl 6-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3,4] octan-8-carbamat (700mg, 1,24 mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 80 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 465, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,68 - 4,62 (m, 3 H), 4,50 (brs, 2 H), 4,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,91 - 3,81 (m, 3 H), 3,60 (m, 2 H), 3,45 (m 1 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 24

trans-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-yl]pyrolidin-3-ol

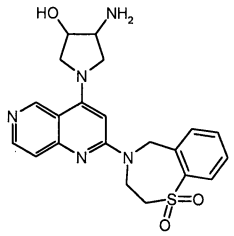


tert-Butyl *trans*-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-yl]-3-hydroxypyrolidin-4-carbamat



Bổ sung *tert*-butyl (*trans*-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (204mg, 1,02mmol), tri(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (39mg, 0,042mmol), (2'-dixyclohexylphosphanyl-biphenyl-2-yl)-dimetyl-amin (24mg, 0,063 mmol) và natri *tert*-butoxit (114mg, 1,17 mmol) vào dung dịch -(4-clo-1,6-naphtyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (300mg, 0,84 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 2,4-diclo-1,6-naphtyridin) trong 1,4-dioxan (5mL) dưới sự bảo vệ bằng Ar. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10 mL trong 2 giờ ở nhiệt độ 120°C. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 45 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 10%).

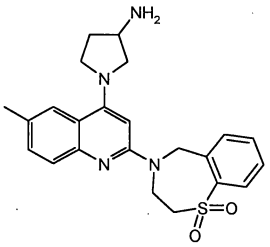
trans-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Bổ sung từng giọt dung dịch hydroclorua trong etyl axetat (4N, 30mL) trong bể nước đá vào dung dịch *tert*-butyl *trans*-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-yl]-3-hydroxypyrolidin-4-carbamat (45mg, 0,08 mmol) trong etyl axetat (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra muối của axit trifloaxetic của sản phẩm mong muốn. Muối của axit trifloaxetic được cho chạy nhanh qua cột SPE với metanol. Dung dịch này cô trong chân không và làm khô bằng cách làm đông khô tạo ra 10,9 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 30%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 426, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,23 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,66 - 7,64 (m, 2 H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,70 - 4,40 (m, 3 H), 4,26 - 4,18 (m, 2 H), 3,87 - 3,85 (m, 1 H), 3,81 - 3,78 (m, 1 H), 3,71 - 3,68 (m, 1 H), 3,55 (t, J = 4,8 Hz, 2 H).

Ví dụ 25

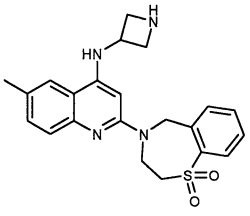
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-amin



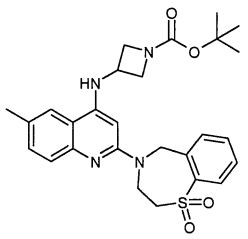
Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (0,3g, 0,8 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)- 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit) và *tert*-butyl pyrolidin-3-carbamat (0,3g, 1,6 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 1 giờ ở 140°C. Hỗn hợp thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế và SPE. Sau khi tách SPE, cô dịch rửa giải trong chân không để loại bỏ dung dịch hữu cơ. Phần cặn được làm khô bằng cách làm đông khô tạo ra 82,9 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 25%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 423, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,09 - 8,08 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,85 - 7,83 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,77 - 7,70 (m, 2 H), 7,61 - 7,56 (m, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 4,30 - 4,26 (m, 1 H), 4,17 - 4,11 (m, 2 H) 3,99 - 3,96 (m, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 2,57-2,52 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,35 - 2,28 (m, 1 H).

Ví dụ 26-1

N-(Azetidin-3-yl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

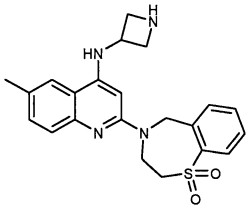


tert-Butyl 3-[1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-ylamino]-azetidin-1-carboxylat



Hỗn hợp của 8-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (900mg, 2,16 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *tert*-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat (1,86g, 10,77 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 1 giờ ở 150°C. Hỗn hợp thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 110 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 7%).

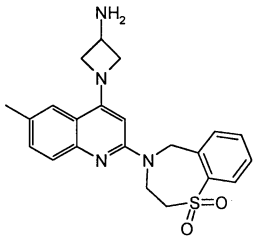
N-(Azetidin-3-yl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Bổ sung từng giọt dung dịch hydroclorua trong etyl axetat (4N, 30mL) trong bể nước đá vào dung dịch *tert*-butyl 3-[1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-ylamino]-azetidin-1-carboxylat (110mg, 0,22 mmol) trong etyl axetat (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra muối của axit trifloaxetic của sản phẩm mong muốn. Muối của axit trifloaxetic được cho chạy nhanh qua cột SPE với metanol. Dung dịch này cô trong chân không và làm khô bằng cách làm đông khô tạo ra 29 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 33%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 409, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,09 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,84 - 7,82 (m, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,65 - 7,60 (m, 2 H), 5,79 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,96 - 4,92 (m, 1 H), 4,55 - 4,50 (m, 4 H), 4,31 - 4,28 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

Ví dụ 26-2

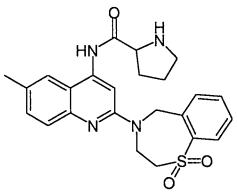
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]azetidin-3-amin



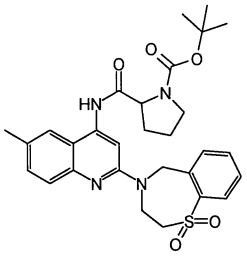
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 26-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *tert*-butyl azetidin-3-ylcarbamat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 409, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,03 - 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,80 - 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,67 - 7,62 (m, 2 H), 7,56 - 7,50 (m, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,97 - 3,89 (m, 3 H), 3,82 - 3,69 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H).

Ví dụ 27

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]prolinamit



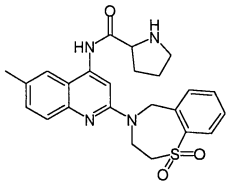
tert-Butyl 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]carbamoyl}pyrolidin-1-carboxylat



Dung dịch 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (0,60g, 1,6 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1), *tert*-butyl 2-carbamoylpyrolidin-1-carboxylat (0,34g, 1,6mmol), 1,1'-

bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua (0,13g, 0,16mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (0,089g, 0,16 mmol) và natri *tert*-butoxit (0,307g, 3,2 mmol) trong 1,4-dioxan (25mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 1,5 giờ ở 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (rửa giải bằng etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, thể tích/thể tích=1:1) tạo ra 250 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 29%).

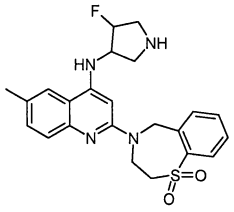
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]prolinamit



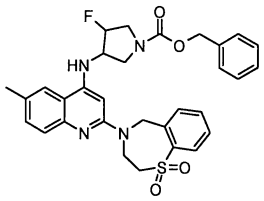
Bổ sung từng giọt dung dịch hydroclorua trong etyl axetat (4N, 20mL) trong bể nước đá vào dung dịch *tert*-butyl 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]carbamoyl}pyrolidin-1-carboxylat (250mg, 0,44 mmol) trong etyl axetat (5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế tạo ra 104,8 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 48%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 451, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,88 - 7,84 (m, 2 H), 7,63 - 7,59 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H) 7,49 - 7,44 (m, 2 H), 7,39 - 7,37 (m, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,16 - 4,12 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 3,64 (s, 2 H) 3,15 - 3,01 (m, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,23 - 2,20 (m, 1 H), 1,95 - 1,90 (m, 1 H), 1,80 - 1,75 (m, 1 H).

Ví dụ 28-1

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-*trans*-(4-flopyrolidin-3-yl)-6-metylquinolin-4-amin

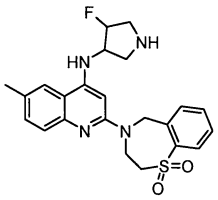


Benzyl *trans*-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-4-flopyrolidin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 8-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và benzyl *trans*-3-amino-4-flopyrolidin-1-carboxylat.

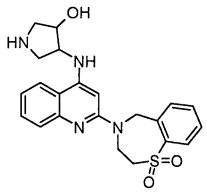
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-(*trans*-4-flopyrolidin-3-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (40%, 5mL) vào huyền phù của benzyl *trans*-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-4-flopyrolidin-1-carboxylat (320mg, 0,557 mmol) trong metanol (5 mL). Huyền phù này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 30 phút. Dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng cách cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 441, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,01 (d, J = 6,57 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,63 (t, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,53 - 7,40 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 5,10 (brs, 1 H), 4,97 (brs, 1 H), 3,60 (dd, J = 12,00, 6,44 Hz, 3 H), 3,28 (brs, 1 H), 3,23 (dd, J = 8,84, 5,31 Hz, 1 H), 3,18 - 3,12 (m, 1 H), 3,04 (dd, J = 12,00, 4,67 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 28-2

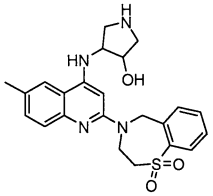
trans-4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino} pyrolidin-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 28-1 trong Sơ đồ 8 bằng cách sử dụng 4-(4-bromquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1) và benzyl *trans*-3-amino-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 439, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,29 - 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,12 - 8,08 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,98 - 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,88- 7,82 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,80 - 7,71 (m, 2 H), 7,62 - 7,58 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,42 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,45 - 5,30 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,62 - 4,52 (m, 2 H), 4,52 - 4,45 (m, 2 H), 4,05 - 3,95 (q, J = 4,4 Hz, 1 H), 3,80 - 3,75 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,75 - 3,68 (m, 1 H), 3,62 - 3,55 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz,1 H), 3,48 - 3,40 (d, J = 7,6 Hz, 1 H).

Ví dụ 28-3

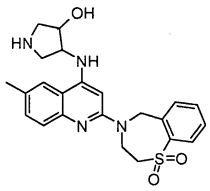
trans-4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}pyrolidin-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 28-1 trong Sơ đồ 8 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và benzyl (3*S*,4*S*)-3-amino-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 439, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,13 - 8,10 (d, J = 7,6 Hz,1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,95 - 7,90 (d, J = 7,2 Hz,1 H), 7,78 - 7,70 (m, 2 H), 7,65 - 7,58 (m, 2 H), 6,16 (s, 1 H), 5,3 (q, J = 1,2 Hz, 2 H), 4,65 - 4,40 (m, 2 H), 4,50 - 4,40 (m, 2 H), 4,12 - 3,95 (m, 1 H), 3,80 - 3,68 (m, 3 H), 3,60 - 3,50 (m, 1 H), 3,48 - 3,40 (d, J = 7,2 Hz,1 H), 2,47 (s, 3 H).

Ví dụ 28-4

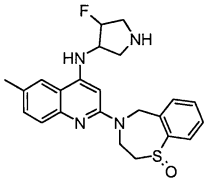
cis-4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}pyrolidin-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 28-1 trong Sơ đồ 8 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và benzyl *cis*-3-amino-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 439, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,12 - 8,07 (m, 2 H), 7,98 - 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,78 - 7,70 (m, 2 H), 7,63 - 7,58 (m, 2 H), 6,16 (s, 1 H), 5,41 - 5,28 (m, 2 H), 4,61 - 4,50 (m, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 4,02 - 3,93 (q, J = 6 Hz, 1 H), 3,78 - 3,68 (m, 3 H), 3,60 - 3,50 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1 H), 3,48 - 3,40 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 28-5

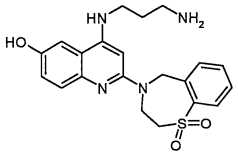
N-[*trans*-4-flopyrolidin-3-yl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



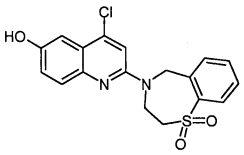
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 28-1 trong Sơ đồ 8 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1) và benzyl *trans*-3-amino-4-flopyrolidin-1-carboxylat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 425, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,75 (m, 3 H), 7,50 (m, 3 H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,16 (brs, 1 H), 5,28 - 4,97 (m, 3 H), 4,61 (s, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 3,64 (m,1 H), 3,47 (s, 2 H), 3,30 - 3,08 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 29

4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-ol

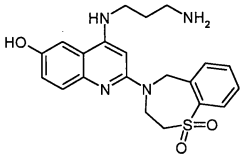


4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-6-ol



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metoxyquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (5,0g, 12,85 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metoxyquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và axit bromhydric (350 mL, 48%) được hồi lưu trong 2 ngày. Hỗn hợp thu được được bazơ hóa bằng dung dịch nước natri hydroxit (4N) đến độ pH=khoảng 9 và chiết bằng etyl axetat (250 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 3,0g sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 62,2%).

4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-ol

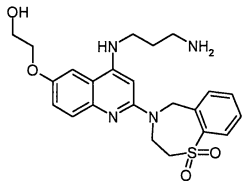


Hỗn hợp của 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-6-ol (400mg, 1,067 mmol) và propan-1,3-diamin (158mg, 2,134 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 1,5 giờ ở 150°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế và SPE tạo ra 118,8 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 27%). MS theo thực tế (ESI^+)[$(M+H)^+$] 413, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 - 7,80 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,62 (m, 2 H), 7,60 - 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,40- 7,35 (m, 1 H), 7,26 -

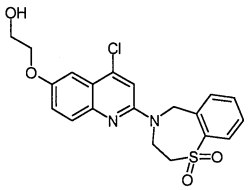
7,20 (dd, J = 2,8 Hz, 12,8 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,52 - 4,42 (m, 2 H), 3,72 - 3,68 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,60 - 3,52 (t, J = 6,8 Hz, 2 H),3,10 - 3,02 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,10 - 2,00 (m, 2 H);

Ví dụ 30-1

2-({4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}oxy)etanol

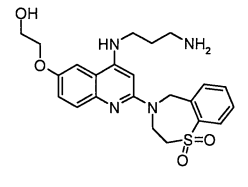


2-[4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-6-yloxy]-etanol



Hỗn hợp của 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-6-ol (250mg, 0,67 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 29), 2-brom-etanol (166,7mg, 1,33mmol), và kali cacbonat (277mg, 2,01 mmol) trong axeton (30mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được hồi lưu trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế tạo ra 230 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 82%).

2-({4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}oxy)etanol

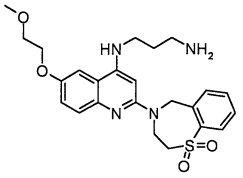


Hỗn hợp của 2-{[4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]oxy}etanol (250mg, 0,6 mmol) và propan-1,3-diamin (88,8mg, 1,2 mmol) được gia nhiệt trong 1,5 giờ ở 150°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn

hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế và SPE tạo ra 98,2 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 35,8%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 457, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,02 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,88 - 7,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,77 - 7,68 (q, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 7,60 - 7,50 (m, 2 H), 7,42 - 7,38 (m, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,55 - 4,42 (m, 2 H), 4,18 - 4,10 (t, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 3,90 - 3,85 (t, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 3,76 - 3,68 (t, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 3,62 - 3,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,12 - 3,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,15 - 2,00 (m, 2 H).

Ví dụ 30-2

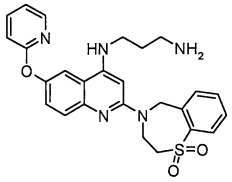
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(2-metoxyetoxy) quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



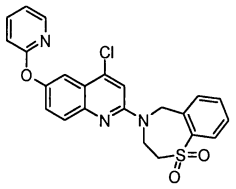
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 30-1 bằng cách sử dụng 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-ol (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 29), 1-brom-2-metoxyetan và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 471, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,05 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,90 - 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,77 - 7,68 (q, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 7,60 - 7,52 (m, 2 H), 7,42 - 7,36 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,56 - 4,45 (m, 2 H), 4,22 - 4,18 (t, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 3,80 - 3,75 (t, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 3,75 - 3,70 (t, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 3,65 - 3,58 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,15 - 3,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,16 - 2,05 (m, 2 H).

Ví dụ 31

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(pyridin-2-yloxy)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin

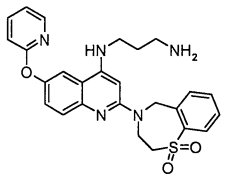


8-[4-clo-6-(pyridin-2-yloxy)-quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Hỗn hợp của 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-ol (400mg, 1,067mmol), 2-brom-pyridin (337mg, 2,134 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 29), đồng (I) iodua (40mg, 0,107mmol), *N,N'*-dimetyl-xyclohexan-1,2-diamin (2,0mg, 0,107 mmol) và kali cacbonat (250mg, 2,134 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (5mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong 1 giờ bằng cách chiếu xạ. Hỗn hợp này được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 300 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 62,2%).

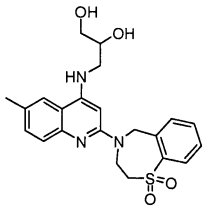
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(pyridin-2-yloxy)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 30-1 trong Sơ đồ 9 bằng cách sử dụng 8-[4-clo-6-(pyridin-2-yloxy)-quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 490, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,02 (m, 2 H), 7,92 - 7,90 (m, 1 H), 7,88 - 7,80 (m, 3 H), 7,71 - 7,65 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,60- 7,48 (m, 2 H), 7,15 - 7,09 (t, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 7,06 - 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,55 - 4,42 (m, 2 H), 3,78 - 3,69 (t, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 3,60 - 3,50 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,08 - 3,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,10 - 2,00 (m, 2 H).

Ví dụ 32-1

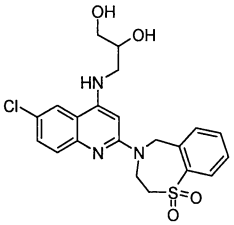
3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (200,0mg, 0,54 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và 1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanamin (0,5 mL, 3,8 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 160°C trong 16 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng tạo ra pha loãng bằng metanol (2,0 mL). Axit clohydric đặc (12,0 N, 0,5mL) được đưa vào hỗn hợp trên. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó chiết bằng etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 69,2 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 30%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 428, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,63 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,50 - 7,35 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,55 (brs, 2 H), 4,04 - 3,89 (m, 1 H), 3,69 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,64 - 3,49 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 32-2

3-{[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol

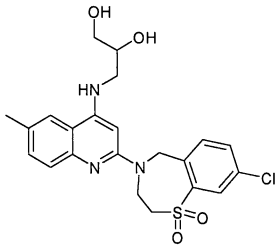


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 32-1 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng 4-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4,6-triocloquinolin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và 1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 448. ^1H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ ppm 8,23 (d, *J* = 2,02 Hz, 1 H), 8,12 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 7,87 - 7,80 (m, 1 H), 7,80 - 7,68 (m, 2 H), 7,66 - 7,54 (m, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,56 (brs, 2 H), 4,04 - 3,83 (m, 1 H), 3,83 - 3,60 (m, 5 H), 3,54 (dd, *J* = 14,27, 7,20 Hz, 1 H).

Ví dụ 32-3

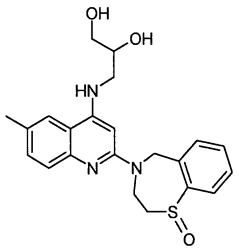
3-{[2-(8-clo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 32-1 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-clo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin và 8-clo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin) và 1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 462. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,04 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 10,36 Hz, 2 H), 7,67 - 7,82 (m, 2 H), 7,61 (dd, *J* = 8,59, 1,26 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,54 (brs, 2 H), 4,02 - 3,90 (m, 1 H), 3,80 (brs, 2 H), 3,76 - 3,61 (m, 3 H), 3,54 (dd, *J* = 14,15, 7,33 Hz, 1 H), 2,50 (s, 3 H).

Ví dụ 32-4

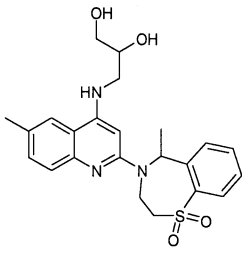
3-{[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol



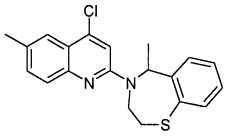
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 32-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1) và 1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 412, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,78 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,55 - 7,39 (m, 3 H), 7,33 (dd, J = 8,34, 1,52 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,24 (dd, J = 16,04, 2,91 Hz, 2 H), 4,82 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 14,15 Hz, 2 H), 4,06 - 3,83 (m, 1 H), 3,75 - 3,63 (m, 2 H), 3,63 - 3,52 (m, 1 H), 3,45 (d, J = 3,79 Hz, 2 H), 3,37 (td, J = 6,88, 4,42 Hz, 1 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 32-5

3-{[6-metyl-2-(5-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol

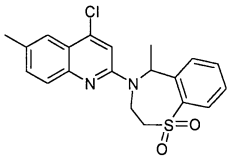


4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



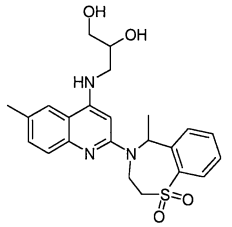
Hỗn hợp của 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (1,0g, 5,58 mmol) và 2,4-diclo-6-metylquinolin (1,7g, 8,02 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 2 mL trong 5 giờ ở nhiệt độ 170°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Dung môi này được loại bỏ bằng cách cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 560 mg hỗn hợp của 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin.

4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung dung dịch axit 3-cloperbenzoic (693mg, 3,01 mmol) trong diclometan vào dung dịch hỗn hợp trên chứa 5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (427 mg) trong diclometan trong bể đá. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ trong bể đá, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và cô *trong chân không.* Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 130 mg sản phẩm.

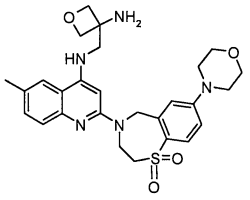
3-{[6-metyl-2-(5-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl) quinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol



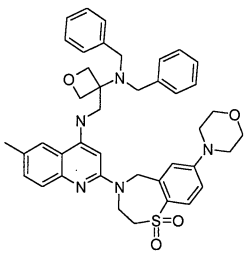
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 32-1 trong Sơ đồ 10 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và 1-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanamin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 453, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,03 (dd, *J* = 7,96, 1,39 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,71 - 7,64 (m, 2 H), 7,46 (ddd, *J* = 8,15, 6,63, 1,64 Hz, 2 H), 7,33 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,86 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 4,64 - 4,53 (m, 4 H), 3,70 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 3,62 - 3,58 (m, 2 H), 3,57 - 3,49 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,00 (d, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

Ví dụ 33-1

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(7-morpholin-4-yl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

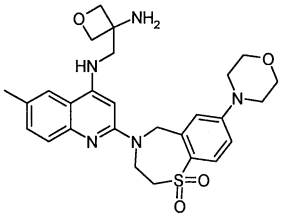


N-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-[7-(morpholin-4-yl)-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin



Hỗn hợp của *N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-[7-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin (100mg, 0,16 mmol, được điều chế tương tự với *N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin trong Ví dụ 1-1 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinolin, 7-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin) và morpholin (0,5mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 2 mL trong 3 giờ ở nhiệt độ 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không tạo ra 111 mg sản phẩm thô sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 704.

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-[(7-morpholin-4-yl)-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]-6-metylquinolin-4-amin

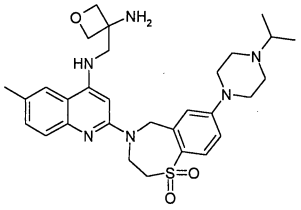


Hỗn hợp của *N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-[7-(morpholin-4-yl)-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin (100mg, 0,14mmol), 10% paladi hydroxit trên cacbon hoạt tính (100 mg) và axit trifloaxetic

(0,5mL) trong metanol (20mL) được khuấy trong 12 giờ trong môi trường hydro (1 bar). Sau đó hỗn hợp này được bazơ hóa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 30 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 40%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 524, ^{1}HNMR ((400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,72 - 7,60 (m, 2 H), 7,56 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J* = 8,46, 1,39 Hz, 1 H), 6,85 (dd, *J* = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 6,30 - 6,03 (m, 2 H), 5,00 (brs, 2 H), 4,53 - 4,31 (m, 4 H), 3,86 - 3,68 (m, 4 H), 3,51 (d, *J* = 14,40 Hz, 4 H), 3,33 - 3,19 (m, 6 H), 2,41 (brs, 1 H), 2,37 (s, 3 H).

Ví dụ 33-2

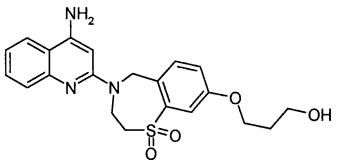
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-{1,1-dioxido-7-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl}-6-metylquinolin-4-amin



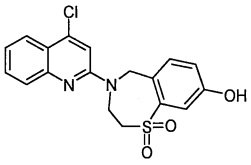
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 33-1 trong Sơ đồ 11 bằng cách sử dụng *N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-[7-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 33-1) và 4-(propan-2-yl)piperazin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 565, ^{1}HNMR ((400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 - 7,67 (m, 2 H), 7,58 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H), 7,35 (dd, *J* = 8,59, 1,52 Hz, 1 H), 6,72 (dd, *J* = 8,97, 2,15 Hz, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,11 (brs, 2 H), 4,62 (q, *J* = 6,57 Hz, 4 H), 4,56 - 4,36 (m, 2 H), 3,82 - 3,65 (m, 2 H), 3,54 (brs, 2 H), 3,50 - 3,39 (m, 4 H), 2,90 - 2,88 (m, 1 H), 2,88 - 2,72 (m, 4 H), 2,50 - 2,40 (m, 3 H), 1,26 - 1,11 (m, 6 H).

Ví dụ 34

3-{[4-(4-aminoquinolin-2-yl)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl]oxy}propan-1-ol

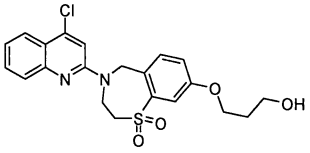


4-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-ol 1,1-dioxit



Bổ sung dung dịch bo tribromua (2,5 ml, 25,7 mmol) trong metylen clorua khô (10mL) vào dung dịch đã khuấy của 4-(4-cloquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (2,0g, 5,15 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 2-1) trong metylen clorua khô (70,0mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (30 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (20 mL x 3) và nước muối (20 mL x 3), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không tạo ra 1,95g sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 375.

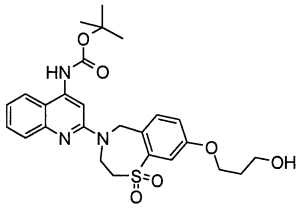
3-{[4-(4-cloquinolin-2-yl)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl]oxy}propan-1-ol



Hỗn hợp của 4-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-ol 1,1-dioxit (374,0mg, 1,0mmol), 3-brom-propan-1-ol (0,37 mL, 3,0 mmol) và kali cacbonat (415,0mg, 3,0 mmol) trong *N, N*-dimetylformamit (1,5mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (150 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước (50 mL x 2) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó cô trong chân không tạo ra 421,6 mg sản phẩm thô

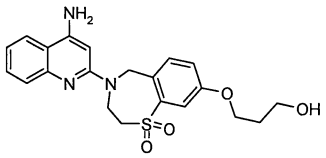
dưới dạng dầu màu vàng sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 433.

tert-Butyl {2-[8-(3-hydroxypropoxy)-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl] quinolin-4-yl}carbamat



Dung dịch hỗn hợp của 3-{[4-(4-cloquinolin-2-yl)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl]oxy}propan-1-ol (300,0mg, 0,70mmol), *tert*-butyl carbamat (175,0mg, 1,5mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (70,0mg, 0,113mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclopaladi(II) (70,0mg, 0,075 mmol) và natri t*ert*-butoxit (232,0mg, 2,25 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ bằng cách chiếu xạ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không tạo ra 359,1 mg sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 514.

3-{[4-(4-aminoquinolin-2-yl)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl]oxy}propan-1-ol

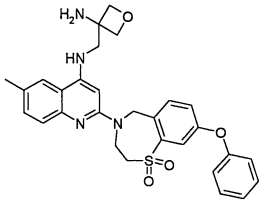


Dung dịch hỗn hợp của *tert*-butyl {2-[8-(3-hydroxypropoxy)-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-yl}carbamat (359,1mg, sản phẩm thô của bước trên) và axit trifloaxetic (1,0mL) trong diclometan (2,0mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (10mL) và chiết bằng etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng

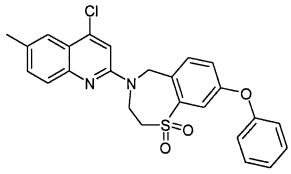
HPLC điều chế tạo ra 14,2 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 4,9%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 414, ^{1}HNMR ((400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 - 7,67 (m, 2 H), 7,54 - 7,48 (m, 2 H), 7,48 - 7,39 (m, 1 H), 7,19 - 7,06 (m, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,78 - 4,34 (m, 2 H), 4,11 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H), 3,71 (t, *J* = 6,19 Hz, 2 H), 3,62 - 3,49 (m, 2 H), 2,11 - 1,78 (m, 2 H).

Ví dụ 35

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-8-phenoxy-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

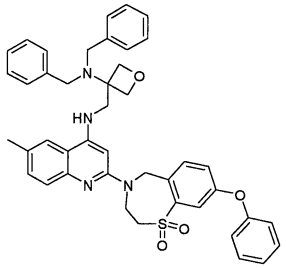


4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-phenoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



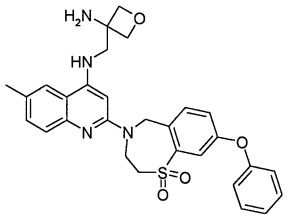
Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-ol 1,1-dioxit (250,0mg, 0,65 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-ol 1,1-dioxit trong Ví dụ 34), iodo-benzen (0,1 mL, 0,089mmol), đồng (I) iodua (74,0mg, 0,35mmol), *N, N*-dimetylglyxin hydroclorua (72,0mg, 0,52 mmol) và kali cacbonat (267,0mg, 1,9 mmol) trong dimetyl sulfoxit (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt kèm theo khuấy đến nhiệt độ 120°C trong 6 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat (150 mL x 2), rửa bằng nước (50 mL x 2) và dung dịch nước amoni clorua bão hòa (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó cô trong chân không tạo ra 298,0 mg sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 465.

N-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-8-phenoxy-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Dung dịch hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-phenoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (167,0mg, 0,36mmol), (3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin (609,0mg, 2,16mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxendiclopaladi(II) (15,0mg, 0,02mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen (11,2mg, 0,02 mmol) và natri *tert*-butoxit (75,0mg, 0,72 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 2 giờ bằng cách chiếu xạ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng là CO sắc ký nhanh kết hợp (rửa giải gradien, 20 - 60% etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra 134,6 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (hiệu suất bằng 52,6%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 711.

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-8-phenoxy-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

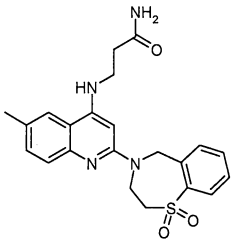


Hỗn hợp của *N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-8-phenoxy-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (90mg, 0,13mmol), paladi hydroxit trên cacbon (40 mg) và axit trifloaxetic (0,1mL) trong metanol (30,0mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro (2 bar) trong 14 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được

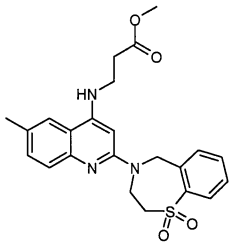
tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 10,5 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 15,2%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 531, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,86 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 2 H), 7,31 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 7,25 - 7,13 (m, 2 H), 7,06 - 6,97 (m, 2 H), 6,21 (s, 1 H), 5,14 (brs, 2 H), 4,70 - 4,46 (m, 6 H), 3,68 (s, 2 H), 3,60 (brs, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

Ví dụ 36-1

N~3~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alaninamit

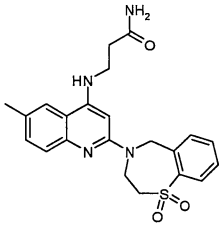


Metyl *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alaninat



Bổ sung một cách cẩn thận thionyl clorua (1,5mL) vào dung dịch *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alanin (85mg, 0,2 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 14-2) trong metanol (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, và sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong diclometan, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, sau đó làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô sản phẩm này được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

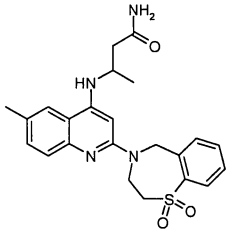
N~3~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alaninamit



Hỗn hợp của metyl *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alaninat và dung dịch amoniac trong metanol (7 N, 10mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 85°C trong ống đậy kín qua đêm. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 59,2 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 425, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,95 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,66 - 7,60 (m, 2 H), 7,50 - 7,42 (m, 2 H), 7,31 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,22 (dd, *J* = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 6,97 (brs, 1 H), 6,73 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,06 (brs, 2 H), 4,40 (brs, 2 H), 3,68 - 3,56 (m, 2 H), 3,51 (q, *J* = 6,65 Hz, 2 H), 2,42 (t, *J* = 7,07 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H).

Ví dụ 36-2

3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}butanamit

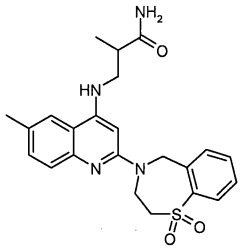


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 36-1 trong Sơ đồ 13 bằng cách sử dụng axit 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}butanoic (được điều chế tương tự với *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alanin trong Ví dụ 14-2). MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 439, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,95 (brs, 1 H), 7,74 - 7,66 (m, 2 H), 7,62 - 7,51 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,43 -

4,64 (m, 2 H), 4,38 (q, *J* = 8Hz, 1 H), 3,72 (brs, 2 H), 2,68 (dd, *J* = 14,65, 5,56 Hz, 1 H), 2,54 (dd, *J* = 14,65, 7,07 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 1,41 (d, *J* = 6,32 Hz, 3 H).

Ví dụ 36-3

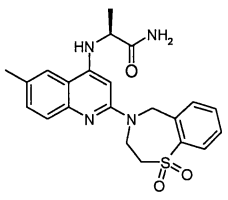
3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-2-metylpropanamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 36-1 bằng cách sử dụng axit 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-2-metylpropanoic (được điều chế tương tự với *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alanin trong Ví dụ 14-2). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 439, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 7,99 - 7,82 (m, 2 H), 7,72 - 7,57 (m, 2 H), 7,54 - 7,43 (m, 1 H), 7,38 (brs, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,23 (dd, *J* = 8,59,1,52 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,08 (brs, 2 H), 4,52 (brs, 3 H), 4,30 (brs, 1 H), 3,70 - 3,55 (m, 2 H), 3,50 (dt, *J* = 13,26, 6,51 Hz, 2 H), 3,25 - 3,15 (m, 2 H), 2,67 (q, *J* = 6,91 Hz, 1 H), 2,41 - 2,26 (m, 3 H), 1,13 (d, *J* = 7,07 Hz, 3 H).

Ví dụ 36-4

N~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*L*-alaninamit

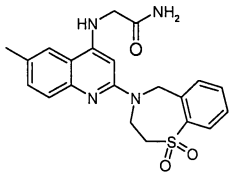


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 36-1 bằng cách sử dụng *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*L*-alanin (được điều chế tương tự với *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alanin trong Ví dụ

14-2). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 425, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,91 - 7,81 (m, 3 H), 7,68 (s, 1 H), 7,54 (brs, 1 H), 7,48 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 7,18 (brs, 1 H), 6,61 (d, *J* = 6,32 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,99 (brs, 2 H), 4,08 (brs, 2 H), 3,59 (brs, 3 H), 2,35 (brs, 3 H), 1,49 (d, *J* = 6,82 Hz, 3 H).

Ví dụ 36-5

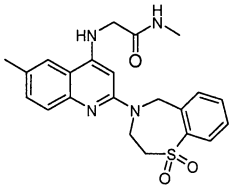
N~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]glyxinamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 36-1 bằng cách sử dụng *N*~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]glyxin (được điều chế tương tự với *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alanin trong Ví dụ 14-2). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,87 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,74 - 7,64 (m, 2 H), 7,52 - 7,41 (m, 2 H), 7,36 - 7,30 (m, 1 H), 7,30 - 7,19 (m, 2 H), 7,10 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,00 (brs, 2 H), 3,86 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 3,59 (brs, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 2,41 - 2,32 (s, 3 H).

Ví dụ 36-6

N~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-metylglyxinamit

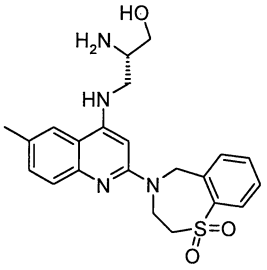


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 36-1 bằng cách sử dụng *N*~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]glyxin (được điều chế tương tự với *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alanin trong Ví dụ 14-2) và

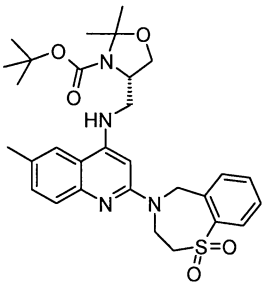
dung dịch metylamin trong etanol. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 425, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,90 - 7,82 (m, 2 H), 7,77 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,61 (td, *J* = 7,45, 1,52 Hz, 1 H), 7,51 - 7,46 (m, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,26 (dd, *J* = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J* = 5,94 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,00 (brs, 2 H), 3,90 (d, *J* = 5,81 Hz, 2 H), 3,59 (brs, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 2,62 (d, *J* = 4,55 Hz, 3 H), 2,37 (s, 3 H).

Ví dụ 37-1

(2*S*)-2-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol

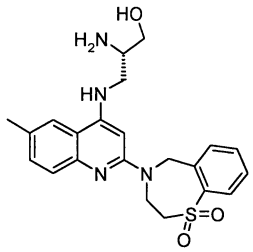


tert-Butyl (2*S*)-4-({[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}metyl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (332mg, 0,890mmol), *tert*-butyl (2*S*)-4-aminometyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (205mg, 0,890mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua (73mg, 0,089mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (49mg, 0,089mmol), natri *tert*-butoxit (171,1mg, 1,780 mmol) và 1,4-dioxan (4mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 120 °C trong 1,5 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 251 mg sản phẩm mong muốn.

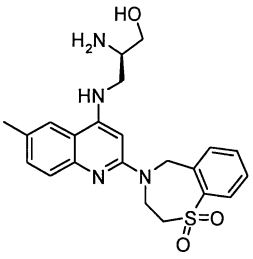
(2*S*)-2-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol



Hỗn hợp của *tert*-butyl 4-({[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}metyl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (251 mg) và dung dịch hydroclorua trong etyl axetat (13 mL, 4 N) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong nước, và bazơ hóa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa đến độ pH=khoảng 9, và chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 74,6 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 427, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,04 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,72 - 7,66 (m, 2 H), 7,55 - 7,46 (m, 2 H), 6,20 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,93 - 3,62 (m, 7 H), 2,47 (s, 3 H).

Ví dụ 37-2

(2*R*)-2-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol

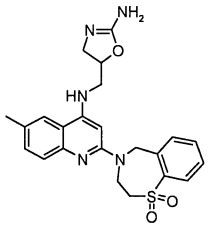


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 37-1 trong Sơ đồ 14 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit, *tert*-butyl (2*R*)-4-aminometyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 427, ^{1}H NMR (400 MHz,

CD_3OD) δ ppm 8,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,68 (dd, *J* = 6,0, 7,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,92 - 3,60 (m, 7 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 38-1

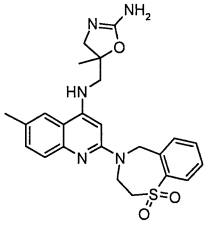
N-[(2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hỗn hợp của 1-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-2-ol (80mg, 0,18 mmol, được điều chế tương tự với Ví dụ 9-7) và kali axetat (89mg, 0,91 mmol) trong dung dịch hỗn hợp của metanol và nước (7 ml, thể tích/thể tích = 6/1) được bổ sung xyano bromua (89mg, 0,84 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, hỗn hợp này được khuấy thêm với axit clohydric đặc (3mL) trong 1 giờ, và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (10mL) và chiết bằng diclometan (15 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (metanol 10% trong diclometan) tạo ra 32 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 452, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,92 - 7,87 (m, *J* = 4,6 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,65 - 7,62 (t, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 7,49 - 7,45 (t, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,85 (t, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,46 (brs, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,82 - 4,77 (m, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,49 (brs, 2 H), 3,75 (m, 1 H), 3,63(s, 2 H), 3,52 (m, 3 H), 2,35 (s, 3 H).

Ví dụ 38-2

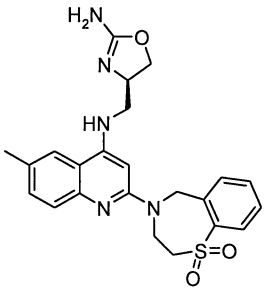
N-[(2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Bổ sung dung dịch đã làm lạnh của xyano bromua (52,3mg, 0,5 mmol) trong metanol (2mL) vào hỗn hợp của 1-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-2-metylpropan-2-ol (200mg, 0,45 mmol, được điều chế tương tự với Ví dụ 11-4) và kali axetat (240mg, 2,4 mmol) trong metanol (8mL) và nước (2mL) hỗn hợp này được làm nguội xuống 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Pha loãng phần cặn với etyl axetat (50 mL), rửa bằng nước (50 mL), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 80 mg sản phẩm dưới dạng bột màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 466, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,46 - 7,39 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,18 - 5,09 (m, 2 H), 4,51 (brs, 2 H), 3,82 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 2,57 (m, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 1,62 (s, 3 H).

Ví dụ 38-3

N-{[(4*R*)-2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

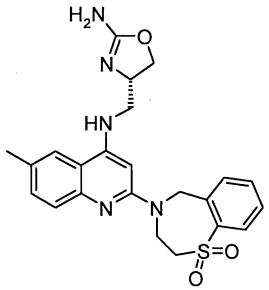


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 38-1 trong Sơ đồ 15 bằng cách sử dụng (2*R*)-2-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol (được điều chế tương tự với Ví dụ 37-2). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 452, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,64 - 7,58 (m, 2

H), 7,47 - 7,41 (m, 2 H), 7,28 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,58 (brs, 2 H), 4,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,29 (td, *J* = 5,6, 12,8 Hz, 1 H), 4,20 (dd, *J* = 6,0, 8,0 Hz, 1 H), 3,58 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,45 - 3,35 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 38-4

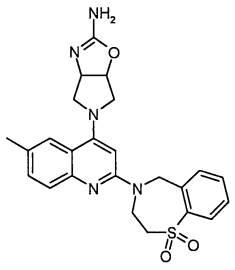
N-{[(4*S*)-2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 38-1 trong Sơ đồ 15 bằng cách sử dụng (2*S*)-2-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol (được điều chế tương tự với Ví dụ 37-1). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 452, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,64 - 7,58 (m, 2 H), 7,47 - 7,41 (m, 2 H), 7,28 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,58 (brs, 2 H), 4,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,29 (td, *J* = 5,6, 12,8 Hz, 1 H), 4,20 (dd, *J* = 6,0, 8,0 Hz, 1 H), 3,58 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,45 - 3,35 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 38-5

cis-5-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,5,6,6a-tetrahydro-3a*H*-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-2-amin

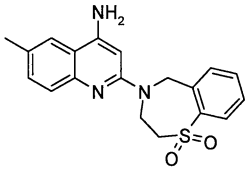


Bổ sung xyano bromua (105mg, 1 mmol) vào hỗn hợp của *cis*-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol (90 mg 0,20 mmol, được điều chế tương tự với Ví dụ 19-3 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử

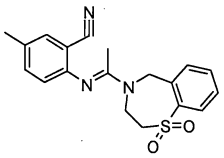
dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và *tert*-butyl [*cis*-4-hydroxypyrolidin-3-yl]carbamat) và natri axetat (82mg, 1,0 mmol) trong metanol (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm từ từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 464, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,09 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,89 (brs, 1 H), 7,79 - 7,70 (m, 2 H), 7,66 - 7,56 (m, 2 H), 6,50 (s, 1 H), 5,89 - 5,84 (m, 1 H), 5,41 (brs, 2 H), 4,97-5,02 (m, 1 H), 4,63 (brs, 2 H), 4,31 (brs, 1 H), 4,12 (brs, 1 H), 3,77 (brs, 2 H), 3,62 - 3,42 (b, 2 H), 2,54 - 2,48 (m, 3 H).

Ví dụ 39

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



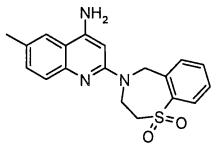
2-{[(1*E*)-1-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etyliden]amino}-5-metylbenzonitril



Bổ sung phospho oxyclorua (2,5 mL, 27,3 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 1-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etanon (6,0g, 25,0 mmol) trong diclometan khan (100mL) ở nhiệt độ 10°C. Sau khi khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung dung dịch 2-amino-5-metylbenzonitril (3,3g, 25,0 mmol) trong diclometan khan (40mL) và huyền phù tạo ra được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 24 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50 mL), bazơ hóa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa đến độ pH=khoảng 8. Lớp nước sau khi đã tách ra được chiết bằng diclometan (100 mL). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải

bằng etyl axetat 16% trong ete dầu mỏ) tạo ra 1,5g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

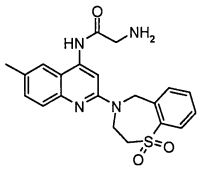
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



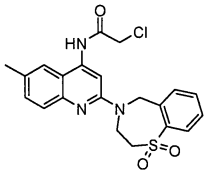
Hỗn hợp của 2-{[(1*E*)-1-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)etyliden]amino}-5-metylbenzonitril (1,5g, 4,24mmol), kẽm clorua (578mg, 4,24 mmol) và *N,N*-dimetylaxetamit (4mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 160°C trong 3 giờ trong môi trường argon. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống khoảng 40°C, đưa dung dịch nước natri hydroxit (2N, 20mL) vào. Sau khi khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước. Chất rắn tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, và làm khô trong chân không tạo ra 1,5g sản phẩm dưới dạng bột màu nâu. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 354, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,90 - 7,84 (m, 2 H), 7,66 - 7,62 (m, 2 H), 7,48 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1 H), 6,29 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,36 (brs, 2 H), 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H).

Ví dụ 40-1

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]glyxinamit

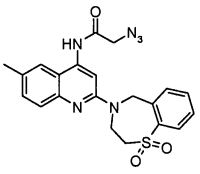


2-clo-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]axetamit



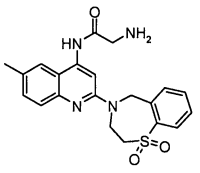
Bổ sung 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (0,41 mL, 2,8 mmol) tiếp theo là cloaxetyl clorua (0,17 mL, 2,1 mmol) vào dung dịch 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (500mg, 1,4 mmol) trong clorofom (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo ra được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL), rửa bằng nước (50 mL × 3), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng etyl axetat 25% trong ete dầu mỏ) tạo ra 120 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

2-Azido-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]axetamit



Bổ sung natri azit (72mg, 1,1 mmol) vào dung dịch 2-clo-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]axetamit (120mg, 0,28 mmol) trong axetonitril (3 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (20 mL), rửa bằng nước (10 mL), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat 20% trong ete dầu mỏ) tạo ra 110 mg sản phẩm dưới dạng bột màu trắng.

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]glyxinamit

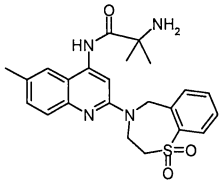


Bổ sung paladi trên cacbon 10% (507 mg) vào dung dịch 2-azido-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]axetamit (110mg, 0,25 mmol) trong metanol. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường hydro, hỗn hợp thu được được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần

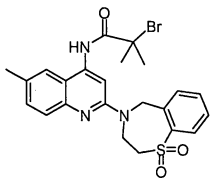
cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 30 mg sản phẩm dưới dạng bột màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,51 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67 - 7,12 (m, 2 H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,66 (brs, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H).

Ví dụ 40-2

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylalaninamit

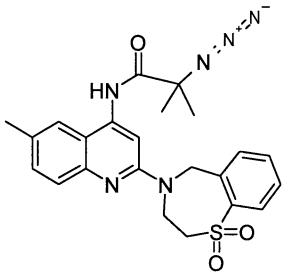


2-brom-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropanamit



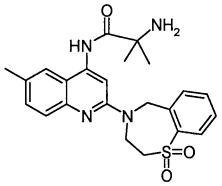
Bổ sung trietylamin (0,124 mL), tiếp theo là 2-brom-2-metylpropionyl clorua (286mg, 1,30 mmol) vào dung dịch 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (200mg, 0,566 mmol) trong clorofom (10 mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 2 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô trong chân không. Pha loãng phần cặn với etyl axetat (35 mL), rửa bằng nước muối và được làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra 180 mg hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn nhẹ (hiệu suất bằng 63%).

2-Azido-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropanamit



Bổ sung natri azit (62mg, 0,958 mmol) vào dung dịch 2-brom-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropanamit (160mg, 0,319 mmol) trong axetonitril (15 mL). Sau khi hồi lưu qua đêm, hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Pha loãng phần cặn với etyl axetat (40 mL), rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không tạo ra 160 mg sản phẩm thô.

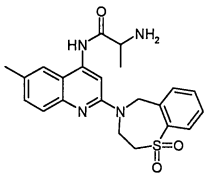
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylalaninamit



Bổ sung paladi trên cacbon 10% (100 mg) vào dung dịch 2-azido-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropanamit (160mg, 0,345 mmol) trong etyl axetat (25 mL), bình này được khử khí và nạp lại bằng hydro (lặp lại ba lần). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường hydro, hỗn hợp thu được được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra 110 mg hợp chất ở đề mục (hiệu suất bằng 73%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 439, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11,05 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,02 (dd, *J* = 0,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,37 (m, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 4,6 (brs., 2 H), 3,56 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H).

Ví dụ 40-3

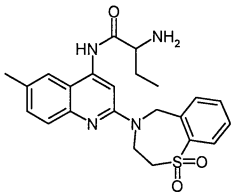
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]alaninamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 40-2 trong Sơ đồ 18 bằng cách sử dụng 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin, 2-brom propionyl clorua và natri azit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 425, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 - 7,85 (m, 3 H), 7,64 - 7,51 (m, 2 H), 7,46 - 7,35 (m, 2 H), 5,22 - 5,08 (m, 2 H), 4,51 - 4,42 (m, 1 H), 3,65 - 3,53 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,51 - 2,40 (m, 3 H), 1,73 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 1,30 (d, *J* = 2,78 Hz, 2 H).

Ví dụ 40-4

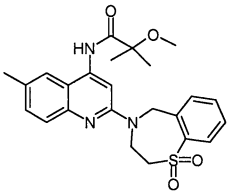
2-amino-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]butanamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 40-2 trong Sơ đồ 18 bằng cách sử dụng 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin, 2-brom butyryl clorua và natri azit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 439, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (m, 3 H), 7,53 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 5,33 (m, 2 H), 4,32 (m, 1 H), 3,59 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,44 (m, 2 H), 1,70 (d, *J* = 8,02 Hz, 1 H), 1,38 (d, *J* = 2,56 Hz, 2 H), 1,22 (m, 3 H).

Ví dụ 41

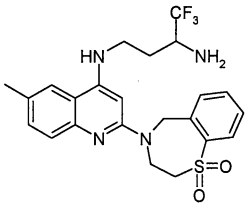
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metoxy-2-metylpropanamit



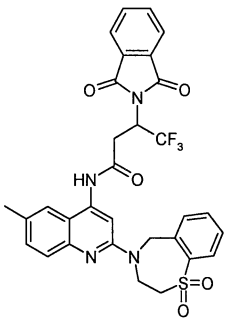
Bổ sung etylamin (1mL) vào dung dịch 2-brom-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropanamit (80mg, 0,159 mmol, được điều chế trong Ví dụ 40-2) trong metanol (5 mL), hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (rửa giải bằng 33% etyl axetat trong hexan) tạo ra 15 mg hợp chất ở đề mục là bột nhẹ (hiệu suất bằng 21%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 454, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,94 -7,89 (m, 3 H), 7,58 (m, 2 H), 7,43 - 7,39 (m, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 4,50 (brs, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H).

Ví dụ 42-1

N~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,4,4-triflobutan-1,3-diamin



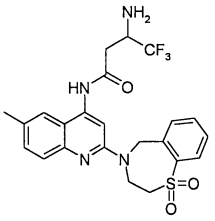
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-4,4,4-triflobutanamit



Bổ sung dung dịch 3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-4,4,4-triflobutanoyl clorua (670mg, 2,3 mmol) trong diclometan (4mL) tiếp theo là *N,N*-diisopropyletylamin (0,3mL) vào dung dịch 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (200mg, 0,565 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) trong *N,N*-dimetylformamit (6 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được gia nhiệt đến nhiệt độ 85°C trong 2 giờ nữa. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp

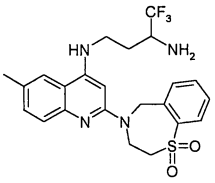
thu được được làm bay hơi trong chân không. Pha loãng phần cặn bằng nước và chiết bằng etyl axetat (20 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra 230 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn (hiệu suất bằng 66%).

3-amino-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,4,4-triflobutanamit



Bổ sung dung dịch metylamin (30% trong etanol, 0,3mL) vào dung dịch *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-4,4,4-triflobutanamit (25mg, 0,04 mmol) trong etanol (3 mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 50% trong hexan) tạo ra 15 mg hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn nhẹ (hiệu suất bằng 80%).

N~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,4,4-triflobutan-1,3-diamin

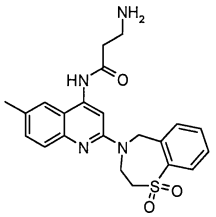


Bổ sung dung dịch phức chất bo-metyl sulfua trong metyl sulfua (5M, 1,0mL) vào dung dịch 3-amino-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,4,4-triflobutanamit (120mg, 0,245 mmol). Dung dịch tạo ra được gia nhiệt đến nhiệt độ 85°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được axit hóa bằng bằng cách bổ sung cẩn thận dung dịch nước axit clohydric (1M) đến độ pH=khoảng 4, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được trung hòa bằng 10% dung dịch nước natri hydroxit đến độ pH=>9, và sau đó chiết bằng

diclometan (20 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh tạo ra 60 mg sản phẩm ở đề mục dưới dạng chất rắn (hiệu suất bằng 65%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 479, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,65(d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,50 - 7,49 (m, 2 H), 7,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 3,63 (m, 3 H), 4,62 (brs, 2 H), 3,45 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,22 (m, 1 H), 2,03 (s, 1 H), 1,82 (m, 1 H).

Ví dụ 42-2

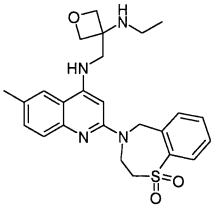
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alaninamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với 3-amino-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,4,4-triflobutanamit trong Ví dụ 42-1 trong Sơ đồ 19 bằng cách sử dụng 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin và 3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)propanoyl clorua. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 425, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,00 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,85 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,61 - 7,47 (m, 4 H), 7,34 (d, *J* = 12,13 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,55 (brs, 2 H), 3,23 (d, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 2,62 (brs, 2 H), 2,44 (brs, 3 H), 1,66 - 2,10 (m, 2 H).

Ví dụ 43

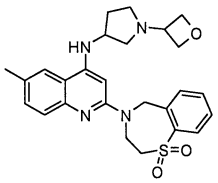
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-{[3-(etylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-metylquinolin-4-amin



Bổ sung từng giọt dung dịch natri xyanobohydrua (34mg, 0,54 mmol) trong tetrahydrofuran (0,5mL) vào dung dịch đã khuấy của *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (200mg, 0,46 mmol, được điều chế tương tự với Ví dụ 2-2), axetaldehyt (25,6 µL, 0,46 mmol) và axit axetic (270 µL) trong metanol (8 mL). Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 42 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 20%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 467, ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,95 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,89 - 7,87 (t, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,64 - 7,58 (m, *J* = 6,0 Hz, 2 H),7,49 - 7,45 (m, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,27 - 7,24 (m, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,52 (d, 2 H), 4,37 (d, 4 H), 3,62 - 3,45 (t, *J* = 2,4 Hz, 2 H), 3,58 (d, 2 H), 2,53 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,07 -1,03 (t, *J* = 3,6 Hz, 3 H).

Ví dụ 44-1

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl]quinolin-4-amin

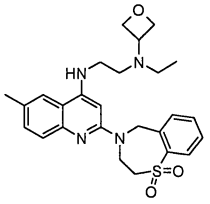


Bổ sung axit axetic (8,6 µL, 0,15 mmol) vào dung dịch [2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-3-yl)quinolin-4-amin (21mg, 0,05 mmol, được điều chế tương tự với Ví dụ 21-4) và oxetan-3-on (7,2mg, 0,10 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 55°C trong 1 giờ, bổ sung natri triaxetoxybohydrua (21mg, 0,10 mmol) bổ sung vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 65 °C, cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Phần cặn được phân bố vào etyl axetat và dung dịch nước natri cacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ đã tách ra được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 10 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 479, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,30 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 1,8Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,68 -

7,64 (t, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 7,53 - 7,49 (t, *J* = 3,7 Hz, 2 H), 7,39 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,83 - 4,78 (m, *J* = 4,7 Hz, 2 H), 4,69 - 4,60 (m, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,55 (brs, 2 H), 4,37 (s, 1 H), 3,80 - 3,74 (m, *J* = 4,1 Hz, 1 H), 3,65 - 3,61 (m, *J* = 4,2 Hz, 2 H), 2,96 - 2,89 (m, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 2,75 - 2,72 (m, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 2,63 - 2,47 (m, *J* = 15,9 Hz, 2 H), 2,45(s, 3 H), 1,95 (m, 1 H).

Ví dụ 44-2

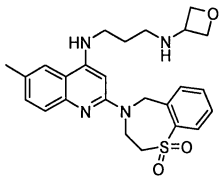
N'-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-etyl-*N*-(oxetan-3-yl)etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 44-1 trong Sơ đồ 20 bằng cách sử dụng *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-etyletan-1,2-diamin (được điều chế tương tự với Ví dụ 3-37) và oxetan-3-on. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 481, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,66 (t, 2 H), 7,50 (t, 2 H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,68 - 4,50 (m, 6 H), 4,07 - 4,00 (m, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 3,45 (t, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 2,84 (t, *J* = 12,8 Hz, 2 H), 2,73 - 2,67 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,07 (t, 3 H).

Ví dụ 45-1

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-(oxetan-3-yl)propan-1,3-diamin

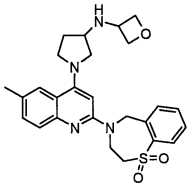


Bổ sung rây phân tử (4Å, 84 mg) tiếp theo là natri triaxetoxybohydrua (63,6mg, 0,3 mmol) vào dung dịch đã khuấy của *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin (84mg, 0,2 mmol, được điều chế tương tự với Ví dụ 9-3), oxetan-3-on (15mg, 0,21 mmol) và etyldiisopropylamin (43

µL, 0,25 mmol) trong diclometan (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, bổ sung mẻ khác chứa natri triaxetoxybohydrua (63,6mg, 0,3 mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 26 mg *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*'-(oxetan-3-yl)propan-1,3-diamin dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 467, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,68 (t, *J* = 14,8 Hz, 1 H), 7,58 - 7,51 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,85 (t, *J* = 3,3 Hz, 2 H), 4,85 (t, *J* = 13,6 Hz, 2 H), 4,55 (m, 4 H), 4,06 - 4,00 (m, 1 H), 3,67 (s, 2 H), 3,50 (t, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 2,74 (t, *J* = 13,6 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,98 - 1,91 (m, 2 H).

Ví dụ 45-2

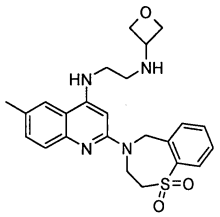
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 45-1 trong Sơ đồ 20 bằng cách sử dụng 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-amin và oxetan-3-on (được điều chế tương tự với Ví dụ 25) và oxetan-3-on. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 479, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 - 7,97 (m, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,83 - 7,80 (t, *J* = 2,9 Hz, 2 H), 7,64 - 7,60 (m, *J* = 4,1 Hz, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, *J* = 4,5 Hz, 2 H), 7,29 - 7,26 (m, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,85 (m, 2 H), 4,56 (m, 4 H), 4,14 (m, 1 H), 3,73 (m, 2 H), 3,60 (m, 3 H), 3,42 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,21 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H).

Ví dụ 45-3

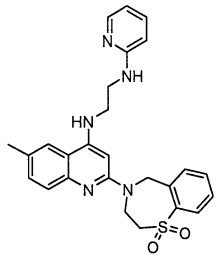
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*'-(oxetan-3-yl)etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 45-1 trong Sơ đồ 20 bằng cách sử dụng *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*'-(oxetan-3-yl)etan-1,2-diamin (được điều chế tương tự với Ví dụ 9-16) *và* oxetan-3-on. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 453, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,09 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 1,7 Hz, 2 H), 7,74 - 7,70 (m, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,61 - 7,54 (m, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,85 (t, *J* = 3,3 Hz, 2 H), 4,51 (t, *J* = 3,1 Hz, 4 H), 4,06 (brs, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,57 (t, *J* = 3,0 Hz, 2 H), 2,93 (brs, 2 H), 2,48 (s, 3 H).

Ví dụ 46

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*'-(pyridin-2-yl)etan-1,2-diamin

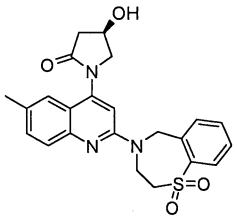


Hỗn hợp của *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin (150mg, 0,38 mol, được điều chế tương tự với Ví dụ 9-16), 2-brom-pyridin (60mg, 0,38 mol), tri(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (17,4mg, 0,019mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten (22mg, 0,038mmol), xesi cacbonat (247,6mg, 0,76 mmol) và *N-metyl*pyrolidinon (3mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 150°C trong 6 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat, lọc, cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 10 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 474, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,1 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,96 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,54 - 7,39 (m, 5 H), 7,27 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,63 -

6,56 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,52 (brs, 2 H), 3,69 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 3,55 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H).

Ví dụ 47-1

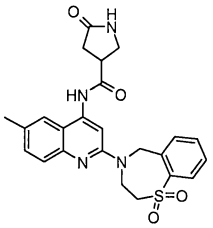
(4*R*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4-hydroxypyrolidin-2-on



Hỗn hợp của 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (400mg, 0,96 mol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1), (4*R*)-4-hydroxypyrolidin-2-on (116,3mg, 1,15mmol), đồng (I) iodua (90mg, 0,47mmol), kali cacbonat (265mg, 1,92mmol), *trans-N,N'*-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (0,1 mL, 0,63 mmol) và dietylen glycol dimetyl ete (10mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10 mL trong 2 giờ ở nhiệt độ 140°C. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan, rửa bằng nước. Lớp nước được chiết lại bằng diclometan. Lớp hữu cơ đã thu gom được được làm khô bằng natri sulfat, lọc, cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 160 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu xám. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 438, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,64 (td, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 6,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 5,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 5,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,41 (brs, 2 H), 4,08 (dd, *J* = 4,8, 10,0 Hz, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 3,52 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 2,87 (dd, *J* = 6,4, 16,8 Hz, 1 H), 2,36 (dd, *J* = 2,0, 16,8 Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H).

Ví dụ 47-2

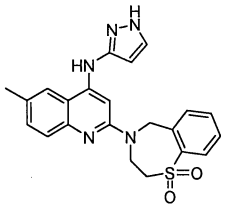
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-5-oxopyrolidin-3-carboxamit



Hỗn hợp của 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (500mg, 1,19 mol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1), 5-oxopyrolidin-3-carboxamit (307mg, 2,39mmol), đồng (I) iodua (23mg, 0,12mmol), kali cacbonat (497mg, 3,60mmol), *trans-N,N'*-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (0,038 mL, 0,24 mmol) và dietylen glycol dimetyl ete (10mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 3 giờ ở nhiệt độ 140 °C bằng cách chiếu xạ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan, rửa bằng nước. Lớp nước được chiết lại bằng diclometan. Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 40 mg *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-5-oxopyrolidin-3-carboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 451, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 9,98 (s, 1 H), 7,88 (m, 3 H), 7,81 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (td, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 0,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,42 (brs, 2 H), 3,73 - 3,57 (m, 4 H), 3,43 (dd, *J* = 6,0, 9,6 Hz, 1 H), 3,32 (s, 1 H), 2,48 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 47-3

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)quinolin-4-amin

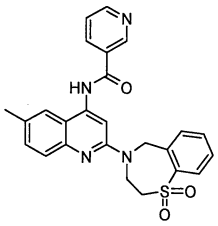


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 47-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-

(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và 1*H*-pyrazol-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 420, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 8,15 - 8,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 8,04 - 8,02 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,90 - 7,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,85 -7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,70 (m, 1 H), 7,64 - 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,60 - 7,51 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 47-4

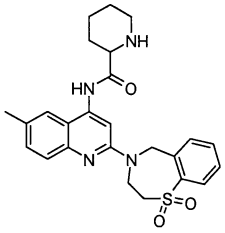
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyridin-3-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 47-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và pyridin-3-carboxamit. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 459, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,17 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,44 - 8,42 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,08 - 8,06 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,99 - 7,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 7,90 - 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,70 - 7,48 (m, 4 H), 5,29 (s, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

Ví dụ 47-5

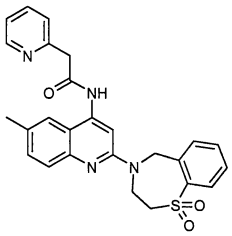
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 47-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và piperidin-2-carboxamit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 465, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 8,07 - 8,05 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,95 - 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 - 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 - 7,62 (q, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,56 - 7,52 (dd, J = 7,2, 15,6 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,34 - 4,31 (dd, J = 2,4, 12,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,56 - 3,53 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,18 - 3,11 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,46 - 2,43 (d, J = 14 Hz, 1 H), 2,07 - 1,99 (m, 2 H), 1,88 - 1,76 (m, 1 H).

Ví dụ 47-6

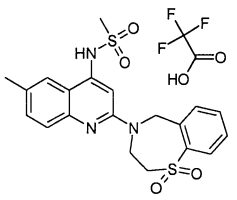
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-(pyridin-2-yl)axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 47-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và 2-(pyridin-2-yl)axetamit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 473, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 8,06 - 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 - 7,54 (m, 8 H), 5,26 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,56 (s, 3 H).

Ví dụ 47-7

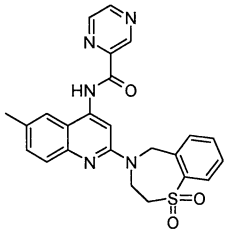
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]metansulfonamit trifloaxetat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 47-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và metansulfonamit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 432, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,98 - 7,90 (m, 2 H), 7,88 - 7,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,72 - 7,65 (t, *J* = 2 Hz, 1 H), 7,65 - 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,58 - 7,51 (t, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,48 - 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,60 - 4,40 (m, 2 H), 3,82 - 3,75 (t, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H).

Ví dụ 47-8

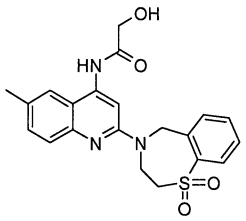
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrazin-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 47-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và pyrazin-2-carboxamit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 460, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,53 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,10 - 8,08 (dd, *J* = 5,2, 11,2 Hz, 2 H), 7,94 - 7,90 (dd, *J* = 8,8, 14,8 Hz, 2 H), 7,76 - 7,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,60 - 7,56 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,56 (s, 3 H).

Ví dụ 47-9

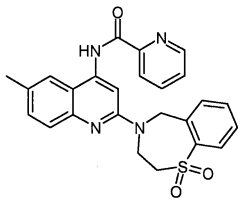
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-hydroxyaxetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 47-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và 2-hydroxyaxetamit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 412, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,54 (s, 1 H), 8,05 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 2 H), 7,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H).

Ví dụ 48

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyridin-2-carboxamit

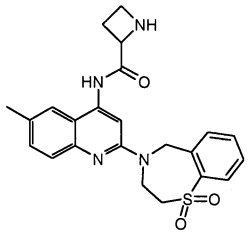


Hỗn hợp của amit của axit pyridin-2-carboxylic (99mg, 0,8mmol), 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (300mg, 0,8 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1), xyclohexan-1,3-diamin (90mg, 0,08mmol), đồng (I) iodua (1,5mg, 0,008 mmol) và kali phosphat (340mg, 1,6 mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) được gia nhiệt trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 5 mL trong 3 giờ ở nhiệt độ 150 °C. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế và SPE tạo ra 26 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 7,1%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 451, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,90 - 8,82 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,47 - 8,40 (d,

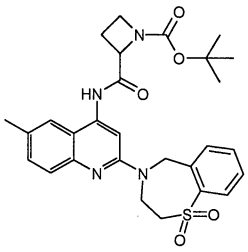
J = 7,6 Hz, 1 H), 8,20 - 8,13 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 8,13 - 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,92 - 7,85 (m, 2 H), 7,80 - 7,70 (q, *J* = 8,4 Hz, 3 H), 7,62 - 7,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,80 - 4,50 (m, 2 H), 3,82 - 3,78 (t, *J* = 2,8 Hz, 2 H), 2,60 (s, 3 H).

Ví dụ 49

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]azetidin-2-carboxamit

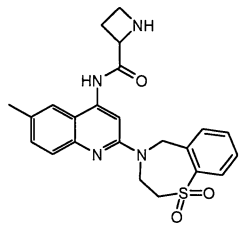


tert-Butyl 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]carbamoyl}azetidin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 48-1 trong Sơ đồ 5 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và *tert*-butyl 2-carbamoylazetidin-1-carboxylat.

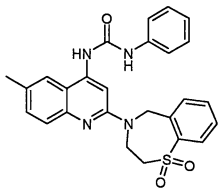
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]azetidin-2-carboxamit



Bổ sung từng giọt dung dịch hydroclorua trong etyl axetat (4N, 30mL) vào dung dịch *tert*-butyl 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]carbamoyl}azetidin-1-carboxylat (80mg, 0,15 mmol) trong etyl axetat (10mL) trong bể nước đá. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, hỗn hợp thu được được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra muối của axit trifloaxetic của sản phẩm mong muốn. Muối của axit trifloaxetic được cho chạy nhanh qua cột SPE với metanol. Cô dịch rửa giải trong chân không và làm khô bằng cách làm đông khô tạo ra 30,79 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 47%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,35 (s, 1 H), 8,04 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,47 - 5,43 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,61 (brs, 2 H), 4,25 - 4,18 (m, 1 H), 4,14 - 4,10 (m, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,04 - 2,98 (m, 1 H), 2,76 - 2,72 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H).

Ví dụ 50-1

1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-phenylure

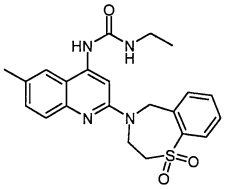


Bổ sung dung dịch isoxyanato-benzen (59,6mg, 0,5 mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) vào dung dịch 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (180mg, 0,5 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và trietylamin (103 mg) trong tetrahydrofuran (15mL) ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 5 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế và SPE tạo ra 17,6 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 7,5%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 473, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 8,12 - 8,03 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,86 - 7,81 (d, J = 8,4

Hz, 1 H), 7,76 - 7,68 (m, 2 H), 7,66 - 7,57 (m, 3 H), 7,45 - 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,20 - 7,12 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,61 - 4,40 (m, 2 H), 3,82 - 3,75 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H).

Ví dụ 50-2

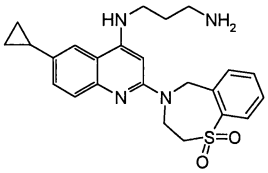
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-etylure



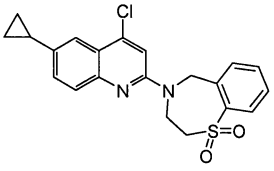
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 50-1 bằng cách sử dụng 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và etylisoxyanat. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 425, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,44 (s, 1 H), 8,09 - 8,03 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,99 - 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,80 - 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,72 - 7,62 (m, 2 H), 7,60 - 7,51 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,62 - 4,50 (m, 2 H), 3,78 - 3,70 (m, 2 H), 3,40 - 3,32 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,28 - 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Ví dụ 51

N-[6-Xyclopropyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin

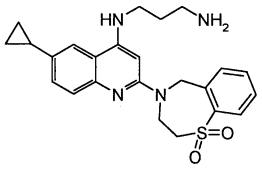


4-(4-clo-6-xyclopropylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung axit xyclopropylboronic (200mg, 2,3mmol), paladi axetat (52mg, 0. 23mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (143mg, 0,23 mmol) và kali cacbonat (320mg, 2,3 mmol) vào dung dịch 4-(6-brom-4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (1,0g, 2,3 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) trong toluen (150mL) dưới sự bảo vệ của argon. Sau khi được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong 16 giờ, cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong diclometan (100 mL), và rửa dung dịch này bằng nước (50 mL x 3), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (rửa giải bằng etyl axetat 16% trong ete dầu mỏ) tạo ra 300 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 33%).

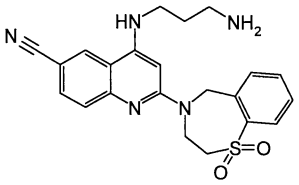
N-[6-Xyclopropyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



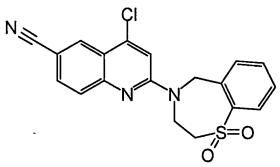
Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-xyclopropylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (300mg, 0,75 mmol) và propan-1,3-diamin (700mg, 7,5 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 150°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra muối của axit trifloaxetic của sản phẩm mong muốn. Muối của axit trifloaxetic được cho chạy nhanh qua cột SPE với metanol. Cô dịch rửa giải trong chân không và làm khô bằng cách làm đông khô tạo ra 119,4 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 36%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,67 - 7,69 (m, 2 H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,48 (brs, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,59 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,08 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,12 - 2,07 (m, 2 H), 2,05 - 1,98 (m,1 H), 1,03 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 2 H), 0,78 - 0,76 (m, 2 H).

Ví dụ 52

4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carbonitril

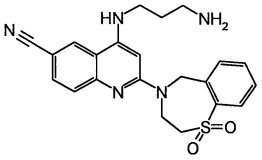


4-(4-clo-6-etynylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (232mg, 0,2 mmol) vào dung dịch đã khử khí của 4-(6-brom-4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (880mg, 2 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) trong *N,N*-dimetylformamit (50 mL), kẽm xyanua (280mg, 2,4 mmol) và trong môi trường argon. Sau khi hồi lưu trong 2 giờ, cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và phần cặn được phân bố vào etyl axetat (100mL) và nước (100 mL). Sau khi khuấy mạnh trong 1 giờ, lớp nước sau khi đã tách ra được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 0,6g sản phẩm thô.

4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carbonitril

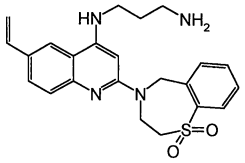


Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-etynylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (300mg, 0,7mmol), propan-1,3-diamin (64mg, 0,8mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua (65mg, 0,08mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (45mg, 0,08 mmol) và natri *tert*-butoxit (307mg, 3,2 mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được

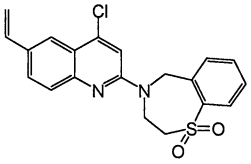
trong lò vi sóng dung tích 5mL trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế và SPE. Sau khi tách SPE, cô dịch rửa giải trong chân không và phần cặn được làm khô bằng cách làm đông khô tạo ra 65,2 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 20%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 422, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,60 (s, 1 H), 8,10 - 8,08 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,99 - 7,86 (m, 3 H), 7,74 - 7,70 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,61 - 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,05 (s, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,62 - 3,59 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,14 - 3,10 (t, J = 8 Hz, 2 H), 2,15 - 2,11 (t, J = 7,6 Hz, 2 H).

Ví dụ 53

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etenylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin

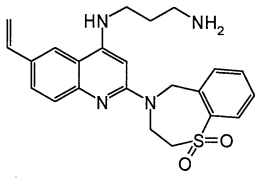


4-(4-clo-6-etenylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung tributyl(vinyl)tin (760mg, 2,4 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (232mg, 0,2 mmol) vào dung dịch đã khử khí của 4-(6-brom-4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (880mg, 2 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) trong *N,N*-dimetylformamit (50 mL), trong môi trường argon. Sau khi hồi lưu trong 2 giờ, cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và phần cặn được phân bố vào trong etyl axetat (100mL) và dung dịch nước kali florua bão hòa (100 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này mạnh trong 1 giờ, lớp nước sau khi đã tách ra được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 0,4g sản phẩm thô.

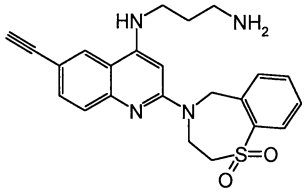
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etenylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



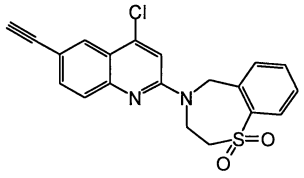
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 52 trong Sơ đồ 22 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-etenylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 423, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,12 (s, 1 H), 8,05 - 8,02 (q, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,89 - 7,81 (m, 2 H), 7,77 - 7,70 (m, 2 H), 7,56 - 7,54 (t, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 6,80 - 6,74 (m, 1 H), 5,95 - 5,90 (m, 2 H), 5,36 - 5,30 (m, 3 H), 4,51 (s, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,61 - 3,60 (t, *J* = 3,2 Hz, 2 H), 3,11 - 3,10 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 2,13 - 2,11 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H).

Ví dụ 54

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etynylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



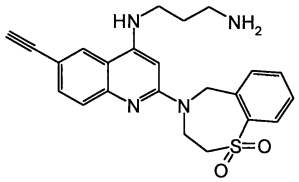
4-(4-clo-6-etynylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung tributyl(etynyl)tin (760mg, 2,4 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (232mg, 0,2 mmol) vào dung dịch đã khử khí của 4-(6-brom-4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (880mg, 2 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) trong *N,N*-dimetylformamit (50 mL),

trong môi trường argon. Sau khi hồi lưu trong 2 giờ, cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và phần cặn được phân bố vào trong hỗn hợp của etyl axetat (100mL) và dung dịch nước kali florua bão hòa (100 mL). Sau đó khuấy mạnh hỗn hợp này trong 1 giờ, lớp nước sau khi đã tách ra được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 0,45g sản phẩm thô.

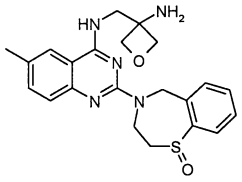
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etynylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



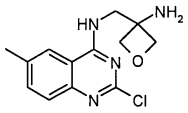
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 52 trong Sơ đồ 22 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-etynylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 421, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,25 (s, 1 H), 8,01 - 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,94 - 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,87 - 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,82 - 7,79 (m, 1 H), 7,65 - 7,61 (m, 1 H), 7,50 - 7,47 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,65 - 3,60 (m, 6 H), 2,70 (s, 3 H), 2,14 - 2,11 (t, J = 5,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 55-1

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin

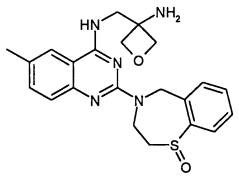


N-(3-aminooxetan-3-ylmetyl)-2-clo-6-metylquinazolin-4-amin



Dung dịch 2,4-diclo-6-metylquinazolin (645mg, 3 mmol) và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin (340mg, 3,3 mmol) trong metanol (15mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó hỗn hợp thu được được cô trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (rửa giải bằng metanol 10% trong diclometan) tạo ra sản phẩm mong muốn.

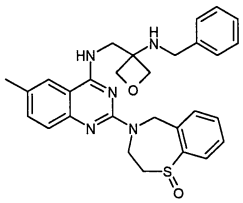
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin



Hỗn hợp của *N*-(3-aminooxetan-3-ylmetyl)-2-clo-6-metylquinazolin-4-amin (140mg, 0,5 mmol) và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (270mg, 1,5 mmol) trong *n*-butanol (10mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 160°C trong khoảng 30 phút. Sau đó hỗn hợp thu được được cô trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 424, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,01 (s, 1 H), 7,83 - 7,79 (m, 2 H), 7,66 - 7,52 (m, 4 H), 5,45 - 5,41 (d, 1 H), 5,10 (brs, 1 H), 4,80 - 4,72 (m, 6 H), 4,39 (s, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 55-2

N-{[3-(Benzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin

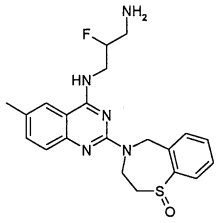


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 55-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinazolin, 3-(aminometyl)-*N*-benzyloxetan-3-amin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 514, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,06 (s, 1 H), 7,81 - 7,77 (m, 2 H), 7,66 - 7,56 (m, 4 H), 7,47 - 7,45 (m, 2 H), 7,31 - 7,29 (m, 3 H), 5,45 - 5,35

(d, 1 H), 5,10 (brs, 1 H), 4,82 - 4,80 (m, 6 H), 4,71 - 4,69 (m, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 3,51 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 55-3

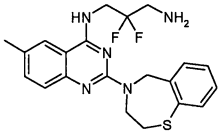
2-flo-*N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 55-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinazolin, 2-flopropan-1,3-diamin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 414, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,70 - 7,20 (m, 6 H), 5,56 (m, 1 H), 4,85 - 4,55 (m, 3 H), 4,48 - 4,32 (brs, 1 H), 3,91 - 3,71 (brs, 2 H), 3,40 - 3,11 (m, 2 H), 2,93 - 2,72 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,68 (s, 2 H).

Ví dụ 55-4

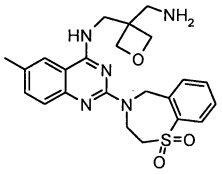
N-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin



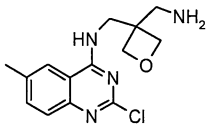
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 55-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinazolin, 2,2-diflopropan-1,3-diamin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 416, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,80 -7,68 (m, 1 H), 7,60 -7,58 (m, 2 H), 7,51 - 7,49 (m, 1 H), 7,30 - 7,27 (t, 1 H), 7,24 - 7,20 (t, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,37 - 4,31 (m, 4 H), 3,51 - 3,49 (m, 4 H), 3,14 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 56-1

N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin

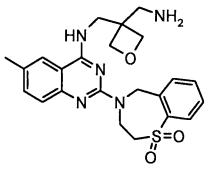


N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-clo-6-metylquinazolin-4-amin



Bổ sung từng giọt dung dịch 2,4-diclo-6-metylquinazolin (500mg, 2,36 mmol) trong diclometan (5mL) vào hỗn hợp của oxetan-3,3-diyldimetanamin (1,16g, 10,0 mmol) và trietylamin (1,4 mL, 10 mol) trong diclometan (15 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước (50 mL), và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol 10% trong diclometan) tạo ra 300 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng.

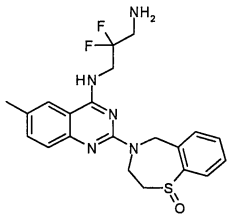
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 55-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-clo-6-metylquinazolin-4-amin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,2-dioxit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 454, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,62 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,50 - 7,37 (m, 2 H), 7,37 - 7,30 (m, 1 H), 5,21 (brs, 2 H), 4,66 (d, J = 6,06 Hz, 2 H), 4,57 (d, J = 6,06 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 6,32 Hz, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 3,53 (t, J = 5,05 Hz, 2 H), 3,05 (s, 2 H), 2,40 (s, 3 H).

Ví dụ 56-2

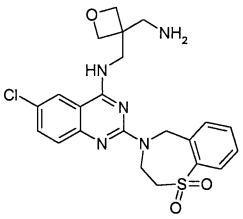
2,2-diflo-*N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl) quinazolin-4-yl]propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 56-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinazolin, 2,2-diflopropan-1,3-diamin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 432, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (s, 1 H), 7,82 - 7,80 (d, 1 H), 7,74 - 7,69 (m, 2 H), 7,63 - 7,53 (m, 3 H), 5,40 (d, 1 H), 5,10 (m, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 4,60 - 4,33 (m, 3 H), 3,63 (m, 4 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 56-3

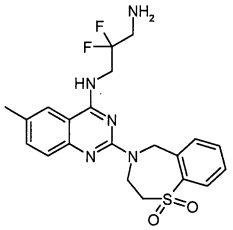
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 56-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinazolin, oxetan-3,3-diyldimetanamin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 474, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,66 - 7,59 (m, 1 H), 7,52 - 7,42 (m, 2 H), 7,42 - 7,36 (m, 1 H), 5,21 (brs, 2 H), 4,69 - 4,56 (m, 5 H), 4,51 (d, J = 6,32 Hz, 2 H), 4,05 (brs, 2 H), 3,52 (t, J = 5,05 Hz, 2 H), 3,04 (s, 2 H).

Ví dụ 56-4

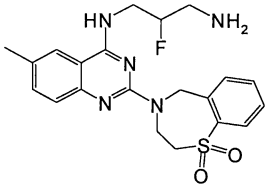
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 56-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinazolin, 2,2-diflopropan-1,3-diamin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 448, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,06 - 8,04 (dd, *J*= 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,84 - 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,63 - 7,58 (m, 1 H), 7,56 - 7,54 (dd, *J*= 1,2, 8 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 4,44 - 4,37 (t, *J* =14 Hz, 2 H), 3,72 - 3,64 (m, 4 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 56-5

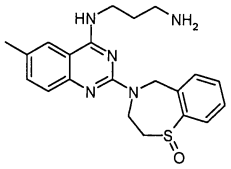
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-flopropan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 56-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinazolin, 2-flopropan-1,3-diamin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 430, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,06 - 8,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,81 - 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,69 - 7,65 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,60 - 7,53 (m, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 5,17 - 5,03 (d, *J* = 28 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,20 - 3,92 (m, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,47 - 3,36 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

Ví dụ 56-6

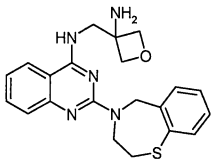
N-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]propan-1,3-diamin



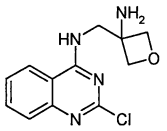
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 56-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinazolin, propan-1,3-diamin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 396, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,81 - 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 - 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,64 - 7,50 (m, 4 H), 5,43 - 5,39 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 5,12 - 5,05 (m, 1 H), 4,81 - 4,72 (m, 1 H), 4,53 - 4,46 (m, 2 H), 3,84 - 3,82 (m, 2 H), 3,52 - 3,48 (m, 2 H), 3,31 - 3,29 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,17 - 2,11 (m, 2 H).

Ví dụ 57-1

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin

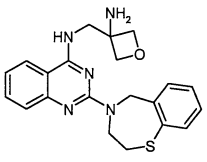


N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-cloquinazolin-4-amin



Bổ sung 3-(aminometyl)oxetan-3-amin (855mg, 60%, 5,024 mmol) và trietylamin (101mg, 1,005 mmol) vào dung dịch 2,4-dicloquinazolin (1,0g, 5,024 mmol) trong metanol (15 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 1,2g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 92%).

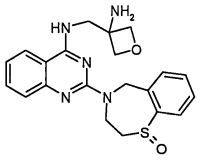
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin



Bổ sung 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (125mg, 0,756 mmol) và trietylamin (230mg, 2,268 mmol) vào dung dịch *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-cloquinazolin-4-amin (200mg, 0,756 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (4 mL). Sau khi được gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C trong 4 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô với natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 42 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 14%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 394, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,75 - 7,73 (t, *J* = 6,4, 1,2 Hz, 1 H), 7,56 - 7,53 (m, 1 H), 7,52 - 7,47 (m, 2 H), 7,43 - 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,24 - 7,20 (m, 1 H), 7,15 - 7,08 (m, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,69 - 4,67 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 4,55 - 4,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 2,97 - 2,95 (t, *J* = 4,8, 4,4 Hz, 2 H).

Ví dụ 57-2

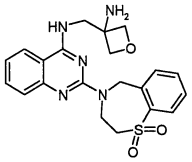
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 57-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4-dicloquinazolin, 3-(aminometyl)oxetan-3-amin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 410, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,91 - 7,90 (t, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,81 - 7,74 (m, 2 H), 7,58 - 7,54 (m, 1 H), 7,51 - 7,43 (m, 3 H), 7,16 - 7,12 (m, 1 H), 5,32 - 5,28 (d, *J* = 15,2 Hz, 2 H), 4,68 - 4,53 (m, 6 H), 4,10 (s, 2 H), 3,37 - 3,34 (m, 2 H).

Ví dụ 57-3

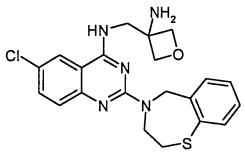
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 57-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4-dicloquinazolin, 3-(aminometyl)oxetan-3-amin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 426, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 - 7,93 (m, 1 H), 7,91 - 7,88 (m, 2 H), 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,57 - 7,51 (m, 1 H), 7,48 - 7,41 (m, 2 H), 7,15 - 7,11 (m, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,67 - 4,54 (m, 6 H), 4,09 (s, 2 H), 3,55 - 3,50 (m, 2 H).

Ví dụ 57-4

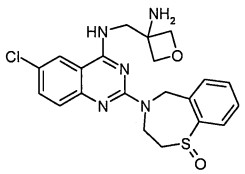
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 57-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinazolin, 3-(aminometyl)oxetan-3-amin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 428, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,51 - 7,44 (m, 2 H), 7,27 - 7,21 (m, 2 H), 7,16 - 7,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,50 - 4,35 (m, 5 H), 3,97 - 3,80 (m, 2 H), 2,96 - 2,87 (m, 2 H), 2,69 - 2,67 (m, 1 H), 2,35 - 2,33 (m, 1 H), 2,10 (s, 2 H).

Ví dụ 57-5

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin

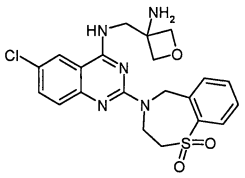


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 57-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinazolin, 3-(aminometyl)oxetan-3-amin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 444, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,57 (s, 1 H), 8,01 - 7,73 (m, 2 H),

7,52 - 7,40 (m, 4 H), 5,31 - 5,28 (d, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 4,66 - 4,53 (m, 6 H), 4,08 (s, 2 H), 3,51 - 3,50 (m, 2 H), 1,36 - 1,31 (m, 1 H).

Ví dụ 57-6

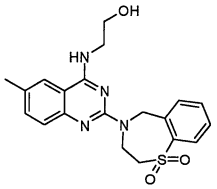
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 57-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinazolin, 3-(aminometyl)oxetan-3-amin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 460, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,00 - 7,98 (t, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 2 H), 7,91 - 7,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,64 - 7,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,51 - 7,44 (m, 2 H), 7,40 - 7,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,65 - 4,62 (t, *J* = 6,4, 5,6 Hz, 4 H), 4,56 - 4,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,54 - 3,51 (t, *J* = 5,2, 4,8 Hz, 2 H).

Ví dụ 57-7

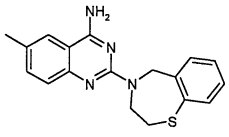
2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]amino}etanol



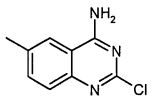
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 57-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinazolin, 2-aminoetanol và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 410, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,63 - 7,59 (m, 2 H), 7,44 (td, *J* = 0,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,58 (brs, 2 H), 3,82 - 3,78 (m, 4 H), 3,53 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

Ví dụ 58

2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin

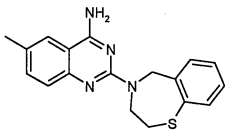


2-clo-6-metylquinazolin-4-amin



Hỗn hợp của 2,4-diclo-6-metylquinazolin (500mg, 2,348 mmol) và dung dịch amoniac trong tetrahydrofuran (20 mL, 3,0 M) được khuấy trong bể đá trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không tạo ra 454 mg sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng.

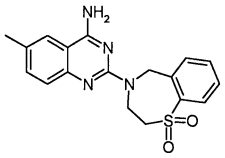
2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin



Bổ sung 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (388mg, 2,345 mmol) vào dung dịch 2-clo-6-metylquinazolin-4-amin (454mg, 2,345 mmol) trong *n*-butanol (5 mL). Sau khi được gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C trong 1,5 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng, hỗn hợp phản ứng này được lọc và chất rắn được thu gom được rửa bằng ete tạo ra 756 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 323, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,83 - 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,62 - 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 - 7,49 (m, 2 H), 7,29 - 7,25 (m, 1 H), 7,22 - 7,19 (m, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 2,98 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H).

Ví dụ 59

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin

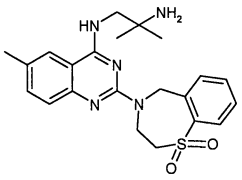


Bổ sung từng giọt dung dịch 2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin (300mg, 0,930 mmol) trong metanol (15mL) và

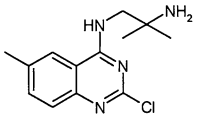
tetrahydrofuran (3mL) vào dung dịch oxon (670mg, 1,117 mmol) trong nước (2,5 mL), sản phẩm này được làm lạnh xuống dưới 0°C trong bể đá. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ dưới 0°C trong 2 giờ. Kết tủa tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 355, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,91 -7,86 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,64 - 7,60 (t, J = 16,0 Hz, 1 H), 7,51 - 7,48 (m, 2 H), 7,37 - 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 2,31 (s, 3 H).

Ví dụ 60

N˜1˜-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin

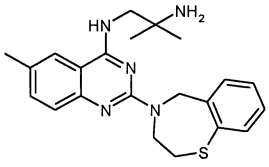


N˜1˜-(2-clo-6-metylquinazolin-4-yl)-2-metylpropan-1,2-diamin



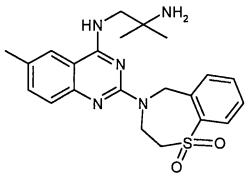
Dung dịch 2,4-diclo-6-metylquinazolin (500mg, 2,35 mmol) và 2-metylpropan-1,2-diamin (365 µL, 3,52 mmol) trong metanol (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (30mL) và khuấy trong khoảng 30 phút. Chất rắn tạo thành đã thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không tạo ra 500 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 80,6%).

N˜1˜-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin



Hỗn hợp của *N*~1~-(2-clo-6-metylquinazolin-4-yl)-2-metylpropan-1,2-diamin (300mg, 1,14 mmol) và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (226mg, 1,25 mmol) trong *n*-butanol (3mL) được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 160 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng 0- metanol 10% trong diclometan) tạo ra 300 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 67%).

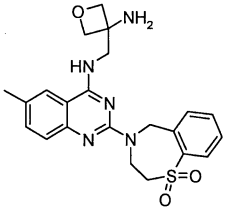
N~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin



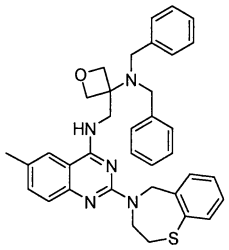
Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (263mg, 1,53 mmol) vào dung dịch đã khuấy của *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin (240mg, 0,61 mmol) trong diclometan (15mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol 10% trong diclometan) tạo ra 100 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 38,6%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 426, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,60 (t, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,47 - 7,40 (m, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 7,36 -7,33 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,58 (brs, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,30 (s, 6 H).

Ví dụ 61-1

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin

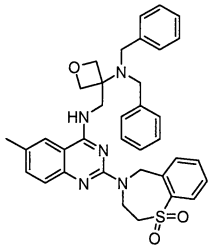


N-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin



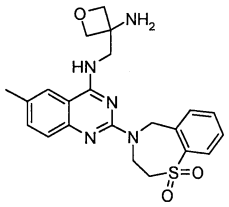
Hỗn hợp của (2-clo-6-metylquinazolin-4-yl)-[3-(dibenzylamino)oxetan-3-ylmetyl]-amin (2g, 4,4 mmol, được điều chế tương tự với *N*-(3-aminooxetan-3-ylmetyl)-2-clo-6-metylquinazolin-4-amin trong Ví dụ 55-1), 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (720mg, 4,4mmol), trietylamin (1,2 mL, 8,6 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (20mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 30 mL trong 2 giờ ở nhiệt độ 150°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 1,7g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

N-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin



Bổ sung axit 3-cloperbenzoic (75%, 1,33g, 5,8 mmol) vào dung dịch *N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin (1,7g, 2,89 mmol) trong diclometan (30mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ đồng thời để nhiệt độ tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này sau đó rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa, dung dịch nước natri sulfit bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 1,4g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

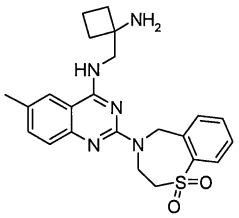
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin



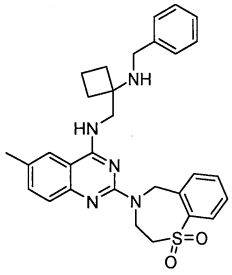
Bổ sung paladi hydroxit (20% trên cacbon, 200 mg) vào dung dịch *N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin (1,4g, 2,26 mmol) trong metanol. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường hydro, hỗn hợp thu được được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 300 mg sản phẩm là bọt màu trắng nhợt. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 440, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,44 - 7,34 (m, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 4,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 4,60 (br.s., 2 H), 4,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,52 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

Ví dụ 61-2

N-[(1-aminoxyclobutyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin

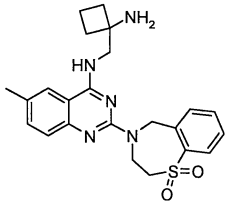


N-[(1-Benzylamino-xyclobutyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với *N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin trong Ví dụ 61-1 trong Sơ đồ 24 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinazolin, 1-(aminometyl)-*N*-dibenzylxyclobutanamin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin.

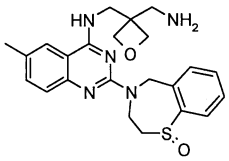
N-[(1-aminoxyclobutyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)yl)-6-metylquinazolin-4-amin



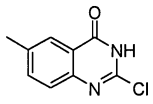
Hỗn hợp của *N*-[(1-benzylamino-xyclobutyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin (220mg, 0,417mmol), 10% paladi hydroxit trên cacbon (30 mg), và axit trifloaxetic (160 µL) trong metanol (20mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ trong môi trường hydro. Hỗn hợp này được lọc, và phần dịch lọc được điều chỉnh đến độ pH=8-9 bằng cách bổ sung dung dịch amoniac trong metanol (7 M), và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 105 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 438, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,32 (m, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 4,58 (brs, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,53 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,21 (m, 2 H), 2,04 - 1,97 (m, 2 H), 1,91 - 1,82 (m, 2 H).

Ví dụ 62-1

N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin

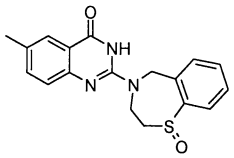


2-clo-6-metylquinazolin-4(3*H*)-on



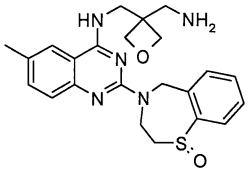
Bổ sung natri hydroxit (2N, 20mL) vào dung dịch 2,4-diclo-6-metylquinazolin (2,13g, 10 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và được axit hóa đến độ pH=5 bằng axit axetic. Chất rắn tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không tạo ra 1,7g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 87,6%).

6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4(3*H*)-on



Bổ sung trietylamin (16,1 mL, 116 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 2-clo-6-metylquinazolin-4(3*H*)-on (15g, 77,3 mmol) và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (16,8g, 103 mmol) trong toluen (200 mL). Sau khi hồi lưu qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, rửa bằng etanol (50mL) và etyl axetat (100 mL), và sau đó làm khô trong chân không tạo ra 21,0g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 80%).

N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin

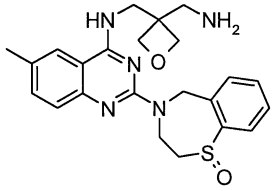


Bổ sung 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (6,7g, 44,2 mmol) vào dung dịch 6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4(3*H*)-on (10g, 29,5 mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (16,9g, 38,3 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (140mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 10 phút, bổ sung (3-aminometyl-oxetan-3-yl)-metylamin (5,1g, 44,2 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng

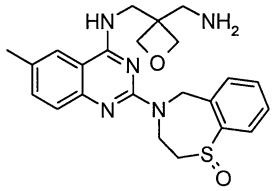
nước (150 mL). Lớp nước sau khi đã tách ra được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 6). Thu gom các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol 10% trong diclometan) tạo ra 9,0g Sản phẩm chưa tinh khiết (độ tinh khiết là 90%). Sản phẩm chưa tinh khiết này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 6,0g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 438, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,82 - 7,79 (m, 2 H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 3 H), 5,44 (d, 1 H), 5,13 (brs, 1 H), 4,77 (brs, 1 H), 4,66 - 4,59 (m, 4 H), 4,51 (brs, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,55 (brs, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,44(s, 3 H).

Ví dụ 62-2 và Ví dụ 62-3

(-)-*N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-[(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinazolin-4-amin và (+)-*N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinazolin-4-amin



(-)

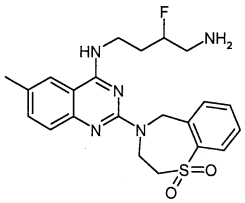


(+)

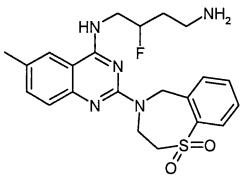
Tách không đối xứng của hợp chất của Ví dụ 62-1 (cột: IA; tốc độ chảy: 15 mL/min; gradien: 50% hexan trong etanol với 0,4% trietylamin) tạo ra (-)- *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinazolin-4-amin, MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 438, và (+)-*N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinazolin-4-amin, MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 438.

Ví dụ 62-4 và Ví dụ 62-5

N˜4˜-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-flobutan-1,4-diamin và *N*˜1˜-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-flobutan-1,4-diamin



A



B

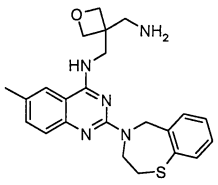
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 62-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2-clo-6-metylquinazolin-4(3*H*)-on, 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và 2-flobutan-1,4-diamin. Thu được 8,65 mg hợp chất A và 3,54 mg hợp chất B.

A: MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 444, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,03 - 7,90 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,50 - 7,40 (t, 1 H), 7,40 - 7,30 (m, 3 H), 7,15 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,75 - 4,50 (d, J = 52 Hz, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 2,97 - 2,87 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,90 (s, 2 H).

B: MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 444, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,03 - 7,90 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,45 - 7,35 (t, 1 H), 7,33 - 7,25 (m, 3 H), 6,10 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,90 - 4,50 (m, 3 H), 4,00 - 3,65 (m, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 2,95 - 2,70 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,11 - 1,65 (m, 2 H).

Ví dụ 62-6

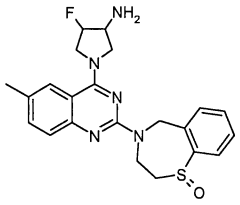
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 62-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2-clo-6-metylquinazolin-4(3*H*)-on, 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 422. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,66 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,34 - 7,29 (m, 2 H), 7,18 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,63 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,45 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 2,98 (s, 2 H), 2,90 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H).

Ví dụ 62-7

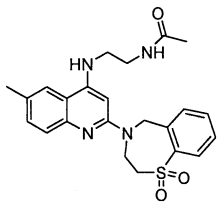
trans-4-flo-1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]pyrolidin-3-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 62-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2-clo-6-metylquinazolin-4(3*H*)-on, 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit và *trans*-4-flopyrolidin-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 426. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7,82 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,42 (m, 4 H), 5,26 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 5,07 (d, J = 51,2 Hz, 1 H), 4,78 (brs, 1 H), 4,43 (m, 2 H), 4,29 (m, 1 H), 4,06 (t, J = 11,2 Hz, 1 H), 3,86 (d, J = 12 Hz, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,40 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H).

Ví dụ 63-1

N-(2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}etyl)axetamit

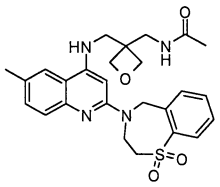


Bổ sung anhydrit axetic (12mg, 0,12 mmol) vào dung dịch *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin (39mg, 0,1 mmol, được điều chế tương tự với Ví dụ 9-11) trong diclometan (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó cô trong chân không. Pha loãng phần cặn bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (5 mL), và chiết bằng diclometan (10 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol 10% trong diclometan) tạo ra 21 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 48%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 439, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,16 (s, 1 H),

7,95 (d, *J* = 1,8 Hz, 2 H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,62 (t, *J* = 3,6 Hz, 2 H), 7,46 (t, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,43 (brs, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,32 (m, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H).

Ví dụ 63-2

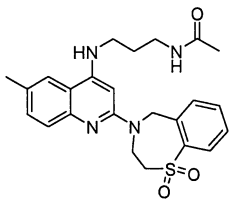
N-{[3-({[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}metyl)oxetan-3-yl]metyl}axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 63-1 trong Sơ đồ 25 bằng cách sử dụng *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (được điều chế tương tự với Ví dụ 3-50) và anhydrit axetic. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 495, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,00 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,66 (t, 2 H), 7,46 (t, 2 H), 7,32 - 7,30 (m, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,56 - 4,51 (m, 6 H), 3,67 (d, 4 H), 3,60 (t, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H).

Ví dụ 63-3

N-(3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propyl)axetamit

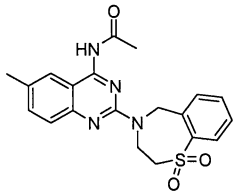


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 63-1 trong Sơ đồ 25 bằng cách sử dụng *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin (được điều chế tương tự với Ví dụ 9-3) và anhydrit axetic. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 453, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,00 - 7,97 (m, 1 H), 7,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,76 - 7,64 (m, 2 H),

7,46 - 7,42 (m, 2 H), 7,30 - 7,28 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,54 (brs, 2 H), 3,58 (t, 2 H), 3,36 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 1,94 - 1,87 (m, 2 H).

Ví dụ 63-4

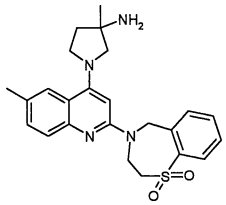
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]axetamit



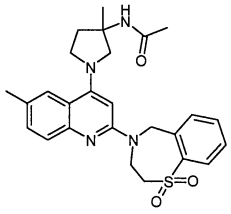
Hỗn hợp của 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin (50mg, 0,14 mmol, được điều chế tương tự với Ví dụ 59) và anhydrit axetic (2mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 30 mg sản phẩm dưới dạng bột màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 397, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,56 (m, 3 H), 7,28 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 2,99 (s, 2 H), 2,47 (s, 6 H).

Ví dụ 64

1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-metylpyrolidin-3-amin

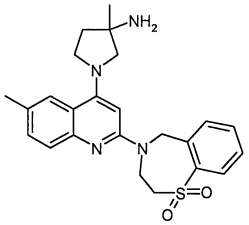


N-{1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-metylpyrolidin-3-yl}axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-1 trong Sơ đồ 26 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 2-1) và *N*-(3-metylpyrolidin-3-yl)axetamit.

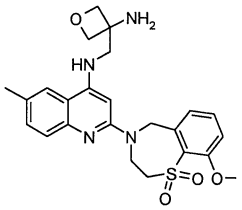
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-metylpyrolidin-3-amin



Hỗn hợp của *N*-{1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-metylpyrolidin-3-yl}axetamit (102mg, 0,21 mmol) và axit clohydric (2N, 120mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh đến độ pH=9 bằng dung dịch nước bão hòa của kali cacbonat và chiết bằng diclometan (200 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 2,6 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 2,8%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,85 - 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,60- 7,58 (m, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 4,22 - 3,97 (m, 4 H), 3,75 - 3,73 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 3,11- 3,08 (m, 2 H), 2,47 - 2,31 (m, 2 H), 1,63 (s, 3 H).

Ví dụ 65

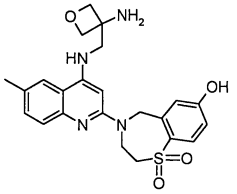
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(9-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hỗn hợp của *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(9-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (20mg, 0,044 mmol, được điều chế tương tự với Ví dụ 1-4) và natri metoxit (24mg, 0,44 mmol) trong metanol (2mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 5mL trong 20 phút ở nhiệt độ 100 °C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 6 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 29%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 469, ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,67 (s, 1 H), 7,62 - 7,52 (m, 1 H), 7,47 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 8,46, 1,89 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,63 - 4,49 (m, 4 H), 4,31 (t, *J* = 5,56 Hz, 2 H), 3,98 - 3,81 (m, 5 H), 3,54 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 66

4-(4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-7-ol 1,1-dioxit

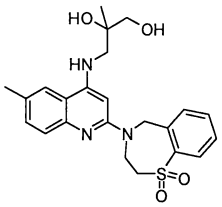


Hỗn hợp của *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (20mg, 0,044 mmol, được điều chế tương tự với Ví dụ 1-5), kali hydroxit (24mg, 0,44 mmol) trong dimetylsulfoxit (2mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 5mL trong 20 phút ở nhiệt độ 100°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 6 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 30%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 455, ^{1}HNMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 2,53 Hz, 1 H), 6,72 (dd, *J* = 8,59, 2,27 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H),

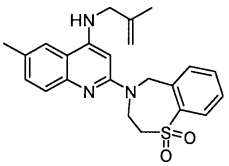
5,03 (s, 2 H), 4,68 (d, *J* = 6,57 Hz, 2 H), 4,61 (d, *J* = 6,57 Hz, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 3,50 (brs, 2 H), 3,30 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 67

3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-2-metylpropan-1,2-diol

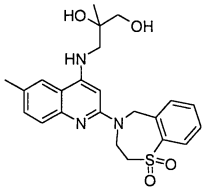


2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(2-metylprop-2-en-1-yl)quinolin-4-amin



Dung dịch 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (372,0mg, 1,0 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và 2-metylprop-2-en-1-amin (213,0mg, 3,0 mmol) trong 1-metyl-2-pyrolidinon (1,0mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 160°C trong 36 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (10mL) và chiết bằng etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó cô trong chân không tạo ra 407,0 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 408.

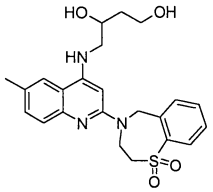
3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-2-metylpropan-1,2-diol



Dung dịch hỗn hợp của 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(2-metylprop-2-en-1-yl)quinolin-4-amin (200,0mg, 0,49mmol), 4-metylmorpholin *N*-oxit monohydrat (67,2mg, 0,58 mmol) và osmi tetroxit (6,4mg, 0,024 mmol) trong axeton (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi được dừng bằng cách bổ sung natri bisulfit, chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 25,1 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (hiệu suất bằng 11,6%), MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 442, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,96 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,60 (td, *J* = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,50 - 7,34 (m, 2 H), 7,28 (dd, *J* = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,13 (brs, 2 H), 4,52 (brs, 2 H), 3,66 - 3,46 (m, 4 H), 3,40 (s, 2 H), 3,33 (dt, *J* = 3,28, 1,64 Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H).

Ví dụ 68

4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}butan-1,3-diol

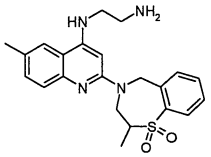


Dung dịch axit 4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-3-hydroxybutanoic (50,0mg, 0,11 mmol, được điều chế tương tự với Ví dụ 11-3), natri bohydrua (100,0g, 2,6 mmol) và iot (300,0mg, 1,2 mmol) trong tetrahydrofuran (10,0mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (20mL) và chiết bằng etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 20,0 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (hiệu suất bằng 41,2%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 442, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,04 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,81 (brs, 1 H), 7,75 - 7,59 (m, 2 H), 7,59 - 7,41 (m, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,25 (brs, 2 H), 4,53 (brs, 2

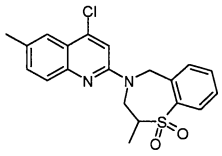
H), 4,12 (brs, 1 H), 3,82 (t, *J* = 5,94 Hz, 2 H), 3,68 (brs, 2 H), 3,55 (dd, *J* = 13,77, 4,17 Hz, 1 H), 3,44 (dd, *J* = 13,64, 7,33 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 1,97 - 1,73 (m, 2 H).

Ví dụ 69-1

N-[6-metyl-2-(2-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin

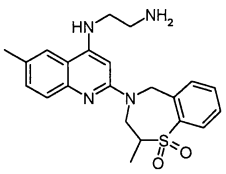


4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung *n*-butyllithi (0,47 mL, 1,6 N) vào dung dịch đã làm lạnh của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (186mg, 0,5 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) trong tetrahydrofuran khô (10mL) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường argon. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ, bổ sung từng giọt dung dịch metyl iodua trong tetrahydrofuran khô (5mL) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy qua đêm đồng thời để nhiệt độ tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được rót vào dung dịch nước amoni clorua bão hòa (20mL) và chiết bằng etyl axetat (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 20% trong ete dầu mỏ) tạo ra sản phẩm mong muốn.

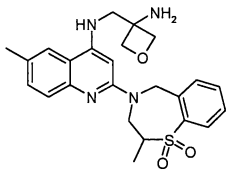
N-[6-metyl-2-(2-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 30 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và etan 1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,01 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,85 (brs, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 2 H), 7,52 - 7,40 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,13 (brs, 2 H), 3,67 - 3,57 (m, 1 H), 3,56 - 3,48 (m, 2 H), 3,31 - 3,30 (m, 3 H), 3,15 - 3,04 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,51 (brs, 2 H).

Ví dụ 69-2

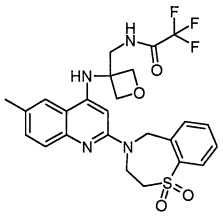
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(2-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 69-1 trong Sơ đồ 30 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 453, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,01 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,92 (brs, 1 H), 7,66 (s, 2 H), 7,52 - 7,41 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,18 (brs, 1 H), 5,10 (brs, 1 H), 4,66 - 4,55 (m, 4 H), 3,68 (d, J = 2,02 Hz, 2 H), 3,65 - 3,57 (m, 1 H), 3,35 - 3,30 (m, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 1,60 - 1,40 (brs, 2 H).

Ví dụ 70

N-[(3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}oxetan-3-yl)metyl]-2,2,2-trifloaxetamit

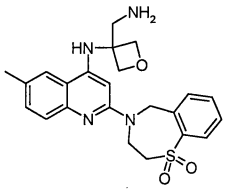


Dung dịch 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (500mg, 1,341 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-

(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1), *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2,2,2-trifloaxetamit (570mg, 70%, 2,01mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua (99mg, 0,134mmol), 1,1'- bis(diphenylphosphino)feroxen (75mg, 0,134mmol), và natri *tert*-butoxit (258mg, 2,682 mmol) trong 1,4-dioxan (8mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol trong diclometan 1 - 10%) tạo ra 190 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 26%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 535, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,59 (td, J = 0,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,42 (m, 2 H), 7,32 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,86 (m, 4 H), 4,52 (s, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 71

N-[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin

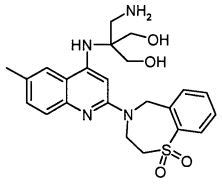


Bổ sung dung dịch nước kali cacbonat (197mg, 1,42 mmol, được hòa tan trong 2 mL nước) vào dung dịch *N*-[(3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}oxetan-3-yl)metyl]-2,2,2-trifloaxetamit (190mg, 0,355 mmol) trong metanol (15 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp thu được được cô trong chân không để loại bỏ metanol. Pha loãng phần cặn bằng nước (5mL) và chiết bằng diclometan (15 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 23 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 14,8%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 439, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 - 7,96 (m, 1 H), 7,58 - 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,44 - 7,40 (m, 2 H), 7,32 - 7,30 (t, 1 H),

7,19 (m, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 4,98 - 4,97 (d, *J* = 6,0, 4 H), 4,64 - 4,63 (m, 3 H), 3,51 (s, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H).

Ví dụ 72

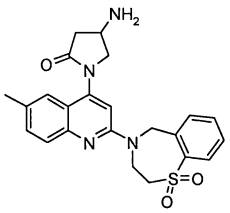
2-(aminometyl)-2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,3-diol



Hỗn hợp của *N*-[(3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}oxetan-3-yl)metyl]-2,2,2-trifloaxetamit (269mg, 0,503 mmol) và dung dịch amoniac trong metanol (7 M, 10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 58 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 25%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 457, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,11 - 8,09 (t, *J* = 6,4, 1,2 Hz, 1 H), 8,00 - 7,96 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,76 - 7,73 (m, 2 H), 7,64 - 7,60 (m, 2 H), 6,49 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,77 - 3,75 (m, 6 H), 2,49 (s, 3 H).

Ví dụ 73

4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-2-on

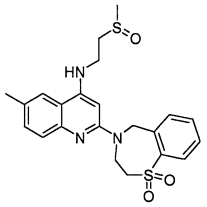


Bổ sung (diaxetoxyiodo)benzen (91mg, 0,28 mmol) vào dung dịch 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-5-oxopyrolidin-3-carboxamit (100mg, 0,22 mmol, sản phẩm phụ của Ví dụ 47-2) trong axetonitril (2mL) và nước (2 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, được axit hóa bằng axit clohydric đặc (12N),

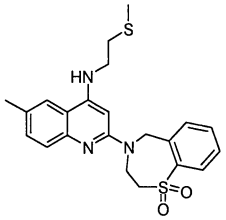
và chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (rửa giải bằng metanol trong diclometan 1 - 10%) tạo ra 10 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 437, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,94 - 7,87 (m, 2 H), 7,60 (td, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 2 H), 7,37 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,42 (brs, 2 H), 4,02 (dd, *J* = 2,0, 9,6 Hz, 1 H), 3,87 (td, *J* = 3,6, 6,8 Hz, 1 H), 3,62 (dd, *J* = 4,8, 9,6 Hz, 2 H), 3,45 (dd, *J* = 3,2, 9,6 Hz, 1 H), 3,14 - 3,13 (m, 1 H), 2,85 (dd, *J* = 7,2, 16,8 Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H).

Ví dụ 74

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(metylsulfinyl) etyl]quinolin-4-amin



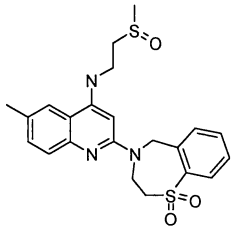
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(metylsulfanyl)etyl] quinolin-4-amin



Lọ nhỏ dùng được trong lò vi sóng đã được làm khô, đậy kín bằng nút cao su được sục khí argon và nạp tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (2,88mg, 0,005mmol), 1-(*N,N*-dimetylamino)-1′-(dixyclohexylphosphino)biphenyl (5,90mg, 0,015 mmol) và natri *tert*-butoxit (134mg, 1,4 mmol). Lọ này được sục khí argon, và dung dịch 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (370mg, 1,0 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và bổ sung 2-(metylthio)etylamin (128mg, 1,4 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 mL). Hỗn hợp này được

gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 5 mL trong 2 giờ ở nhiệt độ 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, lọc qua xelit và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng metanol trong diclometan 1 - 10%) tạo ra 341 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 80%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 428.

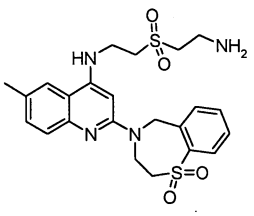
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(metylsulfinyl)etyl]quinolin-4-amin



Bổ sung hydro peroxit (0,5mL) vào dung dịch 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(metylsulfanyl)etyl]quinolin-4-amin (300mg, 0,70mmol) trong axit axetic (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat (10 mL), rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 444, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,99 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,88 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 2 H), 7,47 (td, *J* = 7,64, 1,14 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J* = 8,34, 1,52 Hz, 1 H), 6,98 (t, *J* = 5,56 Hz, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,09 (brs, 2 H), 4,5(brs, 2 H), 3,81 - 3,56 (m, 4 H), 3,20 - 3,07 (m, 1 H), 3,04 - 2,92 (m, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H).

Ví dụ 75

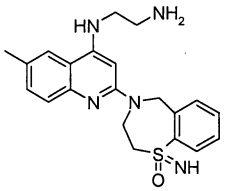
N-{2-[(2-aminoetyl)sulfonyl]etyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin



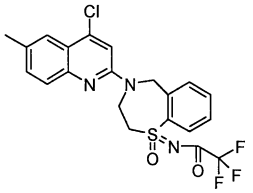
Bổ sung kali permanganat (15mg, 0,08 mmol) vào dung dịch *N*-{2-[(2-aminoetyl)sulfanyl]etyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin (40mg, 0,087 mmol, được điều chế tương tự với Ví dụ 3-1 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và 2-[(2-aminoetyl)sulfanyl]etylamin) trong axit axetic (2 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 30 phút, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 489, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (dd, *J* = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,65 (td, *J* = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,49 - 7,41 (m, 2 H), 7,30 (dd, *J* = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,63 (brs, 1 H), 4,56 (brs, 1 H), 3,91 (t, *J* = 6,82 Hz, 2 H), 3,60 (t, *J* = 4,67 Hz, 2 H), 3,55 - 3,45 (m, 2 H), 3,31 - 3,27 (m, 2 H), 3,20 - 3,06 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 76

N-[2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1lambda~4~,4-benzothiazepin-4-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



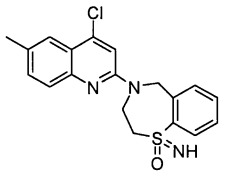
N-[4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-1-oxido-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1lambda~4~,4-benzothiazepin-1-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit



Bổ sung (diaxetoxyiodo)benzen (483mg, 1,5 mmol) vào huyền phù của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (357mg, 1,0 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 18-1), trifloaxetamit (226mg, 2,0mmol), magie oxit (160mg, 4,0 mmol) và rhodi(II) axetat (11mg, 2,5 mol) trong diclometan (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp thu được

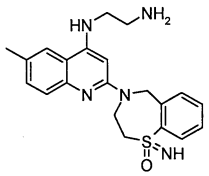
được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng 20 - 33% etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra 234 mg sản phẩm tinh khiết (hiệu suất bằng 50%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 468.

4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1lambda~4~,4-benzothiazepin-1-imin 1-oxit



Bổ sung kali cacbonat (690mg, 5,0 mmol) vào dung dịch *N*-[4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-1-oxido-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1lambda~4~,4-benzothiazepin-1-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit (234mg, 0,50 mmol) trong metanol (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (rửa giải bằng 20 - 33% etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra hợp chất sulfoximin không được thế N. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 372.

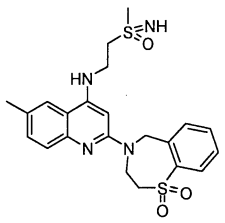
N-[2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1lambda~4~,4-benzothiazepin-4-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 trong Sơ đồ 35 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1lambda~4~,4-benzothiazepin-1-imin 1-oxit và etan 1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 396, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,91 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,58 -7,52 (m, 1 H), 7,44 - 7,37 (m, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 6,63 (t, *J* = 5,43 Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,11 (brs, 2 H), 4,61 (brs,1 H), 4,10 (brs, 1 H), 3,49 - 3,36 (m, 2 H), 3,31 (q, *J* = 6,23 Hz, 3 H), 2,86 - 2,76 (m, 3 H), 2,34 (s, 3 H).

Ví dụ 77

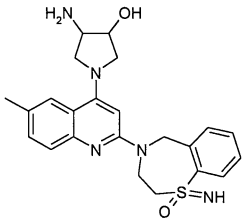
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(S-metylsulfonimidoyl)etyl]quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 76 trong Sơ đồ 33 bằng cách sử dụng 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(metylsulfinyl)etyl]quinolin-4-amin (được điều chế tương tự với Ví dụ 74) và trifloaxetamit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 459, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,04 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,73 - 7,66 (m, 2 H), 7,60 - 7,55 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,46 - 7,40 (m, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,26 (brs, 2 H), 4,50 (brs, 2 H), 3,98 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 3,68 (brs, 2 H), 3,59 (t, J = 6,82 Hz, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 78-1

trans-4-amino-1-[2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1lambda~4~,4-benzothiazepin-4-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol

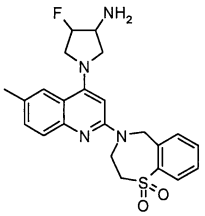


Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1lambda~4~,4-benzothiazepin-1-imin 1-oxit (100mg, 0,27mmol), *tert*-butyl (*trans*-4-hydroxypyrolidin-3-yl)carbamat (164mg, 0,81 mmol) và *n*-butanol (0,2mL) được khuấy ở nhiệt độ 160°C qua đêm. Sau khi hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung diclometan (10mL) và axit trifloaxetic (10mL) vào hỗn hợp trên. Hỗn hợp này được khuấy thêm cho đến khi phản ứng này được kết thúc theo dõi bằng TLC, và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong diclometan và rửa dung dịch này bằng dung dịch nước natri hydroxit (10% khối lượng/khối lượng) và nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế

bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 438, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,05 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,61 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,49 - 7,43 (m, 1 H), 7,36 - 7,30 (m, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,31 - 5,16 (m, 2 H), 4,25 (brs, 1 H), 4,17 - 4,05 (m, 1 H), 4,05 - 3,94 (m, 1 H), 3,62 (d, J = 10,61 Hz, 2 H), 3,70 - 3,58 (m, 2 H), 3,57 - 3,41 (m, 3 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 78-2

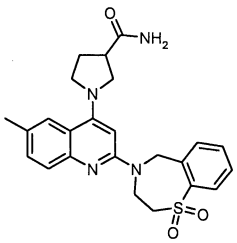
trans-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4-flopyrolidin-3-amin



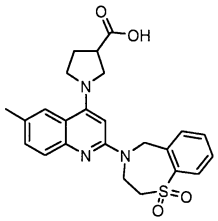
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 78-1 trong Sơ đồ 7 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và *tert*-butyl (*trans*-4-flopyrolidin-3-yl)carbamat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 441, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,71, 1,89 Hz, 1 H), 7,91 - 7,75 (m, 2 H), 7,62 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,45 (td, J = 7,58, 3,28 Hz, 1 H), 7,32(d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,18 (brs, 2 H), 5,06 (m, 1 H), 4,53 (brs, 2 H), 4,17 (m, 1 H), 4,03 (dd, J = 9,98, 5,43 Hz, 1 H), 3,81 - 3,54 (m, 4 H), 3,45 - 3,35 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 79

1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-carboxamit

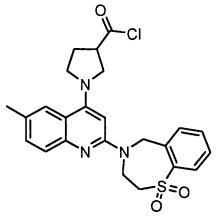


Axit 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-carboxylic



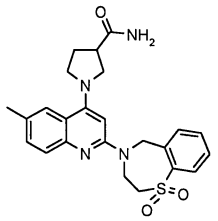
Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (500mg, 1,34 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và metyl pyrolidin-3-carboxylat (173mg, 1,34 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (346mg, 2,68 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 140°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 120 mg sản phẩm tinh khiết (hiệu suất bằng 19,8%).

1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-carbonyl clorua



Bổ sung hai giọt *N,N*-dimetylformamit, tiếp theo là oxalyl clorua (30,6 µL, 0,39 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh của axit 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-carboxylic (120mg, 0,26 mmol) trong diclometan (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không tạo ra 100 mg sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

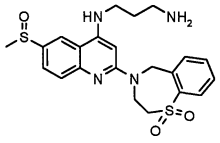
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-carboxamit



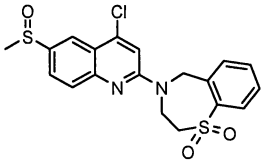
Bổ sung từ từ dung dịch bão hòa của amoniac trong diclometan (10mL) vào dung dịch đã làm lạnh của 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-carbonyl clorua (100mg, 0,21 mmol) trong diclometan (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 13 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 13,5%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 451, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,08 - 8,05 (m, 2 H), 7,33 - 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,70 - 7,67 (m, 2 H), 7,57 - 7,55 (m, 2 H), 5,85 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 4,03 - 3,94 (m, 4 H), 3,71 (s, 2 H), 3,29 - 3,21 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,41 - 2,32 (m, 1 H), 2,31 - 2,21 (m, 1 H).

Ví dụ 80

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(metylsulfinyl) quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



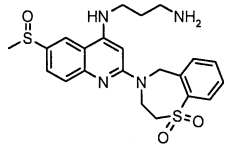
4-[4-clo-6-(metylsulfinyl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Bổ sung từng giọt dung dịch axit 3-cloperoxybenzoic (400mg, 198 mmol, độ tinh khiết 85%) trong diclometan (30mL) vào dung dịch đã làm lạnh của 4-[4-clo-6-(metylsulfanyl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (800mg, 1,98 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) trong diclometan

(70mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút, hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (100 mL), dung dịch nước natri thiosulphat bão hòa (100 mL x 3) và nước muối (100 x 2). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không tạo ra 500 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 60%).

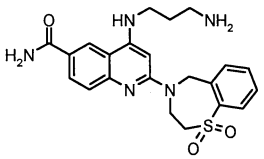
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(metylsulfinyl) quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin



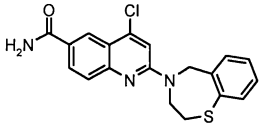
Hỗn hợp của 4-[4-clo-6-(metylsulfinyl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (300mg, 0,71 mmol) và propan-1,3-diamin (67525mg, 7,1 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 1 giờ ở nhiệt độ 150°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC điều chế tạo ra muối của axit trifloaxetic của sản phẩm mong muốn. Muối của axit trifloaxetic được cho chạy nhanh qua cột SPE với metanol. Cô dịch rửa giải trong chân không và làm khô bằng cách làm đông khô tạo ra 256,8 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 78%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 459, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,44 (s, 1 H), 8,05 - 7,96 (m, 3 H), 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,71 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 2,16 - 2,09 (m, 2 H).

Ví dụ 81

4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxamit

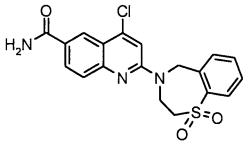


4-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxamit



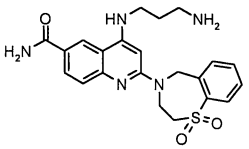
Hỗn hợp của metyl 4-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat (400mg, 1,04 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin trong Ví dụ 1-1) trong tetrahydrofuran (5mL) và dung dịch bão hòa của amoniac trong metanol (30mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 120°C trong ống đậy kín. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không tạo ra 300 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 78%).

4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxamit



Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (418mg, độ tinh khiết 70%, 1,70 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh của 4-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxamit (300mg, 0,81 mmol) trong diclometan (50mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 0°C, rửa hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch nước natri thiosulphat bão hòa (50 mL), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không tạo ra 300 mg sản phẩm thô.

4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxamit

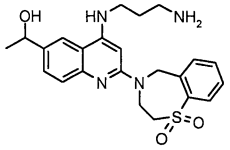


Hỗn hợp của 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxamit (300mg, 0,75 mmol) và propan-1,3-diamin (306mg, 4,14 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 1 giờ ở nhiệt độ 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC điều chế tạo ra 23,5 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 7,2%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 440, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,70 - 8,69 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,18 - 8,15 (m, 1 H), 8,10 - 8,08 (dd, J = 1,2, 7,6

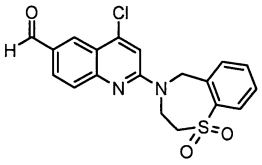
Hz, 1 H), 7,88 - 7,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 7,73 - 7,72 (m, 1 H), 7,60 - 7,59 (m, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,64 - 3,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 3,11 - 3,09 (m, 2 H), 2,18 - 2,09 (m, 2 H).

Ví dụ 82

1-{4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}etanol

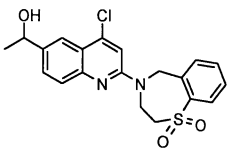


4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carbaldehyt



Bổ sung từng giọt dung dịch dimetyl sulphoxit (0,1 mL, 0,57 mmol) trong diclometan (10mL) vào dung dịch oxalyl diclorua (36,3mg, 0,29 mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ -78°C. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 10 phút ở nhiệt độ -78°C, bổ sung từng giọt dung dịch 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-6-metanol (100mg, 0,26 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 3-23) trong diclometan (5 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ nữa ở nhiệt độ -78°C, bổ sung trietylamin (0,2 mL, 1,3 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ nữa. Rửa hỗn hợp phản ứng này bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 70 mg sản phẩm.

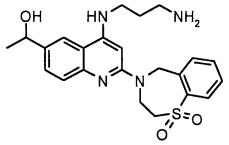
1-[4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]etanol



Bổ sung từng giọt dung dịch metyl magie bromua trong tetrahydrofuran (0,13 mL, 0,39 mmol, 3 M) vào dung dịch đã làm lạnh của 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5H)-yl)-quinolin-6-carbaldehyt (100mg, 0,26 mmol) trong

tetrahydrofuran (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ dưới 12°C, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng TLC điều chế tạo ra 100 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 96%).

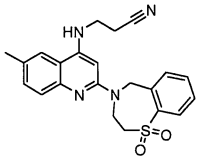
1-{4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}etanol



Hỗn hợp của 1-[4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]etanol (150mg, 0,387 mmol) và propan-1,3-diamin (55mg, 0,74 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 0,5mL đã được được xử lý bằng vi sóng được gắn kín trong 1,5 giờ ở nhiệt độ 150°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Tinh chế hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC điều chế và SPE tạo ra 70,2 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 41,2%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 441, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,05 (m, 2 H), 7,86 - 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,78 - 7,75 (m, 2 H), 7,72- 7,62 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,60 - 7,50 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,98 - 4,92 (m, 1 H), 4,58 - 4,45 (m, 2 H), 3,78 - 3,70 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,62 - 3,53 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,10 - 3,02 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,12 - 2,02 (m, 2 H), 1,50 - 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3 H).

Ví dụ 83

3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propannitril

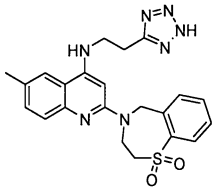


Bình chứa 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (500mg, 1,34 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1), 3-aminopropionitril (140mg, 2,01mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (61,8mg, 0,068mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (83,3mg,

0,134mmol), natri *tert*-butoxit (257mg, 2,68 mmol) và toluen (15mL) được hút chân không và sau đó nạp lại bằng nitơ (bình cầu). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 110°C qua đêm, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước (15 mL), và chiết bằng etyl axetat (15 mL (4). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol 10% trong diclometan) tạo ra 380 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 70%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 407, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,02 - 8,00 (m, 1 H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,69 - 7,63 (m, 2 H), 7,51 - 7,45 (m, 2 H), 7,34 - 7,31 (m, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,55 (brs, 2 H), 3,73 (t, J = 13,2 Hz, 2 H), 3,63 (t, J = 10 Hz, 2 H), 2,85 (t, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

Ví dụ 84

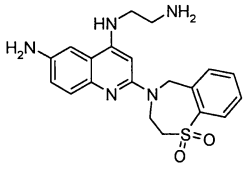
2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)etyl]quinolin-4-amin



Hỗn hợp của 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propannitril (100mg, 0,25mmol), natri azit (48mg, 0,98mmol), dimetyl formamit (2mL) và amoni clorua (52,6mg, 0,98 mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong bể dầu qua đêm. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước và chiết bằng diclometan (10 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol 10% trong diclometan) tạo ra 20 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 450, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,06 (m, 1 H), 7,92 (t, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,58 - 7,52 (m, 3 H), 5,89 (s, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,52 (brs, 2 H), 3,86 (t, 2 H), 3,72 (t, 2 H), 3,33 (t, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

Ví dụ 85

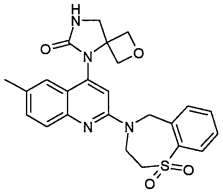
N~4~-(2-aminoetyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4,6-diamin



Bổ sung thiếc (II) clorua (102,8mg, 0,55 mmol) vào dung dịch *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-nitroquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin (50mg, 0,11 mmol, được điều chế tương tự với *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin trong Ví dụ 9-11) trong metanol (20 mL). Sau khi hồi lưu qua đêm, hỗn hợp thu được được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng diclometan, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 11 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 25%). MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 398, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,95 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,60 (t, *J* = 7,45 Hz, 1 H), 7,47 - 7,37 (m, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 7,06 - 6,95 (m, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,56 (brs, 2 H), 3,41 (t, *J* = 6,44 Hz, 2 H), 2,96 (t, *J* = 6,44 Hz, 2 H), 1,29 (brs, 2 H).

Ví dụ 86

5-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6-on

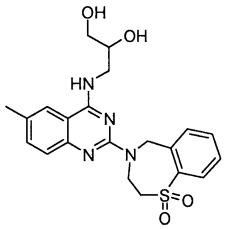


Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (372mg, 1,0 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 17-1), *tert*-butyl [(3-aminooxetan-3-yl)metyl]carbamat (202mg, 1,0mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (91mg, 0,10mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (62mg, 0,10 mmol) và natri *tert*-buoxit (192mg, 2,0 mmol) trong toluen (10mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 110^{o}C qua đêm. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước (20 mL), và chiết bằng diclometan (20 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 15 mg hợp chất ở đề mục. MS theo thực tế

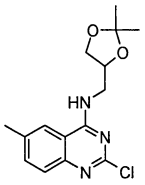
(ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 465, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,15 (s, 1 H), 7,98 - 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,90 - 7,87 (m, 1 H), 7,68 - 7,64 (m, 1 H), 7,53 -7,46 (m, 2 H), 7,37 - 7,34 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,80 - 4,74 (m, 4 H), 4,44 (s, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,66 - 3,64 (t, *J* = 4,8, 4,4 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H).

Ví dụ 87-1

3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol

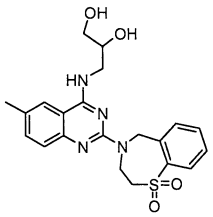


2-clo-*N*-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl]-6-metylquinazolin-4-amin



Dung dịch 2,4-diclo-6-metylquinazolin (300,0mg, 1,4mmol), trietylamin (0,5mL) và 2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-metanamin (0,2 mL, 1,5 mmol) trong metanol (2,0mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng etyl axetat (100 mL), rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và sau đó cô trong chân không tạo ra 431 mg sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 308.

3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol

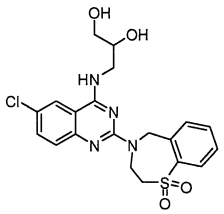


Dung dịch 2-clo-*N*-[(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl]-6-metylquinazolin-4-amin (431,2mg, 1,4 mmol) và trietylamin (0,8 mL), 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin

1,1-dioxit (296,1mg, 1,5 mmol) trong *N,N*-dimetyl-formamit (1,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 160°C trong 4 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hòa tan hỗn hợp phản ứng này trong metanol (2,0 mL). Bổ sung axit clohydric đặc (0,5mL) vào hỗn hợp trên, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó chiết bằng etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 59,2 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 10%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 429, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (dd, *J* = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,66 - 7,55 (m, 2 H), 7,50 - 7,35 (m, 2 H), 7,35 - 7,28 (m, 1 H), 5,21 (brs, 2 H), 4,56 (brs, 2 H), 4,05 - 3,95 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J* = 13,26, 4,42 Hz, 1 H), 3,73 - 3,56 (m, 3 H), 3,53 (t, *J* = 5,05 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

Ví dụ 87-2

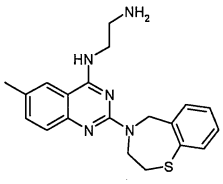
3-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl))-quinazolin-4-ylamino]-propan-1,2-diol



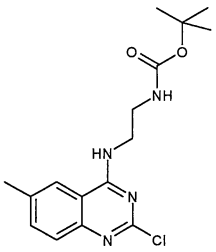
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 87-1 trong Sơ đồ 41 bằng cách sử dụng 2,4,6-tricloquinazolin, 2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-metanamin và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 449, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,95 - 7,84 (m, 2 H), 7,62 (t, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,53 - 7,41 (m, 2 H), 7,37 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H), 5,21 (brs, 2 H), 4,61 (brs, 2 H), 4,01 (brs, 1 H), 3,85 (brs, 1 H), 3,65 (brs, 3 H), 3,52 (t, *J* = 4,67 Hz, 3 H).

Ví dụ 88-1

N-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]etan-1,2-diamin

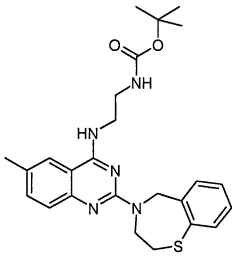


tert-Butyl {2-[(2-clo-6-metylquinazolin-4-yl)amino]etyl}carbamat



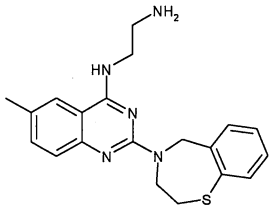
Hỗn hợp của 2,4-diclo-6-metylquinazolin (700mg, 3,29mmol), *tert*-butyl *N*-(2-aminoetyl)carbamat (2,6g, 16,4 mmol) và metanol (35mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 1,0g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 91%).

tert-Butyl {2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl] aminoetyl}carbamat



Bổ sung 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (248mg, 1,50 mmol) và trietylamin (276mg, 2,732 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl {2-[(2-clo-6-metylquinazolin-4-yl)amino]etyl} carbamat (460mg, 1,366 mmol) trong *n*-butanol (6 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 100°C trong ống đậy kín trong 4 giờ, và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 350 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 55%).

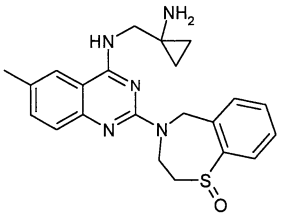
N-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Bổ sung *tert*-butyl {2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]aminoetyl}carbamat (120mg, 0,258 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh của axit trifloaxetic trong diclometan (2 mL, thể tích/thể tích = 1/4) trong bể đá. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ trong khi để nhiệt độ của hỗn hợp này tăng một cách tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó cô trong chân không. Hòa tan phần cặn này trong nước (10 mL), và rửa bằng diclometan (10 mL). Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH=10 bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat (20 mL x 2). Làm khô các chất chiết hữu cơ bằng natri sulfat, cô trong chân không tạo ra 68 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 72%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 366, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,67 - 7,64 (t, *J* = 12,0 Hz, 2 H), 7,49 - 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 - 7,30 (m, 2 H), 7,23 - 7,19 (dd, *J* = 8,4, 7,6 Hz, 2 H), 7,13 - 7,09 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,75 - 3,72 (m, 2 H), 2,98 - 2,92 (m, 4 H), 2,39 (s, 3 H).

Ví dụ 88-2

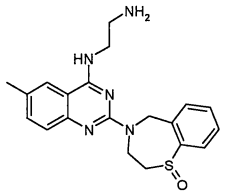
(1-amino-xyclopropylmetyl)-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-quinolin-4-yl]-amin



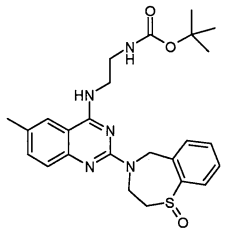
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 88-1 trong Sơ đồ 42 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinazolin, *tert*-butyl [1-(aminometyl)xyclopropyl]carbamat và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 408, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,766 - 7,748 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H),7,632 (s, 1 H), 7,410 - 7,328 (m, 5 H), 5,936 (s, 1 H), 5,333 - 5,295 (d, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 4,924 (m, 2 H), 4,400 (s, 1 H), 3,644 (s, 2 H), 3,332 (s, 2 H), 2,398 (s, 3 H), 0,740 - 0,678 (m, 4 H).

Ví dụ 89

N-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]etan-1,2-diamin

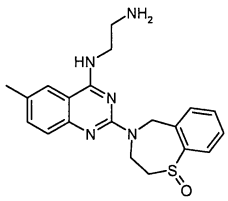


tert-Butyl {2-[2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]aminoetyl}carbamat



Bổ sung từng giọt dung dịch *tert*-butyl {2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]aminoetyl}carbamat (155mg, 0,333 mmol) trong metanol (3mL) vào dung dịch oxon (120mg, 0,200 mmol) trong nước (0,7 mL), dung dịch này được làm lạnh xuống dưới 0°C trong bể đá. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ dưới 0°C khoảng 20 phút. Kết tủa tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 124 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 77%).

N-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]etan-1,2-diamin

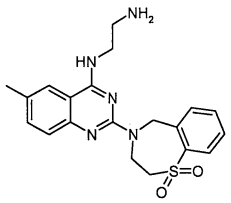


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 88-1 trong Sơ đồ 42 bằng cách sử dụng *tert*-butyl {2-[2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl] aminoetyl}carbamat (150mg, hiệu suất bằng 86%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 382, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)

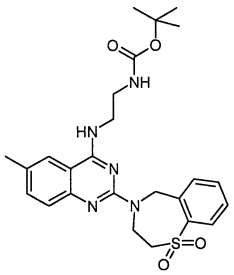
δ ppm 7,74 - 7,72 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,66 - 7,62 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,44 (m, 2 H), 7,42 - 7,40 (m, 1 H), 7,38 - 7,33 (m, 1 H), 5,29 - 5,25 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,81 - 4,70 (m, 1 H), 4,58 - 4,51 (m, 1 H), 3,79 - 3,70 (m, 2 H), 3,53 - 3,34 (m, 4 H), 3,03 - 3,00 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H).

Ví dụ 90

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]etan-1,2-diamin

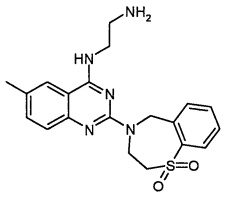


tert-Butyl {2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]aminoetyl}carbamat



Bổ sung từng giọt dung dịch axit 3-cloperbenzoic (228,6mg, 1,02 mmol) trong diclometan (6mL) vào dung dịch *tert*-butyl {2-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]aminoetyl}carbamat (190mg, 0,408 mmol) trong diclometan (10mL) trong bể đá. Sau đó khuấy hỗn hợp này trong bể đá trong 2 giờ, phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri thiosulphat bão hòa. Lớp hữu cơ đã tách ra được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 20 - 40% trong ete dầu mỏ) tạo ra 170 mg sản phẩm.

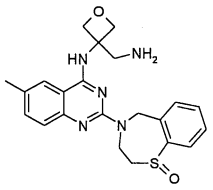
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]etan-1,2-diamin



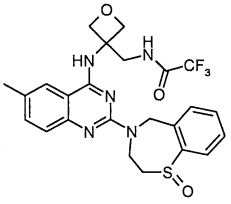
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 88-1 trong Sơ đồ 42 bằng cách sử dụng *tert*-butyl {2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]aminoetyl}carbamat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 398, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,61 (dd, *J* = 6,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,58 (brs, 2 H), 3,73 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 3,54 - 3,48 (m, 2 H), 2,97 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

Ví dụ 91

N-[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin

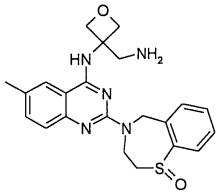


2,2,2-Triflo-*N*-[(3-{[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin -4-yl]amino}oxetan-3-yl)metyl]axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt tương tự với Ví dụ 62-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2-clo-6-metylquinazolin-4(3*H*)-on, 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit và *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2,2,2-trifloaxetamit (hiệu suất bằng 80%).

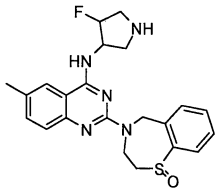
N-[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin



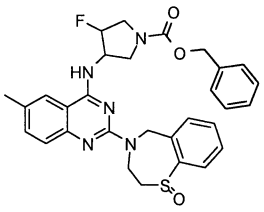
Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (5 N, 1mL) vào dung dịch đã được khuấy của 2,2,2-triflo-*N*-[(3-{[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]amino}oxetan-3-yl)metyl]axetamit (70mg, 0,135 mmol) trong etanol (5 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước (15 mL), và chiết bằng diclometan (15 mL x 3). Lớp hữu cơ đã thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 7 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 424, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,83 - 7,78 (m, 2 H), 7,71 - 7,68 (m, 1 H), 7,61 - 7,54 (m, 3 H), 5,45 (d, 1 H), 5,15 (brs, 1 H), 4,81 - 4,74 (m, 5 H), 4,51 (brs, 3 H), 3,54 (brs, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 92-1

N-(*trans*-4-flopyrolidin-3-yl)-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin



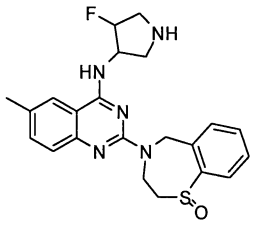
Benzyl *trans*-3-flo-4-{[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl) quinazolin-4-yl]amino}pyrolidin-1-carboxylat



Huyền phù của 6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4(3*H*)-on (600mg, 1,77 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 91), benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat

(1,02g, 2,3mmol), và 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (400mg, 2,6 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit khan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó bổ sung từng giọt dung dịch benzyl *trans*-3-amino-4-flopyrolidin-1-carboxylat (500mg, 2,1 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5 mL). Sau khi được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C qua đêm, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50 mL), chiết bằng diclometan (50mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (gradien rửa giải bằng etyl axetat 10% đến 25% trong diclometan) tạo ra 415 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (hiệu suất bằng 41,8%).

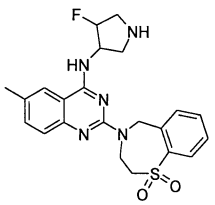
N-(*trans*-4-flopyrolidin-3-yl)-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin



Hỗn hợp của benzyl *trans*-3-flo-4-{[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]amino}pyrolidin-1-carboxylat (200mg, 0,35 mmol) và dung dịch nước axit clohydric (5 mL, 6 N) được hồi lưu trong 6 giờ. Hỗn hợp thu được được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1 N) đến độ pH=10, và sau đó chiết bằng diclometan (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 426, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,76 (m, 3 H), 7,45 (m, 4 H), 5,32 (m, 3 H), 4,61(s, 3 H), 3,70 - 3,11 (m, 6 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 92-2

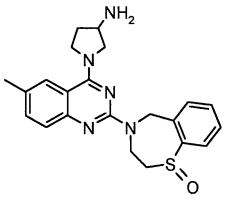
N-(*trans*-4-flopyrolidin-3-yl)-6-metyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin



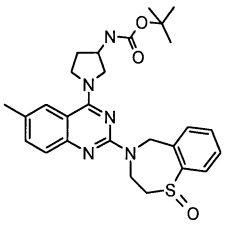
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 92-1 trong Sơ đồ 44 bằng cách sử dụng 6-metyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4(3*H*)-on (được điều chế tương tự với 6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4(3*H*)-on trong Ví dụ 91) và benzyl *trans*-3-amino-4-flopyrolidin-1-carboxylat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 442, ^1H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ ppm 8,40 - 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 - 7,81 (d, J = 7,2 Hz,1 H), 7,52 - 7,49 (m, 1 H), 7,37 - 7,35 (d, J = 10,8 Hz, 3 H), 7,22 (s, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 5,30 - 5,00 (brs, 2 H), 4,90 - 4,55 (brs, 2 H), 3,70 - 3,68 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,31 - 3,25 (brs, 2 H) 2,95 (s, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,20-2,18 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

Ví dụ 93-1

1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]pyrolidin-3-amin



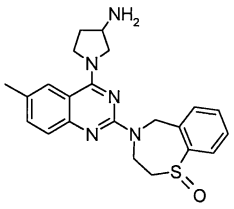
tert-Butyl {1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl] pyrolidin-3-yl}carbamat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với benzyl (3*S*,4*S*)-3-flo-4-{[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]amino}pyrolidin-1-carboxylat trong Ví dụ 92 bằng cách sử dụng 6-metyl-2-(1-

oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4(3*H*)-on và *tert*-butyl (pyrolidin-3-yl)carbamat.

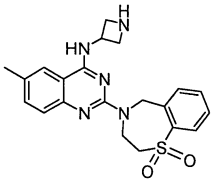
1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]pyrolidin-3-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 90 trong Sơ đồ 44 bằng cách sử dụng *tert*-butyl {1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]pyrolidin-3-yl}carbamat. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 408, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,73 (s, 1 H), 7,64 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 2 H), 7,41 - 7,28 (m, 4 H), 5,16 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,70 (m, 2 H), 4,39 (s, 1 H), 3,86 (m, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,37 (brs, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,24 (brs, 1 H).

Ví dụ 93-2

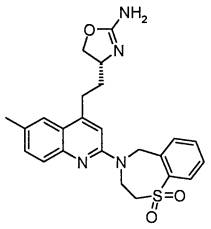
N-(Azetidin-3-yl)-6-metyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl) quinazolin-4-amin



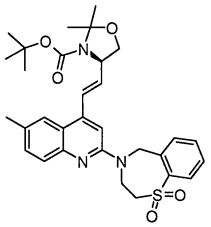
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 93-1 trong Sơ đồ 44 bằng cách sử dụng 6-metyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4(3*H*)-on và *tert*-butyl 3-aminoazetidin-1-carboxylat. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 410,1, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,24 (s, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,62 (brs, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,22 (brs, 1 H), 5,06 – 4,42 (m, 5 H), 3,85 (brs, 1 H), 3,59 (m, 5 H), 2,32 (s, 3 H).

Ví dụ 94

(4*R*)-4-{2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etyl}-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-amin

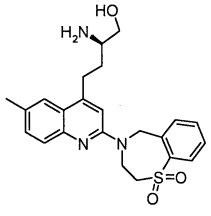


tert-Butyl (4*R*)-4-{(2*E*)-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-vinyl}-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



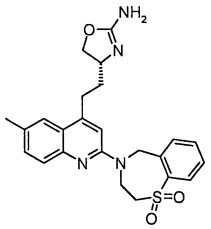
Bổ sung di(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (13,7mg, 0,0268 mmol) vào lọ nhỏ đã chứa hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (200mg, 0,536 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1), *tert*-butyl (4*R*)-4-etenyl-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (146mg, 0,643mmol), trietylamin (0,5mL) và *N,N*-dimetylformamit (1 mL), được tháo ra và được nạp argon. Lọ nhỏ này được đậy kín lại và được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 30 phút trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (30mL) và chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Lớp hữu cơ đã thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 50% trong hexan) tạo ra 180 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 60%).

(3*R*)-2-amino-4-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl))-6-metyl-quinolin-4-yl]-butan-1-ol



Dung dịch *tert*-butyl (4*R*)-4-{(2*E*)-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-vinyl}-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (180mg, 0,32 mmol) trong metanol được hydro hóa trên paladi trên cacbon 10% (30 mg) dưới áp suất khí quyển trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng này và phần dịch lọc được cô trong chân không. Hòa tan phần cặn này trong dung dịch hydroclorua trong etyl axetat (2N, 10mL) và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bazơ hóa bằng dung dịch nước natri bicacbonat (2N) đến độ pH=8 và sau đó chiết bằng etyl axetat (15 mL x 3). Các lớp được thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol 10% trong diclometan) tạo ra 90 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 66,2%).

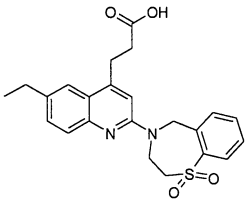
(4*R*)-4-{2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etyl}-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-amin



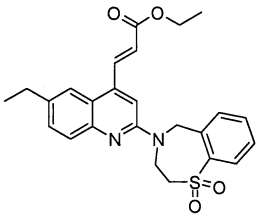
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 38-1 trong Sơ đồ 45 bằng cách sử dụng (3*R*)-2-amino-4-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl))-6-metyl-quinolin-4-yl]-butan-1-ol và xyano bromua. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 451, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,89 (m, *J* = 4,7 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,63 (t, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J* = 3,9 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,85 (t, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,53 (brs, 2 H), 3,97 - 3,91 (m, *J* = 5,8 Hz, 2 H), 3,58 (t, *J* = 2,4 Hz, 2 H), 3,66 - 3,41 (m, *J* = 3,3 Hz, 2 H), 2,90 (dd, *J* = 4,2, 0,9, Hz, 1 H), 2,77 (dd, *J* = 5,2, 0,9 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 95

Axit 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etylquinolin-4-yl] propanoic

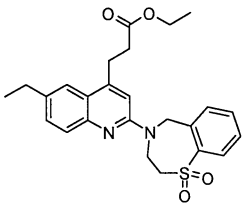


Etyl (2*E*)-3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etylquinolin-4-yl] prop-2-enoat



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-etylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (300mg, 0,78 mmmol), etyl prop-2-enoat (170mg, 1,70mmol), trietylamin (1mL) và *N*,*N*-dimetylformamit (2 mL), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (15mg, 0,02 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong khoảng thời gian từ 30 phút ở nhiệt độ 100°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (5mL) và chiết bằng etyl axetat (10 mL × 3). Lớp hữu cơ đã thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng etyl axetat trong ete dầu mỏ 20 - 40%) tạo ra 280 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 80%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 451.

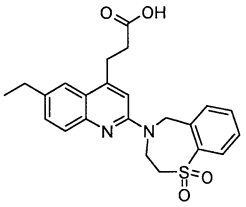
Etyl 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etylquinolin-4-yl] propanoat



Bổ sung 2-nitrophenylsulfonylhydrazit (2,91g, 13,4 mmol) tiếp theo là dung dịch trietylamin (5mL) trong diclometan (10mL) vào bình đáy tròn, khô, dung tích 25mL chứa dung dịch etyl (2*E*)-3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etylquinolin-4-yl]prop-2-enoat (300mg, 0,67 mmol) trong diclometan (5mL) trong

môi trường nitơ. Huyền phù này được khuấy nhẹ nhàng trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ, và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (rửa giải bằng 20 - 40% etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra 151 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 50%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 453.

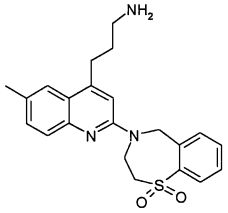
Axit 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etylquinolin-4-yl] propanoic



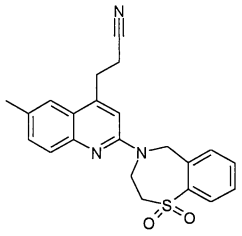
Bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit (20,6 mg trong 2 mL nước) vào dung dịch etyl 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etylquinolin-4-yl] propanoat (100mg, 0,22 mmol) trong metanol (2mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được axit hóa đến độ pH=4 bằng dung dịch nước axit clohydric (5 N), và sau đó chiết bằng etyl axetat (10 mL × 3). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol trong diclometan 1 - 10%) tạo ra 50 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 425, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,08 (brs, 2 H), 7,94 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,80 (brs, 1 H), 7,72 (t, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 7,33 Hz, 2 H), 7,37 (brs, 1 H), 5,38 (m, 2 H), 4,56 (brs, 2 H), 3,94 - 3,69 (m, 2 H), 3,26 (brs, 2 H), 2,81 - 2,64 (m, 4 H), 1,22 (t, J = 7,58 Hz, 3 H).

Ví dụ 96

3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1-amin

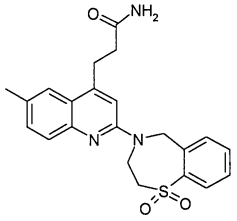


3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-propionitril



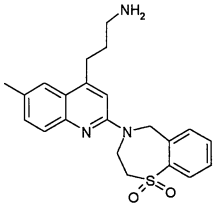
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với etyl 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etylquinolin-4-yl]propanoat trong Ví dụ 95 trong Sơ đồ 46 bằng cách sử dụng 4-(4-clo-6-etylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và acrylonitril.

3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5H)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propanamit



Dung dịch 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-propionitril (150mg, 0,38mmol), và kali hydroxit dạng bột (172mg, 3,07 mmol) trong *tert*-butanol (8mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1,5 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (15mL) và chiết bằng etyl axetat (15 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol trong diclometan 5%) tạo ra 125 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

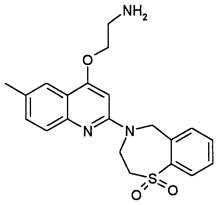
3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1-amin



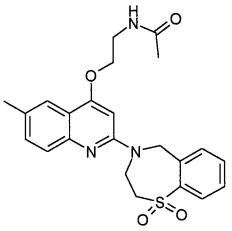
Bổ sung dung dịch boran trong tetrahydrofuran (1 mL, 2 M) vào dung dịch 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-propionamit (30mg, 0,073 mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) trong bể đá. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 3 giờ và sau đó được để nguội tự nhiên xuống nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được dừng bằng metanol và hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 6,3 mg sản phẩm mong muốn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 396, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,64 - 7,56 (m, 3 H), 7,45 (dd, *J* = 6,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,37 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,57 (brs, 2 H), 3,61 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 2,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,04 - 1,96 (m, 2 H).

Ví dụ 97

2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]oxy}etanamin



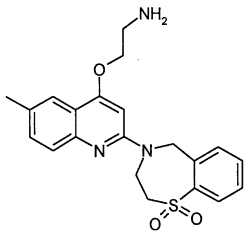
N-(2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]oxy}etyl)axetamit



Hỗn hợp của *N*-(2-hydroxyetyl)-axetamit (247mg, 2,4mmol), 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (1000mg, 2,4 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua (190,4mg, 0,24mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (129,3mg, 0,24 mmol) và natri *tert*-butoxit (460,8mg,

4,8 mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL được gắn kín trong 1 giờ ở nhiệt độ 130°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 20 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 1,9%).

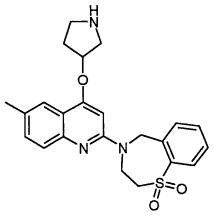
2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]oxy}etanamin



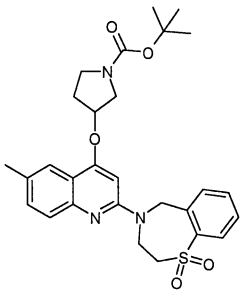
Hỗn hợp của *N*-(2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]oxy}etyl)axetamit (15mg, 0,03 mmol) và dung dịch nước axit clohydric (10 mL, 37% khối lượng/khối lượng) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng này bằng HPLC điều chế và SPE tạo ra 9,3 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 68,5%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 398, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,11 (s, 1 H), 8,10 - 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,93 - 7,88 (d, J = 7,2 Hz,1 H), 7,82 - 7,76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,73 - 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,65 - 7,60 (d, J = 6,8 Hz,1 H), 7,60 - 7,53 (t, J = 7,2 Hz,1 H), 6,68 (s, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 4,70 - 4,65 (m, 2 H), 4,65 - 4,45 (m, 2 H), 3,80 - 3,72 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,62 - 3,58 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

Ví dụ 98-1

4-[6-metyl-4-(pyrolidin-3-yloxy)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit

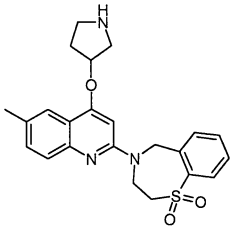


tert-Butyl 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]oxy}pyrolidin-1-carboxylat



Hỗn hợp của *tert*-butyl 3-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (134,7mg, 0,72mmol), 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (300mg, 0,72 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua (57,12mg, 0,07mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (38,78mg, 0,07 mmol) và natri *tert*-butoxit (138,24mg, 1,44 mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL được gắn kín trong 1 giờ ở nhiệt độ 130°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 20 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 5,3%).

4-[6-metyl-4-(pyrolidin-3-yloxy)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit

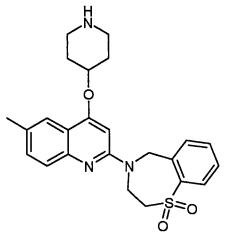


Hỗn hợp của *tert*-butyl 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]oxy}pyrolidin-1-carboxylat (50mg, 0,096 mmol) và dung dịch hydroclorua trong etyl axetat (30 mL, 4 M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế và SPE tạo ra 18,4 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 45,3%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 424, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,11 - 8,08 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,95 - 7,88 (m, 2 H), 7,78 - 7,70 (m, 2 H), 7,68 - 7,56 (m, 2 H),

6,62 (s, 1 H), 5,75 - 5,70 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 4,70 - 4,50 (m, 2 H), 3,80 - 3,70 (m, 4 H), 3,65 - 3,48 (m, 2 H), 2,60 - 2,50 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,46 - 2,35 (m, 1 H).

Ví dụ 98-2

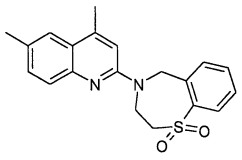
8-[6-metyl-4-(piperidin-4-yloxy)-quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



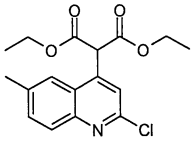
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 98-1 trong Sơ đồ 47 bằng cách sử dụng 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) và *tert*-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 438, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,05 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,90 - 7,85 (d, J = 7,6 Hz,1 H), 7,80 - 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,75 - 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,68 - 7,62 (d, J = 9,2 Hz,1 H), 7,60 -7,55 (t, J = 7,6 Hz,1 H), 6,64 (s, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 5,32 - 5,26 (m, 1 H),4,65 - 4,40 (m, 2 H), 3,82 - 3,72 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,52 - 3,40 (m, 2 H), 3,40 - 3,30 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 3,36 - 3,28 (m, 2 H), 3,20 - 3,10 (m, 2 H).

Ví dụ 99

4-(4,6-Dimetylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit

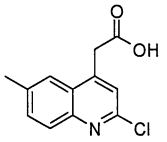


Dietyl (2-clo-6-metylquinolin-4-yl)propandioat



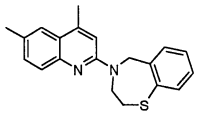
Bổ sung kali cacbonat khan (2,8g, 20 mmol) vào dung dịch 2,4-diclo-6-metylquinolin (2,11g, 10 mmol) và 1,3-dietyl propandioat (2,64g, 20 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (40 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ, sau đó rót vào đá/nước (100mL) và chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (150 mL x 2), làm khô bằng natri sulfat. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (rửa giải bằng etyl axetat trong ete dầu mỏ 20 - 30%) tạo ra 1,34g sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 40%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 336.

Axit (2-clo-6-metylquinolin-4-yl)axetic



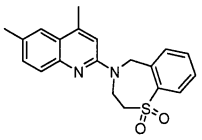
Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (2N, 2mL) vào dung dịch dietyl (2-clo-6-metylquinolin-4-yl)propandioat (100mg, 0,30 mmol) trong metanol (2mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này sau đó được axit hóa đến độ pH=4 bằng dung dịch nước axit clohydric (5 N), và chiết bằng etyl axetat (10 mL × 3). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 236.

4-(4,6-Dimetylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



Dung dịch axit (2-clo-6-metylquinolin-4-yl)axetic (118mg, 0,5 mmol) và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (247mg, 1,5 mmol) trong *n*-butanol (0,2mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 0,5 mL được xử lý bằng vi sóng được gắn kín trong 2 giờ ở nhiệt độ 160°C. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng diclometan (50 mL), rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa (50mL) và nước muối (50 mL), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (rửa giải bằng 20 - 30% etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra 100 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 62%). MS (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 321.

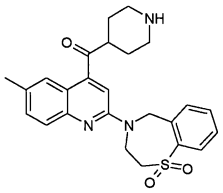
4-(4,6-Dimetylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



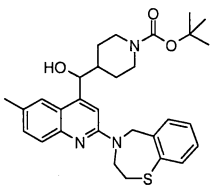
Bổ sung axit 3-cloperbenzoic (167mg, độ tinh khiết 70%, 0,78 mmol) vào dung dịch 4-(4,6-dimetylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (100mg, 0,31mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa (10 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn. MS (ESI^+) [$(M+H)^+$] 353, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,99 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,65 (t, *J* = 7,20 Hz, 1 H), 7,60 - 7,42 (m, 3 H), 7,35 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 5,12 (brs, 2 H), 4,43 (brs, 2 H), 3,65 (brs, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H).

Ví dụ 100

[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl](piperidin-4-yl)metanon



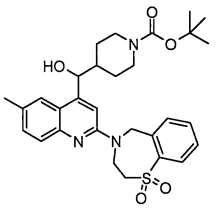
tert-Butyl 4-{[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl](hydroxy) metyl}piperidin-1-carboxylat



Bổ sung từ từ butyl lithi (0,8 mL, 1,3 mmol) vào dung dịch 4-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (385mg, 1,0 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) trong tetrahydrofuran (10mL) mà đã làm lạnh xuống -78°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút, tiếp theo là bổ sung từ từ

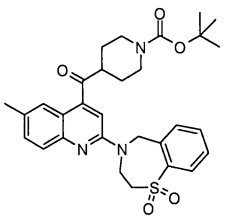
dung dịch *tert*-butyl 4-formylpiperidin-1-carboxylat (153mg, 1,3 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL). Sau khi khuấy thêm ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10mL) và chiết bằng diclometan (20 mL x 2). Thu gom các lớp hữu cơ, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (rửa giải bằng 20 - 40% etyl axetat trong ete dầu mỏ) tạo ra 360 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 70%). MS (ESI^+) [$(M+H)^+$] 520.

tert-Butyl 4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl](hydroxy)metyl}piperidin-1-carboxylat



Bổ sung axit 3-cloperbenzoic (537mg, 70% độ tinh khiết, 2,2 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 4-{[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl](hydroxy)metyl}piperidin-1-carboxylat (519mg, 1,0 mmol) trong diclometan (10 mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, bổ sung dung dịch nước bão hòa của natri thiosulfat (3mL) vào hỗn hợp trên. Lớp hữu cơ đã tách ra được rửa bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa (5mL) và nước muối (5 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (rửa giải bằng 20 - etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ) tạo ra 300 mg sản phẩm mong muốn. MS (ESI^+) [$(M+H)^+$] 552.

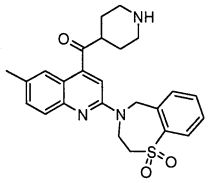
tert-Butyl 4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]carbonyl}piperidin-1-carboxylat



Bổ sung chất phản ứng Dess-martin (226mg, 0,54 mmol) vào dung dịch *tert*-butyl 4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl](hydroxy)metyl}piperidin-1-carboxylat (200mg, 0,36 mmol) trong diclometan (10

mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng này hoàn thành theo dõi bằng LC/MS và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (rửa giải bằng etyl axetat trong ete dầu mỏ 20 - 30%) tạo ra 150 mg sản phẩm mong muốn. MS (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 550.

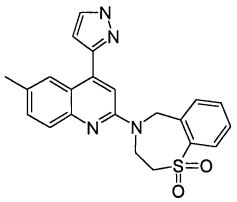
[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl](piperidin-4-yl)metanon



Bổ sung axit trifloaxetic (1mL) vào dung dịch *tert*-butyl 4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]carbonyl}piperidin-1-carboxylat (100mg, 0,18 mmol) trong diclometan (1 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi phản ứng này hoàn thành, theo dõi bằng LC/MS và sau đó cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (rửa giải bằng metanol trong diclometan 1 - 10%) tạo ra 60 mg sản phẩm mong muốn. MS (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 450, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,01 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,68 - 7,56 (m, 2 H), 7,51 - 7,38 (m, 3 H), 7,34 (s, 1 H), 5,26 (brs, 2 H), 4,5 (brs, 2 H), 3,70 - 3,58 (m, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,35 - 3,32 (m, 1 H), 3,14 - 3,03 (m, 2 H), 2,71 (td, J = 12,25, 2,78 Hz, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 1,79 (m, 2 H), 1,69 - 1,51 (m, 2 H).

Ví dụ 101

4-[6-metyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit

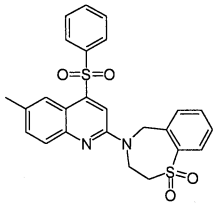


Bổ sung (triphenylphosphin) paladi (20 mg) vào dung dịch 8-(4-brom-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (115mg, 0,28 mmol, được điều chế tương tự với 4-(4-clo-6-(triflometoxy)quinolin-2-yl)-2,3,4,5-

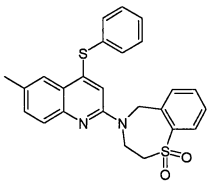
tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit trong Ví dụ 17-1) trong dimetoxyetan (8 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, bổ sung axit 1*H*-pyrazol-3-boric (107mg, 0,84 mmol), tiếp theo là dung dịch nước natri cacbonat (1 M, 0,5 mL). Hỗn hợp thu được được gắn kín và gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL được gắn kín trong 1 giờ ở nhiệt độ 80°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 36,5 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 10,8%). MS (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 405, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,41 (s, 1 H), 8,09 - 8,02 (m, 2 H), 7,95 (s, 2 H), 7,69 - 7,53 (m, 4 H), 6,99 (s, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 4,67 (s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,34 (s, 1 H), 2,44 (s, 3 H).

Ví dụ 102

4-[6-metyl-4-(phenylsulfonyl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit

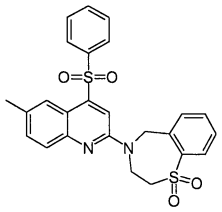


4-[6-metyl-4-(phenylsulfanyl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (1,8g, 5,0 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 17-1), benzenthiol (0,66g, 6,0 mmol) và *N,N*-dimetylpyridin-4-amin (0,74g, 6 mmol) trong dry etanol (40mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Lọc hỗn hợp phản ứng này và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cột silicagel (gradien rửa giải bằng etyl axetat trong hexan 10 - 20%) tạo ra 1,0g sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 45%).

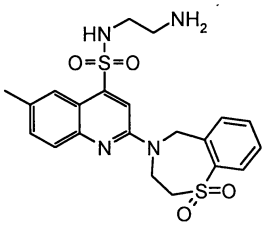
4-[6-metyl-4-(phenylsulfonyl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit



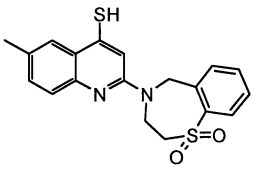
Dung dịch hỗn hợp của 4-[6-metyl-4-(phenylsulfanyl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (223mg, 0,5 mmol) và axit 3-cloperbenzoic (340mg, 2 mmol) trong diclometan khan (30mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Sau khi phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước natri thiosulphat bão hòa (15 mL), hỗn hợp thu được được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Lớp hữu cơ đã tách ra được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (15mL) và dung dịch nước natri thiosulphat bão hòa (15 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 168 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 70%). MS (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 479, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,11 - 8,08 (dd, *J* = 1,2, 8 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,91 - 7,89 (t, *J* = 3,6 Hz, 3 H), 7,75 - 7,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,65 - 7,58 (m, 3 H), 7,53 - 7,45 (m, 3 H), 7,41 - 7,39 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 5,15 - 4,20 (brs, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 103

N-(2-aminoetyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-sulfonamit

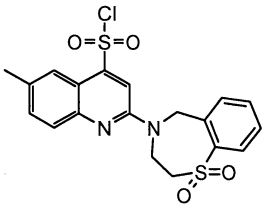


2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-thiol



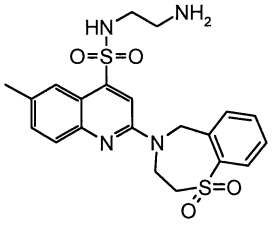
Bổ sung natri metanthiolat (1,4g, 20 mmol) vào dung dịch 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (1,5g, 4 mmol, được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 17-1) trong N,N-dimetylformamit khô (100mL) dưới sự bảo vệ của argon. Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống 50°C và cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong nước đã làm lạnh (150mL) và được axit hóa một cách cẩn thận bằng axit clohydric 20% đến độ pH=4 ~ 5 trong môi trường argon. Dung dịch tạo ra được chiết bằng diclometan đã làm lạnh (150 mL x 3). Lớp hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối đã làm lạnh (100 mL x 2) và cô trong chân không ở nhiệt độ trong phòng tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-sulfonyl clorua



Clo dạng khí được cho qua dung dịch đã được khuấy kỹ của 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-thiol (sản phẩm thô từ bước trên) trong axit clohydric đặc (10mL) ở nhiệt độ -10°C sao cho nhiệt độ dược duy trì ở nằm trong khoảng -5°C ~ -10°C. Sau khi được khuấy trong khoảng 30 phút, đường dẫn clo được ngắt quãng và hỗn hợp này được rót lên trên đá (10 g) tiếp theo là bổ sung natri bicacbonat (8 g) từng phần nhỏ. Chiết hỗn hợp thu được cùng với diclometan đã làm lạnh (100 mL x 3). Lớp hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước đã làm lạnh (100 mL), làm khô bằng natri sulfat và lọc. Dịch lọc được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

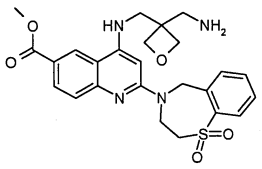
N-(2-aminoetyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-sulfonamit



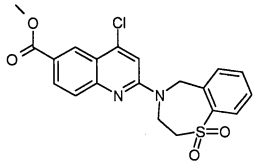
Bổ sung trietylamin (3 giọt) tiếp theo là 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-sulfonyl clorua (dịch lọc từ bước trên) vào dung dịch đã làm lạnh của etan-1,2-diamin (320mg, 5,4 mmol) trong diclometan (50mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 56,38 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất của ba bước bằng 3,1%). MS (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 461, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,11 (s, 1 H), 7,99 - 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,85 - 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,67 - 7,63 (m, 3 H), 7,49 - 7,45 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 4,76 - 4,03 (m, 2 H), 3,63 - 3,59 (t, 2 H), 3,03 - 3,00 (m, 4 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 104

Metyl 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat



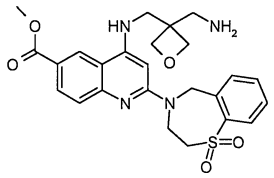
Metyl 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat



Bổ sung axit 3-cloperbenzoic (1,68g, 9,7 mmol) vào dung dịch đã khuấy của metyl 4-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat (1,5g, 3,9mmol) trong diclometan (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút và phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa (10 mL). Lớp hữu cơ đã tách ra được rửa bằng dung dịch nước natri

cacbonat bão hòa (10mL) và nước muối (10 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol trong diclometan 5%) tạo ra 1,38g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 85%).

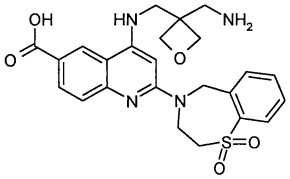
Metyl 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 6-1 trong Sơ đồ 52 bằng cách sử dụng metyl 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 497, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,57 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,85 (m, 2 H), 7,71 (t, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,46 - 7,38 (m, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,32 (m, 6 H), 3,80 (s, 3 H), 3,55 (m, 4 H), 2,95 (s, 2 H).

Ví dụ 105

Axit 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylic

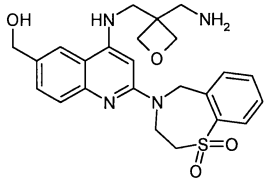


Bổ sung natri hydroxit (40mg, 1,0 mmol) vào dung dịch đã khuấy của metyl 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat (100mg, 0,2 mmol) trong tetrahydrofuran và nước (4 mL, thể tích/thể tích = 3/1). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp thu được được cô trong chân không để loại bỏ dung môi hữu cơ. Dung dịch nước còn thừa được axit hóa bằng dung dịch nước axit xitric (5 mL, 20%) và chiết bằng diclometan (15 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không tạo ra chất rắn dạng dính, chất này được

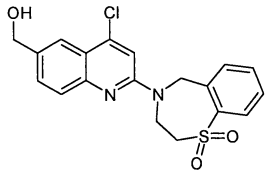
tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol trong diclometan 5%) tạo ra 20 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 483, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,78 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,90 (m, 2 H), 7,61 (t, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 5,76 (s, 2 H), 4,40 (m, 6 H), 3,78 (s, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,17 (m, 2 H).

Ví dụ 106

[4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]metanol

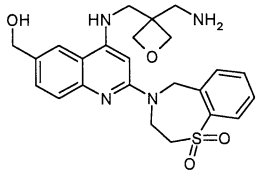


[4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]metanol



Bổ sung dung dịch metyl 4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat (400mg, 0,96 mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) vào huyền phù đặc của lithi nhôm hydrua (46mg, 1,21 mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ ở nhiệt độ môi trường. Sau khi được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống 0°C và được xử lý bằng nước (0,2mL) để dừng phản ứng này. Hỗn hợp thu được được khuấy trong khoảng 30 phút, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong chân không tạo ra 321 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 86%).

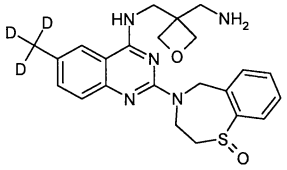
[4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]metanol



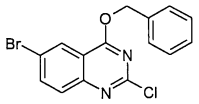
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 6-1 trong Sơ đồ 52 bằng cách sử dụng [4-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]metanol và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 469, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,93 (d, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,34 (s, 2 H), 7,25 (t, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,10 (t, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,47 (d, 2 H), 4,34 (m, 6 H), 3,58 (d, 2 H), 3,52 (d, 2 H), 2,96 (t, 2 H), 1,79 (m, 2 H).

Ví dụ 107

N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-trideuteriometyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin

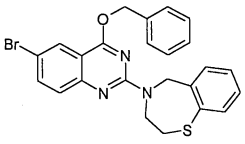


4-(benzyloxy)-6-brom-2-cloquinazolin



Bổ sung từng giọt dung dịch rượu benzylic (0,52 mL, 5 mmol) và natri hydrua (210mg, 5,25 mmol, 60% trong dầu khoáng) trong tetrahydrofuran (15mL) vào dung dịch đã làm lạnh của 6-brom-2,4-dicloquinazolin (1,39g, 5 mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước lạnh (10mL) và sau đó chiết bằng etyl axetat (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không tạo ra 1,73g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (hiệu suất bằng 99%).

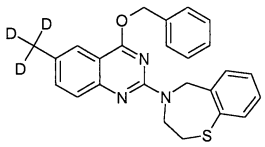
4-[4-(benzyloxy)-6-bromquinazolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



Hỗn hợp của 4-(benzyloxy)-6-brom-2-cloquinazolin (700mg, 2,0 mmol) và 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (990mg, 6,0 mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C

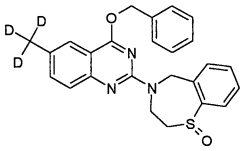
trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng để tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (rửa giải bằng diclometan) tạo ra 600 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 62,7%).

4-[4-(benzyloxy)-6-trideuteriometylquinazolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin



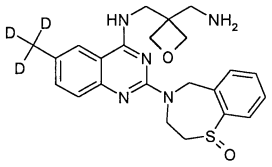
Bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (0,5 mL, 0,80 mmol) trong tetrahydrofuran vào dung dịch đã làm lạnh của 4-[4-(benzyloxy)-6-bromquinazolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (239mg, 0,50 mmol) trong tetrahydrofuran khan (10mL) trong hơn 5 phút trong môi trường nitơ ở nhiệt độ -78°C, tiếp theo là bổ sung từng giọt metyl-d^3 triflometansulfonat(134mg, 0,80 mmol) ở nhiệt độ -78°C trong hơn 5 phút. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C, để hỗn hợp phản ứng này ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng này được dừng bằng nước đã được đơteri hóa (5 mL). Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra hợp chất mong muốn.

4-[4-(benzyloxy)-6-trideuteriometylquinazolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit



Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (233mg, 1,0 mmol, 75%) vào dung dịch 4-[4-(benzyloxy)-6-trideuteriometylquinazolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (417mg, 1,0 mmol) trong diclometan (10mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch nước natri thiosulphat bão hòa (3 mL), dung dịch nước natri hydroxit 10% (5mL) và nước muối (5 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (rửa giải bằng etyl axetat 10% trong diclometan) tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng.

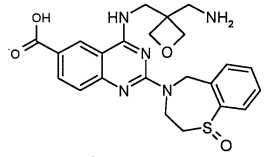
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-trideuteriometyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin



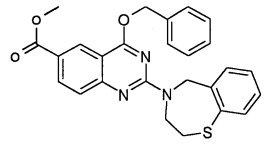
Hỗn hợp của 4-[4-(benzyloxy)-6-trideuteriometylquinazolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1-oxit (700mg, 1,62 mmol) và oxetan-3,3-diyldimetanamin (752mg, 6,5 mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ 170°C trong 20 phút, sau đó hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 60 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 8,4%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 441, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,69 - 7,67 (m,1 H), 7,62 - 7,45 (m, 2 H), 7,44 - 7,40 (m, 1 H), 7,38 - 7,34 (m, 1 H), 5,27 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,77 (brs, 1 H), 4,68 - 4,64 (m, 2 H), 4,52 - 4,47 (m, 2 H), 4,11 - 4,01 (m, 2 H), 3,49 - 3,35 (m, 2 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,04 (s, 2 H).

Ví dụ 108-1

Axit 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylic



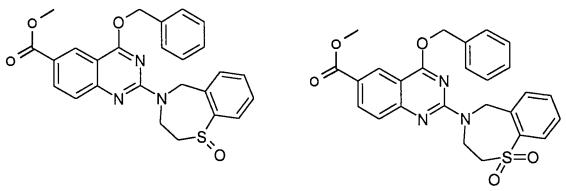
Metyl 4-(benzyloxy)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylat



Bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (0,5 mL, 0,8 mmol) trong tetrahydrofuran vào dung dịch 4-(4-benzyloxy-6-bromquinazolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (239mg, 0,5 mmol) trong tetrahydrofuran khan (10mL) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường nitơ trong hơn 5 phút tiếp theo là bổ sung đá khô (2,5 mmol) ở nhiệt độ -78°C.

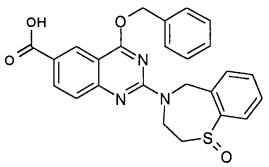
Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -78°C, để hỗn hợp phản ứng này ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ nữa. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (10mL) và chiết bằng etyl axetat (25 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra sản phẩm thô là axit. Bổ sung sulfinyl clorua (2mL) vào axit thô ở trên trong metanol (15mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat, và rửa dung dịch này bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 10% trong diclometan) tạo ra metyl este mong muốn.

Metyl 4-(benzyloxy)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylat và Metyl 4-(benzyloxy)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin 4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylat



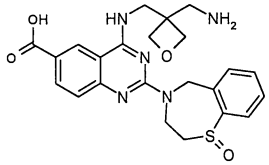
Bổ sung từ từ axit *m*-cloperoxybenzoic (602mg, 2,625 mmol, độ tinh khiết 75%) vào dung dịch metyl 4-(benzyloxy)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylat (800mg, 1,75 mmol) trong diclometan, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng này bằng dung dịch nước natri thiosulphat bão hòa, và dung dịch nước natri hydroxit 10%, và nước muối. Lớp hữu cơ tạo ra được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 10% trong diclometan) tạo ra 350 mg metyl 4-(benzyloxy)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylat và 400 mg metyl 4-(benzyloxy)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylat.

Axit 4-(benzyloxy)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylic



Bổ sung lithi hydroxit (178mg, 7,4 mmol) vào dung dịch metyl 4-(benzyloxy)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylat (350mg, 0,74 mmol) trong hỗn hợp của tetrahydrofuran và nước (10 mL, thể tích/thể tích = 4:1). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được axit hóa bằng axit clohydric (2N), chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 10% trong diclometan) tạo ra axit 4-(benzyloxy)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylic MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 460.

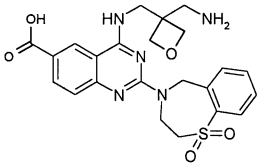
Axit 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylic



Hỗn hợp của axit 4-(benzyloxy)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylic (170mg, 0,37 mmol) và oxetan-3,3-diyldimetanamin (128mg, 1,11 mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ 170°C trong khoảng 30 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra axit 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylic, MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 468, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,91 - 8,61 (m, 2 H), 8,09 - 8,00 (m, 1 H), 7,77 - 7,74 (m, 1 H), 7,68 - 7,65 (m, 1 H), 7,51 - 7,42 (m, 2 H), 7,27 -7,13 (m, 1 H), 5,26 - 5,17 (m. 2 H), 4,89 - 4,68 (m, 4 H), 452 - 4,45 (m, 2 H), 4,40 - 4,31 (m, 2 H), 4,10 - 3,84 (m, 2 H), 3,20 - 3,01 (m, 2 H).

Ví dụ 108-2

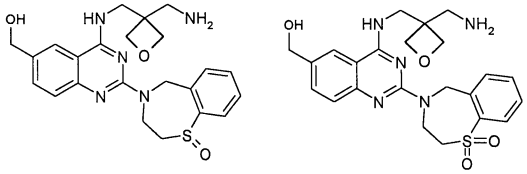
Axit 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylic



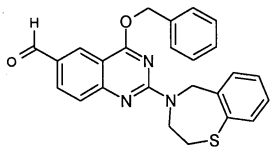
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 108-1 trong Sơ đồ 54 bằng cách sử dụng axit 4-(benzyloxy)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carboxylic và oxetan-3,3-diyldimetanamin, MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 484, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,95 (brs, 1 H), 8,68 (m, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 2 H), 7,68 - 7,63 (m, 1 H), 7,48 - 7,43 (m, 1 H), 7,24 - 7,19 (m, 1 H), 5,11 (brs, 2 H), 4,59-4,30 (brs, 6 H), 4,20 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,58 (brs, 2 H), 3,12 (m, 2 H).

Ví dụ 109-1 và Ví dụ 109-2

[4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol và [4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol

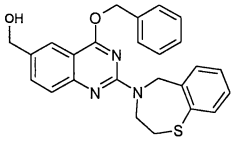


4-(benzyloxy)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carbaldehyt



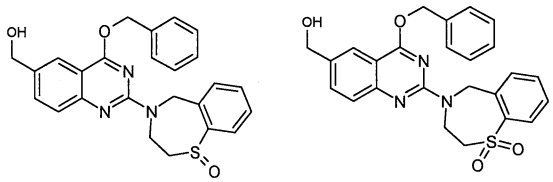
Bổ sung *N,N*-dimetylformamit khan (150 µL, 1,94 mmol) vào dung dịch đã làm lạnh của 4-(4-benzyloxy-6-bromquinazolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin (500mg, 1,048 mmol) trong tetrahydrofuran khan (10mL) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (10mL) và chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (40mL) và nước muối (40 mL), làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong chân không tạo ra 410 mg sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 428.

[4-(benzyloxy)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol



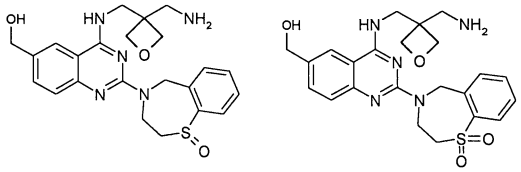
Bổ sung natri bohydrua (270mg, 7,13 mmol) vào dung dịch 4-(benzyloxy)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-carbaldehyt (3,0g, 7,0 mmol) trong metanol (20mL) và tetrahydrofuran (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (10mL) và chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (40mL) và nước muối (40 mL), làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong chân không tạo ra 2,85g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (hiệu suất bằng 95%), MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 430.

[4-(benzyloxy)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol và [4-(benzyloxy)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol



Bổ sung axit 3-cloperoxybenzoic (536mg, 2,33 mmol, độ tinh khiết 75%) vào dung dịch [4-(benzyloxy)-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl] metanol (1,0g, 2,33 mmol) trong diclometan (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước, được chiết bằng diclometan (20 mL x 3). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (40mL) và nước muối (40 mL), làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong chân không tạo ra 0,90g hỗn hợp của [4-(benzyloxy)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol và [4-(benzyloxy)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol dưới dạng chất rắn màu vàng.

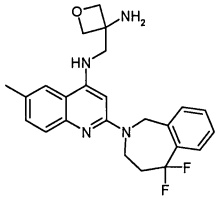
[4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol và [4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol



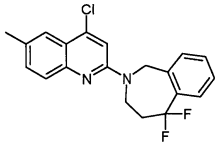
Hỗn hợp của [4-(benzyloxy)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol và [4-(benzyloxy)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol (700mg, khoảng 1,57 mmol) và oxetan-3,3-diyldimetanamin (700mg, 6,03 mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ 160°C trong khoảng 30 phút. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (10 mL), chiết bằng diclometan (20 mL x 3). Rửa các lớp hữu cơ bằng nước muối (40 mL), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra [4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol, MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 454, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,139 (s, 1 H), 7,918 (s, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,48 (m, 3 H), 7,316 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5,21 (m, 2 H), 4,75 (m, 2 H), 4,51 (m, 4 H), 4,369 (s, 3 H), 3,93 (brs, 1 H), 3,15 (brs, 2 H), 2,989 (s, 2 H), và [4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol, MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 470, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,197(s, 1 H), 7,789 (m, 3 H), 7,62 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 7,316 (s, 1 H), 5,12 (m, 3 H), 4,48 (m, 8 H), 3,917 (s, 2 H), 3,569 (brs, 2 H), 2,951 (brs, 2 H).

Ví dụ 110-1

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin

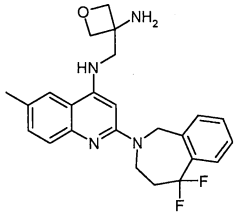


2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[c]azepin



Dung dịch 2,4-diclo-6-metylquinolin (500mg, 2,358 mmol) và 5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin (432mg, 2,358 mmol) trong *n*-butanol (10mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 160°C trong 5 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được rót vào nước (10mL) và chiết bằng etyl axetat (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 20% trong ete dầu mỏ) tạo ra 550 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn (hiệu suất bằng 65%).

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin

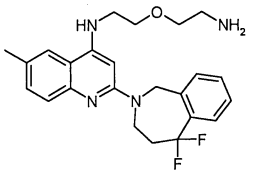


Dung dịch 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin (250mg, 0,697mmol), 3-(aminometyl)oxetan-3-amin (119mg, 0,697 mmol, độ tinh khiết: 60%), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (39mg, 0,0697mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua (51mg, 0,0697mmol), natri *tert*-butoxit (134mg, 1,394 mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong 1,5 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được rót vào trong nước (10mL) và chiết bằng diclometan (20 mL x 3), các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol trong diclometan 0-10%) và HPLC điều chế tạo ra 14 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 4,4%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 425, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,67 - 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,61 - 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,46 - 7,39 (m, 2 H), 7,33 - 7,29 (m, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 4,63 - 4,61 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,58 - 4,56 (d, J

= 6,4 Hz, 2 H), 4,32 - 4,29 (t, *J* = 5,5, 5,6 Hz, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 2,55 - 2,45 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ví dụ 110-2

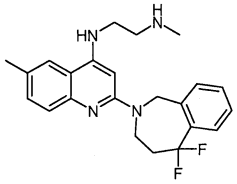
N-[2-(2-aminoetoxy)etyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và 2-(2-aminoetoxy)etan-1-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 427, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,60 -7,50 (d, *J* = 7,2 Hz 1 H), 7,50 - 7,40 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,40 - 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz,1 H), 7,30 - 7,15 (m, 5 H), 5,85 (s, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,75 - 3,65 (m, 2 H), 3,55 - 3,45 (m, 2 H), 3,40 - 3,30 (m, 2 H), 2,90 - 2,80 (t, 2 H), 2,50 - 2,40 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H).

Ví dụ 110-3

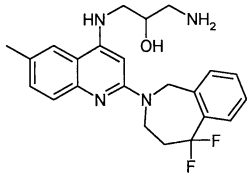
N-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-metyletan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và (2-aminoetyl) (metyl)amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 397, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,45 - 7,30 (m, 2 H), 7,30 - 7,10 (m, 5 H), 5,85 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,35 - 3,20 (m, 2 H), 2,97 - 2,85 (m, 2 H), 2,50 - 2,40 (m, 5 H), 2,35 (s, 3 H).

Ví dụ 110-4

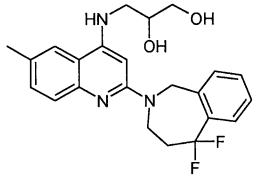
1-amino-3-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-2-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và 1,3-diaminopropan-2-ol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 413, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,45 - 7,35 (m, 2 H), 7,30 - 7,10 (m, 5 H), 5,85 (s, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,85 - 3,75 (m, 1 H), 3,35 - 3,20 (m, 1 H), 3,20 - 3,10 (m, 1 H), 3,00 - 2,90 (m, 1 H), 2,75 - 2,65 (m,1 H), 2,45 - 2,35 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H).

Ví dụ 110-5

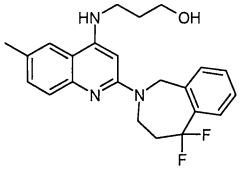
3-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và 3-aminopropan-1,2-diol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 414, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,50 - 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,35 - 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,25 - 7,10 (m, 2 H) 5,85 (s, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 3,95 - 3,85 (m, 1 H), 3,70 - 3,50 (m, 2 H), 3,20 - 3,10 (m, 2 H), 2,50 - 2,40 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H).

Ví dụ 110-6

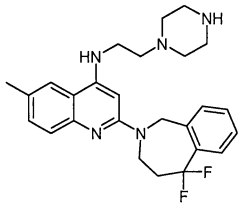
3-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và 3-aminopropan-1-ol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 398, ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ ppm 7,60 - 7,40 (m, 3 H), 7,35 - 7,25 (m, 4 H), 5,85 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,90 - 3,80 (m, 2 H), 3,45 - 3,30 (m, 2 H), 2,55 - 2,45 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H).

Ví dụ 110-7

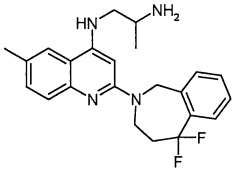
2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metyl-*N*-[2-(piperazin-1-yl)etyl]quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và 2-(piperazin-1-yl)etan-1-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 452, ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ ppm 7,52 - 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,41 - 7,40 (m, 2 H), 7,25 - 7,10 (m, 4 H), 5,80 (s, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 3,21 - 3,17 (m, 2 H), 2,86 - 2,84 (m, 4 H), 2,70 - 2,67 (m, 2 H), 2,44 - 2,42 (m, 6 H), 2,35 (s, 3 H).

Ví dụ 110-8

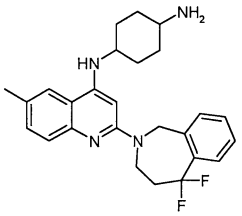
N˜1˜-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và propan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 397, ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ ppm 7,54 - 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,40 - 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,25 - 7,16 (m, 4 H) 5,85 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,29 - 4,24 (m, 2 H), 3,22 - 3,17 (m, 2 H), 2,91 - 2,89 (m, 1 H), 2,46 - 2,33 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,20 - 1,18 (m, 3 H).

Ví dụ 110-9

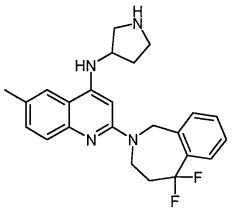
cis-*N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclohexan-1,4-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và *cis*-xyclohexan-1,4-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,50 - 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,40 - 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,30 - 7,15 (m, 5 H), 5,95 (s, 1 H), 4,80 - 4,70 (d, *J* = 4,0 Hz, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 3,10 (s, 1 H), 2,70 - 2,60 (m, 1 H), 2,50 - 2,40 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,05 (s, 2 H), 1,80 (s, 2 H), 1,50 - 1,30 (m, 4 H).

Ví dụ 110-10

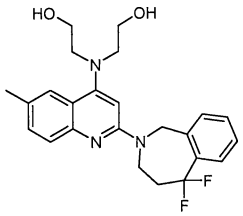
2-(9,9-diflo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-6-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-3-yl)quinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và pyrolidin-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 409, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,50 - 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,40 - 7,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,30 - 7,20 (m, 4 H), 5,85 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 3,65 (s, 1 H), 3,30 - 3,20 (m, 1 H), 3,20 - 2,90 (m, 3 H), 2,50 - 2,40 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,20 - 2,10 (m, 2 H).

Ví dụ 110-11

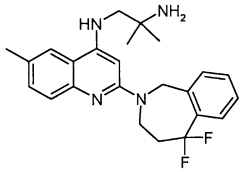
2,2'-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]imino}dietanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và 2,2'-iminodietanol. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 428, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,90 - 7,70 (m, 2 H), 7,70 - 7,60 (m, 2 H), 7,50 - 7,30 (m, 3 H), 6,40 (s, 1 H), 5,85 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 4,15 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,58 (s, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 2,60 - 2,50 (m, 3 H), 2,35 (s, 3 H).

Ví dụ 110-12

N~1~-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin

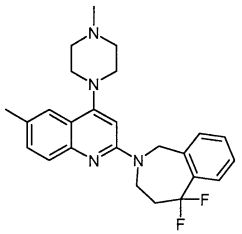


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và 2-metylpropan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,06 (s, 1 H), 7,79 - 7,69 (m, 3 H),

7,61 - 7,58 (dd, *J*= 8,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,53 - 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,46 - 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,24 - 4,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,73 - 2,64 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 1,42 (s, 6 H).

Ví dụ 110-13

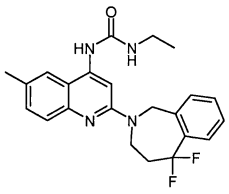
5,5-diflo-2-[6-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và 1-metylpiperazin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 423, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,93 - 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,77 - 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,71 - 7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,62 - 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,56 - 7,52 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,49 - 7,45 (t, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,32 - 4,29 (t, *J* = 6 Hz, 2 H), 3,97 - 3,89 (m, 2 H), 3,77 - 3,68 (m, 2 H), 3,61 - 3,51 (m, 2 H), 3,50 - 3,39 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,79 - 2,67 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

Ví dụ 110-14

1-[2-(9,9-diflo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-6-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-etylure

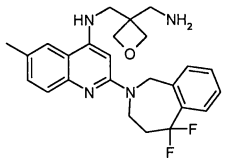


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và etylure. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 12,30 (s, 1 H), 9,62 - 9,55 (m, 1 H), 8,40 - 8,20 (m, 1 H),

7,82 - 7,70 (m, 2 H), 7,60 - 7,38 (m, 4 H), 7,12 (s, 1 H), 5,00 - 4,80 (m, 2 H), 4,50 - 4,10 (m, 2 H), 3,42 - 3,30 (m, 2 H), 2,70 - 2,50 (m, 2 H), 1,92 (s, 3 H), 1,31 - 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

Ví dụ 110-15

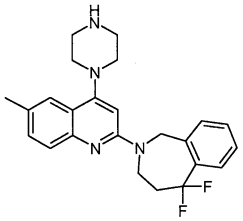
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 439, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,80 (m, 3 H), 7,67 (d, 1 H), 7,60 (t, 1 H), 7,54 (t, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,68 - 4,62 (m, 4 H), 4,32 (t, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 2,78 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H).

Ví dụ 111-1

5,5-diflo-2-[6-metyl-4-(piperazin-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin

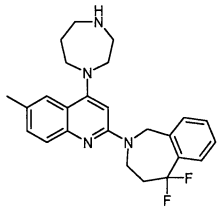


Hỗn hợp của 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin (100mg, 0,279 mmol) và piperazin (300mg, 3,488 mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C trong 2 giờ trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được tinh chế bằng HPLC điều chế, tiếp theo là SPE. Cô dịch rửa giải trong chân không và phần cặn được làm khô bằng cách đông khô nhanh tạo ra 38,87 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất bằng 34,1%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 409, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,65 - 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,55 - 7,45 (t, 2 H),

7,40 - 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,38 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,20 (m, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 3,20 - 3,00 (m, 8 H), 2,60 - 2,45 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 111-2

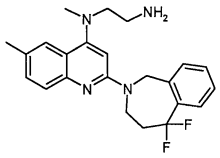
2-[4-(1,4-Diazepan-1-yl)-6-metylquinolin-2-yl]-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 111-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và [1,4]diazepane. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 423, ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ ppm 7,60 - 7,58 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,55 - 7,53 (m, 2 H), 7,45 - 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,34 - 7,24 (m, 3 H), 6,41 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,33 - 4,32 (d, J = 5,2 Hz,2 H), 3,43 - 3,40 (m, 4 H), 3,17 - 3,14 (m, 4 H), 2,51 - 2,47 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,20 (brs, 1H), 2,04 -2,01 (m, 2 H).

Ví dụ 111-3

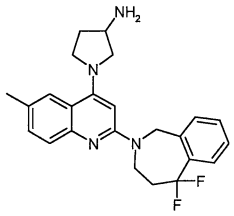
N-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-N-metyletan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 111-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và (2-aminoetyl) (metyl)amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 397, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,45 - 7,35 (m, 2 H), 7,30 - 7,10 (m, 5 H), 5,85 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,35 - 3,20 (m, 2 H), 2,97 - 2,80 (m, 2 H), 2,50 - 2,35 (m, 5 H), 2,40 - 2,30 (s, 3 H).

Ví dụ 111-4

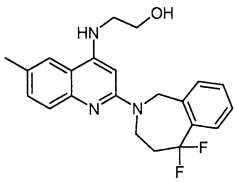
1-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 111-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và pyrolidin-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 409, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,65 (s, 1 H), 7,62 -7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,55 - 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,45 - 7,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,40 - 7,30 (t, 1 H), 7,30 - 7,20 (m, 3 H), 5,85 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,80 - 3,70 (m, 3 H), 3,60 - 3,50 (m, 2 H), 3,40 - 3,30 (m, 1 H), 2,50 - 2,40 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,30 - 2,10 (m, 1 H).

Ví dụ 111-5

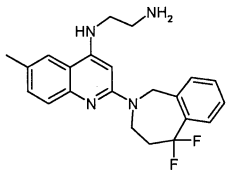
2-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}etanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 111-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và 2-aminoetanol. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 384, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,60 - 7,40 (m, 3 H), 7,35 - 7,20 (m, 4 H), 5,87 (s, 1 H), 4,88 - 4,87 (d, *J* = 16,4 Hz, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,90 - 3,87 (m, 2 H), 3,41 - 3,37 (m, 2 H), 2,52 - 2,47 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,00 - 1,97 (m, 2 H).

Ví dụ 111-6

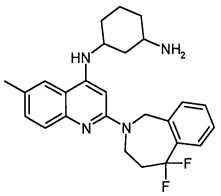
N-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 111-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và etan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 383, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,72 - 7,70 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,70 - 7,67 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,65 - 7,42 (m, 3 H), 6,00 (s, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,23 - 4,20 (t, 2 H), 3,88 - 3,78 (t, 2 H), 3,58 - 3,55 (t, 2 H), 2,71 - 2,61 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 111-7

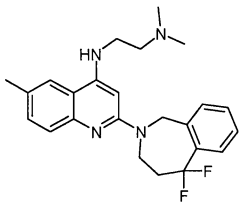
N-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl] xyclohexan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 111-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và xyclohexan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$]437, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,01 - 7,97 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 7,69 - 7,65 (m, 3 H), 7,55 - 7,41 (m, 3 H), 5,92 - 5,91 (d, J = 2,4 Hz, 2 H), 5,02 - 4,92 (m, 2 H), 4,31 - 4,10 (m, 2 H), 3,83 - 3,60 (m, 1 H), 3,41 - 3,32 (m, 1 H), 2,69 - 2,63 (m, 2 H), 2,45 - 2,43 (m, 3 H), 2,38 - 2,32 (m, 1 H), 2,19 - 2,11 (m, 1 H), 2,10 - 1,98 (m, 2 H), 1,70 - 1,65 (m, 2 H), 1,44 - 1,29 (m, 2 H).

Ví dụ 111-8

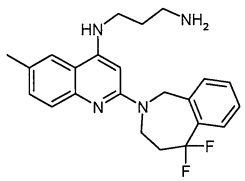
N'-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N,N*-dimetyletan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 111-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và *N,N*-dimetyletan-1,2-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (s, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,46 - 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 1 H), 7,31 - 7,29 (m, 2 H), 5,93 (s, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 3,45 - 3,41 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,69 - 2,65 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,53 - 2,44 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H).

Ví dụ 111-9

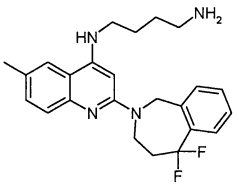
N-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl] propan-1,3-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 111-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin và propan-1,3-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 397, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,60 - 7,52 (m, 3 H), 7,40 - 7,32 (t, *J* = 2,4 Hz, 2 H), 7,30 - 7,20 (m, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 4,30 - 4,20 (m, 2 H), 3,38 - 3,30 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,81 - 2,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,51 - 2,40 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,90 - 1,80 (m, 2 H), 1,32 - 1,25 (m, 2 H).

Ví dụ 111-10

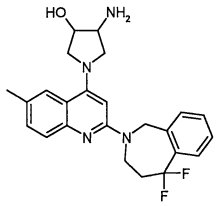
N-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]butan-1,4-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 111-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và butan-1,4-diamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,60 - 7,52 (m, 3 H), 7,40 - 7,35 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 7,32 - 7,20 (m, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 4,30 - 4,20 (m, 2 H), 3,35 - 3,25 (m, 2 H), 2,78 - 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,51 - 2,40 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,78 - 1,68 (m, 2 H), 1,68 - 1,58 (m, 2 H), 1,32 - 1,25 (m, 2 H).

Ví dụ 111-11

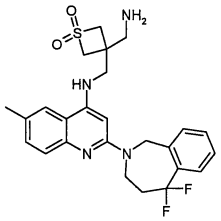
trans-4-amino-1-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 111-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và *tert*-butyl [(3*S*,4*S*)-4-hydroxypyrolidin-3-yl]carbamat. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 425, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,65 - 7,55 (m, 2 H), 7,50 - 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,42 - 7,35 (t, 1 H), 7,35 - 7,25 (m, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,60 - 4,50 (m, 1 H), 4,25 - 4,15 (m, 1 H), 4,15 - 4,00 (m, 3 H), 3,90 - 3,80 (m, 1 H), 3,80 - 3,70(m, 1 H), 3,65 - 3,55 (m, 1 H), 3,30 (s, 2 H), 2,60 - 2,40 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H).

Ví dụ 112-1

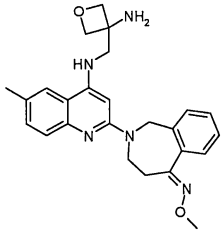
N-{[3-(aminometyl)-1,1-dioxidothietan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin



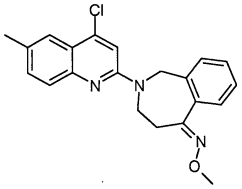
Dung dịch hỗn hợp của 2-(4-clo-6-metyl-quinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin (218mg, 0,609mmol), (1,1-dioxidothietan-3,3-diyl)dimetanamin (110mg, 0,670mmol), (tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) (56mg, 0,061mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1′-binaphtalen (38mg, 0,061 mmol) và natri *tert*-butoxit (117mg, 1,218 mmol) trong toluen (5mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được rót vào trong nước (10mL) và chiết bằng diclometan (20 mL x 3), Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh và HPLC điều chế tạo ra 50 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 17%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 487, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,970 (s, 1 H), 7,751 - 7,703 (m, 3 H), 7,618 - 7,593 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,533 - 7,497 (m, 2 H), 6,377 (s, 1 H), 5,107 (s, 1 H), 4,315 - 4,106 (m, 6 H), 3,993 (s, 1 H), 3,569 (s, 1 H), 2,708 - 2,645 (m, 2 H), 2,479 (s, 3 H).

Ví dụ 112-2

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-[(5*E*)-5-(metoxyimino)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl]-6-metylquinolin-4-amin

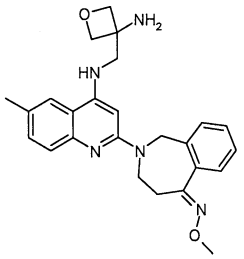


(5*E*)-2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-*N*-metoxy-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-imin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin trong Ví dụ 110-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng 2,4-dichoro-6-metylquinolin và *N*-metoxy-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-imin.

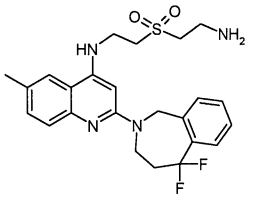
N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-[(5*E*)-5-(metoxyimino)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl]-6-metylquinolin-4-amin



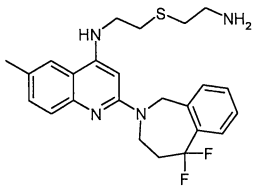
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 112-1 trong Sơ đồ 56 bằng cách sử dụng (5*E*)-2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-*N*-metoxy-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-imin và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 432, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,965 (s, 1 H), 7,706 - 7,684 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,609 - 7,586 (m, 3 H), 7,453 - 7,376 (m, 2 H), 6,100 (s, 1 H), 5,035 (s, 2 H), 4,695 - 4,623 (m, 4 H), 4,014 - 3,987 (m, 4 H), 3,928 (s, 3 H), 3,258 - 3,242 (m, 2 H), 2,471 (s, 3 H).

Ví dụ 113

N-{2-[(2-aminoetyl)sulfonyl]etyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin

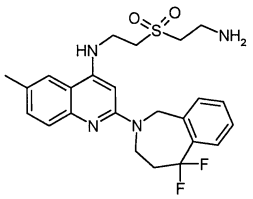


N-{2-[(2-aminoetyl)sulfanyl]etyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin



Hỗn hợp của 2-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin (160mg, 0,447 mmol) và 2-[(2-aminoetyl)sulfanyl]etan-1-amin (1,5mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được cô trong chân không. Hòa tan phần cặn này trong diclometan (20 mL), rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (20mL) và nước muối (20 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol trong diclometan 10 - 20%) tạo ra 180 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất dầu (hiệu suất bằng 91,1%), MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 443.

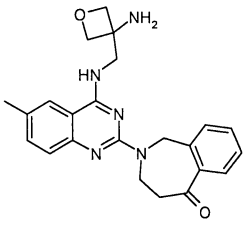
N-{2-[(2-aminoetyl)sulfonyl]etyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin



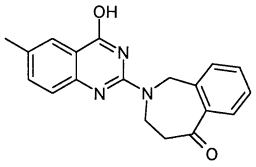
Bổ sung kali permanganat (60mg, 0,38 mmol) vào dung dịch *N*-{2-[(2-aminoetyl)sulfanyl]etyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin (120mg, 0,271 mmol) trong axit axetic (2mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 30 phút, hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 5 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 475, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,81 (s, 1 H), 7,77 - 7,68 (m, 2 H), 7,676 (s, 1 H), 7,56 (dd, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 2 H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,07 (brs, 2 H), 4,60 (brs, 2 H), 4,27 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 4,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 3,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,53 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H).

Ví dụ 114-1

2-(4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-6-metylquinazolin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-on

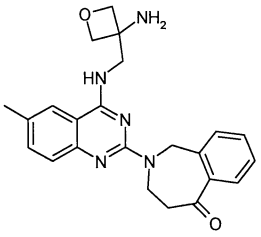


2-(4-hydroxy-6-metylquinazolin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-on



Bổ sung trietylamin (626 µL, 4,5 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 2-clo-4(3*H*)-quinazolinon (580mg, 3,0 mmol) và 1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-on (591mg, 3,0 mmol) trong toluen (20mL). Sau khi hồi lưu qua đêm, hỗn hợp phản ứng tạo ra được làm nguội và chất rắn tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, rửa bằng etanol (10mL) và etyl axetat (10 mL), và làm khô trong chân không tạo ra 775 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 81%).

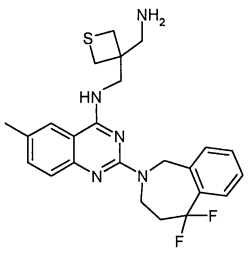
2-(4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-6-metylquinazolin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 62-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2-(4-hydroxy-6-metylquinazolin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-on và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 404, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,65 - 7,55 (m, 3 H), 7,45 (t, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 4,77 - 7,72 (m, 4 H), 4,40 (s, 2 H), 4,05 (brs, 2 H), 3,35 (t, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 114-2

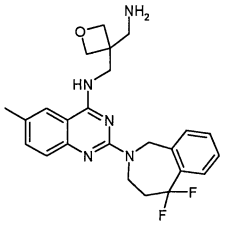
N-{[3-(aminometyl)thietan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 114-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2-clo-4(3*H*)-quinazolinon, 5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và thietan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 456, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,701 - 7,683 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,605 (s, 1 H), 7,574 - 7,554 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,392 - 7,336 (m, 2 H), 7,298 - 7,251 (t, *J* = 8,4, 10,4 Hz, 2 H), 4,990 (s, 2 H), 4,309 - 4,283 (t, *J* = 4,8, 5,6 Hz, 2 H), 4,035 (s, 2 H), 3,119 - 3,095 (d, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 3,016 - 2,992 (d, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 2,849 (s, 2 H), 2,478 - 2,413 (m, 2 H), 2,356 (s, 3 H).

Ví dụ 114-3

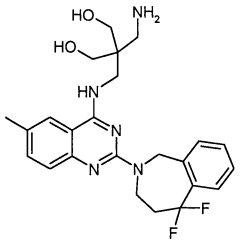
N-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 114-1 trong Sơ đồ 23 bằng cách sử dụng 2-clo-4(3*H*)-quinazolinon, 5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin và oxetan-3,3-diyldimetanamin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 440, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,67 (m, 3 H), 7,56 (d, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 4,64 (d, 2 H), 4,58 (d, 2 H), 4,21 (s, 4 H), 3,41 (s, 2 H), 2,63 (brs, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

Ví dụ 114-4

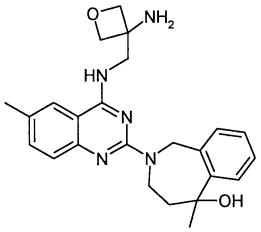
2-(aminometyl)-2-({[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]amino}metyl)propan-1,3-diol



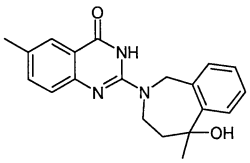
Hợp chất nêu ở đề mục này được tạo thành khi tinh chế sản phẩm của Ví dụ 114-3 bằng HPLC điều chế trong điều kiện axit. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 458, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,63 - 7,75 (m, 4 H), 7,50 (t, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,76 (m, 4 H), 3,25 (s, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 115

2-(4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-6-metylquinazolin-2-yl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-5-ol

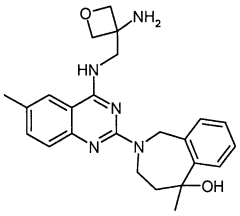


2-(5-hydroxy-5-metyl-1,3,4,5-tetrahydro-benzoazepin-2-yl)-6-metyl-3*H*-quinazolin-4-on



Bổ sung dung dịch metyl magie bromua trong tetrahydrofuran (3 M, 0,57 ml, 1,72 mmol) vào huyền phù của 2-(4-hydroxy-6-metylquinazolin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-on (500mg, 1,57 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL), ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong 4 giờ, và sau đó được rót vào trong dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10mL) và khuấy trong 10 phút. Chiết hỗn hợp thu được bằng diclometan (15 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 50% trong hexan) tạo ra 350 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 66,5%).

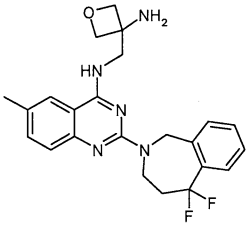
2-(4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-6-metylquinazolin-2-yl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-5-ol



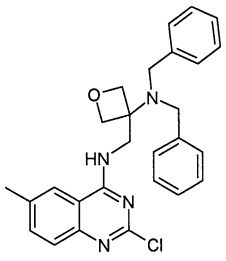
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 114-1 trong Sơ đồ 57 bằng cách sử dụng 2-(5-hydroxy-5-metyl-1,3,4,5-tetrahydro-benzoazepin-2-yl)-6-metyl-3*H*-quinazolin-4-on và 3-(aminometyl)oxetan-3-amin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 420, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,95 (s, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,57 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 5,31 (d, 2 H), 4,80 (m, 4 H), 4,73 (d, 2 H), 4,39 (brs, 2 H), 3,97 (brs, 2 H), 2,45(s, 3 H), 1,64 (s, 3 H).

Ví dụ 116-1

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin

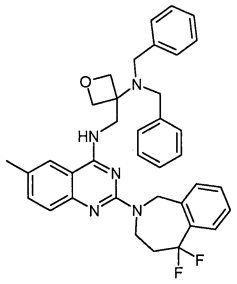


2-clo-*N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-etylquinazolin-4-amin



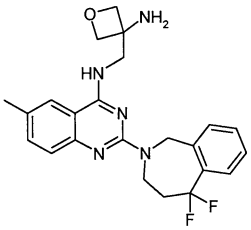
Dung dịch 2,4-diclo-6-metylquinazolin (1,0g, 4,69 mmol) trong metanol (10mL) được bổ sung 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyloxetan-3-amin (1,4g, 5,16 mmol, độ tinh khiết 60%) và trietylamin (0,1g, 1 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat trong ete dầu mỏ 20%) tạo ra 1,6g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 76%).

N-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin



Bổ sung 5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin (80mg, 0,436 mmol) và trietylamin (89mg, 0,872 mmol) vào dung dịch 2-clo-*N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-metylquinazolin-4-amin (200mg, 0,436 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong khoảng 30 phút trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được rót vào nước (10mL) và chiết bằng diclometan (15 mL x 3). Các lớp hữu cơ đã thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng etyl axetat 20% trong ete dầu mỏ) tạo ra 190 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu (hiệu suất bằng 72%).

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin

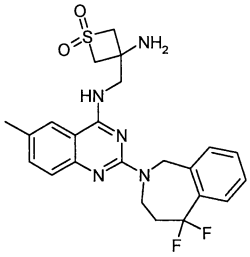


Dung dịch *N*-{[3-(dibenzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin (190mg, 0,314 mmol) và axit trifloaxetic (1 giọt) trong metanol được khuấy khi có mặt paladi hydroxit trên cacbon (50 mg) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro qua đêm. Hỗn hợp này được lọc, cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 32 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 24%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 426, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,696 (s, 1 H), 7,654 - 7,636 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,607 - 7,588 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,404 - 7,367 (m, 2 H), 7,341 -

7,283 (m, 2 H), 5,011 (s, 2 H), 4,683 - 4,626 (m, 2 H), 4,556 - 4,540 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,335 - 4,307 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,084 (s, 2 H), 5,528 - 2,432 (m, 2 H), 2,398 (s, 3 H).

Ví dụ 116-2

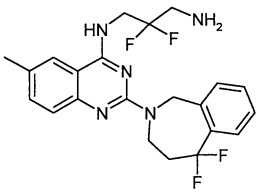
N-[(3-amino-1,1-dioxidothietan-3-yl)metyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin



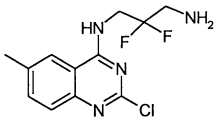
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 116-1 trong Sơ đồ 57 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinazolin, 3-(aminometyl)-*N,N*-dibenzyl(1,1-dioxido)thietan-3-amin và 5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 474, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,73 (s, 1 H), 7,65(d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,29- 7,45 (m, 4 H), 5,02 (s, 2 H), 4,04 - 4,62 (m, 2 H), 4,34 (t, 2 H), 4,12 (t, 2 H), 4,01 - 4,04 (m, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 117

N-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin



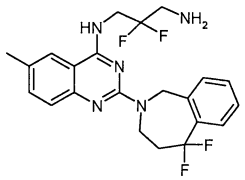
N-(2-clo-6-metylquinazolin-4-yl)-2,2-diflopropan-1,3-diamin



Bổ sung từng giọt dung dịch 2,4-diclo-6-metylquinazolin (500mg, 2,36 mmol) trong diclometan (5mL) vào dung dịch 2,2-diflopropan-1,3-diamin (1,1 g,10 mmol) và

trietylamin (1,4 mL, 10 mol) trong diclometan (15mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp thu được được rót vào trong nước (50mL) và chiết bằng diclometan (50 mL x 2). Rửa lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng metanol trong diclometan 10 - 25%) tạo ra 41,8 mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 62%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 287.

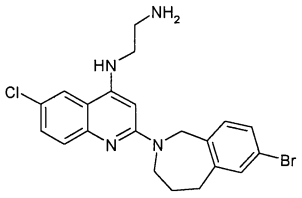
N-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin



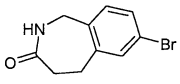
Dung dịch *N*-(2-clo-6-metylquinazolin-4-yl)-2,2-diflopropan-1,3-diamin (97mg, 0,34 mmol) và 5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin (310mg, 1,70 mmol) trong *n*-butanol (1mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 160°C trong khoảng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 24,3 mg hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 434, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,58 (m, 2 H), 7,46 (m, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 4,36 (t, J = 13,6 Hz, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,58 (t, J = 16 Hz, 2 H), 2,67 (brs, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

Ví dụ 118-1

N-[2-(7-brom-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-cloquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin

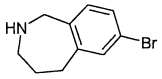


7-brom-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-2-benzazepin-3-on



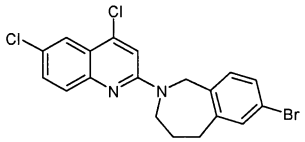
Bổ sung từng giọt natri azit (150g, 2,2 mol) tiếp theo là bổ sung axit triflometansulfonic (200mL) vào dung dịch đã làm lạnh của 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-naphtalen-2-on (100g, 0,44 mol) trong toluen. Khi bổ sung xong, bể đá được loại bỏ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được rót vào nước đá, bazơ hóa từ từ bằng kali cacbonat đến độ pH>10, và sau đó chiết bằng diclometan (1000 mL × 3). Thu gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tách ra bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 35g sản phẩm thô. Sản phẩm này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 240.

7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin



Bổ sung dung dịch phức chất boran dimetyl sulfua (1,0 M trong tetrahydrofuran, 40mL) vào dung dịch 7-brom-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-2-benzazepin-3-on (35g, 146 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (400mL) trong môi trường nitơ và hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được dừng bằng metanol, được axit hóa bằng axit clohydric 2M và sau đó được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 4,6g sản phẩm. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 226. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,21 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,15 - 7,13 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,11 - 3,08 (m, 2 H), 2,82 - 2,79 (m, 2 H), 2,38 (brs, 1 H), 1,63 - 1,61 (m, 2 H).

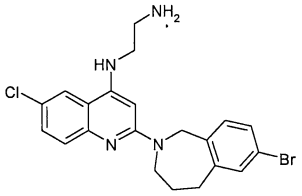
7-brom-2-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin



Hỗn hợp của 2,4,6-tricloquinolin (300mg, 1,29mmol), 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (291mg, 1,29 mmol) và *n*-butanol (3mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 1 giờ ở nhiệt độ 160°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat (10 mL), và sau đó rửa bằng nước (10 mL).

Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và được bốc hơi tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 222 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 41%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 421.

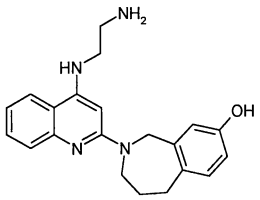
N-[2-(7-brom-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-cloquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hỗn hợp của 7-brom-2-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (200mg, 0,47 mmol) và etan-1,2-diamin (0,5mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 5mL được xử lý bằng vi sóng trong 2 giờ ở nhiệt độ 160°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 38 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 18%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 445, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,41(m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 3,00 (m, 4 H), 1,90 (m, 2 H).

Ví dụ 118-2

2-{4-[(2-aminoetyl)amino]quinolin-2-yl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-8-ol

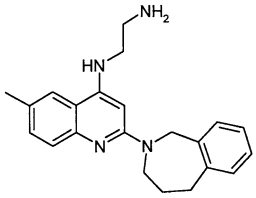


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-8-ol (có sẵn trên thị trường) và 2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 349. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 6,56 (m, 1

H), 6,00 (s, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 3,43 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,96 (m, 4 H), 1,87 (m, 2 H).

Ví dụ 118-3

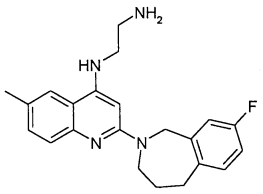
N-[6-metyl-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2 diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-diclo-6-metylquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 347. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,68 (s, 1 H), 7,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,13 - 7,05 (m, 3 H), 6,67 (brs, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,11 (brs, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,05 - 2,99 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 1,77 (s, 2 H).

Ví dụ 118-4

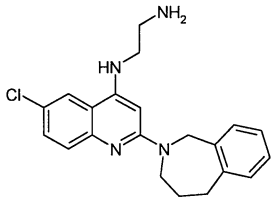
N-[2-(8-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 8-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-diclo-6-metylquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 365. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,68 (s, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,12 (m, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 3,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,00 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 1,90 (m, 2 H).

Ví dụ 118-5

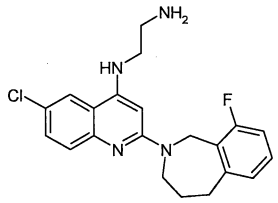
N-[6-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 367. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,47 - 7,42 (m, 2 H), 7,34 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,15 - 7,09 (m, 3 H), 5,99 (s, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,11 (brs, 2 H), 3,38 - 3,32 (m, 2 H), 3,00 - 2,93 (m, 4 H), 1,87 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 118-6

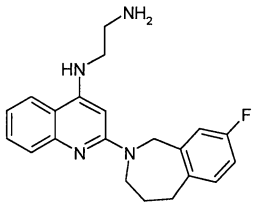
N-[6-clo-2-(9-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 9-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 385. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,36 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,00 (m, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 3,45 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 3,00 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 1,89 (m, 2 H).

Ví dụ 118-7

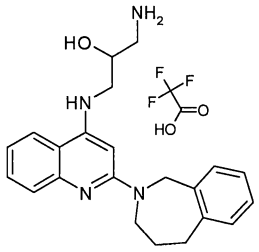
N-[2-(8-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 8-flo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 351. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (t, *J* = 6,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 7,02 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 3,52 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 3,06 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H).

Ví dụ 118-8

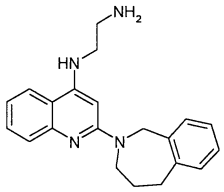
1-amino-3-{[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-2-ol trifloaxetat (muối)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường), 2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) và 1,3-diamino-propan-2-ol (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin, 2,4,6-tricloquinolin và etan-1,2-diamin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 363. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD CD_3OD) δ ppm 8,05 - 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,78 - 7,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,72 - 7,68 (m, 1 H), 7,52 - 7,50 (m, 1 H), 7,44 - 7,40 (m, 1 H), 7,23 - 7,19 (m, 3 H), 6,12 (s, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,16 - 4,11 (m, 3 H), 3,56 - 3,55 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 3,20 - 3,16 (dd, *J* = 2,8, 12,8 Hz, 1 H), 3,11 - 3,08 (m, 2 H), 2,99 - 2,94 (m, 1 H), 1,99 - 1,98 (m, 2 H).

Ví dụ 118-9

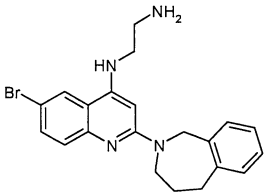
N-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 333. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,91 - 7,89 (m, 1 H), 7,62 - 7,60 (m, 1 H), 7,52 - 7,45 (m, 2 H), 7,21 - 7,12 (m, 3 H), 5,96 (s, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,51 - 3,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 3,04 - 2,98 (m, 5 H), 2,84 (s, 2 H), 1,94 - 1,91 (m, 2 H).

Ví dụ 118-10

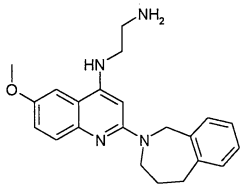
N-[6-brom-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 6-brom-2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,52 - 7,42 (m, 3 H), 7,16 - 7,12 (m, 3 H), 6,03 (s, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,15 (brs, 2 H), 3,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,07 - 3,03 (m, 4 H), 1,94 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 118-11

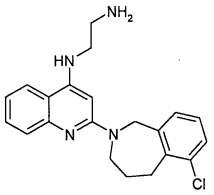
N-[6-metoxy-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-diclo-6-metoxyquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 363. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,25 - 7,18 (m, 4 H), 6,01 (s, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,13 (brs, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,53 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,10 - 3,01 (m, 4 H), 1,96 (s, 2 H).

Ví dụ 118-12

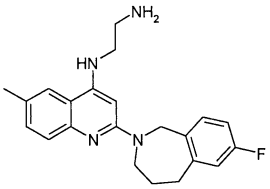
N-[2-(6-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 5-clo-3,4-dihydro-1*H*-naphtalen-2-on (có sẵn trên thị trường) và 2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-naphtalen-2-on và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 367. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,41 (m, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H).

Ví dụ 118-13

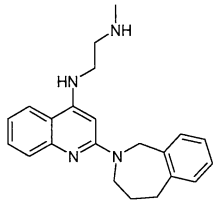
N-[2-(7-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 6-flo-3,4-dihydro-1*H*-naphtalen-2-on (có sẵn trên thị trường) và 2,4-diclo-6-metylquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-naphtalen-2-on và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 365. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 6,03 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 3,95 (m, 4 H), 3,56 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,10 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H).

Ví dụ 118-14

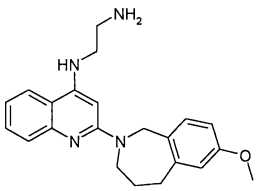
N-metyl-*N'*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường), 2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) và *N*-metyl-etan-1,2-diamin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin, 2,4,6-tricloquinolin và etan-1,2-diamin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 347. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,42 (brs, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,47 (s, 2 H), 7,16 - 7,11 (m, 4 H), 6,01 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 3,20 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,02 (s, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 1,80 (s, 2 H).

Ví dụ 118-15

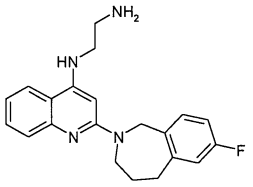
N-[2-(7-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 363. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,63 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,59 (m, 2 H), 3,09 (m, 4 H), 1,97 (m, 2 H).

Ví dụ 118-16

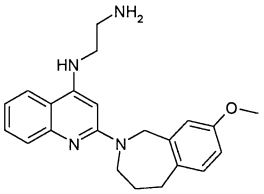
N-[2-(7-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 6-flo-3,4-dihydro-1*H*-naphtalen-2-on (có sẵn trên thị trường) và 2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 6-brom-3,4-dihydro-1*H*-naphtalen-2-on và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 351. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 - 7,49 (m, 2 H), 7,24 (m, 1 H), 6,96 - 6,91 (m, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,08 (m, 4 H), 1,95 (m, 2 H).

Ví dụ 118-17

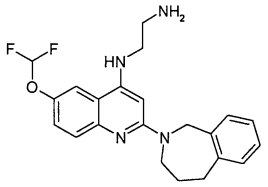
N-[2-(8-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 1 bằng cách sử dụng 8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 363. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,75 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,15 (m, 2 H), 3,82 (m, 5 H), 3,29 (m, 2 H), 3,07 (m, 2 H), 1,99 (m, 2 H).

Ví dụ 118-18

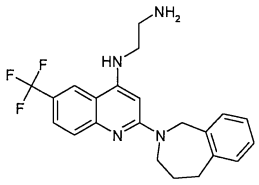
N-[6-(Diflometoxy)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-diclo-6-diflometoxyquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 399. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,18 - 7,12 (m, 3 H), 6,79 (t, J = 74,4 Hz, 1 H, HCF_2O-), 6,03 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,15 (brs, 2 H), 3,46 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,06 - 3,00 (m, 4 H), 1,91 (t, J = 5,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 118-19

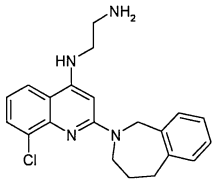
N-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-(triflometyl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-diclo-6-triflometylquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 401. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,36 (s, 1 H), 7,57 - 7,45 (m, 3 H), 7,12 (brs, 3 H), 6,99 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 4,15 (brs, 2 H), 3,29 (brs, 2 H), 3,01 (s, 2 H), 2,82 (s, 2 H), 1,77 (s, 2 H).

Ví dụ 118-20

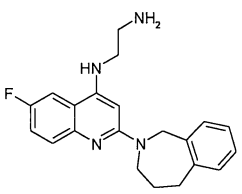
N-[8-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4,8-tricloquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 367. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,13 - 7,09 (m, 3 H), 6,98 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,20 (brs, 2 H), 3,46 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,07 - 3,02 (m, 4 H), 1,92 (t, J = 5,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 118-21

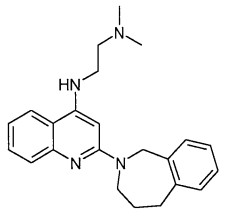
N-[6-flo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-diclo-6-floquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 351. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,60 - 7,52 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,26 - 7,21 (m, 1 H), 7,17 - 7,12 (m, 3 H), 6,04 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,15 (brs, 2 H), 3,45 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,06 - 2,99 (m, 4 H), 1,91 (t, J = 5,4 Hz, 2 H).

Ví dụ 118-22

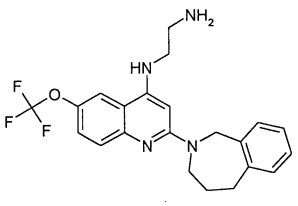
N,*N*-Dimetyl-*N'*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường), 2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) và *N*,*N*-dimetyl-etan-1,2-diamin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin, 2,4,6-tricloquinolin và etan-1,2-diamin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 361. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,90 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,56 - 7,46 (m, 3 H), 7,15 - 7,11 (m, 4 H), 5,89 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 3,05 (s, 2 H), 2,91 (s, 2 H), 2,53 (s, 6 H), 1,80 (s, 2 H).

Ví dụ 118-23

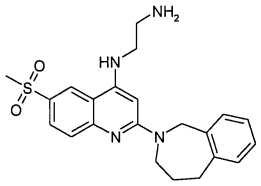
N-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-(triflometoxy)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-diclo-6-triflometoxyquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 417. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 7,18 - 7,12 (m, 3 H), 6,06 (s, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,16 (brs, 2 H), 3,46 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 3,06 - 3,00 (m, 4 H), 1,91 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 118-24

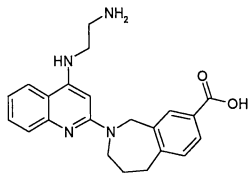
N-[6-(metylsulfonyl)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-diclo-6-metansulfonylquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 411. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,518 (s, 0,5 H), 8,514 (s, 0,5 H), 7,76 - 7,73 (m, 1 H), 7,61 (d, *J* = 6,4 Hz, 0,5 H), 7,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 0,5 H), 7,47 - 7,34 (m, 1 H), 7,13 - 7,07 (m, 3 H), 6,23 (s, 0,5 H), 6,04 (s, 0,5 H). 4,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 4,34 (brs, 2 H), 3,15 (brs, 4 H), 3,00 (s, 2 H), 2,81 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 1,76 (brs, 2 H).

Ví dụ 118-25

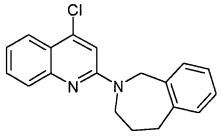
Axit 2-{4-[(2-aminoetyl)amino]quinolin-2-yl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-8-carboxylic



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 118-1 trong Sơ đồ 59 bằng cách sử dụng axit 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-8-carboxylic (có sẵn trên thị trường) và 2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin một cách tương ứng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 377. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,57 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 4,24 (brs, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 3,26 (m, 2 H), 3,16 (m, 4 H), 1,91 (m, 2 H).

Ví dụ 118-26

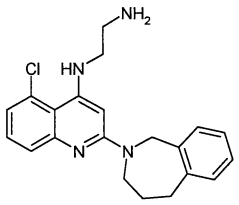
2-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin



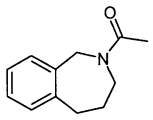
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế trong Sơ đồ 1 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 2,4-dicloquinolin (có sẵn trên thị trường) lần lượt thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và 2,4,6-tricloquinolin. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 309. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,92 - 7,88 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,53 - 7,45 (m, 2 H), 7,24 - 7,10 (m, 5 H), 4,81 (s, 2 H), 4,09 (brs, 2 H), 3,02 - 2,97 (m, 2 H), 1,94 - 1,88 (m, 2 H).

Ví dụ 119

N-[5-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin

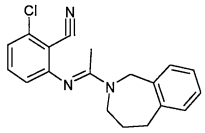


1-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)etanon



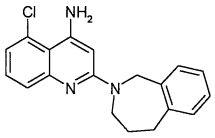
Huyền phù của 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin hydroclorua (10g, 54,4 mmol) trong diclometan khan (450mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung trietylamin (18,21 mL, 130,6 mmol), tiếp theo là bổ sung từng giọt anhydrit axetic (6,18 mL, 65,3 mmol) trong diclometan khan (50 mL). Phản ứng này sau đó được khuấy trong 1 giờ đồng thời để nhiệt độ tăng từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được rửa bằng axit clohydric 1N (200mL) và nước muối (200 mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra 10g sản phẩm dưới dạng dầu không màu (hiệu suất bằng 97%). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 190.

2-clo-6-{[1-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)etyliden]amino}benzonitril



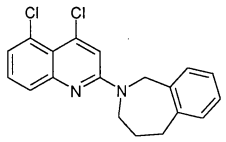
Bổ sung phospho oxyclorua (2,93 mL, 32,0 mmol) vào dung dịch đã khuấy của 1-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)etanon (5,5g, 29,0 mmol) trong diclometan khan (100mL) ở nhiệt độ 10°C. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung dung dịch 2-amino-6-clo-benzonitril (4,43g, 29,0 mmol) trong diclometan khan (40mL) và huyền phù tạo ra được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 24 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước (50mL) tiếp theo là natri bicacbonat bão hòa đến độ pH=8. Lớp hữu cơ đã tách ra và lớp nước được chiết bằng diclometan (100 mL). Phân đoạn hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô bằng natri sulfat, và sau đó được bốc hơi trong chân không tạo ra phần cặn, phần này được kết tủa trong ete. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không tạo ra 6g sản phẩm dưới dạng bột màu nâu (hiệu suất bằng 63,7%). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 324.

5-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-amin



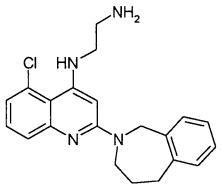
Hỗn hợp của 2-clo-6-{[1-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)etyliden]amino} benzonitril (6g, 18,5mmol), kẽm clorua (2,52g, 18,5 mmol) và *N*,*N*-dimetyl-axetamit (18mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 160°C trong 3 giờ trong môi trường argon. Sau đó phản ứng ứng được để nguội xuống nhiệt độ khoảng 40°C, bổ sung natri hydroxit (2N, 20mL) và sau đó khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước và chất rắn được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không tạo ra 5g sản phẩm dưới dạng chất bột màu trắng nhợt (hiệu suất bằng 83,3%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 324.

2-(4,5-Dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin



Bổ sung dung dịch natri nitrit (390mg, 5,6 mmol) vào huyền phù của 5-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-amin (1,5g, 4,6 mmol) trong axit clohydric đặc (10mL) trong nước ở nhiệt độ -10°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 30 phút nữa, và sau đó bổ sung natri clorua (2 g). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm được trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa, được chiết bằng diclometan (50 mL × 2). Thu gom các lớp hữu cơ và làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

N-[5-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin

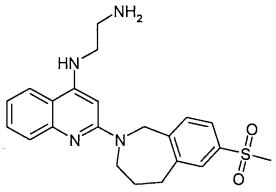


Hỗn hợp của 2-(4,5-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin được điều chế ở trên và etan-1,2-diamin (2mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 2 giờ ở nhiệt độ 150°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng etyl axetat (20 mL), và sau đó rửa bằng nước (20 mL). Phân đoạn hữu cơ này được làm khô bằng natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng HPLC

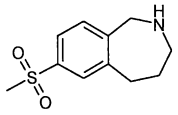
điều chế tạo ra 20 mg sản phẩm dưới dạng bột màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 367. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,46 - 7,42 (m, 2 H), 7,27 - 7,23 (m, 1 H), 7,16 - 7,11 (m, 3 H), 7,02 (66, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,13 (brs, 2 H), 3,38 - 3,21 (m, 2 H), 3,04 - 3,02 (m, 2 H), 2,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 1,91 - 1,86 (m, 2 H).

Ví dụ 120-1

N-{2-[7-(metylsulfonyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl]quinolin-4-yl}etan-1,2-diamin

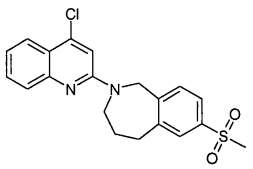


7-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin



Hỗn hợp của 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (226mg, 1,0mmol), natri metansulfinat (120mg, 1,2mmol), đồng (I) iodua (19mg, 0,1mmol), *L*-prolin (23mg, 0,2mmol), natri hydroxit (8,0mg, 0,2 mmol) và dimetyl sulfoxit (2mL) được gia nhiệt trong ống đậy kín trong 20 giờ ở nhiệt độ 95°C. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước, và chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Thu gom các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối (40 mL × 3), và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (metanol/diclometan, 1:20) tạo ra 144 mg sản phẩm dưới dạng dầu nhớt màu nâu sáng (hiệu suất bằng 63,9%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 226.

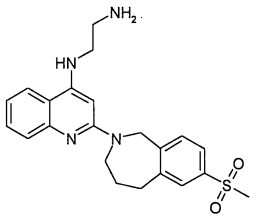
2-(4-cloquinolin-2-yl)-7-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin



Hỗn hợp của 2,4-dicloquinolin (126mg, 0,637mmol), 7-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (144mg, 0,637mmol), trietylamin (0,106 mL, 0,765

mmol) và *N*-metyl-2-pyrolidon (2mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong ống đậy kín trong 4 giờ ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat (15 mL × 3). Thu gom các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối (15 mL × 3), và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ, 1:5) tạo ra 55,6 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 22,5%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 387.

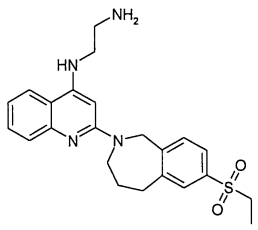
N-{2-[7-(metylsulfonyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl]quinolin-4-yl}etan-1,2-diamin



Hỗn hợp của 2-(4-cloquinolin-2-yl)-7-(metylsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (55,6mg, 0,144 mmol) và etan-1,2-diamin (1mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín có thể dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 2 giờ ở nhiệt độ 150°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Dung môi này được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 27,5 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng sáng (hiệu suất bằng 46,5%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 411. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 - 7,73 (m, 4 H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,45 - 7,40 (m, 1 H), 7,12 - 7,08 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 3,41 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,16 (brs, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,96 (brs, 2 H).

Ví dụ 120-2

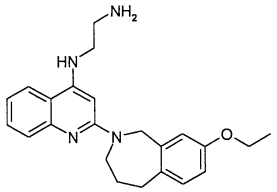
N-{2-[7-(Etylsulfonyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl]quinolin-4-yl}etan-1,2-diamin



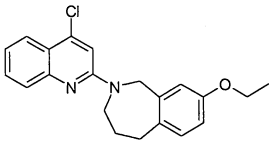
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 120-1 bằng cách sử dụng natri etansulfinat (có sẵn trên thị trường) thay cho natri metansulfinat. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 424. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,81 - 7,76 (m, 2 H), 7,70 - 7,67 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,43 - 7,39 (m, 1 H), 7,10 - 7,06 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,39 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,16 - 3,10 (m, 4 H), 2,95 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,94 (brs, 2 H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Ví dụ 121

N-[2-(8-Etoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin

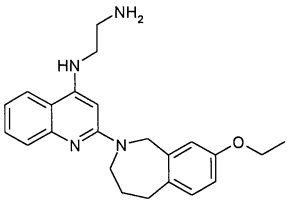


2-(4-cloquinolin-2-yl)-8-etoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin



Bổ sung từng giọt natri hydrua (8mg, 0,17mmol), sau đó brometan (18,5mg, 0,17 mmol) vào dung dịch 2-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-*1H*-2-benzazepin-8-ol (36mg, 0,11 mmol) trong 5 mL *N*,*N*-dimetylformamit khô trong môi trường nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng diclometan (10 mL), rửa bằng nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi này được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 28 mg sản phẩm. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 353.

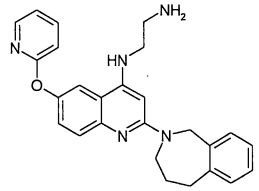
N-[2-(8-Etoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



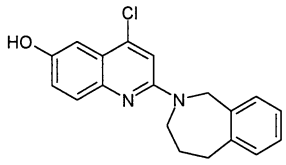
Hỗn hợp của 2-(4-cloquinolin-2-yl)-8-etoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (28mg, 0,79 mmol) và etan-1,2-diamin (0,5mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 5mL trong 2 giờ ở nhiệt độ 160°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 12 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 40%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 377. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1 H,), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 3,99 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,48 (m, 2 H), 2,98 (m, 4 H), 1,94 (m, 2 H), 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3 H).

Ví dụ 122

N-[6-(pyridin-2-yloxy)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin

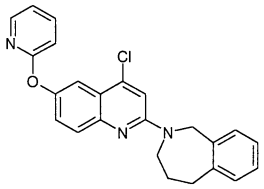


4-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-6-ol



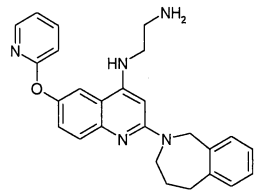
Bổ sung từ từ dung dịch bo tribromua (0,558 mL, 5,9 mmol) vào dung dịch 2-(4-clo-6-metoxy-quinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (800mg, 2,37 mmol) trong 15 mL diclometan. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, phản ứng này được dừng một cách cẩn thận bằng natri bicacbonat (20 mL), và sau đó chiết bằng diclometan (10 mL × 3). Thu gom các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối (20 ml), sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi này được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silicagel (etyl axetat/hexan, 1:5) tạo ra 500 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 65%).

2-[4-clo-6-(pyridin-2-yloxy)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin



Hỗn hợp của 4-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-6-ol (200mg, 0,617mmol), 2-flo-pyridin (180mg, 1,85mmol), kali cacbonat (73mg, 0,53 mmol) và dimetylsulfoxit khô được gia nhiệt kèm theo khuấy trong ống đậy kín trong 40 phút ở nhiệt độ 130°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng bằng nước (10mL) và chiết bằng etyl axetat (10 mL × 2). Lớp hữu cơ đã thu gom được rửa bằng nước muối (10 mL × 3), và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi này được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ, 1:5) tạo ra 110 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (hiệu suất bằng 45%).

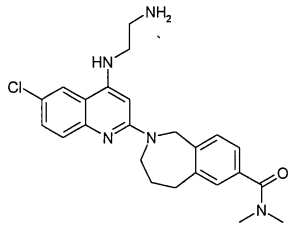
N-[6-(pyridin-2-yloxy)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



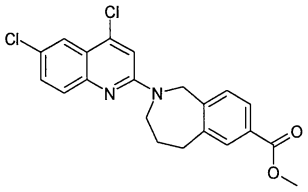
Hỗn hợp của 2-[4-clo-6-(pyridin-2-yloxy)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (40mg, 0,1 mmol) và etan-1,2-diamin (2mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 5mL được xử lý bằng vi sóng trong 3 giờ ở nhiệt độ 180°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 7 mg sản phẩm dưới dạng bột màu vàng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 426. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,12 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,82 - 7,78 (m, 1 H), 7,66 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,23 (dd, *J* = 5,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,16 - 7,08 (m, 4 H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,16 (brs, 2 H), 3,41 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 3,05 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 2,94 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 1,96 - 1,91 (m, 2 H).

Ví dụ 123

2-{4-[(2-aminoetyl)amino]-6-cloquinolin-2-yl}-*N*,*N*-dimetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-7-carboxamit

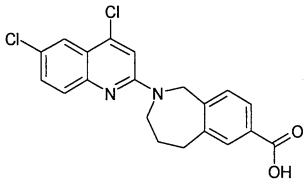


Metyl 2-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-7-carboxylat



7-brom-2-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin (200mg, 0,47mmol), trietylamin (94mg, 0,94 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (49,2mg, 0,047 mmol) được bổ sung vào 10 mL metanol khô. Hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm trong carbon monoxit. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (30 mL), và sau đó rửa bằng nước. Phân đoạn hữu cơ này được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ, 1:5) tạo ra 156 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 83%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 401.

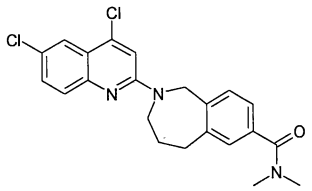
Axit 2-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-7-carboxylic



Metyl 2-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-7-carboxylat (156mg, 0,39 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của metanol (5mL) và natri hydroxit (5M, 2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng 20 mL nước, được axit hóa bằng axit clohydric 2 M đến độ pH=6 và pha loãng bằng etyl axetat (30 mL). Lớp hữu cơ đã tách ra và rửa bằng nước. Dung môi này được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo

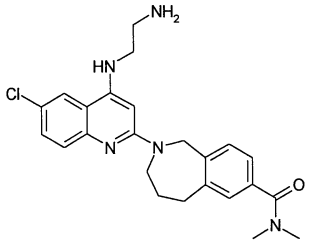
ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 135 mg sản phẩm. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 387.

2-(4,6-Dicloquinolin-2-yl)-*N*,*N*-dimetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-7-carboxamit



Hỗn hợp của axit 2-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-7-carboxylic (135mg, 0,35mmol), dimetylamin hydroclorua (34,2mg, 0,42mmol), trietylamin (105mg, 1,05mmol), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametyluroni hexaflophosphat (159mg, 0,42 mmol) và 5 mL diclometan được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường nitơ. Phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (20 mL), rửa bằng nước và được làm khô bằng natri sulfat. Dung môi này được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra 133 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 92%). MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 414.

2-{4-[(2-aminoetyl)amino]-6-cloquinolin-2-yl}-*N*,*N*-dimetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-7-carboxamit

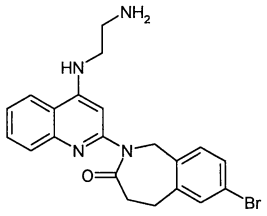


Hỗn hợp của 2-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-*N*,*N*-dimetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-7-carboxamit (133mg, 0,32 mmol) và etan-1,2-diamin (2mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 5mL trong 3 giờ ở nhiệt độ 180°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 11 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI$^+$) [(M+H)$^+$] 438. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1

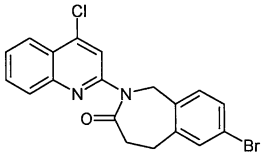
H), 7,38 (m, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 6,01 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,16 (m, 2 H), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,11 - 2,97 (m, 10 H), 1,93 (m, 2 H).

Ví dụ 124

2-{4-[(2-aminoetyl)amino]quinolin-2-yl}-7-brom-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-2-benzazepin-3-on

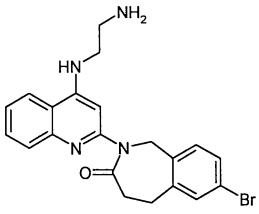


7-brom-2-(4-cloquinolin-2-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-2-benzazepin-3-on



Bổ sung 7-brom-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-2-benzazepin-3-on (161mg, 1,0mmol), tiếp theo là tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (28mg, 0,03mmol), 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanten (65mg, 0,11mmol), và kali phosphat tribazơ (212mg, 1,0 mmol) vào dung dịch 2,4-dicloquinolin (196mg, 1,0 mmol) trong dioxan (4mL). Hỗn hợp thu được được nạp lại bằng nitơ và được gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng axetonitril (10 mL), lọc, và rửa bằng axetonitril. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dung dịch hexan/etyl axetat/amoni hydroxit, 80:19:1) tạo ra 165 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 42%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 401.

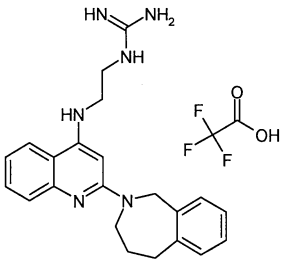
2-{4-[(2-aminoetyl)amino]quinolin-2-yl}-7-brom-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-2-benzazepin-3-on



Bổ sung etan-1,2-diamin (0,5mL) vào dung dịch 7-brom-2-(4-cloquinolin-2-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-2-benzazepin-3-on (40mg, 0,1 mmol) trong bình vi sóng, bình này được khử khí và nạp lại bằng nitơ. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 170°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng trong khoảng thời gian 30 phút. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol (10mL) và cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 42 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn (hiệu suất bằng 98%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 424. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,58 (m, 2 H), 7,47 (s, 2 H), 7,32 (td, J = 1,2, 8,8 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 3,42 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,11 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 2 H).

Ví dụ 125

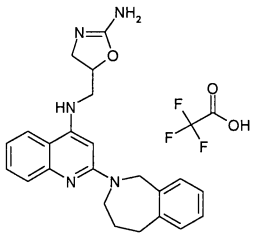
1-(2-{[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]amino}etyl) guanidin trifloaxetat



Dung dịch *N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin (200mg, 0,6 mmol) và 3,5-dimetyl-1*H*-pyrazol-1-carboximidamit nitrat (122mg, 0,6 mmol) trong etanol (15mL) được hồi lưu bằng cách gia nhiệt qua đêm. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm, pha loãng bằng nước (15 mL), và sau đó chiết bằng diclometan (50 mL × 2). Thu gom các phần diclometan và được làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 35,78 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 375. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 - 8,04 (brs, 1 H), 7,80 - 7,69 (m, 2 H), 7,51 - 7,41 (m, 2 H), 7,26 - 7,20 (m, 3 H), 6,00 (s, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,71 - 3,67 (m, 2 H), 3,58 - 3,55 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,13 - 3,10 (m, 2 H), 2,01 (s, 2 H).

Ví dụ 126-1

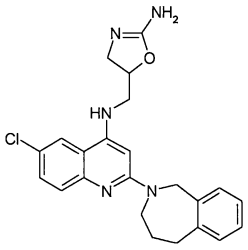
N-[(2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl]-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-amin trifloaxetat



Hỗn hợp của 1-amino-3-{[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-2-ol (690mg, 1,9 mmol) và kali axetat (490mg, 5 mmol) trong metanol (7mL) và nước (1,75mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch đã làm lạnh của xyano bromua (212mg, 2 mmol) trong metanol (1mL) được bổ sung vào hỗn hợp trên và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này và pha loãng bằng etyl axetat (50 mL), và sau đó rửa bằng nước (50 mL). Phân đoạn hữu cơ này được làm khô bằng natri sulfat, và cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 73 mg sản phẩm dưới dạng bột màu trắng (hiệu suất bằng 10%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 388. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,06 - 8,04 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1 H), 7,80 - 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,23 (m, 3 H), 6,11 (s, 1 H), 5,42 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,11 (m, 3 H), 3,93 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,77 (dd, *J* = 9,6, 6,8 Hz, 1 H), 3,09 (m, 2 H), 2,00 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 H).

Ví dụ 126-2

N-[(2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl]-6-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-amin

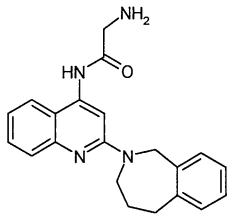


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 9-1 bằng cách sử dụng 1-amino-3-{6-clo-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]amino} propan-2-ol [hợp chất này được điều chế trong Sơ đồ 1 bằng cách sử

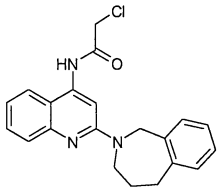
dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (có sẵn trên thị trường) và 1,3-diamino-propan-2-ol (có sẵn trên thị trường) lần lượt thay cho 7-brom-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin và etan-1,2-diamin] thay cho 1-amino-3-{[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-2-ol. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 422. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,69 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 5,42 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,11 (m, 3 H), 3,94 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,77 (dd, J = 9,6, 6,8 Hz, 1 H), 3,09 (m, 2 H), 2,00 (d, J = 5,6 Hz, 2 H).

Ví dụ 127

N-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]glyxinamit

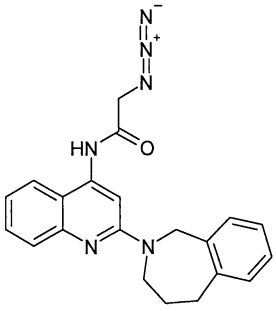


2-clo-*N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]axetamit



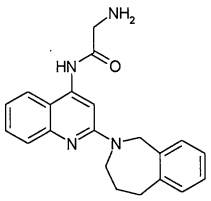
Bổ sung 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (0,52 mL, 3,48 mmol) tiếp theo là cloaxetyl clorua (0,21 mL, 2,64 mmol) vào dung dịch 2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-amin (500mg, 1,73 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch tạo ra được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng etyl axetat (50 mL), và sau đó rửa bằng nước (50 mL × 3). Pha hữu cơ này được làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ, 1:4) tạo ra 140 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (hiệu suất bằng 22,1%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 366.

2-Azido-*N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]axetamit



Bổ sung natri azit (62mg, 0,95 mmol) vào dung dịch 2-clo-*N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]axetamit (70mg, 0,19 mmol) trong axetonitril (2mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (20 mL), và sau đó rửa bằng nước (10 mL). Phần etyl axetat được làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ, 1:4) tạo ra 65 mg sản phẩm dưới dạng bột màu trắng (hiệu suất bằng 91,8%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 373.

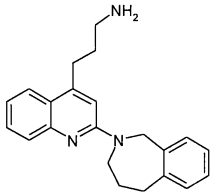
N-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]glyxinamit



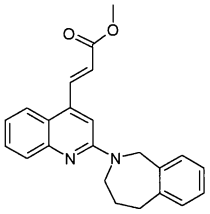
Bổ sung paladi (10% trên cacbon, 7 mg) vào dung dịch 2-azido-*N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]axetamit (65mg, 0,17 mmol) trong metanol. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường hydro, hỗn hợp thu được được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 30 mg sản phẩm dưới dạng bột màu trắng (hiệu suất bằng 60,5%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 347. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 - 7,49 (m, 3 H), 7,23 - 7,20 (m, 1 H), 7,15 - 7,08 (m, 3 H), 4,79 (s, 2 H), 4,13 (brs, 2 H), 3,45 (brs, 2 H), 3,04 (brs, 2 H), 1,79 (brs, 2 H).

Ví dụ 128

3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]propan-1-amin

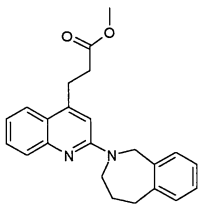


Metyl (2*E*)-3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]prop-2-enoat



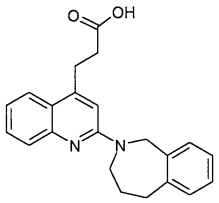
Hỗn hợp của 2-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (1,5g, 4,86mmol), metyl este của axit acrylic (0,88 ml, 9,7mmol), trietylamin (6mL) và *N*,*N*-dimetylformamit (6 mL), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (124mg, 0,243 mmol) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ xử lý lý bằng vi sóng dung tích 20 mL trong 30 phút ở nhiệt độ 100°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (30mL) và chiết bằng etyl axetat (20 mL × 3). Lớp hữu cơ đã thu gom, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 1,41g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 81%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 359.

Metyl 3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]propanoat



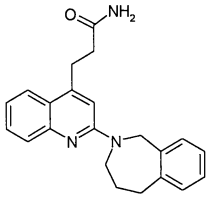
Bổ sung paladi trên cacbon 10% (70 mg) vào dung dịch metyl (2*E*)-3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]prop-2-enoat (1,4g, 3,91 mmol) trong 30 mL metanol. Sau khi khuấy mạnh trong môi trường hydro (bình cầu) trong 3 giờ, lọc phản ứng này và phần dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 1,4g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 98%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 361.

Axit 3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]propanoic



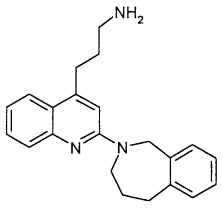
Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (4N, 16mL) vào dung dịch metyl 3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]propanoat (1,4g, 3,89 mmol) trong metanol (10mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Phản ứng này được axit hóa đến độ pH=4 bằng axit clohydric 5N, và sau đó chiết bằng etyl axetat (10 mL × 3). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 1,1g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 82%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 347.

3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]propanamit



Bổ sung oxalyl clorua (0,123 mL, 1,3 mmol) và một giọt *N*,*N*-dimetylformamit vào axit 3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]propanoic (300mg, 0,867 mmol) trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ nữa. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hòa tan phần cặn này trong diclometan (5 mL), bổ sung dung dịch tetrahydrofuran của amoniac (4N, 5mL) vào dung môi đó ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng này được cô trong chân không đến khô và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 50 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 346.

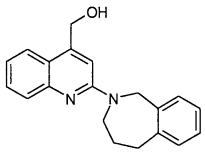
3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]propan-1-amin



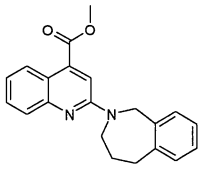
Bổ sung dung dịch tetrahydrofuran của boran (1,5 mL, 1,5 mmol) vào hỗn hợp của 3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]propanamit (50mg, 0,145 mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Sau khi được dừng bằng metanol (5mL) ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp thu được được cô trong chân không tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan, 3:7) tạo ra 10 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 332. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,57 - 7,52 (m, 2 H), 7,47 - 7,43 (m, 1 H), 7,18 - 7,04 (m, 5 H), 5,24 (brs, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 4,14 (brs, 2 H), 3,03 (brs, 2 H), 2,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,89 - 1,82 (m, 4 H).

Ví dụ 129

[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]metanol

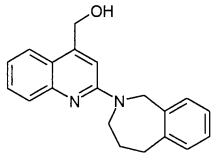


Metyl 2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-carboxylat



Hỗn hợp của metyl este của axit 2-cloquinolin-4-carboxylic (3g, 13,5mmol), 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin hydroclorua (3g, 16,3mmol), kali cacbonat (4,5g, 32,6mmol), tetrabutylamoni iodua (300 mg) và toluen (60mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 5 ngày. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ, 1:4) tạo ra 1,97g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 333.

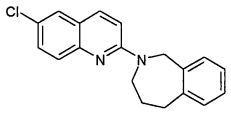
[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]metanol



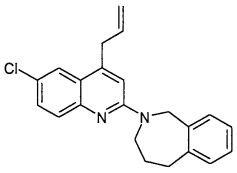
Bổ sung dung dịch tetrahydrofuran của boran (1,5 mL, 1,5 mmol) vào hỗn hợp của metyl 2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-carboxylat (30mg, 0,087 mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ, hỗn hợp này được dừng bằng metanol (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Dung môi này được loại bỏ trong chân không tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (etyl axetat/hexan, 3:7) tạo ra 16 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI+) [$(M+H)^+$] 305. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,56 - 7,44 (m, 3 H), 7,25 (s, 1 H), 7,16 - 7,07 (m, 4 H), 5,44 (t, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 4,18 (brs, 2 H), 3,04 (brs, 2 H), 1,80 (brs, 2 H).

Ví dụ 130-1

2-(6-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin



2-[6-clo-4-(prop-2-en-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin



Hỗn hợp của 2-(4,6-dicloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (200mg, 0,58mmol), 2-alyl-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan (0,164 mL, 0,87mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (68mg, 0,058mmol), kali cacbonat (241mg, 1,74mmol), 1,2-dimetoxyetan (3mL) và nước (1mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 10 mL được xử lý bằng vi sóng trong 3 giờ ở nhiệt độ 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat (20 mL), và sau đó rửa bằng nước (20 mL). Phần etyl axetat

được làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tách ra bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ, 0,1:5) tạo ra 2-[6-clo-4-(prop-2-en-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-*1H*-2-benzazepin (20 mg) và 2-(6-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (50 mg).

2-[6-clo-4-(prop-2-en-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-*1H*-2-benzazepin

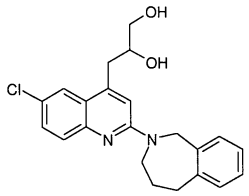
MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 349.

2-(6-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin

MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 309. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,72 (brs, 1 H), 7,56 - 7,51 (m, 2 H), 7,47 - 7,44 (m, 1 H), 7,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,14 - 7,08 (m, 3 H), 4,85 (brs, 2 H), 4,14 (brs, 2 H), 3,03 (brs, 2 H), 1,78 (brs, 2 H).

Ví dụ 130-2

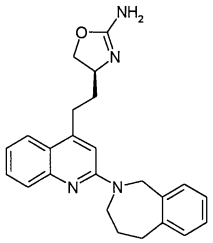
3-[6-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]propan-1,2-diol



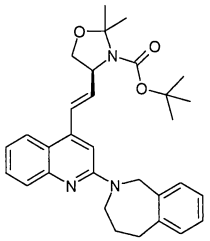
Bổ sung *N*-metyl morpholin-*N*-oxit (50% trong nước, 15,5mg, 0,057 mmol), tiếp theo là osmi tetroxit (0,14mg, 0,0005 mmol) vào dung dịch 2-[6-clo-4-(prop-2-en-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (20mg, 0,057 mmol) trong axeton (2mL) và nước (1mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ, 3:2) tạo ra 14 mg sản phẩm dưới dạng dầu không màu. MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 383. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,14 - 7,08 (m, 4 H), 4,84 (brs, 2 H), 4,21 (brs, 1 H), 4,10 (brs, 1 H), 3,91 - 3,88 (m, 1 H), 3,58 - 3,55 (m, 2 H), 3,21 (dd, *J* = 14,0, 4,4 Hz, 1 H), 3,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,87 (dd, *J* = 14,0, 8,4 Hz, 1 H), 1,91 - 1,86 (m, 2 H).

Ví dụ 131

(4*S*)-4-{2-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etyl}-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-amin

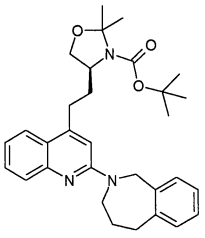


tert-Butyl (4*S*)-2,2-dimetyl-4-{(*E*)-2-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etenyl}-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



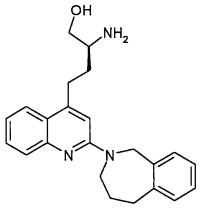
Hỗn hợp của 2-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (310mg, 1,0mmol), tert-butyl este của axit (*S*)-2,2-dimetyl-4-vinyl-oxazolidin-3-carboxylic (273mg, 1,2mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladi(0) (51mg, 0,1mmol), metyl dixyclohexylamin (293mg, 1,5 mmol) và *N*,*N*-dimetylformamit (6mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 20mL được xử lý bằng vi sóng trong 2,5 giờ ở nhiệt độ 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng etyl axetat và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tạo ra 380 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 76%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 500.

tert-Butyl (4*S*)-2,2-dimetyl-4-{2-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etyl}-1,3-oxazolidin-3-carboxylat



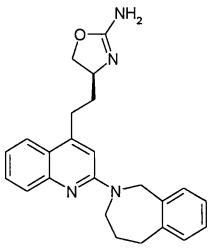
Hỗn hợp của *tert*-butyl (4*S*)-2,2-dimetyl-4-{(*E*)-2-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etenyl}-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (380mg, 0,76mmol), paladi hydroxit (20% trên cacbon, 50 mg) và etanol (15mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trong môi trường hydro. Lọc chất rắn bằng tấm silicagel và phần dịch lọc được cô trong chân không tạo ra 340 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 89%). MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 502.

(2*S*)-2-amino-4-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]butan-1-ol



Đưa khí axit clohydric vào dung dịch *tert*-butyl (4*S*)-2,2-dimetyl-4-{2-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etyl}-1,3-oxazolidin-3-carboxylat (340mg, 0,68 mmol) trong etyl axetat trong khoảng 30 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá sau đó được trung hòa bằng natri cacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ đã tách ra, làm khô bằng natri sulfat, và sau đó cô trong chân không tạo ra sản phẩm này. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 362.

(4*S*)-4-{2-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etyl}-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-amin

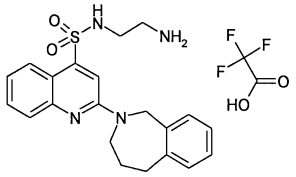


Bổ sung dung dịch xyano bromua (32,3mg, 0,3 mmol) trong metanol lạnh (2mL) vào hỗn hợp được khuấy của (2*S*)-2-amino-4-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]butan-1-ol (110mg, 0,3mmol), kali axetat (90mg, 0,91mmol), metanol (8mL) và nước (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 40 mg sản phẩm dưới

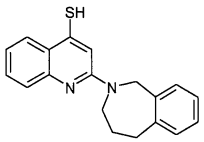
dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất bằng 34,5%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 387. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,56 - 7,43 (m, 3 H), 7,17 - 7,04 (m, 4 H), 5,91 (brs, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 4,13 (brs, 2 H), 3,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,01 (brs, 2 H), 2,94 - 2,89 (m, 1 H), 1,78 (brs, 2 H), 1,72 - 1,67 (m, 2 H).

Ví dụ 132

N-(2-aminoetyl)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-sulfonamit trifloaxetat

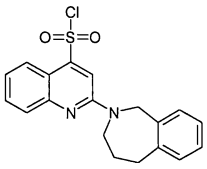


2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-thiol



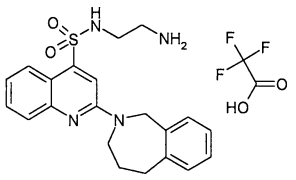
Hỗn hợp của 2-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (2g, 6,47 mmol) và natri thiometoxit (2,4g, 34 mmol) trong *N*,*N*-dimetylformamit khô (20mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy qua đêm trong điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống 50°C và thành phần bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm tạo ra chất cặn, chất này được hòa tan trong 30 mL nước đã làm lạnh và được axit hóa một cách cẩn thận bằng chất trợ hydroclorua 20% đến độ pH=4-5 trong môi trường argon. Dung dịch tạo ra được chiết bằng diclometan đã làm lạnh (30 mL × 3). Thu gom các phần diclometan và rửa bằng nước muối đã làm lạnh (30 mL × 2) và sau đó cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-sulfonyl clorua



Clo dạng khí được cho qua dung dịch đã được khuấy kỹ của 2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-thiol (2g, 6,5 mmol) trong axit clohydric đặc (17mL) ở nhiệt độ -10°C ở tỷ lệ sao cho nhiệt độ được duy trì trong khoảng từ -5 đến -10°C. Đường dẫn clo được ngắt quãng sau 30 phút. Hỗn hợp này được rót vào đá (30 g), tiếp theo là bổ sung natri bicacbonat (4 g) từng phần nhỏ. Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan đã làm lạnh (30 mL × 3). Thu gom các phần diclometan và rửa bằng nước đã làm lạnh (20 mL), và sau đó làm khô bằng natri sulfat, lọc và phần dịch lọc được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

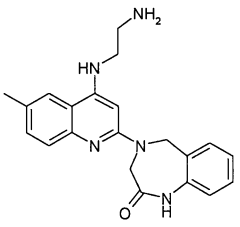
N-(2-aminoetyl)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-sulfonamit trifloaxetat



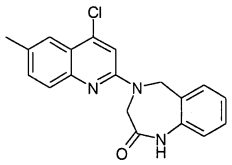
Bổ sung trietylamin lạnh (5 giọt) vào dung dịch etan-1,2-diamin (500mg, 8,3 mmol) trong diclometan (20mL) trong bể nước đá, tiếp theo là bổ sung từ từ dung dịch 2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-sulfonyl clorua (400mg, 0,9 mmol) trong diclometan (20mL) được điều chế ở trên. Sau khi khuấy qua đêm, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 43,6 mg sản phẩm (hiệu suất bằng 12,2%). MS theo thực tế (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 397. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,37 - 8,35 (m, 1 H), 7,88 - 7,82 (m, 2 H), 7,71 (m, 1 H), 7,48 - 7,42 (m, 2 H), 7,18 - 7,17 (m, 3 H), 5,02 (s, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,09 - 3,03 (m, 6 H), 1,98 (s, 2 H).

Ví dụ 133-1

4-{4-[(2-aminoetyl)amino]-6-metylquinolin-2-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on

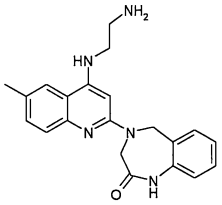


4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on



Hỗn hợp của 2,4-diclo-6-metyl-quinolin (422mg, 2mmol), 1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on (298mg, 2 mmol) và rượu n-butylic (15mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 20mL được xử lý bằng vi sóng trong 3 giờ ở nhiệt độ 160°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm lạnh, dung môi này được loại bỏ trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (metanol/diclometan, 1:20) tạo ra sản phẩm này. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 338.

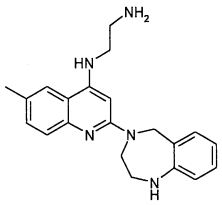
4-{4-[(2-aminoetyl)amino]-6-metylquinolin-2-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on



Hỗn hợp của 4-(4-clo-6-metylquinolin-2-yl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on (60mg, 1mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), (8,2mg, 0,01mmol), bis(diphenylphosphino)feroxen (6mg, 0,01 mmol) và natri *tert*-butoxit (20mg, 0,2 mmol) và 1,4-dioxan (2mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ kín dùng được trong lò vi sóng dung tích 10mL trong 1 giờ ở nhiệt độ 120°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Sau khi làm lạnh, lọc hỗn hợp này và rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 362. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,64 (s, 1 H), 7,44 - 7,40 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 3,40 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,95 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,40 (s, 3 H).

Ví dụ 133-2

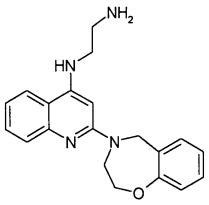
N-[6-metyl-2-(1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1,4-benzodiazepin-4-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



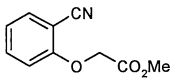
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 16-1 bằng cách sử dụng 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,4-benzodiazepin (có sẵn trên thị trường) thay cho 1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on. MS theo thực tế (ESI^+) [(M+H)+] 348. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,90 (s, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,00 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,46 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

Ví dụ 134

N-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin

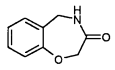


Metyl (2-xyanophenoxy)axetat



Bổ sung từ từ metyl bromaxetat (51,7g, 0,34 mol) vào hỗn hợp của 2-hydroxybenzonitril (40g, 0,34 mol) và kali cacbonat (51,6g, 0,374 mol) trong 850 mL axeton ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc chất rắn. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tái kết tinh trong metanol tạo ra 40g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng.

4,5-dihydro-1,4-benzoxazepin-3(2*H*)-on



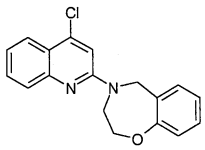
Bổ sung dung dịch metanol của metyl (2-xyanophenoxy)axetat (40g, 0,209 mol) vào hỗn hợp của Raney Ni (80 g) trong 500 mL metanol. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường hydro. Raney Ni được loại bỏ bằng cách lọc, và phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (metanol/diclometan, 1:50) tạo ra 23g sản phẩm. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 164.

2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin



Bổ sung dung dịch 4,5-dihydro-1,4-benzoxazepin-3(2*H*)-on (16,3g, 0,1 mol) trong 60 mL tetrahydrofuran vào huyền phù của lithi nhôm hydrua (15,2g, 0,4 mol) trong 600 mL ete ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi được gia nhiệt kèm theo khuấy trong điều kiện hồi lưu qua đêm, bổ sung từng giọt nước để dừng phản ứng này ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó lọc bằng tấm xelit. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, tiếp theo là bổ sung dung dịch etyl axetat của axit clohydric. Thu gom hydroclorua bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat sau đó ete, và sau đó làm khô trong chân không tạo ra 13,5g sản phẩm. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 150.

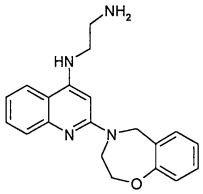
4-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin



Hỗn hợp của 2,4-dicloquinolin (198mg, 0,1mmol), 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin hydroclorua (186mg, 0,1mmol), diisopropyletylamin (0,4mL) và 5 mL *N*-metyl-2-pyrolidon được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Hỗn hợp này để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước muối, và chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Thu gom các lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối. Dung môi này được làm khô bằng natri sulfat và loại bỏ dưới áp suất giảm tạo ra phần cặn,

phần này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel tạo ra 119 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 311.

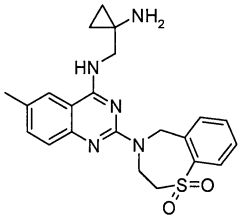
N-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin



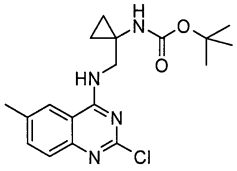
Hỗn hợp của 4-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin (100mg, 0,32 mmol) và 1,6 mL etan-1,2-diamin được gia nhiệt kèm theo khuấy trong lọ dùng được trong lò vi sóng dung tích 5mL được xử lý bằng vi sóng trong 3 giờ ở nhiệt độ 150°C trong điều kiện có chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp này được cô trong chân không tạo ra phần cặn, phần này được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra 31 mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 335. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,61 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,60 - 7,51 (m, 3 H), 7,23 (brs, 2 H), 7,09 - 6,98 (m, 2 H), 6,05 (s, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,15 (s, 2 H).

Ví dụ 135-1

N-[(1-aminoxyclopropyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin



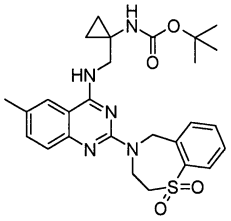
tert-Butyl (1-{[(2-clo-6-metylquinazolin-4-yl)amino]metyl}xyclopropyl)carbamat



Bổ sung trietylamin (1,3 mL, 9,4 mmol) tiếp theo là 2,4-diclo-6-metylquinazolin (1,0g, 4,7 mmol) từng phần vào dung dịch *tert*-butyl [1-(aminometyl)xyclopropyl] carbamat

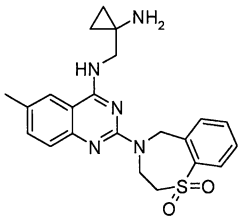
(0,92g, 4,9 mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp thu được được cô trong chân không để loại bỏ 20 mL dung môi và sau đó được khuấy mạnh bằng nước (200 mL). Chất rắn tạo thành đã thu gom bằng cách lọc và rửa bằng nước và ete, sau đó làm khô trong chân không tạo ra 1,5g sản phẩm dưới dạng bột màu trắng.

tert-Butyl [({2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]amino}metyl)xyclopropyl]carbamat



Hỗn hợp của *tert*-butyl (1-{[(2-clo-6-metylquinazolin-4-yl)amino]metyl} xyclopropyl)carbamat (1,5g, 4,1mmol), 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit (0,82g, 4,1 mmol) và lượng chất xúc tác của amoni clorua trong etanol (40mL) được gia nhiệt kèm theo khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất rắn tạo thành đã thu gom bằng cách lọc, sau đó rửa bằng etanol và làm khô *trong chân không.* Chất rắn thô (1,5 g) được tạo huyền phù trong diclometan (50mL) và bazơ hóa bằng natri hydroxit 1N. Pha hữu cơ được tách ra và được dùng trực tiếp trong bước tiếp theo.

(1-amino-xyclopropylmetyl)-[2-(5,5-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-5lambda*6*-thia-8-aza-benzoxycloheptен-8-yl)-6-metyl-quinazolin-4-yl]-amin

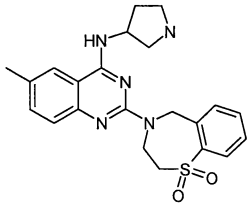


Bổ sung axit trifloaxetic (10mL) vào dung dịch thu được ở trên và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước natri cacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ đã tách ra và được làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Phần cặn được khuấy với metanol. Chất rắn màu trắng tạo ra được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không tạo ra 400 mg sản phẩm

dưới dạng bột màu trắng. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 424, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,95 - 7,85 (m, 2 H), 7,74 (br. s., 2 H), 7,62 (t, J = 7,00 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,53, 1,51 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 5,07 (br. s., 2 H), 4,44 (br. s., 2 H), 3,32 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,04 (s, 2 H), 0,52 (d, J = 30,62 Hz, 4 H).

Ví dụ 135-2

2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-3-yl)quinazolin-4-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế tương tự với hợp chất trong Ví dụ 135-1 trong Sơ đồ 70 bằng cách sử dụng 2,4-diclo-6-metylquinazolin, *tert*-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat, 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và axit trifloaxetic thay cho 2,4-diclo-6-metylquinazolin, *tert*-butyl [1-(aminometyl)xyclopropyl]carbamat, 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit và axit trifloaxetic. MS theo thực tế (ESI^+) [$(M+H)^+$] 424, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,92 - 7,82 (m, 2 H), 7,78 (br. s., 1 H), 7,69 - 7,56 (m, 2 H), 7,48 (t, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J = 8,53, 1,25 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 6,78 Hz, 1 H), 5,08 (br. s., 2 H), 4,47 (br. s., 2 H), 3,48 - 2,54 (m, 7 H), 2,33 (s, 3 H), 2,25 - 2,00 (m, 1 H), 1,81 - 1,68 (m, 1 H).

Ví dụ 136

Thử nghiệm hiệu ứng gây bệnh lý tế bào virut (Viral cytophathic effect (CPE) assay): Để xác định hoạt tính kháng RSV của các hợp chất, các đĩa có 96 lỗ được gieo mầm tế bào với mật độ là $6x10^3$ tế bào cho mỗi lỗ trong môi trường Eagle được biến đổi của Dulbecco (Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)) chứa 10% huyết thanh bào thai bê (FBS). Các tế bào được gây nhiễm khuẩn vào ngày sau đó bằng chủng RSV Long vừa đủ (ATCC) để tạo ra hiệu ứng gây bệnh lý tế bào khoảng 80-90% sau 6 ngày, khi có mặt hợp chất được pha loãng half-log liên tiếp với tổng thể tích bằng 200 µL cho mỗi lỗ. Khả năng sống của các tế bào được đánh giá sau 6 ngày

sử dụng kít đếm tế bào (Cell Counting kit-8) (Dojindo Molecular Technologies). Độ hấp phụ ở 450 nm và tham chiếu 630 nm được đo để xác định nồng độ cho hiệu quả 50% (EC_{50}).

Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm về hoạt tính kháng RSV, và mức độ hoạt hóa như được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất nêu trong các ví dụ được thử nghiệm trong thử nghiệm ở trên và được phát hiện là có EC_{50} nằm trong khoảng từ khoảng 0,0001 μM đến khoảng 10 μM. Một số hợp chất cụ thể có công thức (I) được phát hiện có EC_{50} nằm trong khoảng từ khoảng 0,0001 μM đế khoảng 1 μM. Hợp chất cụ thể khác có công thức (I) được phát hiện có EC_{50} nằm trong khoảng từ khoảng 0,0001 μM đến khoảng 0,1 μM.

Các kết quả của các thử nghiệm CPE được đưa ra trong Bảng 1.

Bảng 1:

Ví dụ	EC50 (μM, chủng Long)	Ví dụ	EC50 (μM, chủng Long)	Ví dụ	EC50 (μM, chủng Long)
1-1	0,002	11-4	0,004	62-5	0,017
1-2	0,007	12-1	0,536	62-6	0,006
1-3	0,072	12-2	0,315	62-7	0,186
1-4	0,004	12-3	6,256	63-1	3,133
1-5	0,004	12-4	0,764	63-2	2,021
1-6	0,022	12-5	0,448	63-3	0,007
1-7	0,022	12-6	9,214	63-4	0,797
2-1	0,024	12-7	0,226	64	0,035
2-2	0,002	13	0,026	65	0,322
2-3	2,805	14-1	2,194	66	0,002
2-4	0,081	14-2	8,792	67	0,585
2-5	0,006	15-1	7,892	68	2,012
2-6	0,021	15-2	7,994	69-1	0,007
2-7	0,234	15-3	2,697	69-2	0,007
2-8	0,055	15-4	0,257	70	0,071
2-9	0,007	15-5	0,740	71	0,005
2-10	0,005	16-1	2,567	72	0,002
2-11	0,008	16-2	9,642	73	6,978
3-1	0,006	17-1	5,538	74	1,936
3-2	3,051	17-2	0,616	75	0,002
3-3	3,552	17-3	2,17	76	0,006
3-4	0,006	17-4	0,071	77	8,78
3-5	0,002	17-5	1,504	78-1	0,016
3-6	0,058	17-6	0,086	78-2	0,25
3-7	0,009	17-7	0,642	79	2,791
3-8	0,002	17-8	0,021	80	5,479
3-9	0,248	18-1	0,003	81	0,353
3-10	0,053	18-2	0,024	82	0,014
3-11	0,054	18-3	0,014	83	0,662
3-12	1,654	18-4	0,061	84	2,965
3-13	0,099	18-5	0,057	85	0,008
3-14	0,017	18-6	0,061	86	2,222
3-15	0,482	18-7	0,023	87-1	0,096
3-16	0,075	18-8	0,0007	87-2	9,31
3-17	5,053	18-9	0,005	88	0,007
3-18	0,024	18-10	0,011	89	0,007
3-19	0,009	18-11	0,619	90	0,005
3-20	0,507	19-1	0,043	91	0,004

3-21	0,006	19-2	0,011	92-1	0,009
3-22	0,032	19-3	0,006	92-2	0,019
3-23	0,002	19-4	0,02	93-1	0,005
3-24	0,021	19-5	3,073	93-2	0,009
3-25	0,022	19-6	0,054	94	6,527
3-26	0,876	19-7	6,856	95	3,039
3-27	1,394	19-8	2,749	96	2,833
3-28	0,149	20-1	0,073	97	0,177
3-29	0,022	20-2	0,31	98-1	0,778
3-30	7,81	20-3	0,093	98-2	3,163
3-31	0,014	21-1	0,023	99	2,999
3-32	0,037	21-2	0,161	100	9,191
3-33	0,426	21-3	0,015	101	8,579
3-34	0,085	21-4	0,004	102	9,76
3-35	0,013	21-5	0,007	103	0,202
3-36	0,092	22	0,036	104	0,89
3-37	0,017	23	5,185	105	1,084
3-38	0,0439	24	0,016	106	0,002
3-39	0,030	25	0,002	107	0,001
3-40	0,022	26-1	0,005	108-1	0,488
3-41	0,071	26-2	0,179	108-2	2,474
3-42	0,007	27	2,393	109-1	0,00088
3-43	2,394	28-1	0,007	109-2	0,0015
3-44	0,012	28-2	0,007	110-1	0,017
3-45	5,229	28-3	0,001	110-2	2,607
3-46	0,053	28-4	0,001	110-3	0,161
3-47	0,101	28-5	0,003	110-4	0,06
3-48	0,023	29	0,042	110-5	1,655
3-49	0,099	30-1	0,317	110-6	4,278
3-50	0,0004	30-2	0,218	110-7	1,178
3-51	0,004	31	0,702	110-8	0,081
3-52	0,005	32-1	0,019	110-9	1,367
3-53	0,261	32-2	2,454	110-10	0,099
3-54	0,114	32-3	1,991	110-11	6,753
3-55	0,027	32-4	0,272	110-12	0,072
3-56	0,716	32-5	2,58	110-13	3,679
3-57	7,534	33-1	0,044	110-14	0,648
3-58	0,184	33-2	0,627	110-15	0,004
3-59	1,083	34	2,086	111-1	2,007
3-60	0,617	35	2,791	111-2	1,345
3-61	0,118	36-1	0,073	111-3	0,0768
3-62	0,589	36-2	1,474	111-4	0,066

3-63	9,899	36-3	2,153	111-5	1,64
3-64	0,874	36-4	0,138	111-6	0,062
3-65	0,002	36-5	0,026	111-7	0,873
4-1	0,269	36-6	0,264	111-8	0,283
4-2	0,098	37-1	0,005	111-9	0,047
4-3	0,026	37-2	0,043	111-10	0,107
4-4	0,208	38-1	0,01	111-11	0,588
4-5	5,258	38-2	0,302	112-1	3,739
5-1	9,197	38-3	0,074	112-2	0,092
5-2	0,211	38-4	0,064	113	0,733
5-3	0,015	38-5	6,652	114-1	0,007
5-4	0,326	39	0,092	114-2	0,975
5-5	0,014	40-1	0,039	114-3	0,004
5-6	2,062	40-2	4,655	114-4	0,186
5-7	0,941	40-3	0,917	115	0,01
5-8	0,022	40-4	2,646	116-1	0,005
5-9	0,018	41	2,629	116-2	0,309
5-10	0,397	42-1	8,947	117	5,97
5-11	0,526	42-2	0,037	118-1	1,975
5-12	6,249	43	0,017	118-2	0,048
6-1	0,025	44-1	0,084	118-3	0,063
6-2	0,908	44-2	1,547	118-4	0,104
7	1,418	45-1	0,021	118-5	0,178
8-1	5,513	45-2	0,253	118-6	0,173
8-2	0,817	45-3	0,031	118-7	0,166
8-3	0,9	46	0,682	118-8	0,223
8-4	0,064	47-1	7,881	118-9	0,202
8-5	0,074	47-2	5,822	118-10	0,289
8-6	3,767	47-3	5,692	118-11	0,323
8-7	0,322	47-4	0,993	118-12	0,448
9-1	2,35	47-5	0,835	118-13	0,463
9-2	4,77	47-6	2,312	118-14	0,616
9-3	0,001	47-7	3,4107	118-15	0,626
9-4	8,874	47-8	0,432	118-16	0,695
9-5	0,179	47-9	0,192	118-17	0,806
9-6	0,275	48	0,009	118-18	0,973
9-7	0,002	49	0,721	118-19	1,236
9-8	3,478	50-1	0,931	118-20	1,129
9-9	0,157	50-2	2,423	118-21	1,382
9-10	0,037	51	0,056	118-22	2,227
9-11	0,953	52	0,419	118-23	2,641
9-12	2,663	53	0,094	118-24	6,451

9-13	0,701	54	4,798	118-25	7,623
9-14	0,025	55-1	0,007	118-26	7,754
9-15	0,012	55-2	0,202	119	6,656
9-16	0,005	55-3	0,006	120-1	2,193
9-17	0,025	56-1	0,002	120-2	1,785
9-18	0,01	56-2	0,023	121	1,103
9-19	0,0007	56-3	0,004	122	3,125
9-20	0,760	56-4	0,027	123	3,144
9-21	0,021	56-5	0,022	124	6,102
9-22	0,872	56-6	0,002	125	2,521
9-23	3,022	57-1	0,067	126-1	0,790
9-24	0,024	57-2	0,018	126-2	0,638
9-25	4,084	57-3	0,023	127	6,249
9-26	7,204	57-4	0,239	128	7,174
9-27	0,797	57-5	0,027	129	7,875
9-28	0,003	57-6	0,037	130-1	6,836
9-29	0,024	57-7	0,081	130-2	7,269
9-30	8,591	58	2,772	131	2,523
9-31	2,427	59	0,746	132	7,814
9-32	0,063	60	0,018	133-1	0,31
9-33	0,057	61-1	0,005	133-2	0,186
9-34	0,024	61-2	0,097	134	0,25
10	0,003	62-1	0,0003	135-1	0,006
11-1	0,069	62-2	0,0017	135-2	0,018
11-2	7,022	62-3	0,0013		
11-3	0,922	62-4	0,019		

Ví dụ A

Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng theo cách đã biết làm thành phần có hoạt tính để bào chế các viên nén có thành phần sau:

Cho một viên nén

Thành phần hoạt tính	200 mg
Xenluloza vi tinh thể	155 mg
Tinh bột ngô	25 mg
Bột talc	25 mg
Hydroxypropylmetylxenluloza	20 mg
	425 mg

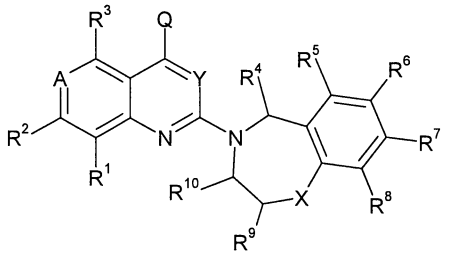
Ví dụ B

Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng theo cách đã biết làm thành phần hoạt tính để bào chế các viên nang có thành phần sau:

	Cho một viên nang
Thành phần hoạt tính	100,0 mg
Tinh bột ngô	20,0 mg
Lactoza	95,0 mg
Bột talc	4,5 mg
Magie stearat	0,5 mg
	220,0 mg

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro, halogen, hoặc C_{1-6}alkyl;

R^2 là nguyên tử hydro, halogen, hoặc C_{1-6}alkyl;

R^3 là nguyên tử hydro, halogen, hoặc C_{1-6}alkyl;

R^4 là nguyên tử hydro, hoặc C_{1-6}alkyl;

R^5 là nguyên tử hydro, hoặc halogen;

R^6 là nguyên tử hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6}alkoxy, carboxy, morpholinyl, hoặc 4-C_{0-6}alkylpiperazin-1-yl;

R^7 là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, diC_{1-6} alkylaminocarbonyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, phenoxy, hoặc hydroxy$(CH_2)_{2-6}$-O-;

R^8 là nguyên tử hydro, halogen, hoặc C_{1-6}alkoxy;

R^9 là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl, hoặc =O;

R^{10} là nguyên tử hydro, hoặc =O, với điều kiện là R^9 và R^{10} không đồng thời là =O;

A là nitơ, hoặc -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{1-6}$-O-, diflometoxy, xyano, nitro, amino, vinyl, axetylenyl, aminocarbonyl, hydroxy$(CH_2)_{2-6}$-O-, C_{1-6}alkylsulfinyl, C_{1-6}alkylsulfonyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, C_{1-6}alkyl được được đoteri hóa, carboxyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, hydroxy, diflometyl, -CH(hydroxy) C_{1-6}alkyl, hoặc C_{1-6}alkylsulfanyl;

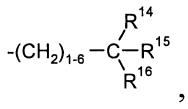
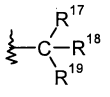
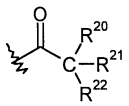
X là -CH_2-, -O-, -NH-, -CF_2-, -C(C_{1-6}alkyl)(OH)-, -S-, -C(=O)-, -C(=NOC_{0-6}alkyl)-, -S(=O)-, -S(O_2)- hoặc -S(=O)(NH)-;

Y là -CH-, hoặc nitơ;

Q là nguyên tử hydro; halogen; C_{1-6}alkyl, không được thế hoặc được thế một lần hoặc hai lần bằng amino hoặc hydroxy, với điều kiện là việc thế hai lần không diễn ra trên cùng một nguyên tử cacbon; amino$(CH_2)_{2-6}$aminosulfonyl; 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl$(CH_2)_{1-6}$; carboxy$(CH_2)_{1-6}$; phenylsulfonyl; piperidin-4-yl-carbonyl; 1*H*-pyrazol-3-yl; pyrolidin-3-yloxy; piperidin-4-yloxy; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-; hoặc

$NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl, hoặc hydroxy$(CH_2)_{2-6}$, và nhóm còn lại là {1-[amino$(CH_2)_{0-6}$]-3,3-difloxyclobutyl}$(CH_2)_{1-6}$; guanidino$(CH_2)_{2-6}$; (*S*-C_{1-6}alkylsulfonimidoyl)$(CH_2)_{2-6}$; 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]oct-8-yl; {3-[amino$(CH_2)_{0-6}$]tetrahydrofuran-3-yl}$(CH_2)_{1-6}$; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-amino-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; (1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl; C_{0-6}alkyl (oxetanyl)N$(CH_2)_{2-6}$; 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-10}$; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$ diflometyldiflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$flometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; amino$(CH_2)_{0-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfanyl$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfonyl$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{0-6}$carbonyl$(CH_2)_{0-6}$; aminoxycloalkyl$(CH_2)_{0-6}$; 2-aminodihydrooxazol-4-yl$(CH_2)_{1-6}$; 2-aminodihydrooxazol-5-yl$(CH_2)_{1-6}$; (2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl; aminophenyl; 4-aminotetrahydropyran-4-yl$(CH_2)_{1-6}$; azetidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; azetidin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$; azetidinylcarbonyl; C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{2-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylaminocarbonyl$(CH_2)_{0-6}$; C_{1-6}alkylaminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; C_{1-6}alkylcarbonyl; C_{1-6}alkylcarbonylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylcarbonylamino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; C_{1-6}alkylsulfinyl$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylsulfonyl; carboxy$(CH_2)_{1-6}$; xyano$(CH_2)_{1-6}$; diC_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; diC_{1-6}alkylaminocarbonyl; diflometyl$(CH_2)_{1-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; hydro; hydroxy$(CH_2)_{2-10}$; hydroxy$(CH_2)_{2-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; hydroxy$(CH_2)_{1-6}$carbonyl; hydroxy$(CH_2)_{0-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; hydroxy$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; hydroxyxycloalkyl; isoxazolyl; morpholin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; morpholin-4-yl$(CH_2)_{2-6}$; oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; *N*-oxetanylpyrolidin-3-yl; oxo-pyrolidinylcarbonyl; phenylaminocarbonyl; phenyl$(CH_2)_{0-}$

$_6$aminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; phenylcarbonyl; piperazinyl$(CH_2)_{2-6}$; piperidin-1-yl$(CH_2)_{2-6}$; piperidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; piperidin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$; piperidin-4-yl$(CH_2)_{0-6}$; piperidinylcarbonyl; pyrazinylcarbonyl; pyrazol-3-yl; pyridazinylcarbonyl; pyridinyl$(CH_2)_{0-6}$carbonyl; pyridinylamino$(CH_2)_{2-6}$; pyrolidin-3-yl, không được thế hoặc được thế bốn lần bằng nguyên tử halogen; pyrolidin-4-yl, không được thế hoặc được thế ba lần bằng hydroxy hoặc C_{1-6}alkoxy; pyrolidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; pyrolidinylcarbonyl; tetrahydrofuran-3-yl;

tetrahydropyran-4-yl; tetrazolyl$(CH_2)_{2-6}$; triflometylcarbonylamino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl; triflometylsulfonyl;  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{1-6}$; R^{15} là hydroxy, C_{1-6}alkyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$ hoặc amino; và R^{16} là C_{1-6}alkyl, triflometyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, amino$(CH_2)_{1-6}$, aminocarboxy hoặc carboxy$(CH_2)_{1-6}$;  , trong đó R^{17} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{1-6}$; R^{18} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$ hoặc C_{1-6}alkyl; R^{19} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, amino$(CH_2)_{1-6}$, carboxy hoặc aminocarboxy$(CH_2)_{0-6}$; hoặc  , trong đó R^{20} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl; R^{21} là C_{1-6}alkyl; R^{22} là C_{1-6}alkoxy hoặc amino;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, diazepanyl hoặc vòng oxopyrolidinyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, gemdimetyl, amino, aminocarbonyl, hydroxy, oxetanylamino, C_{1-6}alkylpiperazinyl, và amino$(CH_2)_{1-6}$;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng cầu hoặc vòng xoắn được chọn từ 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octan-6-yl, 2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6-on-5-yl, (4aS,7aR)-hexahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-yl, 4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-5-yl, 2-aza-bixyclo[2.1.1]hexan-2-yl, và 3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl; vòng này có thể không được thế hoặc được thế tiếp bằng amino;

và muối dược dụng và các chất đồng phân lập thể của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkyl;

R^2 là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkyl;

R^3 là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkyl;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl;

R^5 là nguyên tử hydro;

R^6 là nguyên tử hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6}alkoxy, morpholinyl hoặc 4-C_{0-6}alkylpiperazin-1-yl;

R^7 là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, phenoxy hoặc hydroxy$(CH_2)_{2-6}$-O-;

R^8 là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkoxy;

R^9 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl;

R^{10} là nguyên tử hydro;

A là nitơ hoặc -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, xycloalkyl, C_{1-6}alkoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{1-6}$-O-, diflometoxy, xyano, nitro, amino, vinyl, axetylenyl, aminocarbonyl, hydroxy$(CH_2)_{2-6}$-O-, C_{1-6}alkylsulfinyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, C_{1-6}alkyl được được đoteri hóa, carboxyl, alkoxycarbonyl, hydroxy, diflometyl, -CH(hydroxy)C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkylsulfanyl;

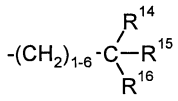
X là S, S=O, SO_2 hoặc S(O)NH;

Y là -CH- hoặc nitơ;

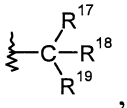
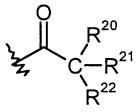
Q là C_{1-6}alkyl, không được thế hoặc được thế một lần bằng amino; amino$(CH_2)_{2-6}$aminosulfonyl; 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yletyl; carboxy$(CH_2)_{1-6}$; phenylsulfonyl; piperidin-4-yl-carbonyl; 1*H*-pyrazol-3-yl; pyrolidin-3-yloxy; piperidin-4-yloxy; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-; hoặc

$NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{2-6}$, và nhóm còn lại là {1-[amino$(CH_2)_{0-6}$]-3,3-difloxyclobutyl}$(CH_2)_{1-6}$; (*S*-C_{1-6}alkylsulfonimidoyl) $(CH_2)_{2-6}$; {3-[amino$(CH_2)_{0-6}$]tetrahydrofuran-3-yl}$(CH_2)_{1-6}$; (2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl;

3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; (1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl; C_{0-6}alkyl(oxetanyl) $N(CH_2)_{2-6}$; 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-10}$; amino$(CH_2)_{0-6}$carbonyl$(CH_2)_{0-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$ diflometyldiflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$flometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; amino$(CH_2)_{0-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfanyl$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfonyl$(CH_2)_{2-6}$; 1-aminoxyclobutylmetyl; 2-aminoxyclohexyl; 3-aminoxyclohexyl; 4-aminoxyclohexyl; 1-aminoxyclohexylmetyl; 2-aminoxyclopentyl; 1-aminoxyclopropyletyl; 1-aminoxyclopropylmetyl; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)$(CH_2)_{1-6}$; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)$(CH_2)_{1-6}$; aminophenyl; 4-aminotetrahydropyran-4-yl$(CH_2)_{1-6}$; azetidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; azetidin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$; azetidin-3-ylcarbonyl; C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{2-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylaminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; C_{1-6}alkylcarbonyl; C_{1-6}alkylaminocarbonyl$(CH_2)_{0-6}$; C_{1-6}alkylcarbonylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylcarbonylamino $(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; C_{1-6}alkylsulfinyl$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylsulfonyl; carboxy$(CH_2)_{1-6}$; xyano$(CH_2)_{1-6}$; diC_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; diC_{1-6}alkylaminocarbonyl; diflometyl$(CH_2)_{1-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; hydro; hydroxy$(CH_2)_{2-10}$; hydroxy$(CH_2)_{2-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; hydroxy$(CH_2)_{1-6}$carbonyl; hydroxy$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; hydroxy$(CH_2)_{0-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; 4-hydroxyxyclohexyl; isoxazol-3-yl; morpholin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; morpholin-4-yl$(CH_2)_{2-6}$; 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]oct-8-yl; oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; *N*-oxetanylpyrolidin-3-yl; oxo-pyrolidinylcarbonyl; phenylaminocarbonyl; phenyl$(CH_2)_{0-6}$aminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; phenylcarbonyl; piperazinyl$(CH_2)_{2-6}$; piperidin-1-yl$(CH_2)_{2-6}$; piperidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; piperidin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$; piperidin-4-yl$(CH_2)_{0-6}$; piperidinylcarbonyl; pyrazinylcarbonyl; pyrazol-3-yl; pyridazinylcarbonyl; pyridinyl$(CH_2)_{0-6}$carbonyl; pyridinylamino$(CH_2)_{2-6}$; pyrolidin-3-yl, không được thế hoặc được thế bốn lần bằng nguyên tử halogen; pyrolidin-4-yl, không được thế hoặc được thế ba lần bằng hydroxy hoặc C_{1-6}alkoxy; pyrolidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; pyrolidinylcarbonyl; tetrahydrofuran-3-yl; tetrahydropyran-4-yl; tetrazolyl$(CH_2)_{2-6}$; triflometylcarbonylamino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl; triflometylsulfonyl;



, trong đó R^{14} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl; R^{15} là hydroxy, C_{1-6}alkyl hoặc amino; và R^{16} là C_{1-6}alkyl, triflometyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, amino$(CH_2)_{1-6}$,

aminocarbonyl hoặc carboxy$(CH_2)_{1-6}$;  , trong đó R^{17} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{1-6}$; R^{18} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$ hoặc C_{1-6}alkyl; R^{19} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, amino$(CH_2)_{1-6}$, carboxy hoặc aminocarbonyl$(CH_2)_{0-6}$; hoặc  , trong đó R^{20} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl; R^{21} là C_{1-6}alkyl; R^{22} là C_{1-6}alkoxy hoặc amino;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, diazepanyl hoặc vòng oxopyrolidinyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, gemdimetyl, amino, aminocarbonyl, hydroxy, oxetanylamino, C_{1-6}alkylpiperazinyl, và amino$(CH_2)_{1-6}$;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cầu hoặc vòng xoắn được chọn từ 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]octan-6-yl, 2-oxa-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6-on-5-yl, (*4aS,7aR*)-hexahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2*H*)-yl, 4,5,6,6a-tetrahydro-3a*H*-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-5-yl, 2-aza-bixyclo[2.1.1]hexan-2-yl và 3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl; vòng này có thể không được thế hoặc được thế tiếp bằng amino.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1, R^2 hoặc R^3 là nguyên tử hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc metyl;

R^5 là nguyên tử hydro;

R^6 là nguyên tử hydro, flo, hydroxy, metoxy, morpholinyl hoặc 4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl;

R^7 là nguyên tử hydro, flo, clo, metyl, metoxy, etoxy, hydroxyetoxy hoặc phenoxy;

R^8 là nguyên tử hydro, flo hoặc metoxy;

R^9 là nguyên tử hydro hoặc metyl;

R^{10} là nguyên tử hydro;

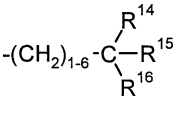
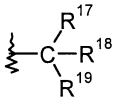
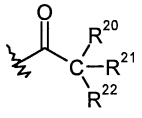
A là nitơ hoặc -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, flo, clo, brom, metyl, etyl, xyclopropyl, metoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, metoxyetoxy, diflometoxy, xyano, nitro, amino, vinyl, axetylenyl, aminocarbonyl, hydroxyetoxy, metylsulfanyl, metylsulfinyl, hydroxymetyl, metyl được đơteri hóa, carboxyl, metoxycarbonyl, hydroxy, diflometyl, metylCH(hydroxy)- hoặc metylsulfonyl;

X là S, S=O, SO_2 hoặc S(O)NH;

Y là -CH- hoặc nitơ;

Q là 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yletyl; aminoetoxy; aminoetylaminosulfonyl; aminopropyl; carboxyetyl; metyl; phenylsulfonyl; piperidin-4-yl-carbonyl; piperidin-4-yloxy; 1*H*-pyrazol-3-yl; pyrolidin-3-yloxy; hoặc

$NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, metyl hoặc hydroxyetyl, và nhóm còn lại là aminobutyl; aminocarbonyletyl; aminocarbonylmetyl; 1-aminoxyclobutylmetyl; 2-aminoxyclohexyl; 3-aminoxyclohexyl; 4-aminoxyclohexyl; 1-aminoxyclohexylmetyl; 2-aminoxyclopentyl; 1-aminoxyclopropyletyl; 1-aminoxyclopropylmetyl; aminodecyl; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)metyl; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)metyl; aminoetoxyetyl; aminoetyl; aminoetylcarbonyl; aminoetylflometylmetyl; aminoetylsulfanyletyl; aminoetylsulfonyletyl; aminoheptyl; aminohexyl; aminometylcarbonyl; (1-aminometyl-3,3-difloxyclobutyl)metyl; aminometyldiflometyldiflometylmetyl; aminometyldiflometylmetyl; (2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; aminometylflometyletyl; aminometylflometylmetyl; aminometyloxetanyl; aminometyloxetanylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; aminononyl; aminooctyl; aminooxetanyletyl; aminooxetanylmetyl; aminopentyl; aminophenyl; aminopropyl; 4-aminotetrahydropyran-4-ylmetyl; 3-aminotetrahydrofuran-3-ylmetyl; azetidin-3-yl; azetidin-3-ylcarbonyl; azetidin-2-ylmetyl; azetidin-3-ylmetyl; carboxyetyl; carboxymetyl; xyanoetyl; diflometylmetylaminoetyl; 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl; dimetylaminocarbonyl; dimetylaminoetyl; (1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl; etyl; etylaminocarbonyl; etylaminoetyl; etylaminooxetanylmetyl; etyl (oxetanyl)aminoetyl; hydro; 4-hydroxyxyclohexyl; hydroxyetyl; hydroxyetylaminoetyl; hydroxyetyloxetanyl; hydroxymetylcarbonyl; hydroxymetyloxetanylmetyl;

hydroxynonyl; hydroxypropyl; isoxazol-3-yl; metoxyetyl; metoxyetylaminoetyl; metyl; metylaminocarbonylmetyl; metylaminoetyl; metylcarbonyl; metylcarbonylaminoetyl; metylcarbonylaminometyloxetanylmetyl; metylcarbonylaminopropyl; metylsulfinyletyl; 2-(*S*-metylsulfonimidoyl)etyl; metylsulfonyl; morpholin-4-yletyl; morpholin-2-ylmetyl; 2-oxa-6-aza-spiro[3,4]oct-8-yl; oxetanyl; oxetanylaminoetyl; oxetanylaminopropyl; oxetanylmetyl; *N*-oxetanylpyrolidin-3-yl; oxo-pyrolidin-4-ylcarbonyl; phenylaminocarbonyl; phenylcarbonyl; phenylmetylaminooxetanylmetyl; piperazin-1-yletyl; piperidin-2-ylcarbonyl; piperidin-3-ylcarbonyl; piperidin-4-ylcarbonyl; piperidin-3-yl; piperidin-4-yl; piperidin-1-yletyl; piperidin-2-ylmetyl; pyrazin-2-ylcarbonyl; pyrazol-3-yl; pyridazin-3-ylcarbonyl; pyridin-2-ylmetylcarbonyl; pyridin-2-ylaminoetyl; pyridin-2-ylcarbonyl; pyridin-3-ylcarbonyl; pyrolidin-3-yl, không được thế hoặc được thế bốn lần bằng flo; pyrolidin-4-yl, không được thế hoặc được thế ba lần bằng hydroxy hoặc metoxy; pyrolidin-2-ylmetyl; pyrolidin-2-ylcarbonyl; tetrahydrofuran-3-yl; tetrahydropyran-4-yl; tetrazolyletyl; triflometylsulfonyl; triflometylcarbonylaminometyloxetanyl;  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro hoặc metyl; R^{15} là hydroxy, metyl hoặc amino; và R^{16} là metyl, triflometyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, aminometyl, aminocarbonyl hoặc carboxymetyl;  , trong đó R^{17} là nguyên tử hydro, metyl hoặc hydroxymetyl; R^{18} là hydroxymetyl hoặc metyl; R^{19} là hydroxymetyl, aminometyl, carboxy, aminocarbonyl hoặc aminocarbonylmetyl; hoặc  , trong đó R^{20} là nguyên tử hydro hoặc metyl; R^{21} là metyl hoặc etyl; R^{22} là metoxy hoặc amino;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, diazepanyl hoặc vòng oxopyrolidinyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ flo, metyl, metoxy, gemdimetyl, amino, aminocarbonyl, hydroxy, oxetanylamino, metylpiperazinyl và aminometyl;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cầu hoặc vòng xoắn được chọn từ 2-oxa-6-aza-spiro[3.4]octan-6-yl, 2-oxa-5,7-

diazaspiro[3.4]octan-6-on-5-yl, (*4aS*,*7aR*)-hexahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2*H*)-yl, 4,5,6,6a-tetrahydro-3a*H*-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-5-yl, 2-aza-bixyclo[2.1.1]hexan-2-yl hoặc 3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl; vòng này có thể không được thế hoặc được thế tiếp bằng amino.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 và R^{10} là nguyên tử hydro;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkyl;

X là S;

Y là -CH- hoặc nitơ;

Q là $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, và nhóm còn lại là amino$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{0-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$ hoặc nguyên tử hydro;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, có thể được thế một lần bằng amino.

5. Hợp chất theo điểm 4 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 và R^{10} là nguyên tử hydro;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, clo hoặc metyl;

Q là $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, và nhóm còn lại là aminoetyl; aminometyldiflometylmetyl; aminometyloxetanylmetyl; aminooxetanylmetyl hoặc nguyên tử hydro;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, có thể được thế một lần bằng amino.

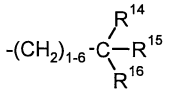
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 và R^{10} là nguyên tử hydro;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, metyl được đoteri hóa hoặc carboxyl;

X là S=O;

Y là -CH- hoặc nitơ;

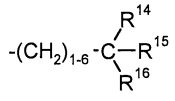
Q là $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro; và nhóm còn lại là amino$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$flometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl; amino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; aminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; hydroxy$(CH_2)_{2-10}$; phenyl$(CH_2)_{1-6}$aminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; pyrolidin-3-yl, được thế ở vị trí thứ 4 bằng nguyên tử halogen; hoặc  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro, R^{15} là hydroxy, và R^{16} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ halogen, amino và hydroxyl.

7. Hợp chất theo điểm 6 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 và R^{10} là nguyên tử hydro;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, clo, metyl, hydroxymetyl, metyl được đơteri hóa hoặc carboxyl;

Q là $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, và nhóm còn lại là aminoetyl; aminometyldiflometylmetyl; aminometylflometylmetyl; aminometyloxetanyl; aminometyloxetanylmetyl; aminooxetanylmetyl; aminopropyl; hydroxyetyl; phenylmetylaminooxetanylmetyl; pyrolidin-3-yl, được thế ở vị trí thứ 4 bằng flo; hoặc  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro, R^{15} là hydroxy, và R^{16} là hydroxymetyl;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, có thể được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ flo, amino và hydroxyl.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1, R^2, và R^3 là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkyl;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl;

R^5 là hydro;

R^6 là nguyên tử hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6}alkoxy, morpholinyl hoặc 4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl;

R^7 là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hydroxy$(CH_2)_{2-6}$-O-, hoặc phenoxy;

R^8 là nguyên tử hydro, halogen hoặc C_{1-6}alkoxy;

R^9 là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl;

R^{10} là nguyên tử hydro;

A là nitơ hoặc -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{1-6}$-O-, diflometoxy, nitro, xycloalkyl, xyano, amino, vinyl, axetylenyl, aminocarbonyl, hydroxy$(CH_2)_{2-6}$-O-, C_{1-6}alkylsulfanyl, C_{1-6}alkylsulfinyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, metyl được đơteri hóa, carboxyl, C_{1-6}alkoxycarbonyl, hydroxy, diflometyl hoặc metylCH(hydroxy)-;

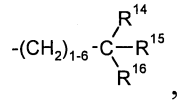
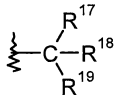
X là SO_2;

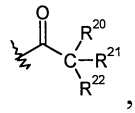
Y là -CH- hoặc nitơ;

Q là 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yletyl; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-; amino$(CH_2)_{2-6}$aminosulfonyl; C_{1-6}alkyl, không được thế hoặc được thế một lần bằng amino; carboxy$(CH_2)_{1-6}$; phenylsulfonyl; piperidin-4-yl-carbonyl; piperidin-4-yloxy; 1*H*-pyrazol-3-yl; pyrolidin-3-yloxy; hoặc

$NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{2-6}$;

và nhóm còn lại là {1-[amino$(CH_2)_{0-6}$]-3,3-difloxyclobutyl}$(CH_2)_{1-6}$; (*S*-C_{1-6} alkylsulfonimidoyl)$(CH_2)_{2-6}$; 3-aminotetrahydrofuran-3-yl$(CH_2)_{1-6}$; (2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; (1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl; C_{0-6}alkyl(oxetanyl)N$(CH_2)_{2-6}$; 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl; amino$(CH_2)_{2-6}$-O-$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-10}$; amino$(CH_2)_{1-6}$carbonyl; aminocarbonyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$ diflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$diflometyldiflometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$

flometyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; amino$(CH_2)_{0-6}$oxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfanyl$(CH_2)_{2-6}$; amino$(CH_2)_{2-6}$sulfonyl$(CH_2)_{2-6}$; 1-aminoxyclobutylmetyl; 2-aminoxyclohexyl; 3-aminoxyclohexyl; 4-aminoxyclohexyl; 1-aminoxyclohexylmetyl; 2-aminoxyclopentyl; 1-aminoxyclopropyletyl; 1-aminoxyclopropylmetyl; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)$(CH_2)_{1-6}$; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-4-yl) $(CH_2)_{1-6}$; aminophenyl; 4-aminotetrahydropyran-4-yl$(CH_2)_{1-6}$; azetidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; azetidin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$; azetidin-3-ylcarbonyl; C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkoxy$(CH_2)_{2-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylaminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; C_{1-6}alkylcarbonyl; C_{1-6}alkylcarbonylamino$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylcarbonylamino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; C_{1-6}alkylsulfinyl$(CH_2)_{2-6}$; C_{1-6}alkylsulfonyl; carboxy$(CH_2)_{1-6}$; xyano$(CH_2)_{1-6}$; C_{1-6}alkylaminocarbonyl$(CH_2)_{0-6}$; diC_{1-6}alkylamino$(CH_2)_{2-6}$; diC_{1-6}alkylaminocarbonyl; diflometyl$(CH_2)_{1-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; hydro; hydroxy$(CH_2)_{2-10}$; hydroxy$(CH_2)_{2-6}$amino$(CH_2)_{2-6}$; hydroxy$(CH_2)_{1-6}$carbonyl; hydroxy$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; 4-hydroxyxyclohexyl; isoxazol-3-yl; morpholin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; morpholin-4-yl$(CH_2)_{2-6}$; 2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-8-yl; oxetanyl$(CH_2)_{0-6}$; *N*-oxetanylpyrolidin-3-yl; oxo-pyrolidin-4-ylcarbonyl; phenylaminocarbonyl; phenyl$(CH_2)_{1-6}$aminooxetanyl$(CH_2)_{1-6}$; phenylcarbonyl; piperazinyl$(CH_2)_{2-6}$; piperidin-1-yl$(CH_2)_{2-6}$; piperidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; piperidin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$; piperidin-4-yl$(CH_2)_{0-6}$; piperidin-2-ylcarbonyl; piperidin-3-ylcarbonyl; piperidin-4-ylcarbonyl; pyrazin-2-ylcarbonyl; pyrazol-3-yl; pyridazin-3-ylcarbonyl; pyridin-2-yl$(CH_2)_{0-6}$carbonyl; pyridin-3-yl$(CH_2)_{0-6}$carbonyl; pyridin-2-ylamino$(CH_2)_{2-6}$; pyrolidin-3-yl, không được thế hoặc được thế bốn lần bằng nguyên tử halogen; pyrolidin-4-yl, không được thế hoặc được thế ba lần bằng hydroxy hoặc C_{1-6}alkoxy; pyrolidin-2-yl$(CH_2)_{1-6}$; pyrolidin-2-ylcarbonyl; tetrahydrofuran-3-yl; tetrahydropyran-4-yl; tetrazolyl$(CH_2)_{2-6}$; triflometylcarbonylamino$(CH_2)_{1-6}$oxetanyl; triflometylsulfonyl;  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl; R^{15} là hydroxy, C_{1-6}alkyl hoặc amino; và R^{16} là C_{1-6}alkyl, triflometyl, hydroxy$(CH_2)_{1-6}$, amino$(CH_2)_{1-6}$, aminocarbonyl hoặc carboxy$(CH_2)_{1-6}$;  , trong đó R^{17} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy$(CH_2)_{1-6}$; R^{18} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$ hoặc C_{1-6}alkyl; R^{19} là hydroxy$(CH_2)_{1-6}$,

amino$(CH_2)_{1-6}$, carboxy hoặc aminocarbonyl$(CH_2)_{0-6}$; hoặc  , trong đó R^{20} là nguyên tử hydro hoặc C_{1-6}alkyl; R^{21} là C_{1-6}alkyl; R^{22} là C_{1-6}alkoxy hoặc amino;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, diazepanyl hoặc vòng oxopyrolidinyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, gemdimetyl, amino, aminocarbonyl, hydroxy, oxetanylamino, C_{1-6}alkylpiperazinyl và amino$(CH_2)_{1-6}$;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cầu hoặc vòng xoắn được chọn từ 2-oxa-6-aza-spiro[3.4]octan-6-yl, 2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-6-on-5-yl, (*4aS,7aR*)-hexahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2*H*)-yl, 4,5,6,6a-tetrahydro-3a*H*-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-5-yl, 2-aza-bixyclo[2.1.1]hexan-2-yl hoặc 3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl; vòng này có thể không được thế hoặc được thế tiếp bằng amino.

9. Hợp chất theo điểm 8 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1, R^2, và R^3 là nguyên tử hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là nguyên tử hydro hoặc metyl;

R^5 là hydro;

R^6 là nguyên tử hydro, flo, hydroxy, metoxy, morpholinyl hoặc 4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl;

R^7 là nguyên tử hydro, flo, clo, metyl, metoxy, hydroxyetoxy, hoặc phenoxy;

R^8 là nguyên tử hydro, flo hoặc metoxy;

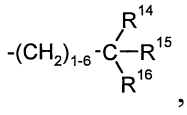
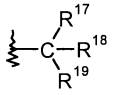
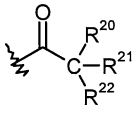
R^9 là nguyên tử hydro hoặc metyl;

R^{10} là nguyên tử hydro;

A là nitơ hoặc -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, flo, clo, brom, metyl, etyl, metoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, metoxyetoxy, diflometoxy, nitro, xyclopropyl, xyano, amino, vinyl, axetylenyl, aminocarbonyl, hydroxyetoxy, metylsulfanyl, metylsulfinyl, hydroxymetyl, metyl được đơteri hóa, carboxyl, metoxycarbonyl, hydroxy, diflometyl hoặc metylCH(hydroxy)-;

Y là -CH- hoặc nitơ;

Q là 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yletyl; aminoetoxy; aminoetylaminosulfonyl; aminopropyl; carboxyetyl; metyl; phenylsulfonyl; piperidin-4-yl-carbonyl; piperidin-4-yloxy; 1*H*-pyrazol-3-yl; pyrolidin-3-yloxy; hoặc $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, metyl hoặc hydroxyetyl, và nhóm còn lại là aminobutyl; aminocarbonyletyl; aminocarbonylmetyl; 1-aminoxyclobutylmetyl; 2-aminoxyclohexyl; 3-aminoxyclohexyl; 4-aminoxyclohexyl; 1-aminoxyclohexylmetyl; 2-aminoxyclopentyl; 1-aminoxyclopropyletyl; 1-aminoxyclopropylmetyl; aminodecyl; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-yl)metyl; (2-amino-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)metyl; aminoetoxyetyl; aminoetyl; aminoetylcarbonyl; aminoetylflometylmetyl; aminoetylsulfanyletyl; aminoetylsulfonyletyl; aminoheptyl; aminohexyl; aminometylcarbonyl; (1-aminometyl-3,3-difloxyclobutyl)metyl; aminometyldiflometyldiflometylmetyl; aminometyldiflometylmetyl; (2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; aminometylflometyletyl; aminometylflometylmetyl; aminometyloxetanyl; aminometyloxetanylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; aminononyl; aminooctyl; aminooxetanyletyl; aminooxetanylmetyl; aminopentyl; aminophenyl; aminopropyl; 4-aminotetrahydropyran-4-ylmetyl; 3-aminotetrahydrofuran-3-ylmetyl; azetidin-3-yl; azetidin-3-ylcarbonyl; azetidin-2-ylmetyl; azetidin-3-ylmetyl; carboxyetyl; carboxymetyl; xyanoetyl; diflometylmetylaminoetyl; 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl; dimetylaminocarbonyl; dimetylaminoetyl; (1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl; etyl; etylaminocarbonyl; etylaminoetyl; etylaminooxetanylmetyl; etyl (oxetanyl)aminoetyl; hydro; 4-hydroxyxyclohexyl; hydroxyetyl; hydroxyetylaminoetyl; hydroxyetyloxetanyl; hydroxymetylcarbonyl; hydroxymetyloxetanylmetyl; hydroxynonyl; hydroxypropyl; isoxazol-3-yl; metoxyetyl; metoxyetylaminoetyl; metyl; metylaminocarbonylmetyl; metylaminoetyl; metylcarbonyl; metylcarbonylaminoetyl; metylcarbonylaminometyloxetanylmetyl; metylcarbonylaminopropyl; metylsulfinyletyl; 2-(*S*-metylsulfonimidoyl)etyl; metylsulfonyl; morpholin-4-yletyl; morpholin-2-ylmetyl; 2-oxa-6-aza-spiro[3.4]oct-8-yl; oxetanyl;

oxetanylaminoetyl; oxetanylaminopropyl; oxetanylmetyl; *N*-oxetanylpyrolidin-3-yl; oxo-pyrolidin-4-ylcarbonyl; phenylaminocarbonyl; phenylcarbonyl; phenylmetylaminooxetanylmetyl; piperazin-1-yletyl; piperidin-2-ylcarbonyl; piperidin-3-ylcarbonyl; piperidin-4-ylcarbonyl; piperidin-3-yl; piperidin-4-yl; piperidin-1-yletyl; piperidin-2-ylmetyl; pyrazin-2-ylcarbonyl; pyrazol-3-yl; pyridazin-3-ylcarbonyl; pyridin-2-ylmetylcarbonyl; pyridin-2-ylaminoetyl; pyridin-2-ylcarbonyl; pyridin-3-ylcarbonyl; pyrolidin-3-yl, không được thế hoặc được thế bốn lần bằng flo; pyrolidin-4-yl, không được thế hoặc được thế ba lần bằng hydroxy hoặc metoxy; pyrolidin-2-ylmetyl; pyrolidin-2-ylcarbonyl; tetrahydrofuran-3-yl; tetrahydropyran-4-yl; tetrazolyletyl; triflometylsulfonyl; triflometylcarbonylaminometyloxetanyl;  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro hoặc metyl; R^{15} là hydroxy, metyl hoặc amino; và R^{16} là metyl, triflometyl, hydroxymetyl, hydroxyetyl, aminometyl, aminocarbonyl hoặc carboxymetyl;  , trong đó R^{17} là nguyên tử hydro, metyl hoặc hydroxymetyl; R^{18} là hydroxymetyl hoặc metyl; R^{19} là hydroxymetyl, aminometyl, carboxy, aminocarbonyl hoặc aminocarbonylmetyl; hoặc  , trong đó R^{20} là nguyên tử hydro hoặc metyl; R^{21} là metyl hoặc etyl; R^{22} là metoxy hoặc amino;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, morpholinyl, azetidinyl, diazepanyl hoặc vòng oxopyrolidinyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ flo, metyl, metoxy, gemdimetyl, amino, aminocarbonyl, hydroxy, oxetanylamino, metylpiperazinyl và aminometyl;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo thành vòng cầu hoặc vòng xoắn được chọn từ 2-oxa-6-aza-spiro[3.4]octan-6-yl, 2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-6-on-5-yl, (*4aS,7aR*)-hexahydropyrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2*H*)-yl, 4,5,6,6a-tetrahydro-3a*H*-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-5-yl, 2-aza-bixyclo[2.1.1]hexan-2-yl hoặc 3-aza-bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl; vòng này có thể không được thế hoặc được thế tiếp bằng amino.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, và R^{10} là nguyên tử hydro;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là C_{1-6}alkyl;

X là S(O)NH;

Y là -CH-;

Q là $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro; và nhóm còn lại là amino$(CH_2)_{2-6}$;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, có thể được thế hai lần bằng nhóm được chọn từ amino và hydroxyl.

11. Hợp chất theo điểm 10 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, và R^{10} là nguyên tử hydro;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là metyl;

Q là $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro; và nhóm còn lại là aminoetyl;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, có thể được thế hai lần bằng nhóm được chọn từ amino và hydroxyl.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(7-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(9-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-clo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-

4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminotetrahydrofuran-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(4-aminotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(8-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]oct-8-yl)quinolin-4-amin; *N*-[2-(3-aminooxetan-3-yl)etyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(5-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-amin; *N*-[(1-aminoxyclohexyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(8-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[3-(benzylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(7-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(7-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[3-({[2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}metyl)oxetan-3-yl]metyl}axetamit; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(8-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(8-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; [3-({[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}metyl)oxetan-3-yl]metanol; (*2S*)-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; (*2R*)-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-

1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; *N*-{[1-(aminometyl)-3,3-difloxyclobutyl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *trans*-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclohexan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclohexan-1,3-diamin; (*3R*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,4-dimetylpyrolidin-3-ol; *cis*-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclohexan-1,4-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin; *N*-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-flopropan-1,3-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; [4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]metanol; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-flo-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-flo-6-metylquinolin-4-amin; *N*~1~-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(piperazin-1-yl)etyl]quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-4-ylmetyl)quinolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]heptan-1,7-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*'-metyletan-1,2-diamin; *N*'-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*,*N*-dimetyletan-1,2-diamin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*,6-dimetylquinolin-4-amin trifloaxetat; (*3S*,*4S*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-

benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3,4-diol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-2-ylmetyl)quinolin-4-amin; 4-[4-(1,4-diazepan-1-yl)-6-metylquinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-etyletan-1,2-diamin; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}etanol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-4-yl)quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-3-yl)quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(piperidin-2-ylmetyl)quinolin-4-amin; 2-[(2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}etyl)amino]etanol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2,2,3,3-tetraflobutan-1,4-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-(2-metoxyetyl)etan-1,2-diamin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol; *N*-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(oxetan-3-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[(*3R*)-tetrahydrofuran-3-yl]quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(oxetan-3-ylmetyl)quinolin-4-amin; *N*-[(1-aminoxyclobutyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pentan-1,5-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]hexan-1,6-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-1,1,1-triflometansulfonamit hydroclorua; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyridazin-3-carboxamit;

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]benzamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]axetamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-3-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-4-carboxamit; 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-1,1-dimetylure; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(1,2-oxazol-3-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(~2~*H*_3_)metylquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[6-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 1-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-amin; *N*-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-[2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etyl]-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(2-aminoetoxy)etyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin; *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin; *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin; 4-[6-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; 1-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-2-ol; (*2S*)-*N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin; (*2R*)-*N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7,8-diflo-6-metylquinolin-4-amin; *N*-(2,2-difloetyl)-*N'*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}oxetan-3-etanol; *N*-{[3-(aminometyl)thietan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-

1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)-1,1-dioxidothietan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *trans*-4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino} xyclohexanol; (*2S*)-2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol; *trans*-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4-metoxypyrolidin-3-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin+D154-4(5*H*)-yl)-*N*-[*trans*-4-metoxypyrolidin-3-yl]-6-metylquinolin-4-amin; 4-{4-[(*4aS,7aR*)-hexahydropyrolo [3,4-b][1,4]oxazin-6(2*H*)-yl]-6-metylquinolin-2-yl}-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; (*3R,4R*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrolidin-3-ol; *N*-{2-[(2-aminoetyl)sulfanyl]etyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 1-{1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-4-yl}metanamin; 2-{[2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}etanol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; 4-[6-metyl-4-(morpholin-4-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(piperidin-1-yl)etyl]quinolin-4-amin; 1-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-2-ol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]glyxin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-floquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[7-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[8-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[5-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2,2-dimetylpropan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-

benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin; *N*~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]butan-1,4-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-nitroquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-flo-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-flo-6-metylquinolin-4-yl]amino}etanol; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-flo-6-metylquinolin-4-yl]amino}etanol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-flo-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7,8-diflo-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-(2-metoxyetyl)-6-metylquinolin-4-amin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-4-amin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-yl]pyrolidin-3-amin; *N*-[6-(diflometyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; 6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-etylquinolin-4-amin; 2-{[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}etanol; *N*-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-*N*'-metyletan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(metylsulfanyl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[6-brom-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; {4-[(2-aminoetyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}metanol; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,3-diol; 2,2'-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]imino}dietanol; 4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-3-hydroxybutanoic acid; 1-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-2-metylpropan-2-ol; 2-(1,1-dioxido-2,3-

dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(morpholin-4-yl)etyl]quinolin-4-amin; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-yl]amino}etanol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-8-metylquinolin-4-yl]nonan-1,9-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-8-metylquinolin-4-yl]decan-1,10-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]octan-1,8-diamin; 9-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}nonan-1-ol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-8-metylquinolin-4-yl]octan-1,8-diamin; *cis*-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-L-alanin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alanin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]benzen-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]benzen-1,4-diamin; (*3S*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; (*3R*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; *trans*-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclopentan-1,2-diamin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-3-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*,*N*,6-trimetylquinolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(triflometoxy)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(triflometyl) quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[6-(diflometoxy)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metoxyquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-8-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-5-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-7-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-floquinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(1-oxido-

2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; (+)-*N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin; (-)-*N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; 2,2-diflo-*N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin; *N*-[6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-{[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}etanol; *trans*-4-amino-1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; (*1R,5S,6S*)-3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-6-amin; *trans*-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; 1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl] pyrolidin-3-amin; *trans*-1-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-4-flopyrolidin-3-amin; *trans*-4-amino-1-[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; *trans*-1-[6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]-4-flopyrolidin-3-amin; 2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-azabixyclo[2.1.1]hexan-5-amin; 2-(8-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 2-(7-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(1-aminoxyclopropyl)etyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(morpholin-2-ylmetyl)quinolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-metyletan-1,2-diamin; *N*-(azetidin-2-ylmetyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-

4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-3-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(1-aminoxyclopropyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-(azetidin-3-yl)-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; 6-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-8-amin; *trans*-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-1,6-naphtyridin-4-yl]pyrolidin-3-ol; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-amin; *N*-(azetidin-3-yl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]azetidin-3-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]prolinamit; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-(*trans*-4-flopyrolidin-3-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *trans*-4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}pyrolidin-3-ol; *trans*-4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}pyrolidin-3-ol; *cis*-4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}pyrolidin-3-ol; *N*-[*trans*-4-flopyrolidin-3-yl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; 4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-ol; 2-({4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}oxy)etanol; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(2-metoxyetoxy)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(pyridin-2-yloxy)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; 3-{[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; 3-{[2-(8-clo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; 3-{[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; 3-{[6-metyl-2-(5-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-[7-(morpholin-4-yl)-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinolin-4-amin; *N*-[(3-

aminooxetan-3-yl)metyl]-2-{1,1-dioxido-7-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl}-6-metylquinolin-4-amin; 3-{[4-(4-aminoquinolin-2-yl)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl]oxy}propan-1-ol; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-8-phenoxy-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*~3~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alaninamit; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}butanamit; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-2-metylpropanamit; *N*~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-L-alaninamit; *N*~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]glyxinamit; *N*~2~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-metylglyxinamit; (*2S*)-2-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol; (*2R*)-2-amino-3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol; *N*-[(2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[(2-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[(*4R*)-2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[(*4S*)-2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *cis*-5-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,5,6,6a-tetrahydro-3a*H*-pyrolo[3,4-d][1,3]oxazol-2-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]glyxinamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylalaninamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]alaninamit; 2-amino-*N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]butanamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metoxy-2-metylpropanamit; *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4,4,4-triflobutan-1,3-

diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-beta-alaninamit; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-*N*-{[3-(etylamino)oxetan-3-yl]metyl}-6-metylquinolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[1-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-yl]quinolin-4-amin; *N'*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-etyl-*N*-(oxetan-3-yl)etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-(oxetan-3-yl)propan-1,3-diamin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-(oxetan-3-yl)pyrolidin-3-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-(oxetan-3-yl)etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N'*-(pyridin-2-yl)etan-1,2-diamin; (*4R*)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4-hydroxypyrolidin-2-on; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-5-oxopyrolidin-3-carboxamit; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(1*H*-pyrazol-3-yl)quinolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyridin-3-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]piperidin-2-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-(pyridin-2-yl)axetamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]metansulfonamit trifloaxetat; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrazin-2-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-hydroxyaxetamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyridin-2-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]azetidin-2-carboxamit; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-phenylure; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-etylure; *N*-[6-xyclopropyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; 4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl) quinolin-6-carbonitril; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etenylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-

(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etynylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-{[3-(benzylamino) oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; 2-flo-*N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; 2,2-diflo-*N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-flopropan-1,3-diamin; *N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]amino}etanol; 2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *N*-[(1-aminoxyclobutyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; (-)-*N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinazolin-4-

amin; (+)-*N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-metyl-2-[1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl]quinazolin-4-amin; *N*~4~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-flobutan-1,4-diamin; *N*~1~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2-flobutan-1,4-diamin; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *trans*-4-flo-1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]pyrolidin-3-amin; *N*-(Azetidin-3-yl)-6-metyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl) quinazolin-4-amin; *N*-(2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}etyl)axetamit; *N*-{[3-({[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}metyl)oxetan-3-yl]metyl}axetamit; *N*-(3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propyl)axetamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]axetamit; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-metylpyrolidin-3-amin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(9-metoxy-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 4-(4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-6-metylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-7-ol 1,1-dioxit; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}-2-metylpropan-1,2-diol; 4-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}butan-1,3-diol; *N*-[6-metyl-2-(2-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-6-metyl-2-(2-metyl-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-amin; *N*-[(3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}oxetan-3-yl)metyl]-2,2,2-trifloaxetamit; *N*-[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 2-(aminometyl)-2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,3-diol; 4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-2-on; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(metylsulfinyl)etyl]quinolin-4-amin; *N*-{2-[(2-aminoetyl)sulfonyl]etyl}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-

metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1*lambda*~4~,4-benzothiazepin-4-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(*S*-metylsulfonimidoyl)etyl]quinolin-4-amin; *trans*-4-amino-1-[2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1*lambda*~4~,4-benzothiazepin-4-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; *trans*-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-4-flopyrolidin-3-amin; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-carboxamit; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-(metylsulfinyl)quinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; 4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxamit; 1-{4-[(3-aminopropyl)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl}etanol; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propannitril; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)etyl]quinolin-4-amin; *N*~4~-(2-aminoetyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4,6-diamin; 5-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-6-on; 3-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; 3-{[6-clo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; *N*-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-(*trans*-4-flopyrolidin-3-yl)-6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; *N*-(*trans*-4-flopyrolidin-3-yl)-6-metyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; 1-[6-metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-yl]pyrolidin-3-amin; *N*-(azetidin-3-yl)-6-metyl-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; (*4R*)-4-{2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etyl}-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-amin; 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-

dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-etylquinolin-4-yl]propanoic acid; 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1-amin; 2-{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl]oxy}etanamin; 4-[6-metyl-4-(pyrolidin-3-yloxy)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; 4-[6-metyl-4-(piperidin-4-yloxy)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; 4-(4,6-dimetylquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; [2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-yl](piperidin-4-yl)metanon; 4-[6-metyl-4-(1*H*-pyrazol-3-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; 4-[6-metyl-4-(phenylsulfonyl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin 1,1-dioxit; *N*-(2-aminoetyl)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinolin-4-sulfonamit; metyl 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-carboxylat; axit 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5H)-yl)quinolin-6-carboxylic; [4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-6-yl]metanol; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-6-(~2~*H*_3_)metyl-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-4-amin; axit 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5H)-yl)quinazolin-6-carboxylic; axit 4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5H)-yl)quinazolin-6-carboxylic; [4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol; [4-({[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)quinazolin-6-yl]metanol; *N*-[(1-aminoxyclopropyl)metyl]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; và 2-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1,4-benzothiazepin-4(5*H*)-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-3-yl)quinazolin-4-amin.

13. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro hoặc halogen;

R^2 và R^4 là nguyên tử hydro;

R^3 là nguyên tử hydro hoặc halogen;

R^5 là nguyên tử hydro hoặc halogen;

R^6 là nguyên tử hydro, halogen, hydroxy, C_{1-6}alkoxy hoặc carboxy;

R^7 là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkylaminocarbonyl, diC_{1-6} alkylaminocarbonyl hoặc C_{1-6}alkylsulfonyl;

R^8 là nguyên tử hydro hoặc halogen;

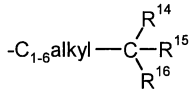
R^9 là nguyên tử hydro hoặc =O;

R^{10} là nguyên tử hydro hoặc =O, với điều kiện R^9 và R^{10} không đồng thời là =O;

A là -C-R^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, halogen, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, diflometoxy hoặc C_{1-6}alkylsulfonyl;

X là -CH_2-, -O-, –NH-, -CF_2, -C(CH_3)(OH)-, C=O, hoặc -C(=N-C_{1-6}alkoxy)-;

Y là -CH- hoặc nitơ;

Q là nguyên tử hydro; halogen; C_{1-6}alkyl, được thế một lần hoặc hai lần bằng hydroxy với điều kiện là việc thay cho thế hai lần bằng hydroxy không cùng trên nguyên tử cacbon; amino(CH_2)$_{2-6}$aminosulfonyl; 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yletyl; hoặc $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy(CH_2)$_{2-}$, và nhóm còn lại là guanidino(CH_2)$_{2-6}$; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-amino-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; amino(CH_2)$_{2-6}$-O-(CH_2)$_{2-6}$; amino(CH_2)$_{2-10}$; amino(CH_2)$_{1-6}$carbonyl; amino(CH_2)$_{1-6}$diflometyl(CH_2)$_{1-6}$; amino(CH_2)$_{1-6}$oxetanyl(CH_2)$_{1-6}$; amino(CH_2)$_{2-6}$sulfonyl(CH_2)$_{2-6}$; 3-aminoxyclohexyl; 4-aminoxyclohexyl; 2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-yl(CH_2)$_{1-6}$; aminooxetanyl(CH_2)$_{1-6}$; C_{1-6}alkylamino(CH_2)$_{2-6}$; C_{1-6}alkylaminocarbonyl; diC_{1-6}alkylamino(CH_2)$_{2-6}$; hydroxy(CH_2)$_{2-6}$; piperazinyl(CH_2)$_{2-6}$; pyrolidin-3-yl; hoặc  , trong đó R^{14} là nguyên tử hydro, C_{1-6}alkyl hoặc hydroxy(CH_2)$_{1-6}$; R^{15} là hydroxy, hydroxy(CH_2)$_{1-6}$ hoặc amino; và R^{16} là C_{1-6}alkyl, hydroxy(CH_2)$_{1-6}$ hoặc amino(CH_2)$_{1-6}$;

R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành vòng pyrolidinyl, vòng piperazinyl hoặc diazepanyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ C_{1-6}alkyl, amino hoặc hydroxy.

14. Hợp chất theo điểm 13 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là nguyên tử hydro hoặc clo;

R^2 và R^4 là nguyên tử hydro;

R^3 là nguyên tử hydro hoặc clo;

R^5 là nguyên tử hydro hoặc flo;

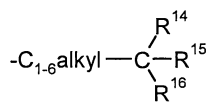
R^6 là nguyên tử hydro, flo, hydroxy, metoxy, etoxy hoặc carboxy;

R^7 là nguyên tử hydro, flo, brom, metoxy, dimetylaminocarbonyl, metylsulfonyl hoặc etylsulfonyl;

R^8 là nguyên tử hydro hoặc clo.

A là CR^{11}, trong đó R^{11} là nguyên tử hydro, flo, clo, brom, metyl, metoxy, triflometyl, triflometoxy, pyridinyloxy, diflometoxy hoặc metylsulfonyl;

Q là nguyên tử hydro; clo; hydroxymetyl; hydroxymetyl(hydroxy)etyl; aminoetylaminosulfonyl; 2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yletyl; hoặc $NR^{12}R^{13}$, trong đó một trong số các nhóm R^{12} và R^{13} là nguyên tử hydro, metyl hoặc hydroxyetyl;và nhóm còn lại là aminobutyl; 3-aminoxyclohexyl; 4-aminoxyclohexyl; 2-amino-4,5-dihydro-oxazol-5-ylmetyl; 3-amino-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; aminoetoxyetyl; aminoetyl; aminoetylsulfonyletyl; aminometylcarbonyl; aminometyldiflometylmetyl; 3-aminometyl-1,1-dioxidothietan-3-ylmetyl; 3-(aminometyl)thietan-3-ylmetyl; aminometyloxetanylmetyl; aminooxetanylmetyl; aminopropyl; dimetylaminoetyl; etylaminocarbonyl; guanidinoetyl; hydroxyetyl; hydroxypropyl; metylaminoetyl; piperazin-1-yletyl; pyrolidin-3-yl;

hoặc 

, trong đó R^{14} là nguyên tử hydro, metyl hoặc hydroxymetyl; R^{15} là hydroxy, hydroxymetyl hoặc amino; và R^{16} là metyl, hydroxymetyl hoặc aminometyl; R^{12} và R^{13}, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo

thành vòng pyrolidinyl, piperazinyl hoặc vòng diazepanyl; vòng này có thể không được thế, được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm được chọn từ metyl, amino hoặc hydroxy.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 14 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(2-aminoetoxy)etyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*'-metyletan-1,2-diamin; 1-amino-3-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-2-ol; 3-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1,2-diol; 3-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}propan-1-ol; 2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metyl-*N*-[2-(piperazin-1-yl)etyl]quinolin-4-amin; *N*~1~-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,2-diamin; *cis*-*N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]xyclohexan-1,4-diamin; 2-(9,9-diflo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-6-yl)-6-metyl-*N*-(pyrolidin-3-yl)quinolin-4-amin; 2,2'-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]imino}dietanol; *N*~1~-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-2-metylpropan-1,2-diamin; 5,5-diflo-2-[6-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin; 1-[2-(9,9-diflo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]annulen-6-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-3-etylure; *N*-{[3-(aminometyl)oxetan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin; 5,5-diflo-2-[6-metyl-4-(piperazin-1-yl)quinolin-2-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin; 2-[4-(1,4-diazepan-1-yl)-6-metylquinolin-2-yl]-5,5-diflo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*-metyletan-1,2-diamin; 1-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-amin; 2-{[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]amino}etanol; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-

yl]xyclohexan-1,3-diamin; *N'*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]-*N*,*N*-dimetyletan-1,2-diamin; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]propan-1,3-diamin; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]butan-1,4-diamin; *trans*-4-amino-1-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]pyrolidin-3-ol; *N*-{[3-(aminometyl)-1,1-dioxidothietan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{2-[(2-aminoetyl)sulfonyl]etyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl)thietan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *N*-{[3-(aminometyl) oxetan-3-yl]metyl}-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; 2-(aminometyl)-2-({[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]amino}metyl)propan-1,3-diol; 2-(4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-6-metylquinazolin-2-yl)-5-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-5-ol; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *N*-[(3-amino-1,1-dioxidothietan-3-yl)metyl]-2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-amin; *N*-[2-(5,5-diflo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinazolin-4-yl]-2,2-diflopropan-1,3-diamin; *N*-[2-(7-brom-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-cloquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-{4-[(2-aminoetyl)amino]quinolin-2-yl}-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-8-ol; *N*-[6-metyl-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(8-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-clo-2-(9-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(8-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 1-amino-3-{[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]amino}propan-2-ol trifloaxetat; *N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-brom-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-metoxy-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(6-clo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(7-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-

metylquinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-metyl-*N*'-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(7-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(7-flo-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(8-metoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-(diflometoxy)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-(triflometyl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[8-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-flo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*,*N*-dimetyl-*N*'-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)-6-(triflometoxy) quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-(metylsulfonyl)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; axit 2-{4-[(2-aminoetyl)amino]quinolin-2-yl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-8-carboxylic; 2-(4-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin; *N*-[5-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-{2-[7-(metylsulfonyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl]quinolin-4-yl}etan-1,2-diamin; *N*-{2-[7-(etylsulfonyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl]quinolin-4-yl}etan-1,2-diamin; *N*-[2-(8-etoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[6-(pyridin-2-yloxy)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; 2-{4-[(2-aminoetyl)amino]-6-cloquinolin-2-yl}-*N*,*N*-dimetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-7-carboxamit; 2-{4-[(2-aminoetyl)amino]quinolin-2-yl}-7-brom-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-2-benzazepin-3-on; 1-(2-{[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]amino}etyl)guanidin trifloaxetat; *N*-[(2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl]-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-amin trifloaxetat; *N*-[(2-amino-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-yl)metyl]-6-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-amin; *N*-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]glyxinamit; 3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]propan-1-amin; [2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl) quinolin-4-yl]metanol; 2-(6-cloquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin; 3-[6-clo-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]propan-1,2-diol; (*4S*)-4-{2-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-

2-yl)quinolin-4-yl]etyl}-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-amin; *N*-(2-aminoetyl)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-sulfonamit trifloaxetat; 4-{4-[(2-aminoetyl)amino]-6-metylquinolin-2-yl}-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on; *N*-[6-metyl-2-(1,2,3,5-tetrahydro-4*H*-1,4-benzodiazepin-4-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzoxazepin-4(5*H*)-yl)quinolin-4-yl]etan-1,2-diamin; *N*-[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]-2-[(5*E*)-5-(metoxyimino)-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-2-benzazepin-2-yl]-6-metylquinolin-4-amin và 2-(4-{[(3-aminooxetan-3-yl)metyl]amino}-6-metylquinazolin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-2-benzazepin-5-on.

16. Dược phẩm chứa hợp chất theo bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và chất mang không có tác dụng trị liệu.