



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

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

(11) 
1-0020608

(51)⁷ **A61K 31/553**

(13) **B**

-
- | | |
|--|---------------------------------|
| (21) 1-2015-02246 | (22) 22.11.2013 |
| (86) PCT/US2013/071376 22.11.2013 | (87) WO2014/081994A1 30.05.2014 |
| (30) 3593/DEL/2012 23.11.2012 IN | |
| 750/DEL/2013 14.03.2013 IN | |
| 3172/DEL/2013 25.10.2013 IN | |
| (45) 25.03.2019 372 | (43) 25.08.2015 329 |
| (73) GLAXOSMITHKLINE LLC (US) | |
| 2711 Centerville Road, Suite 400, Wilmington, New Castle, DE 19808, United States of America | |
| (72) CHEUNG, Mui (US), TANGIRALA, Raghuram, S. (IN) | |
| (74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | |
-

(54) **HỢP CHẤT LÀM CHẤT ỨC CHẾ DIAXYLGLYXEROL AXYLTRANSFERAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất làm chất ức chế axyl coenzym A: diaxylglyxerol axyltransferaza 1 (DGAT-1), dược phẩm chứa hợp chất này để sử dụng trong điều trị bệnh, theo cách riêng rẽ hoặc kết hợp với liệu pháp điều trị có kiểm soát thể trọng hoặc liệu pháp làm giảm triglyxerit khác, để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến chứng rối loạn chức năng DGAT-1 hoặc trong đó việc điều biến hoạt tính DGAT-1 có thể có lợi ích điều trị bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh béo phì, rối loạn liên quan đến bệnh béo phì, dạng tăng triglyxerit huyết do di truyền (tăng lipit huyết typ 1, typ 5) và do mắc phải hoặc rối loạn lipoprotein huyết, gây ra bởi, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng loạn dưỡng mỡ, giảm năng tuyến giáp, việc dùng thuốc (chất chẹn beta, các thiazit, estrogen, glucocorticoit, mẩu cấy ghép) và yếu tố khác (mang thai, uống rượu), tăng lipoprotein huyết, vi thể nhũ thấp huyết, rối loạn mỡ máu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, đái tháo đường, kháng insulin, hội chứng chuyển hóa, các biến cố tim mạch, viêm họng, lông phát triển quá mức (bao gồm hội chứng liên quan đến chứng rậm lông), hội chứng thận hư, chứng xơ hóa như xơ hóa cơ tim, thận và gan, nhiễm virus viêm gan C và mụn trứng cá hoặc các rối loạn về da khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới làm chất ức chế axyl coenzym A: diaxylglyxerol axyltransferaza 1 (DGAT-1), và được phẩm chứa hợp chất này để sử dụng trong điều trị bệnh, theo cách riêng rẽ hoặc kết hợp với liệu pháp điều trị có kiểm soát cân nặng hoặc liệu pháp làm giảm triglyxerit khác, để phòng hoặc điều trị các bệnh liên quan đến chứng rối loạn chức năng DGAT-1 hoặc trong đó sự điều biến của hoạt tính DGAT-1 có thể có lợi trong điều trị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh béo phì, rối loạn liên quan đến bệnh béo phì, dạng tăng triglyxerit huyết do di truyền (tăng lipit huyết typ 1, typ 5) và do mắc phải hoặc rối loạn liên quan đến tăng lipoprotein huyết, có nguyên nhân là do, nhưng không chỉ giới hạn ở chứng loạn dưỡng mỡ, chứng giảm năng tuyến giáp, việc sử dụng thuốc (chất chẹn beta, thiazit, estrogen, glucocorticoit, mẫu cấy ghép) và nguyên nhân khác (mang thai, uống rượu), tăng lipoprotein huyết, vi thể nhũ trấp-huyết, rối loạn mỡ máu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, đái tháo đường, kháng insulin, hội chứng chuyển hóa, biến cố tim mạch, viêm họng, lông phát triển quá mức (bao gồm hội chứng liên quan đến chứng rậm lông), hội chứng thận hư, chứng xơ hóa như chứng xơ hóa cơ tim, thận và gan, nhiễm virut viêm gan C và mụn trứng cá hoặc các rối loạn về da khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh béo phì là tình trạng bệnh lý ở người đang ngày càng gia tăng tỷ lệ ở nhiều nước trên thế giới. Bệnh béo phì cũng là tình trạng đi kèm với hoặc gây ra bệnh khác hoặc tình trạng phá vỡ hoạt động sống và cách sống. Bệnh béo phì được thừa nhận là yếu tố rủi ro nghiêm trọng cho bệnh và tình trạng bệnh khác như bệnh đái tháo đường, bệnh cao huyết áp, và bệnh xơ cứng động mạch. Cũng đã biết rằng trọng lượng cơ thể tăng do bệnh béo phì có thể gây ra gánh nặng cho khớp, như khớp mắt cá, gây ra viêm khớp, đau, và giòn khớp.

Do tình trạng ăn quá nhiều và bệnh béo phì đã trở thành một vấn nạn trong cộng đồng chung, hiện nay nhiều người quan tâm đến việc giảm cân, hạ cân và duy trì thể trọng mạnh khỏe và cuộc sống mong đợi. Một phương pháp điều trị bệnh béo phì là giảm khẩu phần ăn và/hoặc giảm chứng tăng lipit huyết. Đã khuyến cáo rằng phân tử

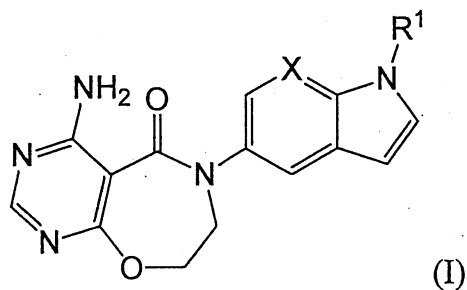
mà phát triển để ngăn cản sự tích lũy triglycerit không chỉ làm giảm bệnh béo phì mà còn có hiệu quả bổ sung có lợi trong việc làm giảm tính kháng insulin, nhân tố chính gây ra bệnh đái tháo đường.

Axyl coenzym A: diacylglycerol axyltransferaza 1 (DGAT-1) là một trong hai enzym DGAT đã biết xúc tác cho bước cuối cùng trong quá trình tổng hợp triglycerit ở động vật có vú. DGAT-1 là enzym tham gia vào sự phát triển của cả bệnh đái tháo đường và kháng insulin. Nghiên cứu về chuột thiếu DGAT-1 đã cho thấy sự thiếu hụt DGAT-1 giúp chống lại sự kháng insulin và bệnh béo phì, xem Chen, h.C. et al., *J Clin Invest.*, 109(8), 1049-1055 (2002). Vì thế, chất ức chế DGAT-1 là hữu ích để điều trị các rối loạn chuyển hóa, ví dụ bệnh béo phì, đái tháo đường typ 2, và hội chứng kháng insulin (hoặc hội chứng chuyển hóa) và bệnh hoặc tình trạng đi kèm hoặc có liên quan khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất làm chất ức chế axyl coenzym A: diacylglycerol axyltransferaza 1 (DGAT-1), và dược phẩm chứa hợp chất này.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng:



trong đó:

X là CH, CR², hoặc N;

R¹ là (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, phenyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó (C₁-C₄)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, -CO₂H, hoặc -CO₂(C₁-C₄)alkyl, và trong đó phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng -O(C₁-C₂)alkylO- hoặc tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, oxo, hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, (C₃-C₇)xycloalkoxy, phenyl(C₁-C₂)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, -CO₂H, và -CO₂(C₁-C₄)alkyl; và

R^2 là halogen, (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_7) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, $-NHC(O)(C_1-C_4)$ alkyl, hoặc $-NHC(O)(C_3-C_7)$ xycloalkyl;

với điều kiện hợp chất này không phải là 4-amino-6-(1-propyl-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-xyclopropyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, axit 3-(5-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-6(5*H*)-yl)-1*H*-indol-1-yl)propanoic, 4-amino-6-(1-(3-metoxypropyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-metyl-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(2-metoxetyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-isopropyl-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-propyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(2-metoxetyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-xyclohexyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-isopropyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-xyclopropyl-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-phenyl-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(4-(triflorometyl)phenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(4-florophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(3-clorophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(3-clorophenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 6-amino-4-(7-(2-metoxyphenyl)-7*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-on, 4-amino-6-(1-(2-metoxyphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-phenyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(2-florophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(3,4-diflorophenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-

dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(3,4-diflorophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(2-florophenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(4-(triflorometyl)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(4-clorophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(3-(triflorometyl)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(3-(triflorometyl)phenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(thiazol-2-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(pyridin-2-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(pyridin-2-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(pyrazin-2-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(pyrazin-2-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(5-(triflorometyl)pyridin-2-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(5-(triflorometyl)pyridin-2-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(thiazol-2-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(6-metylpyridin-3-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(4-(diflometyl)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, 4-amino-6-(1-(4-(diflometyl)phenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on, hoặc 4-amino-6-(1-(4-(triflorometyl)pyridin-2-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on.

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

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh béo phì bao gồm việc cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) như được định nghĩa ở trên.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó X là CH hoặc CR². Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó X là CH. Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó X là N.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R² là (C₃-C₇)xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, hoặc -NHC(O)(C₃-C₇)xycloalkyl. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R² là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, tetrahydropyranyl, -NHC(O)xyclopropyl, -NHC(O)xyclobutyl, -NHC(O)xyclopentyl, hoặc -NHC(O)xyclohexyl. Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R² là xyclopropyl, morpholiny, hoặc -NHC(O)xyclopropyl.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R² là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl. Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R² là xyclopropyl.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R² là azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, hoặc tetrahydropyranyl. Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R² là morpholiny.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R² là -NHC(O)xyclopropyl, -NHC(O)xyclobutyl, -NHC(O)xyclopentyl, hoặc -NHC(O)xyclohexyl. Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R² là -NHC(O)xyclopropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R¹ là (C₁-C₄)alkyl, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl,

xyclohexyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, tetrahydropyranyl, phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny, trong đó phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ clo, brom, metyl, etyl, triflorometyl, oxo, hydroxyl, metoxy, etoxy, isopropyloxy, isobutyloxy, diflorometoxy, triflorometoxy, và xyclopentyloxy. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là (C_1-C_4) alkyl, hydroxy (C_1-C_4) alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, tetrahydropyranyl, phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny, trong đó said phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ clo, metyl, triflorometyl, oxo, hydroxyl, metoxy, etoxy, isopropyloxy, isobutyloxy, diflorometoxy, triflorometoxy, và xyclopentyloxy. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là *n*-propyl, isopropyl, 2-hydroxy-2-metyl-prop-1-yl, xyclobutyl, oxetanyl, tetrahydropyranyl, 2-etylphenyl, 2,3-diclorophenyl, 3,5-diclorophenyl, 2-hydroxyphenyl, 2-metoxypheyl, 2-etoxypheyl, 2-isopropyloxyphenyl, 3-isobutyloxyphenyl, 3-diflorometoxyphenyl, 2-triflorometoxyphenyl, 3-triflorometoxyphenyl, 2-metoxi-4-metylphenyl, 2-metoxi-4-triflorometylphenyl, 3-clo-2-metoxypheyl, 2-bromo-3-metoxypheyl, 2-xyclopentyloxyphenyl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 5-metyl-1,3,4-triazol-2-yl, 6-metylpyridin-3-yl, 2-metoxi-6-metylpyridin-3-yl, 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, 2-metylpyrimidin-5-yl, 2-etylpyrimidin-5-yl, 2-metoxypyrimidin-5-yl, hoặc 5-metylpyrazin-2-yl. Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là *n*-propyl, isopropyl, 2-hydroxy-2-metyl-prop-1-yl, xyclobutyl, oxetanyl, 2,3-

diclorophenyl, 3,5-diclorophenyl, 2-hydroxyphenyl, 2-metoxypheyl, 2-etoxypheyl, 2-isopropoxyphenyl, 3-isobutyloxyphenyl, 3-diflorometoxyphenyl, 2-triflorometoxyphenyl, 3-triflorometoxyphenyl, 2-metoxi-4-triflorometylphenyl, 2-xyclopentyloxyphenyl, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, 6-metylpyridin-3-yl, 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, hoặc 2-metylpyrimidin-5-yl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là (C_1-C_4) alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl, (C_1-C_4) alkoxy, $-CO_2H$, hoặc $-CO_2(C_1-C_4)alkyl$. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là $(C_1-C_4)alkyl$ hoặc hydroxy $(C_1-C_4)alkyl$. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là *n*-propyl, isopropyl, hoặc 2-hydroxy-2-metyl-prop-1-yl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là (C_3-C_7) xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, hoặc tetrahydropyranyl. Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là xyclobutyl, oxetanyl, hoặc tetrahydropyranyl. Theo một phương án cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là xyclobutyl hoặc oxetanyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny, mà mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng $-O(C_1-C_2)alkylO-$ hoặc tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, oxo, hydroxyl, $(C_1-C_4)alkoxy$, halo $(C_1-C_4)alkoxy$, $(C_3-C_7)xycloalkoxy$, phenyl $(C_1-C_2)alkoxy$, $(C_1-C_4)alkyl$, halo $(C_1-C_4)alkyl$, hydroxy $(C_1-C_4)alkyl$, $-CO_2H$, và $-CO_2(C_1-C_4)alkyl$. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny, mà mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ clo, brom, metyl, etyl, triflorometyl, oxo, hydroxyl, metoxy,

etoxy, isopropoxy, isobutoxy, diflorometoxy, triflorometoxy, và xyclopentyloxy. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là phenyl, furanyl, thienyl, pyreryl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc triazinyl, mà mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ clo, metyl, triflorometyl, oxo, hydroxyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, isobutoxy, diflorometoxy, triflorometoxy, và xyclopentyloxy.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là phenyl mà tùy ý được thế bằng $-O(C_1-C_2)alkylO-$ hoặc tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, oxo, hydroxyl, $(C_1-C_4)alkoxy$, $halo(C_1-C_4)alkoxy$, $(C_3-C_7)xycloalkoxy$, $phenyl(C_1-C_2)alkoxy$, $(C_1-C_4)alkyl$, $halo(C_1-C_4)alkyl$, $hydroxy(C_1-C_4)alkyl$, $-CO_2H$, và $-CO_2(C_1-C_4)alkyl$. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là phenyl mà tùy ý được thế bằng $-O(C_1-C_2)alkylO-$ hoặc tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, hydroxyl, $(C_1-C_4)alkoxy$, $halo(C_1-C_4)alkoxy$, $(C_3-C_7)xycloalkoxy$, $(C_1-C_4)alkyl$, và $halo(C_1-C_4)alkyl$. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là phenyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ clo, brom, metyl, etyl, triflorometyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, isobutoxy, diflorometoxy, triflorometoxy, và xyclopentyloxy. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là phenyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ clo, metyl, triflorometyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, isopropoxy, isobutoxy, diflorometoxy, triflorometoxy, và xyclopentyloxy. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 2-etylphenyl, 2,3-diclorophenyl, 3,5-diclorophenyl, 2-hydroxyphenyl, 2-metoxyphenyl, 2-etoxyphephenyl, 2-isopropoxyphenyl, 3-isobutoxyphenyl, 3-diflorometoxyphenyl, 2-triflorometoxyphenyl, 3-triflorometoxyphenyl, 2-metoxy-4-metylphenyl, 2-metoxy-4-triflorometylphenyl, 3-clo-2-metoxyphenyl, 2-bromo-3-metoxyphenyl, hoặc 2-xyclopentyloxyphenyl. Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 2,3-diclorophenyl, 3,5-diclorophenyl, 2-hydroxyphenyl, 2-metoxyphenyl,

2-etoxyphenyl, 2-isopropyloxyphenyl, 3-isobutyloxyphenyl, 3-diflorometoxyphenyl, 2-triflorometoxyphenyl, 3-triflorometoxyphenyl, 2-metoxy-4-triflorometylphenyl, hoặc 2-xyclopentyloxyphenyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, hoặc isothiazolyl, mà mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo (C_1-C_4) alkoxy, (C_3-C_7) xycloalkoxy, (C_1-C_4) alkyl, và halo (C_1-C_4) alkyl. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, hoặc isothiazolyl, mà mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ metyl, triflorometyl, hydroxyl, metoxy, etoxy, isopropyloxy, isobutyloxy, diflorometoxy, triflorometoxy, và xyclopentyloxy. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl hoặc 5-metyl-1,3,4-triazol-2-yl. Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, mà mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ oxo, hydroxyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo (C_1-C_4) alkoxy, (C_3-C_7) xycloalkoxy, (C_1-C_4) alkyl, và halo (C_1-C_4) alkyl. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, hoặc pyrimidinyl, mà mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ metyl, triflorometyl, hydroxyl, oxo, metoxy, etoxy, isopropyloxy, isobutyloxy, diflorometoxy, triflorometoxy, và xyclopentyloxy. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 6-metylpyridin-3-yl, 2-metoxy-6-metylpyridin-3-yl, 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, 2-metylpyrimidin-5-yl, 2-etylpyrimidin-5-yl, 2-metoxypyrimidin-5-yl, hoặc 5-metylpyrazin-2-yl. Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 6-metylpyridin-3-yl, 1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, hoặc 2-metylpyrimidin-5-yl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của chúng trong đó:

X là CH hoặc CR²;

R¹ là (C₁-C₄)alkyl, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, tetrahydropyranyl, phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny, trong đó phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ clo, brom, metyl, etyl, triflorometyl, oxo, hydroxyl, metoxy, etoxy, isopropyloxy, isobutyloxy, diflorometoxy, triflorometoxy, và xyclopentyloxy; và

R² là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, tetrahydropyranyl, -NHC(O)xyclopropyl, -NHC(O)xyclobutyl, -NHC(O)xyclopentyl, hoặc -NHC(O)xyclohexyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của chúng trong đó:

X là CH hoặc CR²;

R¹ là (C₁-C₄)alkyl, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, tetrahydropyranyl, phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny, trong đó phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ clo, metyl, triflorometyl, oxo, hydroxyl, metoxy, etoxy, isopropyloxy, isobutyloxy, diflorometoxy, triflorometoxy, và xyclopentyloxy; và

R^2 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, tetrahydropyranyl, -NHC(O)xyclopropyl, -NHC(O)xyclobutyl, -NHC(O)xyclopentyl, hoặc -NHC(O)xyclohexyl.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của chúng trong đó:

X là CH₃ và

R^1 là (C₁-C₄)alkyl, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, tetrahydropyranyl, phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny, trong đó phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ clo, metyl, triflorometyl, oxo, hydroxyl, metoxy, etoxy, isopropyloxy, isobutyloxy, diflorometoxy, triflorometoxy, và xyclopentyloxy.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của chúng trong đó:

X là N;

R^1 là (C₁-C₄)alkyl, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, tetrahydropyranyl, phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny, trong đó said phenyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, hoặc triaziny tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ clo, metyl, triflorometyl, oxo, hydroxyl, metoxy, etoxy, isopropyloxy, isobutyloxy, diflorometoxy, triflorometoxy, và xyclopentyloxy.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất mà được minh họa trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất cụ thể của sáng chế bao gồm:

4-amino-6-(1-(oxetan-3-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(3-(triflorometoxy)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-xyclobutyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-(triflorometoxy)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-metoxy-4-(triflorometyl)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(3-(diflorometoxy)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(3-isobutoxyphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(3,5-diclorophenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(3,5-diclorophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2,3-diclorophenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(6-metylpyridin-3-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-hydroxyphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-(cyclopentyloxy)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-hydroxyphenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-(cyclopentyloxy)phenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-etoxyphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(7-cyclopropyl-1-propyl-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

N-(5-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-6(5*H*)-yl)-1-(2-metoxyphenyl)-1*H*-indol-7-yl)cyclopropanocarboxamit;

4-amino-6-(1-isopropyl-7-morpholino-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

N-(5-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-6(5*H*)-yl)-1-isopropyl-1*H*-indol-7-yl)cyclopropanocarboxamit;

4-amino-6-(7-cyclopropyl-1-(6-methylpyridin-3-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-ethylpyrimidin-5-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(3-clo-2-metoxyphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-metoxy-4-methylphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-metoxi-6-metylpyridin-3-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất sau

4-amino-6-(1-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-etylphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(5-metylpyrazin-2-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(5-metyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-bromo-3-metoxi-phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-metoxi-2-metylpropyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(7-xyclopropyl-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on; và

4-amino-6-(7-xyclopropyl-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

hoặc muối được dụng của chúng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng hợp chất theo sáng chế có thể có tên khác khi phần mềm đặt tên khác được sử dụng.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được lấy làm ví dụ, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh. Cụ thể là, để sử dụng trong điều trị bệnh do Axyl coenzym A: diaxylglyxerol axyltransferaza 1 (DGAT-1) làm trung gian, như bệnh béo phì, các rối loạn liên quan đến bệnh béo phì, dạng tăng triglyxerit huyết do mắc phải hoặc do di

truyền (tăng lipit huyết typ 1, typ 5) hoặc rối loạn liên quan đến tăng lipoprotein huyết, thể nhũ trấp-huyết, rối loạn mỡ máu, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, đái tháo đường, kháng insulin, hội chứng chuyển hóa, biến cố tim mạch, viêm họng, lông phát triển quá mức (bao gồm các hội chứng liên quan đến chứng rậm lông), hội chứng thận hư, chứng xơ hóa như chứng xơ hóa cơ tim, thận và gan, nhiễm virus viêm gan C và mụn trứng cá hoặc các rối loạn về da khác. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được lấy làm ví dụ, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh béo phì.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được lấy làm ví dụ, hoặc muối được dụng của chúng, dùng làm thuốc. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được lấy làm ví dụ, hoặc muối được dụng của chúng, để bào chế thuốc điều trị bệnh béo phì.

Thông thường, nhưng không hoàn toàn, muối theo sáng chế là muối được dụng. Muối bao hàm trong phạm vi thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối không độc của hợp chất theo sáng chế. Muối của hợp chất được bộc lộ chứa amin bazơ hoặc nhóm chức bazơ khác có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm việc xử lý bazơ tự do bằng axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự, hoặc bằng axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit succinic, axit mandelic, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha-hydroxy, như axit xitric hoặc axit tartaric, axit amin như axit aspartic hoặc axit glutamic, axit thơm như axit benzoic hoặc axit xinamic, axit sulfonic, như axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic hoặc tương tự. Ví dụ về muối được dụng bao gồm sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, clorua, bromua, iodua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutytrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phthalat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutrat, xitrat, lactat, □-hydroxybutyrat, glycolat, tartrat, mandelat, và sulfonat, như xylenesulfonat, metansulfonat, propansulfonat, naphtalen-1-sulfonat và naphtalen-2-sulfonat.

Muối của hợp chất được bọc lổ chứa axit carboxylic hoặc nhóm chức axit khác có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với bazơ thích hợp. Muối được dụng này có thể được điều chế bằng bazơ mà tạo ra cation được dụng, mà bao gồm muối kim loại kiềm (đặc biệt là natri và kali), muối kim loại kiềm thổ (đặc biệt là canxi và magiê), muối nhôm và muối amoni, cũng như muối được điều chế từ bazơ hữu cơ sinh lý dụng như trimetylamin, trietylamin, morpholin, pyridin, piperidin, picolin, dixyclohexylamin, *N,N'*-dibenzyletylendiamin, 2-hydroxyetylamin, bis-(2-hydroxyetyl)amin, tri-(2-hydroxyetyl)amin, procain, dibenzylpiperidin, dehydroabietylamin, *N,N'*-bisdehydroabietylamin, glucamin, *N*-metylglucamin, collidin, cholin, quinin, quinolin, và axit amin thiết yếu như lysin và arginin.

Muối khác, mà không phải được dụng, có thể được sử dụng để điều chế hợp chất theo sáng chế và muối này cần được xem là tạo nên một khía cạnh khác của sáng chế. Các muối này, ví dụ như oxalic hoặc trifloaxetat, trong khi bản thân chúng không phải là được dụng, có thể hữu ích để điều chế muối hữu ích làm chất trung gian để thu được hợp chất theo sáng chế và muối được dụng của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “hợp chất có công thức (I)” hoặc “hợp chất có công thức (I)” dụng để chỉ một hoặc nhiều hợp chất theo công thức (I). Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng rắn hoặc lỏng. Ở thể rắn, nó có thể tồn tại ở dạng tinh thể hoặc phi tinh thể, hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng solvat được dụng có thể được tạo ra đối với hợp chất tinh thể và phi tinh thể. Đối với solvat tinh thể, phân tử dung môi được kết hợp vào mạng tinh thể trong quá trình tinh thể hóa. Solvat có thể bao gồm dung môi không chứa nước như, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol, isopropanol, DMSO, axit axetic, etanolamin, hoặc etyl axetat, hoặc chúng có thể chứa nước làm dung môi mà được kết hợp vào mạng tinh thể. Solvat trong đó nước là dung môi được kết hợp vào mạng tinh thể thường được gọi là “hydrat”. Hydrat bao gồm hydrat theo hệ số tỷ lệ cũng như chế phẩm chứa lượng nước thay đổi. Sáng chế bao gồm tất cả các solvat này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cũng hiểu rằng hợp chất cụ thể theo sáng chế mà tồn tại ở dạng tinh thể, bao gồm các solvat khác nhau của nó, có thể có hiện tượng đa hình (tức là khả năng xuất hiện theo các cấu trúc tinh thể khác nhau). Các dạng tinh thể khác nhau này thường được gọi là “chất đa hình”. Sáng chế bao gồm

tất cả các chất đa hình như vậy. Chất đa hình có cùng thành phần hóa học nhưng khác về hình dạng ngoài, sự bố trí hình học, và các đặc tính mô tả khác về trạng thái tinh thể rắn. Chất đa hình, vì vậy, có thể có các tính chất vật lý khác nhau như hình dạng, mật độ, độ cứng, khả năng biến dạng, tính ổn định và tính tan. Chất đa hình thường có điểm chảy, phổ IR, và mẫu nhiễu xạ bột tia X khác nhau, mà có thể được sử dụng để nhận dạng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng các chất đa hình khác nhau có thể được điều chế, ví dụ bằng cách thay đổi hoặc điều chỉnh điều kiện phản ứng hoặc chất phản ứng được sử dụng để điều chế hợp chất. Ví dụ, thay đổi về nhiệt độ, áp suất hoặc dung môi có thể tạo thành chất đa hình. Ngoài ra, một chất đa hình có thể tự chuyển hóa thành một chất đa hình khác dưới các điều kiện nhất định.

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó có thể tồn tại ở dạng đồng phân lập thể (ví dụ, dạng chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng). Chất đồng phân lập thể riêng rẽ (chất đồng phân đối hình và chất đồng phân phi đối hình) và hỗn hợp của các chất đồng phân này được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Tương tự, cần hiểu rằng hợp chất hoặc muối có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp ngoài dạng được thể hiện theo công thức và các dạng này cũng bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Cần hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các hỗn hợp và nhóm phụ của nhóm cụ thể được định nghĩa trên đây. Phạm vi của sáng chế bao gồm hỗn hợp của chất đồng phân lập thể cũng như chất đồng phân đối hình được tinh chế hoặc hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân đối hình hoặc phi đối hình. Cần hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các hỗn hợp và nhóm phụ của các nhóm cụ thể được định nghĩa trên đây.

Sáng chế cũng bao gồm hợp chất được đánh dấu đồng vị, mà giống với hợp chất được thể hiện ở công thức (I) và dưới đây, nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thông thường được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế và muối được dùng của chúng bao gồm chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, iốt, và clo, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , và ^{125}I .

Hợp chất theo sáng chế và muối được dùng của hợp chất này mà chứa chất đồng vị nêu trên và/hoặc chất đồng vị khác của nguyên tử khác là thuộc phạm vi của sáng chế. Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế, ví dụ hợp chất mà kết hợp

chất đồng vị phóng xạ như ^3H hoặc ^{14}C , là hữu ích trong thử nghiệm thuốc và/hoặc thử nghiệm phân phối mô nền. Chất đồng vị triti hóa, tức là, ^3H , và cacbon-14, tức là, ^{14}C là đặc biệt được ưu tiên vì dễ điều chế và dễ phát hiện. Chất đồng vị ^{11}C và ^{18}F là đặc biệt hữu ích trong PET (positron emission tomography-chụp xạ hình cắt lớp positron), và chất đồng vị ^{125}I đặc biệt hữu ích trong SPECT (single photon emission computerized tomography-chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon), tất cả đều hữu ích trong việc chụp ảnh não. Ngoài ra, việc thế bằng chất đồng vị nặng hơn như đotori, tức là, ^2H , có thể thu được hiệu quả nhất định trong điều trị do tính ổn định về trao đổi chất lớn hơn, ví dụ thời gian bán hủy *in vivo* tăng hoặc yêu cầu về liều lượng giảm và, vì thế, có thể được ưu tiên ở một số trường hợp. Thông thường, hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) và hợp chất theo sáng chế dưới đây có thể được điều chế bằng cách thực hiện quy trình được bộc lộ trong sơ đồ và/hoặc trong ví dụ dưới đây, bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị có bán sẵn cho chất được đánh dấu phi đồng vị.

Định nghĩa

Các thuật ngữ được sử dụng với nghĩa đã được thừa nhận. Các định nghĩa dưới đây được hiểu là nhằm làm rõ, nhưng không chỉ giới hạn ở việc làm rõ, thuật ngữ được định nghĩa.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl" là gốc hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon cụ thể. Thuật ngữ "(C₁-C₄)alkyl" dùng để chỉ gốc alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Alkyl được lấy làm ví dụ gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *s*-butyl, và *t*-butyl.

Khi thuật ngữ "alkyl" được sử dụng kết hợp với nhóm phần tử thế khác, như "halo(C₁-C₄)alkyl" hoặc "hydroxy(C₁-C₄)alkyl", thuật ngữ "alkyl" dự tính bao hàm gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai, trong đó điểm gắn kết là thông qua gốc alkyl. "halo(C₁-C₄)alkyl" dùng để chỉ gốc có một hoặc nhiều nguyên tử halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có gốc alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, mà có gốc cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Ví dụ về nhóm "halo(C₁-C₄)alkyl" hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CHF₂ (diflometyl), -CF₃ (triflorometyl), -CCl₃ (triclometyl), 1,1-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, và hexafloisopropyl. Ví dụ về nhóm "hydroxy(C₁-

C₄)alkyl” hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxymetyl, hydroxyetyl, và hydroxyisopropyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ vòng hydrocarbon vòng, no, không thơm, chứa số nguyên tử cacbon cụ thể. Thuật ngữ “(C₃-C₇)xycloalkyl” dùng để chỉ vòng hydrocarbon vòng không thơm có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon trên vòng. Nhóm “(C₃-C₇)xycloalkyl” được lấy làm ví dụ hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl.

“Alkoxy” dùng để chỉ nhóm chứa gốc alkyl, được định nghĩa ở trên, được gắn kết bằng nguyên tử liên kết oxy. Thuật ngữ “(C₁-C₄)alkoxy” dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất 1 và nhiều nhất 4 nguyên tử cacbon được gắn kết qua nguyên tử liên kết oxy. Nhóm “(C₁-C₄)alkoxy” được lấy làm ví dụ hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *s*-butoxy, isobutoxy, và *t*-butoxy.

Thuật ngữ “halo(C₁-C₄)alkoxy” dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có ít nhất 1 và nhiều nhất 4 nguyên tử cacbon với một hoặc nhiều nguyên tử halogen, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, gắn với một hoặc nhiều nguyên tử cacbon, mà gốc được gắn kết qua một nguyên tử liên kết oxy. Nhóm “halo(C₁-C₄)alkoxy” được lấy làm ví dụ hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -OCHF₂ (diflorometoxy), -OCF₃ (triflorometoxy), và -OCH(CF₃)₂ (hexafloisopropoxy).

“Xycloalkoxy” dùng để chỉ nhóm chứa gốc xycloalkyl, được định nghĩa ở trên, gắn kết qua nguyên tử liên kết oxy. Thuật ngữ “(C₃-C₇)xycloalkoxy” dùng để chỉ vòng hydrocarbon vòng không thơm, no, có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon trên vòng được gắn kết qua nguyên tử liên kết oxy. Nhóm “(C₃-C₇)xycloalkoxy” được lấy làm ví dụ hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, và xycloheptyloxy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “halogen” hoặc “halo” dùng để chỉ F, Cl, Br, hoặc I. “Oxo” là gốc oxy có liên kết đôi; ví dụ, nếu được gắn kết trực tiếp với nguyên tử cacbon, tạo thành gốc cacbonyl (C = O). “Hydroxy” hoặc “hydroxyl” dùng để chỉ gốc -OH. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “xyano” dùng để chỉ nhóm -CN.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh" là nhóm hoặc gốc chứa gốc đơn vòng, hoá trị một, không thơm, mà no hoặc no một phần, chứa 4, 5, hoặc 6 nguyên tử tạo vòng, mà bao gồm một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Ví dụ minh họa về nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở azetidiny, oxetanyl, pyrrolidiny, pyrazolidiny, pyrazoliny, imidazolidiny, imidazoliny, oxazoliny, thiazoliny, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, piperidiny, piperaziny, morpholiny, thiomorpholiny, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-oxathiolanyl, 1,3-oxathianyl, và 1,3-dithianyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh" là nhóm hoặc gốc chứa gốc đơn vòng hóa trị một thơm, chứa 5 hoặc 6 nguyên tử tạo vòng, bao gồm ít nhất một nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Nhóm heteroaryl có 5 cạnh được chọn chứa một nguyên tử tạo vòng khác loại là nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và tùy ý chứa thêm 1, 2, hoặc 3 nguyên tử tạo vòng nitơ. Nhóm heteroaryl có 6 cạnh được chọn chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử tạo vòng khác loại. Ví dụ minh họa về nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở furanyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridiny, pyridaziny, pyraziny, pyrimidiny, và triaziny.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tùy ý" có nghĩa là (các) trường hợp được mô tả có thể xảy ra hoặc có thể không xảy ra, và bao gồm cả (các) trường hợp xảy ra và (các) trường hợp không xảy ra.

Thuật ngữ "độc lập" có nghĩa là nếu nhiều hơn một phần tử thể được chọn từ số phần tử thể có thể, các phần tử thể này có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Các định nghĩa khác cho các nhóm khác nhau và các nhóm phần tử thể có công thức (I) được đề cập trong bản mô tả này được dùng để mô tả một cách cụ thể từng loại hợp chất đã được bộc lộ trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ, cũng như các nhóm gồm một hoặc nhiều loại hợp chất. Phạm vi của sáng chế bao gồm sự kết hợp bất kỳ trong số các định nghĩa về nhóm và nhóm phần tử thể này.

Dược phẩm

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm (còn được gọi là chế phẩm dược) chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược (còn được gọi là chất mang và/hoặc chất pha loãng trong các lĩnh vực dược). Tá dược là dược dụng với nghĩa là tương hợp với thành phần phối chế khác và không độc hại cho người sử dụng (tức là, bệnh nhân).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm bao gồm việc trộn (hoặc pha trộn) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, với ít nhất một tá dược.

Dược phẩm có thể ở dạng liều đơn vị chứa lượng định trước thành phần hoạt tính trên một liều đơn vị. Đơn vị này có thể chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, hoặc phần có liều hữu hiệu điều trị sao cho nhiều dạng liều đơn vị có thể được sử dụng ở thời gian nhất định để đạt được hiệu quả điều trị mong muốn. Chế phẩm liều đơn vị được ưu tiên là các chế phẩm chứa liều dùng hàng ngày hoặc liều phụ, như được đề cập trên đây, hoặc phần thích hợp của nó, chứa thành phần hoạt tính. Ngoài ra, dược phẩm này có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược.

Dược phẩm có thể được bào chế để sử dụng bằng cách thức thích hợp, ví dụ, qua đường miệng (bao gồm trong miệng hoặc dưới lưỡi), qua trực tràng, qua mũi, khu trú (bao gồm trong miệng, dưới lưỡi hoặc qua da), trong âm đạo, hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc trong da). Chế phẩm này có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược, ví dụ, bằng cách cho thành phần hoạt tính kết hợp với (các) tá dược.

Khi dược bào chế để sử dụng qua đường miệng, dược phẩm có thể ở dạng đơn vị riêng rẽ như viên nén hoặc viên nang, bột hoặc hạt, dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng hệ nước hoặc không phải hệ nước; dạng bột hoặc dạng kem có thể ăn được; hoặc dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc dạng nhũ tương lỏng nước trong dầu. Hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được kết hợp vào sản phẩm kẹo, bánh quế, và/hoặc chế phẩm dính dưới lưỡi để sử dụng dưới dạng thuốc “tan nhanh”.

Ví dụ, để sử dụng qua đường miệng ở dạng viên nén hoặc viên nang, thành phần hoạt tính có thể được kết hợp với chất mang trơ dược dụng không độc, dùng qua

đường miệng như etanol, glyxerol, nước, và chất mang tương tự. Nhìn chung, dạng bột hoặc hạt được bào chế bằng cách nghiền liên tục hợp chất đến cỡ hạt mịn thích hợp và trộn với chất mang được thích hợp như hydrat cacbon có thể ăn được, như, ví dụ, tinh bột hoặc manitol. Chất tạo hương, chất bảo quản, chất phân tán, và chất tạo màu cũng có thể có mặt.

Viên nang có thể được tạo ra bằng cách bào chế hỗn hợp dạng bột, như đã mô tả trên đây, và được nạp vào vỏ nang làm bằng gelatin hoặc nguyên liệu khác ngoài gelatin. Chất làm tăng tính chảy và chất làm trơn như colloidal silica, talc, magiê stearat, canxi stearat, solid polyetylen glycol có thể được bổ sung vào hỗn hợp bột trước khi bao nang. Chất gây rã hoặc chất làm tan như thạch, canxi cacbonat hoặc natri cacbonat cũng có thể được bổ sung để cải thiện độ khả dụng của dược phẩm khi viên nang này được tiêu hóa.

Ngoài ra, nếu muốn hoặc cần thiết, chất kết dính, chất làm trơn, chất gây rã, và chất tạo màu thích hợp cũng có thể được kết hợp vào hỗn hợp. Chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, chất làm ngọt từ ngô, gôm tự nhiên và tổng hợp như keo acacia, nhựa tragacan, hoặc natri alginat, carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol, sáp, và các chất tương tự. Chất làm trơn được sử dụng trong những dạng liều này bao gồm, ví dụ, natri oleat, natri stearat, magiê stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, và các chất tương tự. Chất gây rã bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, metyl xenluloza, thạch, bentonit, gôm xantan, và các chất tương tự.

Viên nén có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách bào chế hỗn hợp bột, tạo hạt hoặc nghiền, bổ sung chất làm trơn và chất gây rã, và ép thành viên nén. Hỗn hợp bột có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất, được nghiền nhỏ một cách thích hợp, với chất pha loãng hoặc bazơ như được mô tả trên đây, và một cách tùy ý, với chất kết dính như carboxymetylxenluloza, và aliginat, gelatin, hoặc polyvinyl pyrolidon, chất làm chậm hòa tan như parafin, chất tăng cường sự tái hấp thu như muối bậc bốn, và/hoặc chất hấp phụ như bentonit, kaolin, hoặc dicanxi phosphat. Hỗn hợp bột có thể được tạo hạt ẩm với chất kết dính như xi-rô, tinh bột nhão, thuốc nhầy dạng keo hoặc các dung dịch chứa các chất dạng xenluloza hoặc polyme, và ép chúng qua rây. Theo một phương án tạo hạt khác, hỗn hợp bột có thể được chạy qua máy tạo viên và kết quả là viên được tạo ra không hoàn toàn bị phá vỡ thành hạt. Hạt này có thể được làm

tron để ngăn ngừa sự kết dính với khuôn tạo viên nén bằng cách bổ sung axit stearic, muối stearat, talc hoặc dầu khoáng. Hỗn hợp được làm tron này sau đó được ép thành viên nén. Hợp chất hoặc muối theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với chất mang trơn chảy tự do và được nén trực tiếp thành viên nén mà không cần trải qua bước tạo hạt hoặc tạo viên. Lớp bảo vệ trong suốt hoặc mờ đục bao gồm lớp bọc kín làm từ nhựa kiến, lớp phủ đường hoặc chất polyme, và lớp phủ bóng bằng sáp có thể được đề cập. Chất tạo màu có thể được bổ sung vào lớp phủ này để phân biệt các dạng liều đơn vị khác nhau.

Dạng lỏng dùng qua đường miệng như dung dịch, xi-rô, và cồn ngọt có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị sao cho lượng đã cho chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính. Xi-rô có thể được bào chế, bằng cách hòa tan hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế trong dung dịch nước được tạo hương thích hợp, trong khi cồn ngọt được bào chế bằng cách sử dụng tá dược lỏng dạng cồn không độc. Huyền phù có thể thường được bào chế bằng cách phân tán hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế trong tá dược không độc. Chất làm tan và chất nhũ hóa như rượu isostearyl được etoxyl hóa và polyoxy etylen sorbitol ête, chất bảo quản, chất phụ gia tạo hương như tinh dầu bạc hà, hoặc chất làm ngọt tự nhiên, sacarin, hoặc chất làm ngọt nhân tạo khác; và các chất tương tự có thể được bổ sung.

Trong đó thích hợp nếu, chế phẩm liều đơn vị để sử dụng qua đường miệng có thể được bao vi nang. Chế phẩm này cũng có thể được bào chế để kéo dài hoặc làm chậm việc giải phóng, ví dụ, bằng cách phủ hoặc bao kết nguyên liệu hạt trong các polyme, sáp hoặc các chất tương tự.

Theo sáng chế, viên nén và viên nang là được ưu tiên cho việc bào chế được phẩm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” dùng để chỉ việc làm thuyên giảm tình trạng bệnh lý cụ thể, loại bỏ hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh lý, làm chậm hoặc làm giảm sự tiến triển của tình trạng bệnh lý, và phòng ngừa hoặc làm chậm sự xuất hiện sớm của tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân hoặc đối tượng đã được chẩn đoán hoặc đã bị bệnh trước đó.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho động vật có vú, đặc biệt là người, bị mắc các bệnh béo phì, đái tháo đường, cao huyết áp, trầm cảm, lo âu, nghiện ma túy, nghiện thuốc, hoặc kết hợp các bệnh này. Việc điều trị bao gồm bước sử dụng lượng

hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó cho động vật có vú, đặc biệt ở người. Việc điều trị bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu điều trị dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, có tác dụng điều trị cho động vật có vú, đặc biệt ở người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" có nghĩa là lượng của dược chất hoặc chất có tính chất dược lý mà tạo ra đáp ứng sinh học hoặc y học của mô, toàn thân, động vật hoặc người cần điều trị, ví dụ, bởi nhà nghiên cứu hoặc bác sĩ lâm sàng.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" có nghĩa là lượng bất kỳ mà, khi so với đối tượng tương ứng là người mà không nhận lượng này, mang lại sự cải thiện trong việc điều trị, làm lành hoặc làm thuyên giảm bệnh, rối loạn hoặc phản ứng phụ hoặc sự giảm tốc độ cải thiện bệnh hoặc rối loạn. Phạm vi của thuật ngữ này cũng bao hàm lượng hữu hiệu cải thiện chức năng sinh lý bình thường. Để sử dụng trong liệu pháp điều trị bệnh, lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) cũng như muối của nó có thể được sử dụng ở dạng chất hóa học thô. Ngoài ra, hoạt chất có thể ở dạng dược phẩm. Trong khi có khả năng là, để sử dụng trong điều trị bệnh, lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng ở dạng chất hóa học thô, nó thường có mặt ở dạng hoạt chất của dược phẩm hoặc chế phẩm.

Lượng hữu hiệu điều trị cụ thể của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, độ tuổi và thể trọng của đối tượng (bệnh nhân) được điều trị, rối loạn cụ thể cần điều trị và mức độ trầm trọng của nó, bản chất của dược phẩm/chế phẩm dược, và đường dùng, và cuối cùng là lượng hữu hiệu điều trị cần được xem xét một cách thận trọng bởi bác sĩ hoặc bác sĩ thú y. Thông thường, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, sẽ được dùng để điều trị với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 100mg/kg thể trọng của thể nhận (bệnh nhân, động vật có vú) trên ngày và thông thường hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1mg/kg thể trọng trên ngày. Liệu dùng hàng ngày khả dụng có thể từ khoảng 0,1 đến khoảng 1000 mg/ngày, và tốt hơn là từ khoảng 1 đến khoảng 100mg/ngày. Lượng này có thể được kê ở dạng liều dùng duy nhất trong ngày hoặc nhiều (như hai, ba, bốn, năm hoặc nhiều hơn) phân liều trên ngày sao cho tổng liều dùng hàng ngày là không đổi. Lượng hữu hiệu của muối của hợp chất có thể được xác

định dưới dạng tỷ lệ của lượng hữu hiệu của chính hợp chất có công thức (I). Liều dùng tương tự là thích hợp cho việc điều trị tình trạng bệnh lý khác được đề cập ở đây. Thông thường, việc xác định liều dùng thích hợp có thể đạt được bởi bất kỳ người nào có trình độ trong lĩnh vực y tế hoặc lĩnh vực dược.

Ngoài ra, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế kết hợp với liệu pháp điều trị có kiểm soát thể trọng hoặc liệu pháp làm giảm triglycerit khác. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến việc kết hợp hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất với ít nhất một hoạt chất điều trị khác, bao gồm thuốc điều trị bệnh béo phì và/hoặc thuốc điều trị bệnh đái tháo đường khác. Hoạt chất điều trị này có thể bao gồm, ví dụ, metformin (Glucophage®), chất kháng vận thụ thể CB1, chất chủ vận GLP-1, chất kháng vận thụ thể opioit, và các chất ức chế tái hấp thu chất dẫn truyền thần kinh. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thuốc điều trị bệnh béo phì hoặc thuốc điều trị bệnh đái tháo đường khác, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng liều lượng của mỗi hợp chất hoặc thuốc kết hợp có thể khác với liều lượng khi thuốc hoặc hợp chất đó được sử dụng riêng rẽ. Liều lượng thích hợp sẽ được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Liều dùng thích hợp của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, và (các) hoạt chất điều trị khác và thời gian dùng tương ứng sẽ được lựa chọn để đạt được hiệu quả trị liệu kết hợp mong đợi, và theo sự quyết định của bác sĩ trực hoặc bác sĩ lâm sàng.

Điều chế hợp chất

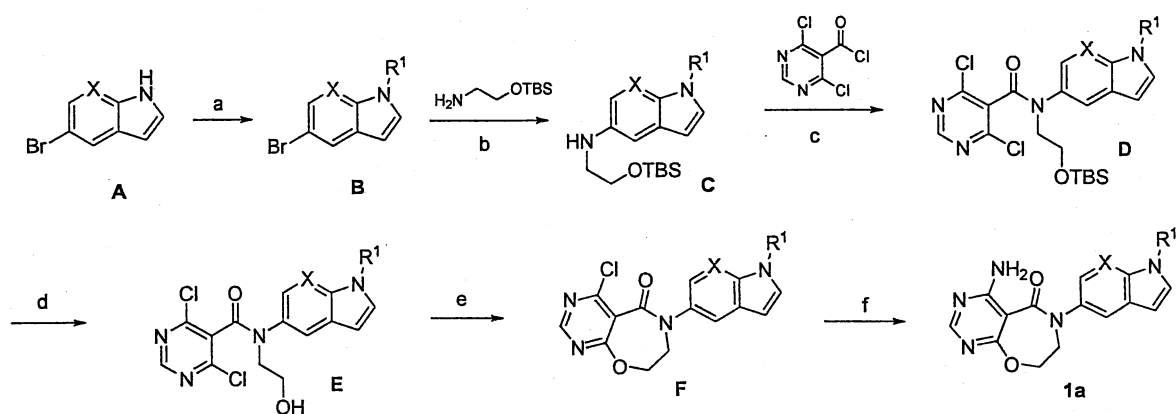
Sơ đồ tổng hợp chung

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm phương pháp tổng hợp tiêu chuẩn đã biết. Phương pháp tổng hợp thông thường được minh họa dưới đây và sau đó hợp chất cụ thể theo sáng chế được điều chế trong phần ví dụ điều chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng nếu một phần tử thể được mô tả trong bản mô tả này không thích hợp với phương pháp tổng hợp được mô tả trong bản mô tả này, phần tử thể có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp mà ổn định với các điều kiện phản ứng. Nhóm bảo vệ có thể bị loại bỏ ở điểm thích hợp trong chuỗi phản ứng để thu được chất trung gian mong muốn hoặc hợp chất đích. Ở tất cả sơ đồ mô tả dưới đây, nhóm bảo vệ cho nhóm nhạy cảm hoặc phản ứng được sử dụng khi cần thiết theo nguyên lý chung của hóa tổng hợp.

Nhóm bảo vệ được thực hiện theo phương pháp tổng hợp hữu cơ tiêu chuẩn (T.W. Green and P.G.M. Wuts, (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, được tổng hợp bằng cách dựa vào nhóm bảo vệ). Nhóm này bị loại bỏ ở giai đoạn thuận lợi trong quá trình tổng hợp hợp chất sử dụng phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Việc lựa chọn quy trình cũng như điều kiện phản ứng và trình tự thực hiện sẽ phù hợp với việc điều chế hợp chất theo sáng chế.

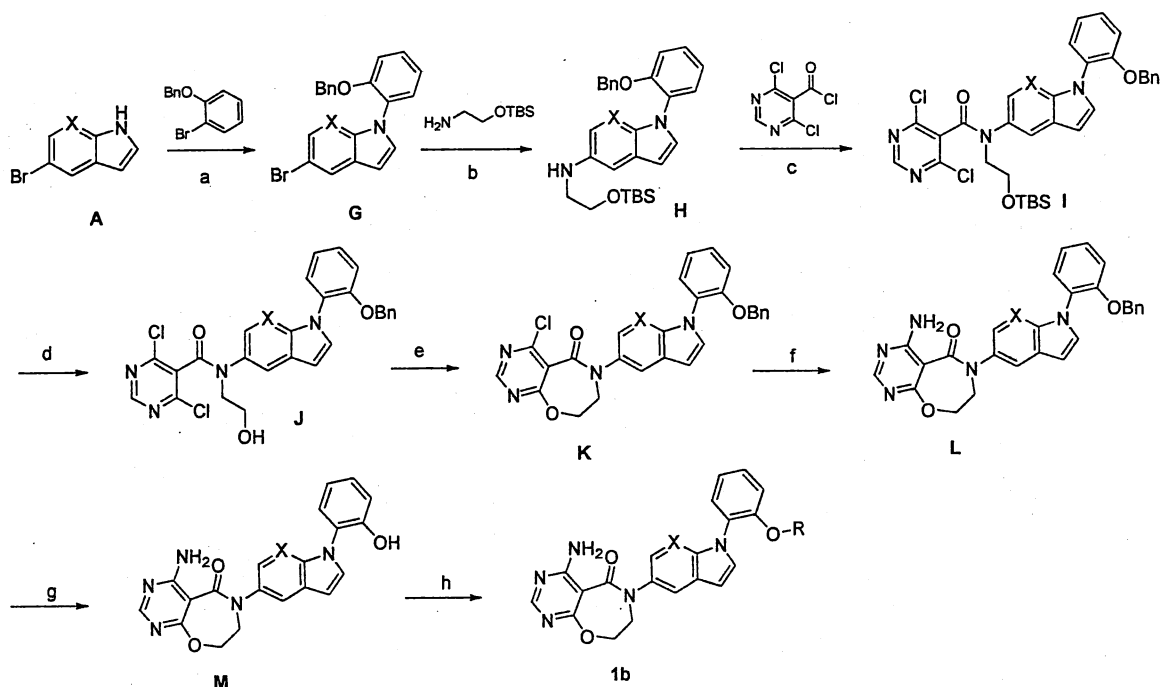
Việc tổng hợp hợp chất có công thức (I) chung và dẫn xuất và muối được dụng của chúng có thể hoàn thành như đề cập dưới đây trong sơ đồ từ 1 đến 5 bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Theo mô tả dưới đây, các nhóm đã được định nghĩa như ở trên cho hợp chất có công thức (I) nếu không có quy định khác. Nguyên liệu ban đầu có bán sẵn trên thị trường hoặc được điều chế từ nguyên liệu có bán sẵn trên thị trường sử dụng phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế như minh họa ở sơ đồ 1. Dẫn xuất 5-bromo indol hoặc azaindol được thể một cách thích hợp A có thể được xử lý bằng alkyl (hoặc xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl) được thể một cách thích hợp hoặc tiền chất kết hợp phenyl (hoặc heteroaryl) như bromua, iodua, hoặc triflat với điều kiện thích hợp để thực hiện quá trình alkyl hóa hoặc aryl hóa tương ứng nhằm thu được dẫn xuất indol hoặc azaindol B. Indol hoặc azaindol B có thể được amin hóa với điều kiện Buchwald sử dụng etanolamin được bảo vệ thích hợp với sự có mặt của chất phản ứng như paladi axetat, phối tử như X-Phos, và bazơ như xesi cacbonat trong toluen ở 110°C. Sau đó, chất trung gian C thu được từ đó có thể được kết hợp với 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua để thu được D. Quá trình desilyl hóa chất trung gian D với điều kiện TBAF tiêu chuẩn tạo ra hợp chất E mà sau đó được đóng vòng bằng cách gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong axetonitril ở 80°C với sự có mặt của bazơ như trietylamin để thu được hợp chất F. Quá trình thế gốc clo trong chất trung gian F bằng nhóm amino bằng cách xử lý bằng amoniac ở nhiệt độ trong phòng tạo ra hợp chất có công thức (I) (1a).



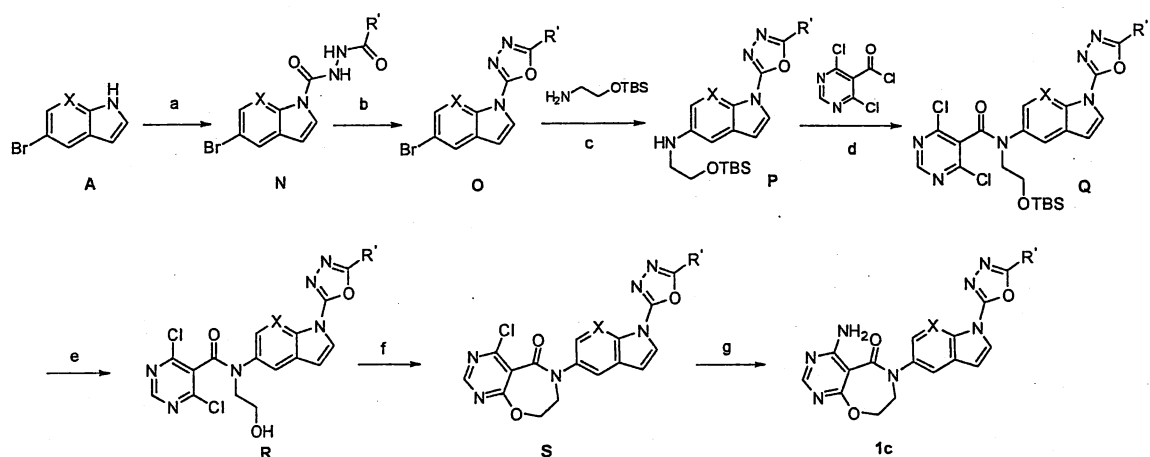
Sơ đồ 1. Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) R¹-Br hoặc R¹-OTf, Cs₂CO₃, DMF, 70°C hoặc R¹-I/R¹-Br, CuBr, Cu(OAc)₂, K₂CO₃, NaOH, DMF, 105°C hoặc R¹-I/R¹-Br, CuBr, Cu(OAc)₂, K₂CO₃, NaOH, DMF, 130 °C; b) Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, X-Phos, toluen, 110°C; c) DCM, Et₃N, RT; d) TBAF, THF, RT; e) CH₃CN, Et₃N, 80°C; f) NH₃, dioxan, RT.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế như minh họa ở sơ đồ 2. Dẫn xuất 5-bromo indol hoặc azaindol được thể một cách thích hợp A có thể được xử lý bằng 1-(benzyloxy)-2-bromobenzen để thực hiện hiệu quả quá trình aryl hóa tương ứng nhằm thu được hợp chất G. Hợp chất G có thể được amin hóa với điều kiện Buchwald sử dụng etanolamin được bảo vệ thích hợp với sự có mặt của chất phản ứng như paladi axetat, phối tử như X-Phos, và bazơ như xesi cacbonat trong toluen ở 110°C. Sau đó, chất trung gian H thu được từ đó có thể được kết hợp với 4,6-diclopypyrimidin-5-carbonyl clorua để thu được hợp chất I. Quá trình desilyl hóa chất trung gian I với điều kiện TBAF tiêu chuẩn tạo ra hợp chất J mà sau đó được đóng vòng bằng cách gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong axetonitril ở 80°C với sự có mặt của bazơ như trietylamin để thu được hợp chất K. Quá trình thế gốc clo trong chất trung gian K bằng nhóm amino bằng cách xử lý bằng amoniac ở nhiệt độ trong phòng tạo ra amino pyrimidin L. Sau đó, phenol được thể trong hợp chất L được bộc lộ trong điều kiện thủy phân nhờ xúc tác paladi trên cacbon để thu được phenol M mà có thể được alkyl hóa bằng alkyl bromua R-Br thích hợp với điều kiện tiêu chuẩn để thu được hợp chất có công thức (I) (1b).



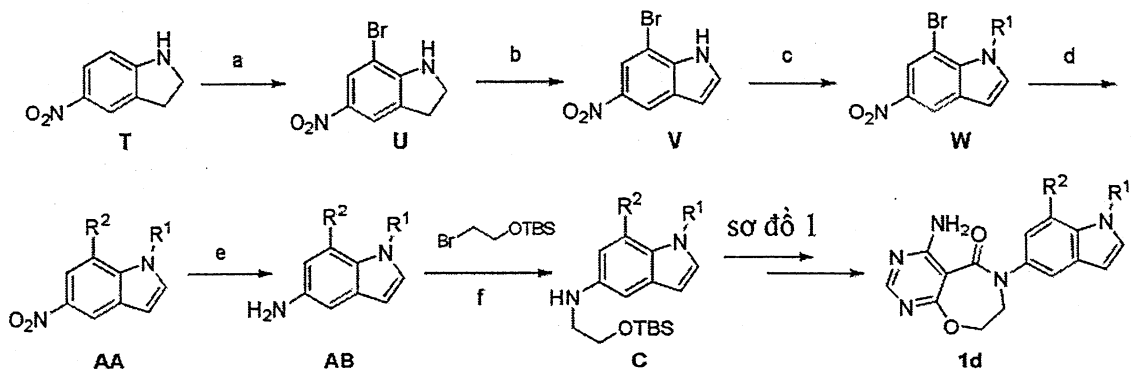
Sơ đồ 2. Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) CuBr, etan-1,2-diamin, K_2CO_3 , DMF, $100^\circ C$; b) $Pd(OAc)_2$, Cs_2CO_3 , X-Phos, toluen, $100^\circ C$; c) DCM, Et_3N , RT; d) 3N HCl-MeOH, RT; e) CH_3CN , Et_3N , $80^\circ C$; f) NH_3 , dioxan, RT; g) MeOH, HCO_2NH_3 , Pd/C, hồi lưu; h) R-Br, DMF, Cs_2CO_3 , RT.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được tổng hợp như minh họa ở sơ đồ 3. Dẫn xuất 5-bromo indol hoặc azaindol được thể một cách thích hợp A đầu tiên được xử lý bằng phosgen ở $0^\circ C$ để chuyển hóa nó thành chất trung gian axyl phản ứng mà sau đó được xử lý bằng axyl hydrazin được thể một cách thích hợp với sự có mặt của triethylamin ở nhiệt độ trong phòng để thu được diaxyl hydrazin N. Việc chuyển hóa N thành dẫn xuất oxadiazol O có thể thu được bằng cách xử lý bằng $POCl_3$ trong toluen hồi lưu. Aryl bromua O có thể được amin hóa với điều kiện Buchwald sử dụng etanolamin được bảo vệ một cách thích hợp với sự có mặt của chất phản ứng như paladi axetat, phối tử như X-Phos, và bazơ như xesi cacbonat trong toluen ở $110^\circ C$. Sau đó chất trung gian P thu được từ đó có thể được kết hợp với 4,6-diclopypyrimidin-5-carbonyl clorua để thu được hợp chất Q. Quá trình desilyl hóa chất trung gian Q dưới điều kiện axit tiêu chuẩn tạo ra hợp chất R mà sau đó được đóng vòng bằng cách gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong axetonitril ở $80^\circ C$ với sự có mặt của bazơ như triethylamin để thu được hợp chất S. Quá trình thế gốc clo trong chất trung gian S bằng nhóm amino bằng cách xử lý bằng amoniac ở nhiệt độ trong phòng đã thu được hợp chất có công thức (I) (1c).



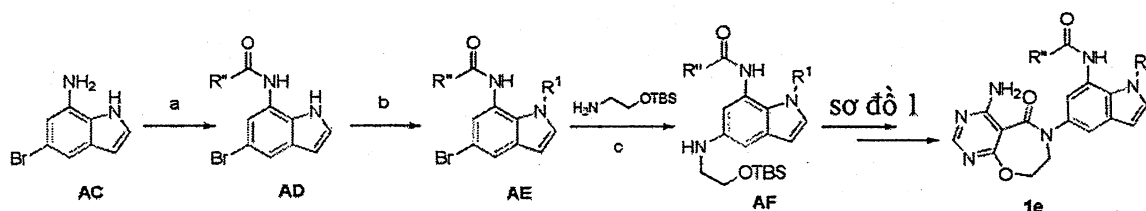
Sơ đồ 3. Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) 20% COCl_2 trong toluen, TEA, THF, 0°C ; tiếp đó $\text{NH}_2\text{NHCOR}'$, TEA, RT; b) POCl_3 , toluen, 110°C ; c) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, X-Phos, Cs_2CO_3 , toluen, 110°C ; d) Et_3N , DCM, RT; e) 3% HCl -MeOH, RT; f) Et_3N , CH_3CN , 80°C ; g) NH_3 , dioxan, RT.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được tổng hợp như minh họa ở sơ đồ 4. Dẫn xuất nitro indolin T được brom hóa ở bước đầu tiên sử dụng brom trong axit axetic để thu được sản phẩm đã được *meta*-brom hóa U. Indolin U được oxy hóa thành indol V ổn định hơn mà sau đó được alkyl hóa (hoặc aryl hóa một cách phù hợp) bằng chất phản ứng bromua $\text{R}^1\text{-Br}$ thích hợp với sự có mặt của xesi cacbonat và DMF để thu được indol W. Brom trong W có thể trải qua phản ứng kết hợp với axit boric thích hợp (hoặc bonat este) với điều kiện Suzuki tiêu chuẩn (hoặc amin với điều kiện Buchwald) để thu được dẫn xuất indol được thế ở vị trí 7 AA. Nhóm nitro được khử thành amin tương ứng bằng cách thủy phân với sự có mặt của paladi trên cacbon để thu được AB. Sau đó, anilin AB có thể được alkyl hóa bằng bromua được thế một cách thích hợp với điều kiện gia nhiệt để thu được chất trung gian C mà có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) (1d) như được mô tả ở sơ đồ 1.



Sơ đồ 4. Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) Br_2 , AcOH , 0°C ; b) DDQ, EtOH , IPA, 80°C ; c) $\text{R}^1\text{-Br}$, Cs_2CO_3 , DMF, 70°C ; d) $\text{R}^2\text{-B(OH)}_2$, Cs_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, toluen- H_2O , 100°C ; e) Pd/C , EtOH , H_2 , RT; f) K_2CO_3 , CH_3CN , 80°C .

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được tổng hợp như được minh họa ở sơ đồ 5. Indol AC có thể được axyl hóa bằng cách xử lý bằng clorua axit $\text{R}''\text{COCl}$ thích hợp để thu được indol AD. Quá trình *N*-alkyl hóa hoặc aryl hóa tạo ra chất trung gian AE. Quá trình kết hợp bromoindol AE với etanolamin được bảo vệ một cách thích hợp với điều kiện Buchwald tiêu chuẩn thu được dẫn xuất indol AF. Chất trung gian AF có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (I) (1e) như được mô tả ở sơ đồ 1.



Sơ đồ 5. Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) $\text{R}''\text{COCl}$, DCM, Et_3N , RT; b) $\text{R}^1\text{-I/R}^1\text{-Br}$, CuBr , Cu(OAc)_2 , K_2CO_3 , NaOH , DMF, 140°C ; c) Pd(OAc)_2 , X-Phos, Cs_2CO_3 , toluen, 100°C .

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế. Các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi sáng chế, mà hướng dẫn người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực điều chế và sử dụng hợp chất, chế phẩm, và phương pháp theo sáng chế. Khi phương án theo sáng chế được mô tả, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng sự thay đổi và cải biến mà không lệch khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế có thể thực hiện. Trừ khi có chỉ dẫn khác, chất phản ứng đều có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế theo quy trình trong tài liệu. Ký hiệu và quy ước sử dụng trong phần mô tả quy trình, sơ đồ, và ví dụ là thống nhất với ký hiệu và quy ước được sử dụng trong tài liệu khoa học hiện đại, ví dụ, the Journal of the American Chemical Society hoặc the Journal of Biological Chemistry.

Trong phần ví dụ thực hiện sáng chế:

Độ chuyển dịch hóa học được tính theo đơn vị phần triệu (ppm). Hằng số liên kết (J) có đơn vị hertz (Hz). Mẫu phân tách mô tả các bội số và được thể hiện là s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), dd (vạch đôi đúp), dt (vạch ba đúp), m (vạch bội), br (dải rộng).

Sắc ký cột nhanh được thực hiện trên silica gel.

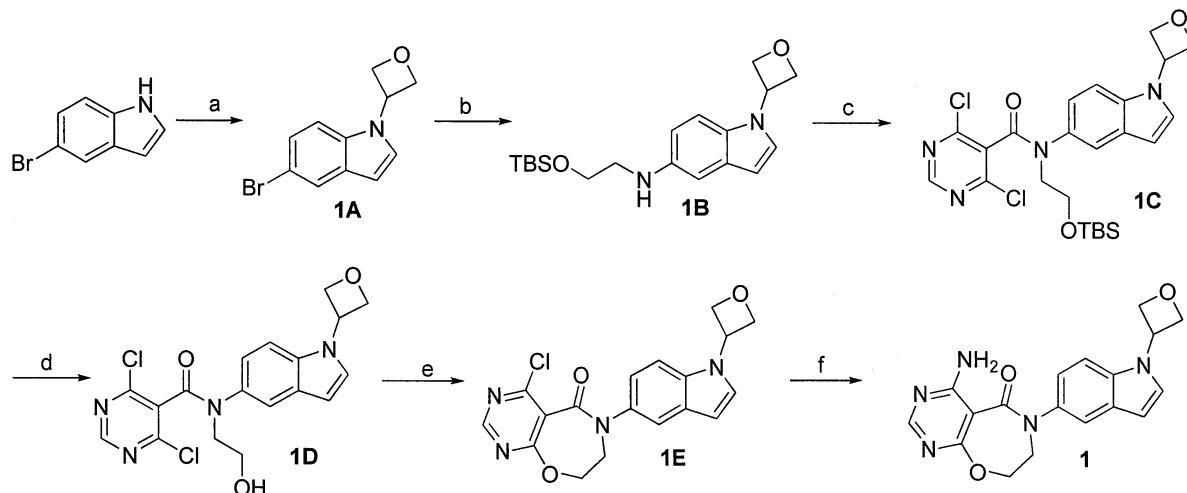
Chương trình đặt tên được sử dụng là ChemDraw®.

Các ký hiệu viết tắt:

Ac	axetyl
ACN	axetonitril
AcOH	axit axetic
Cs ₂ CO ₃	xesi cacbonat
DCE	dicloroetan
DCM	diclorometan
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon
DMF	dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
Et ₃ N	trietylamin
EtOH	etanol
g	gram
h	giờ
<i>m/z</i>	tỷ lệ khối lượng trên điện tích
MeOH	metanol
mmol	milimol
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
Oxz	oxazepinon
Pd	paladi
Pd/C	paladi trên cacbon
Pd(Cl ₂)dppf	[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] dicloropaladi(II)
Pd(OAc) ₂	paladi axetat
Py	pyridin
rt	nhiệt độ trong phòng
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBDMS (TBS)	<i>tert</i> -butyldimetylsilyl
Tf ₂ O	triflorometansulfonic anhydrit
TFA	axit trifloroaxetic
TFAA	trifloroaxetic anhydrit

THF tetrahydrofuran
 X-Phos 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Ví dụ 1:

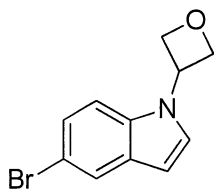


Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) Oxetan-3-yl-metansulfonat, Cs₂CO₃, DMF, 70°C, 1h; b) NH₂(CH₂)₂OTBDMS, Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, X-Phos, toluen, 110°C, 12 giờ; c) 4,6-diclopypyrimidin-5-carbonyl clorua, DCM, Et₃N, RT, 4 giờ; d) TBAF, THF, RT, 2 giờ e) CH₃CN, Et₃N, 80°C, 6 giờ; f) NH₃, dioxan, RT, 2 giờ.

Quy trình điều chế

4-amino-6-(1-(oxetan-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on:

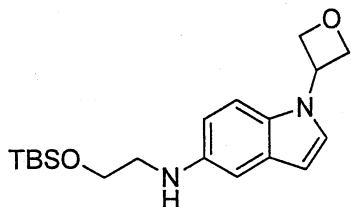
5-bromo-1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (1A):



Bổ sung oxetan-3-yl metansulfonat (1,397g, 9,18mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-1H-indol (1,5g, 7,65mmol) trong DMF (15ml), tiếp đó là xesi cacbonat (3,74g, 11,48mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Chất rắn không tan được lọc, chất lọc được cô và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 5% trong hexan để thu

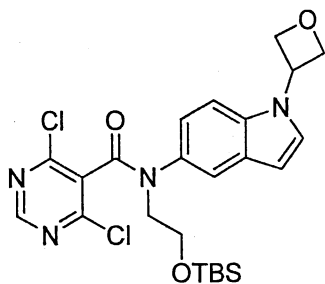
được hợp chất nêu ở đề mục (0,6g, 30,5%) dưới dạng dầu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,77 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,58 - 5,45 (m, 1H), 5,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,05 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 252$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-1-(oxetan-3-yl)-1H-indol-5-amin (1B):



Hỗn hợp bao gồm hợp chất ở ví dụ 1A (0,6g, 2,38mmol), 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)etanamin (0,501g, 2,86mmol), xesi cacbonat (1,163g, 3,57mmol), paladi axetat (0,0534g, 0,238mmol) và X-Phos (0,113g, 0,238mmol) trong toluen (20ml) được hồi lưu ở 110°C dưới argon trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, được pha loãng bằng ethyl axetat, được rửa bằng nước (2 x 20ml). Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô *trong chân không* và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng ethyl axetat 10% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,45g, 33%) dưới dạng dầu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,02 - 6,87 (m, 1H), 6,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,05 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,84 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 347$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

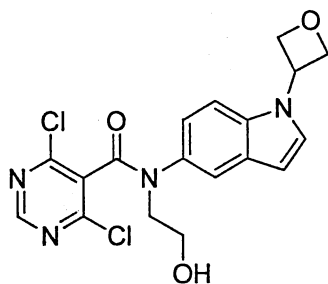
N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-4,6-diclo-N-(1-(oxetan-3-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (1C):



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua (0,276g, 1,558mmol) trong DCM (5ml) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp

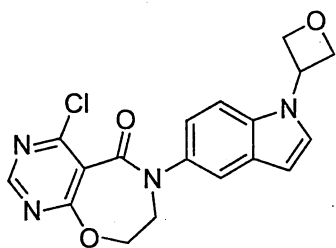
chất ở ví dụ 1B (0,45g, 1,299mmol) và triethylamin (0,543ml, 3,90mmol) trong DCM (20ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 15% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,45g, 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,97 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,89 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 521$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4,6-diclo-N-(2-hydroxyetyl)-N-(1-(oxetan-3-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (1D):



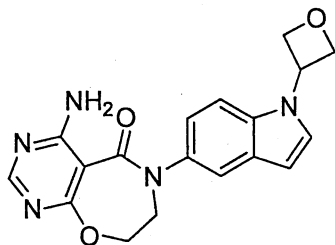
Bổ sung TBAF (0,301g, 1,151mmol) trong THF (10ml) vào dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 1C (0,3g, 0,575mmol) trong THF (5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. THF được loại bỏ trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,21g, 46%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,99 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 407$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-clo-6-(1-(oxetan-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (1E):



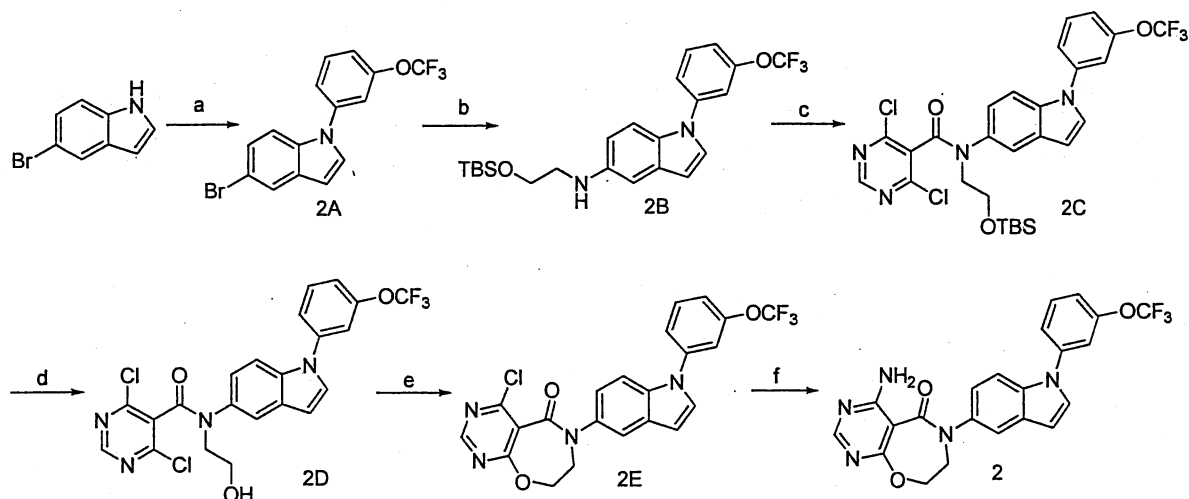
Huyền phù đặc bao gồm hợp chất ở ví dụ **1D** (0,21g, 0,516mmol) và triethylamin (0,216ml, 1,547mmol) trong axetonitril (8ml) được khuấy ở 80°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, được cô trong chân không và được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,16g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,07 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,80 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 371$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-amino-6-(1-(oxetan-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (1):



Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ **1E** (0,15g, 0,405mmol), trong amoniac 0,5M trong 1,4-dioxan (8ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,08g, 52,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,17 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,64 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 352$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; độ tinh khiết HPLC: 94%.

Ví dụ 2:

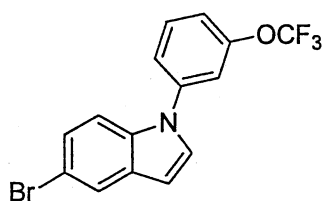


Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) 1-iodo-4-(triflorometoxy)benzen, CuBr, Cu(OAc)₂, K₂CO₃, NaOH, DMF, 105°C, 16 giờ; b) NH₂(CH₂)₂OTBDMS, Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, X-Phos, toluen, 110°C, 4 giờ; c) 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua, DCM, Et₃N, RT, 2 giờ; d) 1M HCl-MeOH, RT, 2 giờ; e) CH₃CN, Et₃N, 90 °C, 12 giờ; f) NH₃, dioxan, RT, 2 giờ.

Quy trình

4-amino-6-(1-(3-(triflorometoxy)phenyl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on:

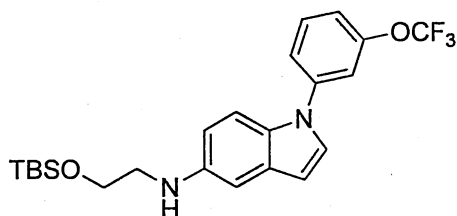
5-bromo-1-(3-(triflorometoxy)phenyl)-1H-indol (2A):



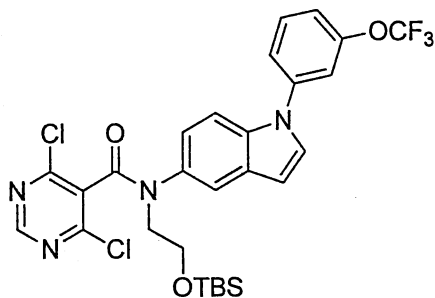
Bổ sung 1-iodo-3-(triflorometyl)benzen (2,204g, 7,65mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-1H-indol (1,5g, 7,65mmol) và đồng(I) bromua (0,110g, 0,765mmol) trong DMF (30ml), tiếp đó là kali cacbonat (2,115g, 15,30mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 10 phút. Sau đó bổ sung NaOH (0,0131g, 0,765mmol) và đồng(II) axetat (0,138g, 0,765mmol) ở 110°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 16 giờ. Chất rắn không tan được lọc, chất lọc được cô, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,8g, 29%), mà

được tiếp tục sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $m/z = 356 (M+H)^+$.

N-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-1-(3-(triflorometoxy)phenyl)-1H-indol-5-amin (2B):



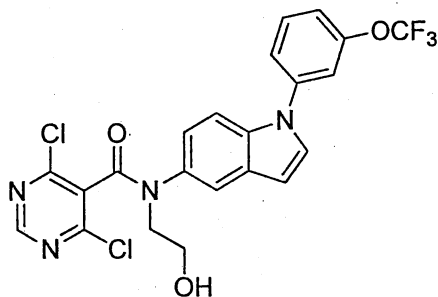
Hỗn hợp bao gồm hợp chất ở ví dụ 2A (0,8g, 2,246mmol), 2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etanamin (0,394g, 2,246mmol), xesi cacbonat (1,098g, 3,37mMol), paladi axetat (50,4 mg, 0,225mmol) và X-Phos (0,107g, 0,225mmol) trong toluen (20ml) dưới argon được hồi lưu ở 110°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 10% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4g, 39,5%) dưới dạng sirô. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,68 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,97 (bs, 1H), 3,86 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 451 (M+H)^+$.
N-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-4,6-diclo-N-(1-(3-(triflorometoxy)phenyl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (2C):



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua (0,188g, 0,888mmol) trong DCM (5ml) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất ở ví dụ 2B (0,4g, 0,888mmol) và trietyl amin (0,188ml, 3,55mmol) trong DCM

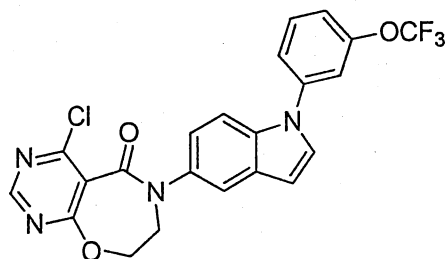
(25ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 2 giờ. Sau đó hỗn hợp này được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 12% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,3g, 54%) dưới dạng sirô. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,50 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 626$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4,6-diclo-N-(2-hydroxyetyl)-N-(1-(3-(triflorometoxy)phenyl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (2D):



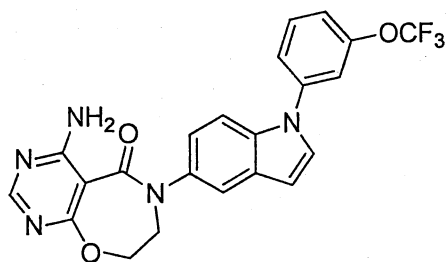
Bổ sung HCl (0,12ml, 3,29mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 2C (0,3g, 0,480mmol) trong metanol (15ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Metanol được loại bỏ trong chân không, chất cặn được hòa tan trong etyl axetat, được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,2g, 82%) dưới dạng chất rắn, mà được tiếp tục sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ESI-MS $m/z = 511$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-clo-6-(1-(3-(triflorometoxy)phenyl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (2E):



Huyền phù đặc chứa hợp chất ở ví dụ 2D (0,2g, 0,391mmol) và trietylamin (0,156ml, 1,565mmol) trong axetonitril (20ml) được khuấy ở 90 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15g, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,46 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,82 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 475$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

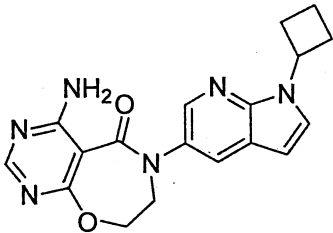
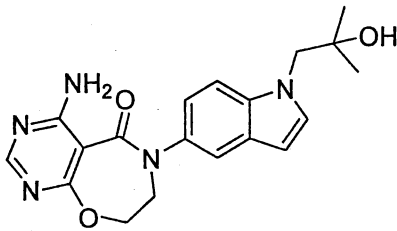
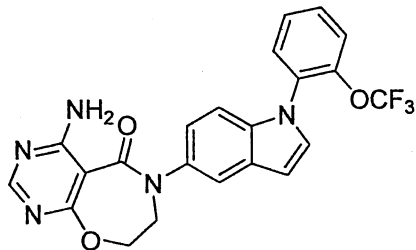
4-amino-6-(1-(3-(triflorometoxy)phenyl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (2):

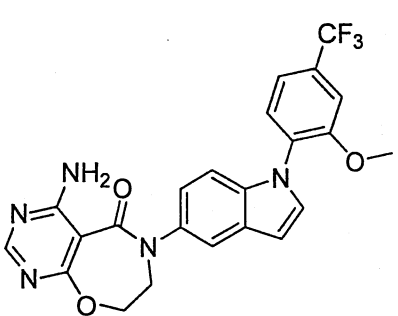
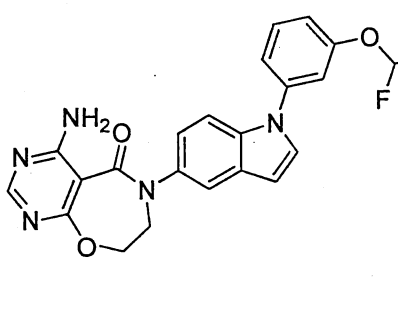
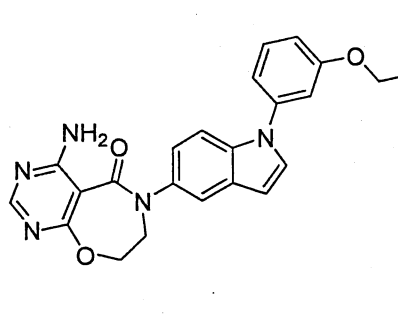


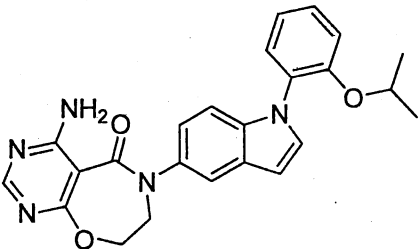
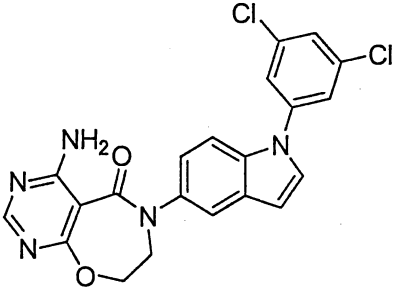
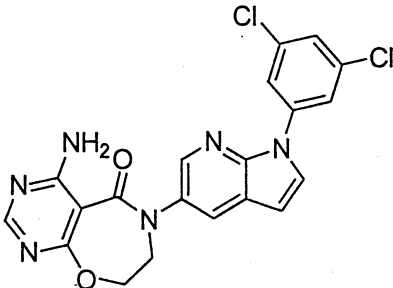
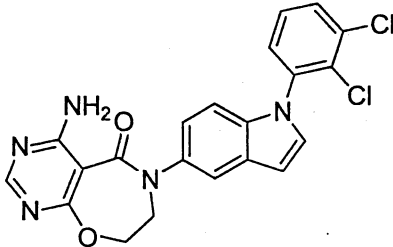
Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 2E (0,15g, 0,316mmol) trong amoniac 0,5M trong 1,4-dioxan (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,095g, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,14 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 7H), 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,74 (d,

$J = 2,8$ Hz, 1H), 4,62 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 456$ (M+H)⁺; độ tinh khiết LCMS: 91%.

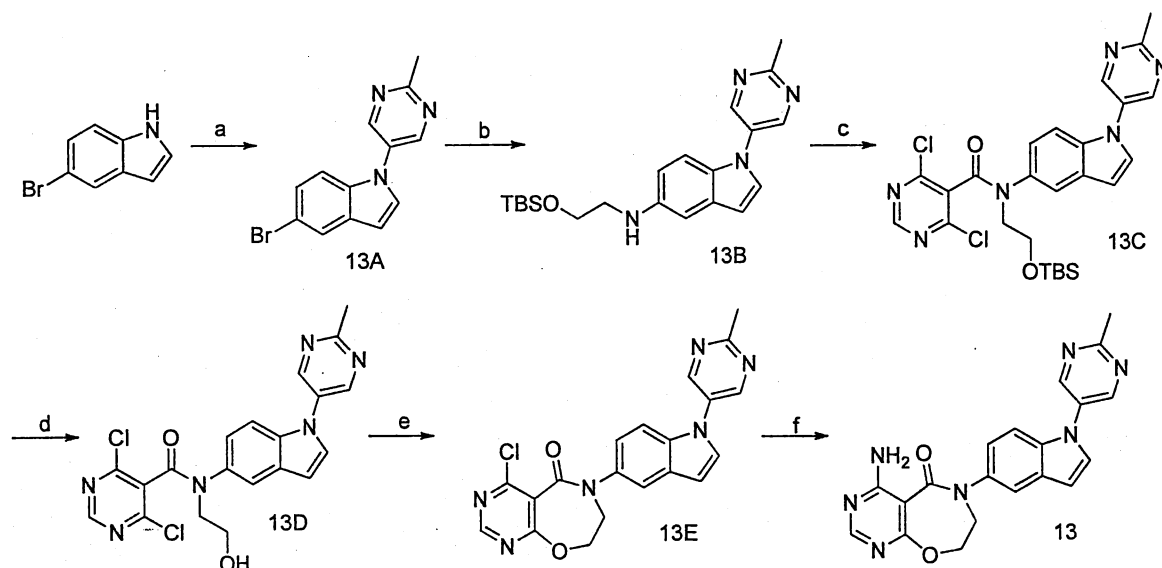
Hợp chất ở các ví dụ 3 đến 12 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả ở các ví dụ 1 đến 2 với nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích	Khối lượng/Độ tinh khiết
3		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,64 (bs, 2H), 6,53 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,67 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,62 - 2,35 (m, 4H), 1,91 - 1,80 (m, 2H).	ESI-MS $m/z = 351$ (M+H) ⁺ ; độ tinh khiết HPLC: 93%.
4		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,17 (s, 1H), 7,60 (bs, 2H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,64 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 1,09 (s, 6H).	ESI-MS $m/z = 368$ (M+H) ⁺ ; độ tinh khiết HPLC: 96,9%.
5		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,14 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 7H), 7,55 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 6,72 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H).	ESI-MS $m/z = 456$ (M+H) ⁺ ; độ tinh khiết HPLC: 94%.

6		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,18 (s, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 5H), 7,56 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, <i>J</i> ₁ = 8,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 4,65 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 3,99 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 470(M+H) ⁺ ; độ tinh khiết LCMS: 93,7%.
7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,18 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,70- 7,59 (m, 5H), 7,52 (dd, <i>J</i> ₁ = 1,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,22 (dt, <i>J</i> ₁ = 2,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 4,65 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 4,01 (t, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 438 (M+H) ⁺ ; độ tinh khiết HPLC: 96%.
8		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,18 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,7 - 7,6 (m, 3H), 7,48 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,2 - 7,1 (m, 4H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 4,64 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 4,01 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 3,85(d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,01 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 444 (M+H) ⁺ ; độ tinh khiết HPLC: 91,6%.

9		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,14 (s, 1H), 7,59 (bs, 2H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,62 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,97 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 6H).	ESI-MS m/z = 430 (M+H) $^+$. độ tinh khiết LCMS: 96,4%.
10		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,70-7,55 (m, 5H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,01 (m, 2H).	ESI-MS m/z = 440 (M+H) $^+$, độ tinh khiết HPLC: 94,4%.
11		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,42 (d, J = 2,1 hz, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 5H), 7,67 (bs, 2H), 7,59 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 6,9 Hz, 2H).	ESI-MS m/z = 441 (M+H) $^+$. độ tinh khiết HPLC: 97,8%.
12		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (s, 1H), 7,86 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 6H), 7,14 (d, J_1 = 8,7 Hz, J_2 = 1,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,1 hz, 2H).	ESI-MS m/z : 440 (M+H) $^+$; độ tinh khiết LCMS: 95%.

Ví dụ 13:

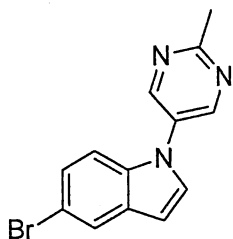


Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) 5-bromo-2-methylpyrimidin, CuBr, Cu(OAc)₂, K₂CO₃, NaOH, DMF, 130 °C, 12 giờ; b) NH₂(CH₂)₂OTBS, Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, X-Phos, toluen, 80°C, 12 giờ; c) 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua, DCM, Et₃N, RT, 4 giờ; d) 1 M HCl-MeOH, RT, 2 giờ; e) CH₃CN, Et₃N, 85°C, 6 giờ; f) NH₃, dioxan, rt, 2 giờ.

Quy trình

4-amino-6-(1-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on:

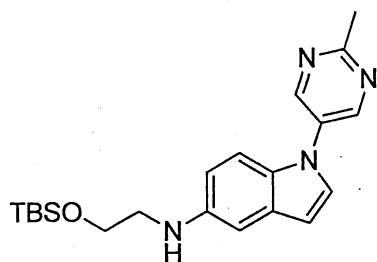
5-bromo-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-indol (13A):



Bổ sung 5-bromo-2-metyl pyrimidin (0,971g, 5,61mmol) vào dung dịch chứa 5-bromo-1H-indol (1g, 5,1mmol) và đồng(I) bromua (0,073g, 0,51mmol) trong DMF (10ml), tiếp đó là kali cacbonat (1,762g, 12,75mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 10 phút. Bổ sung NaOH (0,153g, 3,83mmol) và đồng(II) axetat (0,009g, 0,051mmol) ở 110°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 16 giờ. Chất rắn không tan được lọc, và chất lọc được cô. Chất cặn được phân bố vào etyl axetat và

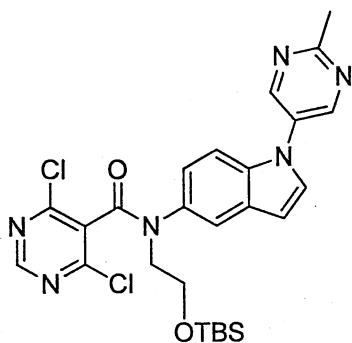
nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 10% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,25g, 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,81 (s, 2H), 7,83 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 6,71 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 2,82 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 288$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-1-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-indol-5-amin (13B):



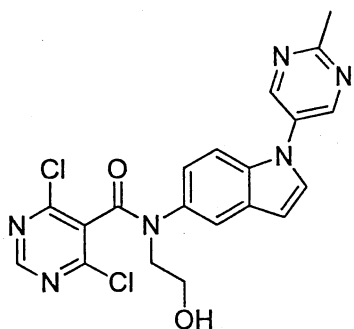
Hỗn hợp bao gồm hợp chất ở ví dụ 13A (0,25g, 0,868mmol), 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)etanamin (0,183g, 1,041mmol), xesi cacbonat (0,424g, 1,301mmol), paladi axetat (0,019g, 0,087mmol) và X-Phos (0,0414g, 0,087mmol) trong toluen (10ml) dưới argon được hồi lưu ở 110°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 15% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15g, 32%) dưới dạng sirô màu vàng nhờ. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,82 (s, 2H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,0 (bs, 1H), 3,86 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,08 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 383$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-4,6-diclo-N-(1-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (13C):



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua (0,099g, 0,47mmol) trong DCM (3ml) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất ở ví dụ 13B (0,15g, 0,392mmol) và triethylamin (0,164ml, 1,176mmol) trong DCM (8ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, pha loãng trong etyl axetat và được rửa bằng nước (2x15ml). Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 15% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhò. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 - 7,26 (m, 2H), 6,68 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,06 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 557 (\text{M}+\text{H})^+$.

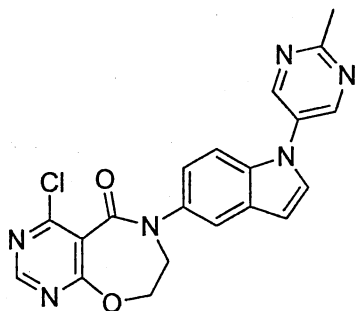
4,6-diclo-N-(2-hydroxyethyl)-N-(1-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamid (13D):



Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 13C (0,1g, 0,179mmol) trong 5ml dung dịch metanolic chứa HCl (1M) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Metanol được loại bỏ trong chân không, và chất cặn được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,07g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR

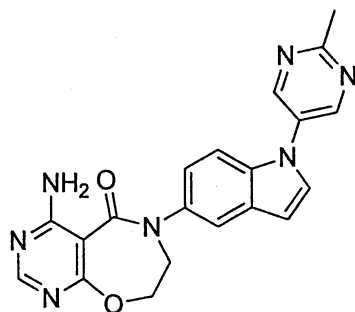
(300 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (s, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 3H), 6,71 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,95 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,83 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 443$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

4-clo-6-(1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (13E):



Huyền phù đặc bao gồm hợp chất ở ví dụ 13D (0,07g, 0,158mmol) và trietylamin (0,066ml, 0,474mmol) trong axetonitril (6ml) được khuấy ở 85°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,055g, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,85 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,82 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,87 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 407$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

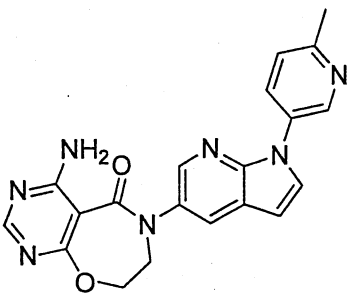
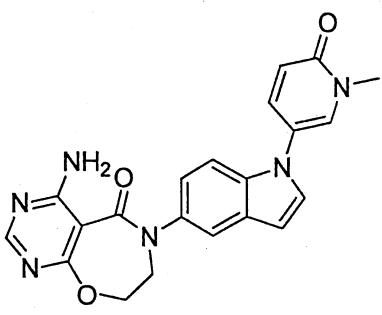
4-amino-6-(1-(2-metylpyrimidin-5-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (13):



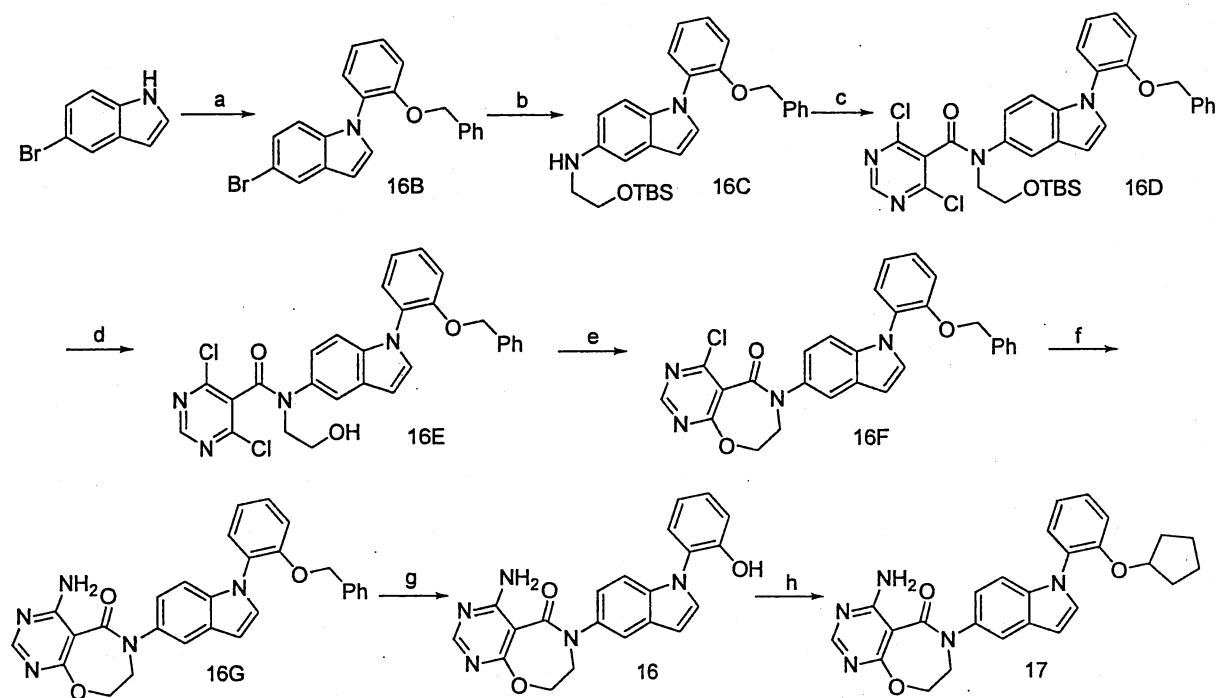
Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 13E (0,055g, 0,135mmol) trong amoniac 0,5M trong 1,4-dioxan (6ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat và được

lọc. Chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035g, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,03 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 4H), 7,21 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 388$ (M+H) $^+$; độ tinh khiết HPLC: 98,8%.

Hợp chất ở các ví dụ từ 14 –15 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả ở ví dụ 13 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích	Khối lượng/Độ tinh khiết
14		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,95 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,03 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 388$ (M+H) $^+$; độ tinh khiết HPLC: 99%.
15		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 7,54 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,51 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 403$ (M+H) $^+$; độ tinh khiết HPLC: 95,7%.

Ví dụ 16 & 17:

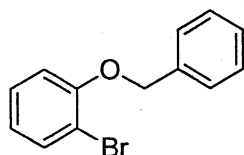


Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) 1-(benzyloxy)-2-bromobenzen, CuBr, etan-1,2-diamin, K₂CO₃, DMF, 100°C, 14 giờ; b) NH₂(CH₂)₂OTBDMS, Pd(OAc)₂, Cs₂CO₃, X-Phos, toluen, 100°C, 12 giờ; c) 4,6-diclopypyrimidin-5-carbonyl clorua, DCM, Et₃N, RT, 1 giờ; d) 3 N HCl-MeOH, RT, 1 giờ; e) CH₃CN, Et₃N, 80°C, 16 giờ; f) NH₃, dioxan, RT, 2 giờ; g) MeOH, HCO₂NH₃, Pd/C, hồi lưu, 3 giờ; h) DMF, Cs₂CO₃, RT, 12 giờ.

Quy trình

4-amino-6-(1-(2-(xyclopentyloxy)phenyl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on:

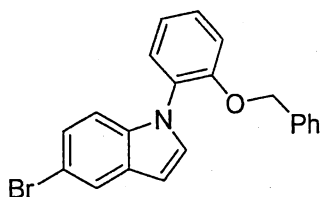
1-(benzyloxy)-2-bromobenzen (16A):



Bổ sung kali cacbonat (47,9g, 347mmol) và benzyl bromua (21,75g, 127mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 2-bromophenol (20g, 116mmol) trong DMF (200ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ.

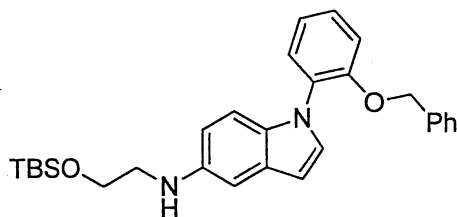
Hỗn hợp phản ứng được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (26g, 85%) dưới dạng sirô, mà được tiếp tục sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,59 (dd, $J_1 = 7,5$, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 7,18 (dd, $J_1 = 7,2$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 6,91 (dt, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H). ESI-MS $m/z = 263$ (M+H) $^+$.

1-(2-(benzyloxy)phenyl)-5-bromo-1H-indol (16B):



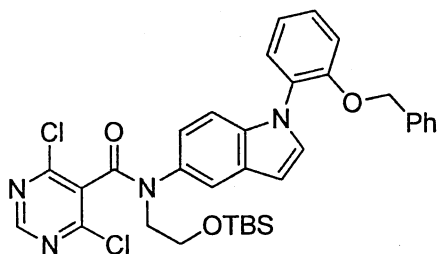
Bổ sung kali cacbonat (21,15g, 153mmol), đồng (I) bromua (1,463g, 10,2mmol) và etan-1,2-diamin (0,307g, 5,1mmol) vào Hỗn hợp bao gồm hợp chất ở ví dụ 16A (17,45g, 66,3mmol) và 5-bromo-1H-indol (10g, 51,0mmol) trong DMF (80ml), và hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 14 giờ. Chất rắn không tan được lọc, và chất lọc được cô và được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 2% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,5g, 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 7,28 - 7,08 (m, 8H), 6,63 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H). ESI-MS $m/z = 378$ (M+H) $^+$.

1-(2-(benzyloxy)phenyl)-N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-1H-indol-5-amin (16C):



Hỗn hợp bao gồm hợp chất ở ví dụ 16B (4,5g, 11,90mmol), 2-(tert-butylidimetylsilyloxy)etanamin (4,17g, 23,79mmol) và xesi cacbonat (11,63g, 35,7mmol) trong toluen (30ml) được khử khí sử dụng argon trong 15 phút và tiếp theo bổ sung paladi axetat (0,40g, 1,78mmol) và X-Phos (0,85g, 1,78mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng trong etyl axetat và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 10% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,6g, 46%) dưới dạng sirô. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,40 - 7,34 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 5H), 7,10 (dt, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 3,76 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,16 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,02 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 473$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

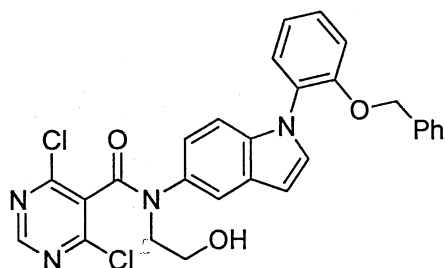
N-(1-(2-(benzyloxy) phenyl)-1H-indol-5-yl)-N-(2-(tert-butylidimetylsilyloxy)etyl)-4,6-diclopyrimidin-5-carboxamit (16D):



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 4, 6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua (1,39g, 6,60mmol) trong DCM (5ml) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất ở ví dụ 16C (2,6g, 5,50mmol) và trietylamin (3,83ml, 27,5mmol) trong DCM (30ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Sau đó hợp chất này được cô trong chân không, pha loãng trong etyl axetat và được rửa bằng nước (2x20ml). Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,8g, 79%) dưới dạng chất lỏng màu vàng. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,70(s, 1H), 7,71 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,36 (dd, $J_1 = 7,5$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 3H), 7,19 - 7,07 (m, 4H), 7,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,98 (t, J

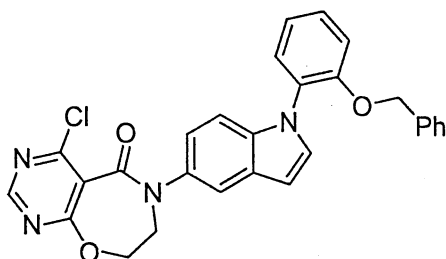
= 5,7 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,85(s, 9H), 0,02 (s, 6H). ESI-MS m/z = 647 (M+H)⁺.

N-(1-(2-(benzyloxy)phenyl)-1H-indol-5-yl)-4,6-diclo-N-(2-hydroxyetyl)pyrimidin-5-carboxamit(16E):



Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 16D (2,8g, 4,32mmol) trong 15ml dung dịch metanolic chứa HCl (3N) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Metanol được loại bỏ trong chân không, chất cặn được hòa tan trong etyl axetat, và được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,1g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ, mà được tiếp tục sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,70(s, 1H), 7,71 (d, J = 2,1 hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J_1 = 7,5 Hz, J_2 = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H) 7,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 3H), 7,19 - 7,03 (m, 5H), 6,63 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,84 (s, 1H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,61 (q, J = 4,8 Hz, 2H). ESI-MS m/z = 533 (M+H)⁺.

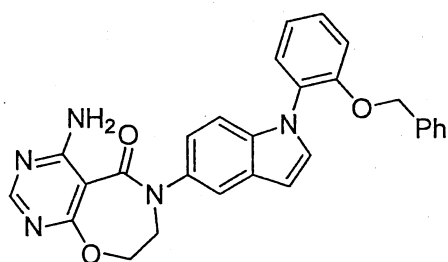
6-(1-(2-(benzyloxy)phenyl)-1H-indol-5-yl)-4-clo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (16F):



Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 16E (2,1g, 3,94mmol) và trietylamin (4,39ml, 31,5mmol) trong axetonitril (20ml) được khuấy ở 80°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng

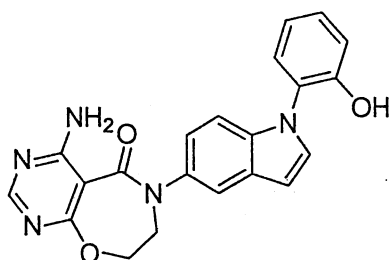
được làm nguội và được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,7g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,83 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,31 - 7,13 (m, 8H), 6,70 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,76 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 497$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-amino-6-(1-(2-(benzyloxy)phenyl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (16G):

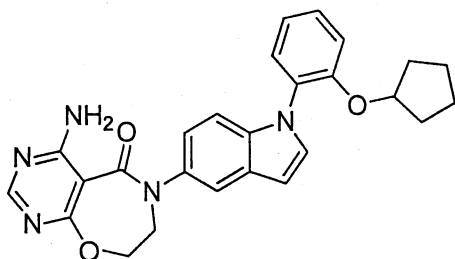


Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 16F (1,7g, 3,19mmol) trong amoniac 0,5M trong 1,4-dioxan (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,3g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,15 (s, 1H), 7,59 (bs, 2H), 7,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 5H), 7,15 - 7,05 (m, 3H), 6,63 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,61 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 478$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-amino-6-(1-(2-hydroxyphenyl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (16):

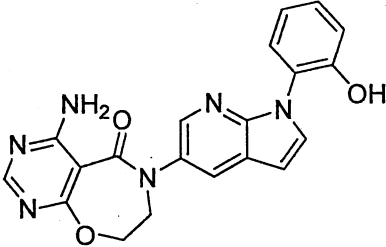
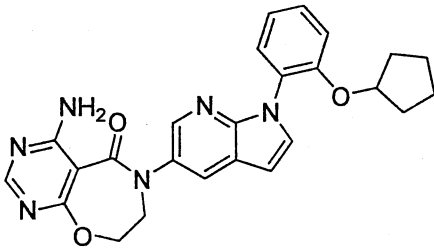
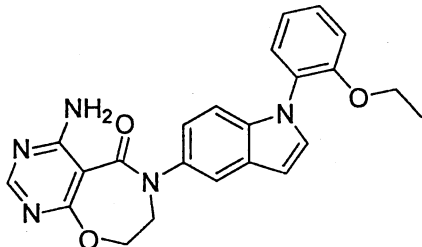


Bổ sung amoni format (0,858g, 13,6mmol) và Pd/C (0,2g, 1,879mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 16G (1,3g, 2,72mmol) trong metanol (20ml) và khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua tấm xelit, và chất lọc được cô trong chân không. Chất cặn được pha loãng trong etyl axetat, được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,9g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,58 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 3H), 6,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 388$ (M+H) $^+$. 4-amino-6-(1-(2-(xyclopentyloxy)phenyl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (17):

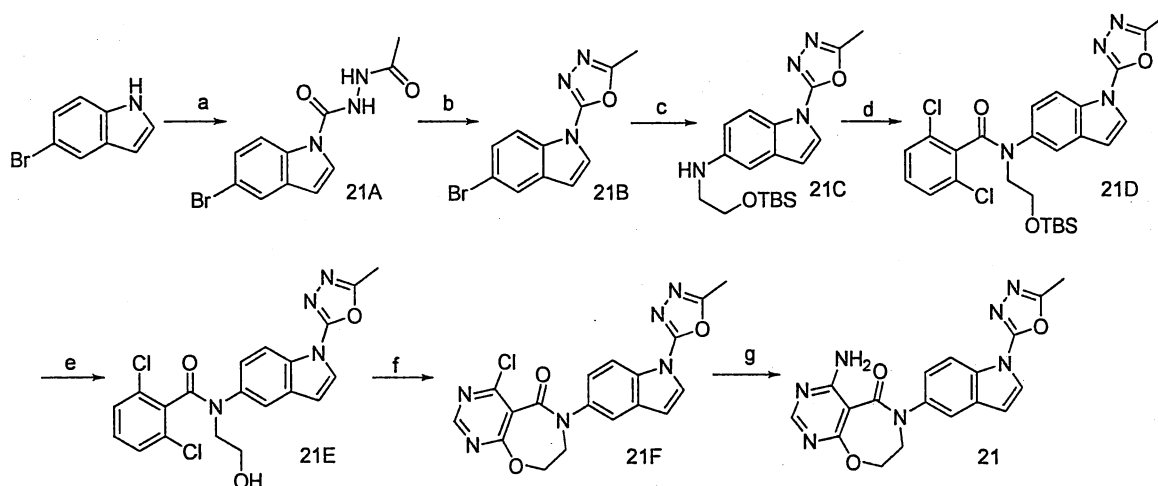


Bổ sung xesi cacbonat (0,5g, 1,549mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 16 (0,2g, 0,516mmol) và bromoxyclopentan (0,092g, 0,620mmol) trong DMF (8ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong etyl axetat, được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,18g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (s, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 6,65 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,64 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,0 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,50 - 1,40 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 456$ (M+H) $^+$; độ tinh khiết HPLC: 95,8%.

Hợp chất ở các ví dụ từ 18 - 20 được điều chế sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả ở các ví dụ từ 16 - 17 với nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích	Khối lượng/Độ tinh khiết
18		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,90 (s, 1H), 8,19 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,40 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,07 (dd, J_1 = 1,2 Hz, J_2 = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (dt, J_1 = 1,2 Hz, J_2 = 7,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 4,5 Hz, 2H).	ESI-MS m/z = 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; độ tinh khiết LCMS: 92,3%.
19		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,43 (m, 4H).	ESI-MS m/z = 457 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; độ tinh khiết HPLC: 93%.
20		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (s, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 6,66 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,08 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,0 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	ESI-MS m/z = 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; độ tinh khiết HPLC: 94,3%.

Ví dụ 21:

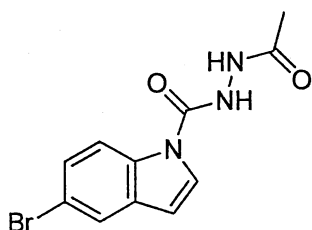


Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) 20% COCl_2 trong toluen, TEA, THF, 0°C , 1 giờ; tiếp đó $\text{NH}_2\text{NHCOCH}_3$, TEA, RT, 1 giờ; b) POCl_3 , toluen, 110°C , 2 giờ; c) $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, X-Phos, Cs_2CO_3 , toluen, 110°C , 8 giờ; d) 4,6-dichloropyrimidin-5-carbonyl clorua, Et_3N , DCM, RT, 2 giờ; e) 3% HCl-MeOH, RT, 1 giờ; f) Et_3N , CH_3CN , 80°C , 16 giờ; g) NH_3 , dioxan, RT, 2 giờ.

Quy trình

4-amino-6-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on:

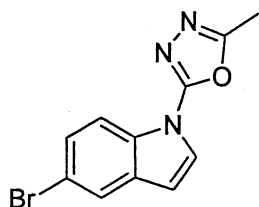
N'-axetyl-5-bromo-1H-indol-1-carbohydrazit (21A):



Bổ sung trietyl amin (8,89ml, 63,8mmol) và phosgen (20% trong toluen) (18,92g, 38,3mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 5-bromo-1H-indol (5g, 25,5mmol) trong THF (50ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Sau đó bổ sung axetohydrazit (2,267g, 30,6mmol) trong THF (10ml), và tiếp tục khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,8g, 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ

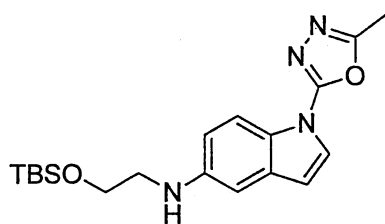
10,15 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 1,95 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 296$ (M-H)⁺.

2-(5-bromo-1H-indol-1-yl)-5-metyl-1, 3, 4-oxadiazol (21B):



Bổ sung POCl₃ (0,944ml, 10,13mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 21A (3,0g, 10,13mmol) trong toluen (30ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước đá lạnh và chiết vào trong etyl axetat. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,1g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J_1 = 8,4$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,59 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 278$ (M+H)⁺.

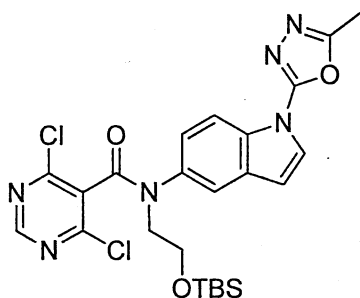
N-(2-(tert-butyldimetylsilyloxy)etyl)-1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-indol-5-amin (21C):



Hỗn hợp bao gồm hợp chất ở ví dụ 21B (2,1g, 7,55mmol), 2-(tert-butyldimetylsilyloxy) etanamin (1,98g, 11,33mmol) và xesi cacbonat (4,91g, 15,1mmol) trong toluen (30ml) được khử khí trong 15 phút dưới argon. Sau đó bổ sung paladi axetat (0,339g, 1,51mmol) và X-Phos (0,719g, 1,51mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng

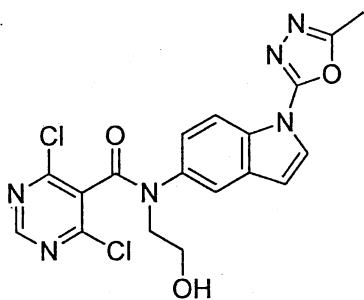
sắc ký cột nhanh sử dụng diclometan 30% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1g, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,78 - 6,75 (m, 2H), 6,66 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,39 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,75 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,18 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,03 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 373$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)etyl)-4,6-diclo-N-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (21D):



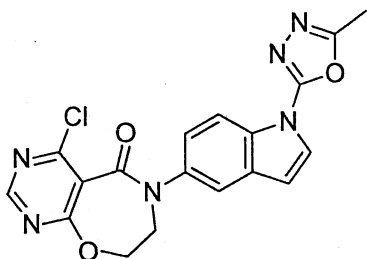
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua (0,675g, 3,21mmol) trong DCM (10ml) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất ở ví dụ 21C (1,0g, 2,68mmol) và trietylamin (0,374ml, 4,02mmol) trong DCM (20ml) và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước (2x10ml). Lóp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 15% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,95g, 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhò. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,74 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,80(s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,03 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,80(t, $J = 5,1$ hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 0,85(s, 9H), 0,02 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 547$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4,6-diclo-N-(2-hydroxyetyl)-N-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (21E)



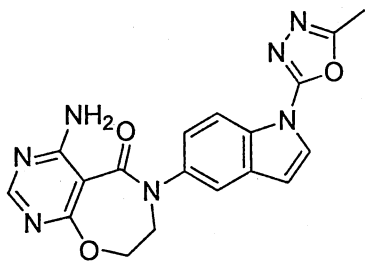
Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 21D (0,95g, 1,735mmol) trong 20ml dung dịch metanolic chứa HCl (3% HCl trong MeOH) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Metanol được loại bỏ trong chân không, và chất cặn được hòa tan trong etyl axetat, được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,5g, 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhờ, mà được tiếp tục sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,73 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,87 (bs, 1H), 3,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,63 (q, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 433$ (M+H) $^+$.

4-clo-6-(1-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (21F)



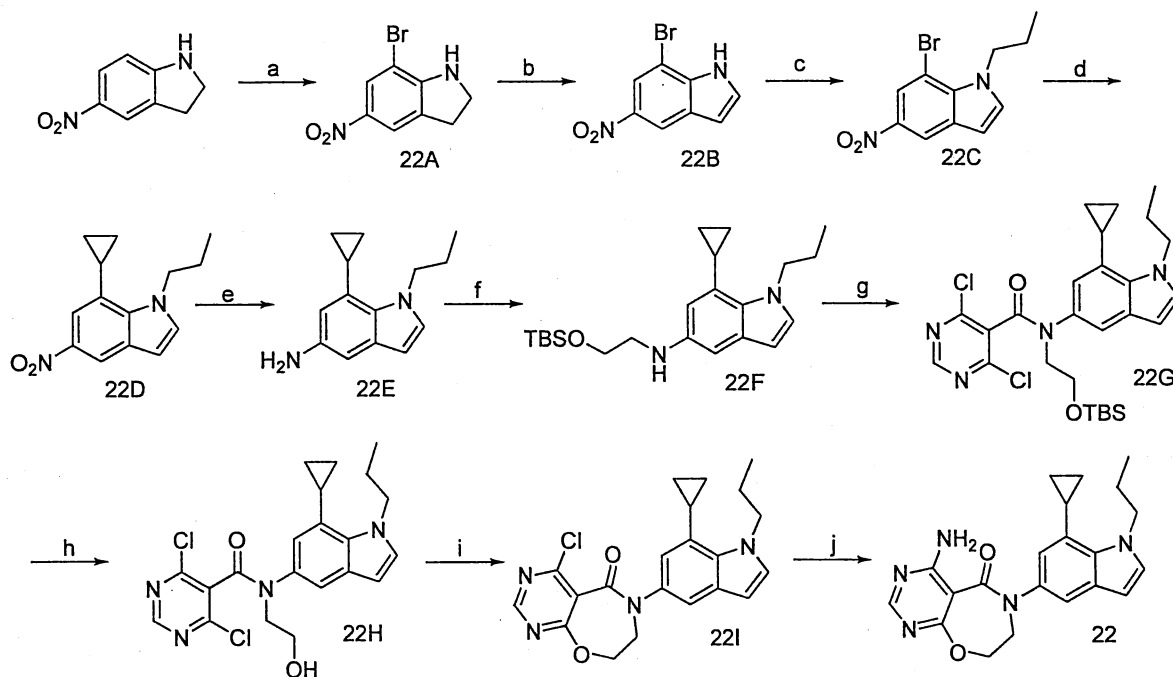
Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 21E (0,5g, 1,154mmol) và TEA (0,8ml, 5,77mmol) trong axetonitril (20ml) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,3g, 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhờ mà tiếp tục được thực hiện ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

4-amino-6-(1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (21)



Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 21F (0,3g, 0,756mmol) trong amoniac 0,5M trong 1,4-dioxan (15ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được khối rắn. Chất rắn này được nghiền bằng dietyl ête để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,12g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,64 (bs, 2H), 7,41 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 378$ ($\text{M}+\text{H}^+$); độ tinh khiết LCMS: 95%; độ tinh khiết HPLC: 94%.

Ví dụ 22:

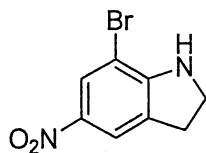


Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) Br_2 , AcOH, 0°C , 1 giờ; b) DDQ, EtOH, IPA, 80°C , 2 giờ; c) 1-bromopropan, Cs_2CO_3 , DMF, 70°C , 1 giờ; d) Xyclopropyl bonic, axit Cs_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, toluen- H_2O , 100°C , 2 giờ; e) Pd/C , EtOH, H_2 , RT, 16 giờ; f) $\text{TBDMSO}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$, K_2CO_3 , CH_3CN , 80°C , 24 giờ; g) 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua, Et_3N , DCM, RT, 1 giờ; h) 3% HCl-MeOH , RT, 1 giờ; i) Et_3N , CH_3CN , 80°C , 16 giờ; j) NH_3 , dioxan, RT, 3 giờ.

Quy trình

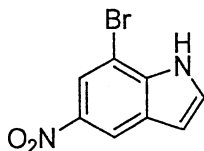
4-amino-6-(7-xyclopropyl-1-propyl-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on:

7-bromo-5-nitroindolin (22A):



Bổ sung nhỏ giọt brom (1,569ml, 30,5mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 5-nitro indolin (5g, 30,5mmol) trong axit axetic (50ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Axit axetic được cô dưới áp suất giảm, và chất rắn thu được được tán thành bột nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6g, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng, mà được tiếp tục sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,07 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,3 (bs, 1H), 3,7 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 243$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

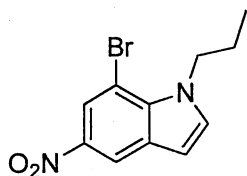
7-bromo-5-nitro-1H-indol (22B):



Bổ sung DDQ (5,6g, 24,69mmol) và isopropanol (2ml) vào dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 22A (3g, 12,34mmol) trong etanol (30ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô

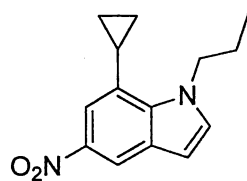
được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,5g, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,13 (bs, 1H), 8,62 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,89 (m, 1H). ESI-MS $m/z = 241$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

7-bromo-5-nitro-1-propyl-1H-indol (22C):



Bổ sung 1-bromopropan (1,53g, 12,45mmol) và xesi cacbonat (10,14g, 31,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 22B (2,5g, 10,37mmol) trong DMF (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. DMF được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 10% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2g, 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,5 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). ESI-MS $m/z = 283$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

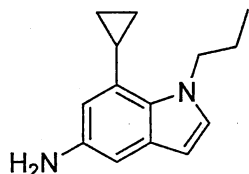
7-xyclopropyl-5-nitro-1-propyl-1H-indol (22D):



Bổ sung $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ adduct (0,517g, 0,706mmol) vào dung dịch chứa 22C (2g, 7,06mmol) trong 15ml toluen được giữ dưới argon, sau đó bổ sung xesi cacbonat (6,90g, 21,19mmol) và axit xyclopropyl bonic (0,728g, 8,48mmol). Sau đó, hỗn hợp này được khử khí trong 5 phút và khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký

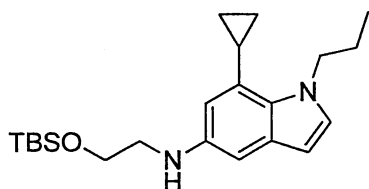
cột nhanh sử dụng etyl axetat 10% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,8g, 69%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,6 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,85- 1,76 (m, 2H), 1,16 - 1,02 (m, 2H), 0,93 - 0,85(m, 5H). ESI-MS $m/z = 245,2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

7-xyclopropyl-1-propyl-1H-indol-5-amin (22E):



Bổ sung paladi trên cacbon (0,157g, 1,474mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 22D (1,8g, 7,37mmol) trong etanol (20ml), và hỗn hợp này được khuấy dưới khí quyển hydro trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc qua tấm xelit, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 25% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1g, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,08 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 0,94 - 0,88 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,70(q, $J = 5,6$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 215$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

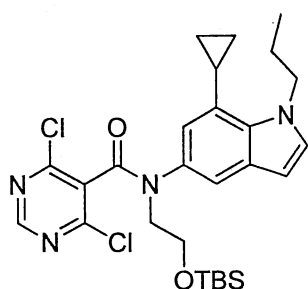
N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-7-xyclopropyl-1-propyl-1H-indol-5-amin (22F):



Bổ sung (2-bromoetoxy) (*tert*-butyl) dimetylsilan (1,116g, 4,67mmol) và kali cacbonat (2,58g, 18,66mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 22E (1g, 4,67mmol) trong axetonitril (10ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 24 giờ. Axetonitril được loại bỏ dưới chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl

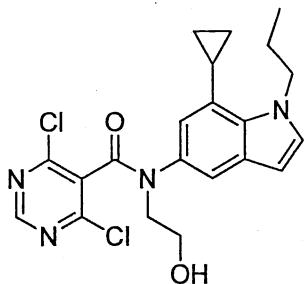
axetat 5% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,6g, 34%) dưới dạng sirô không màu. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,10 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,73 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,71 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,09 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,26 - 2,22 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 0,98 - 0,82 (m, 14H), 0,75 - 0,68 (m, 2H), 0,04 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 373$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-4,6-diclo-N-(7-xyclopropyl-1-propyl-1H-indol-5-yl) pyrimidin-5-carboxamit (22G):



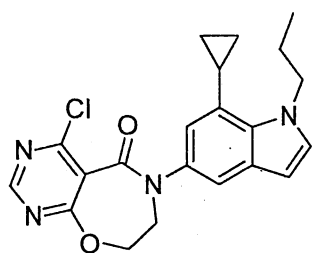
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua (0,849g, 4,5mmol) trong DCM (10ml) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất ở ví dụ 22F (0,47g, 2,415mmol) và trietylamin (1,87ml, 13,4mmol) trong DCM (30ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng diclometan và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,5g, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,7 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 2,1$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,71 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 0,98 - 0,72 (m, 2H), 0,88 - 0,78 (m, 12H), 0,62 - 0,56 (m, 2H), 0,023 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 547$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4,6-diclo-N-(7-xyclopropyl-1-propyl-1H-indol-5-yl)-N-(2-hydroxyethyl)pyrimidin-5-carboxamit (22H):



Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 22G (0,5g, 0,913mmol) trong 20ml dung dịch metanolic chứa HCl (3% HCl trong MeOH) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Metanol được loại bỏ trong chân không, chất cặn được hòa tan trong etyl axetat, và được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,3g, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò, mà được tiếp tục sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,7 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,60 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,38 - 2,22 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 2H), 1,02 - 0,92 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,65 - 0,58 (m, 2H). ESI-MS m/z = 433 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

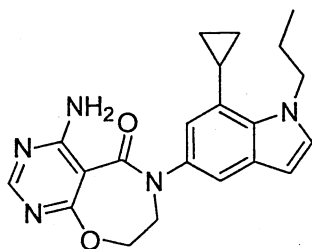
4-clo-6-(7-xyclopropyl-1-propyl-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5, 4-f][1, 4] oxazepin-5(6H)-on (22I):



Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 22H (0,3g, 0,692mmol) và trietylamin (0,8ml, 5,77mmol) trong axetonitril (20ml) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,22g, 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,81 (s, 1H), 7,41 (m,

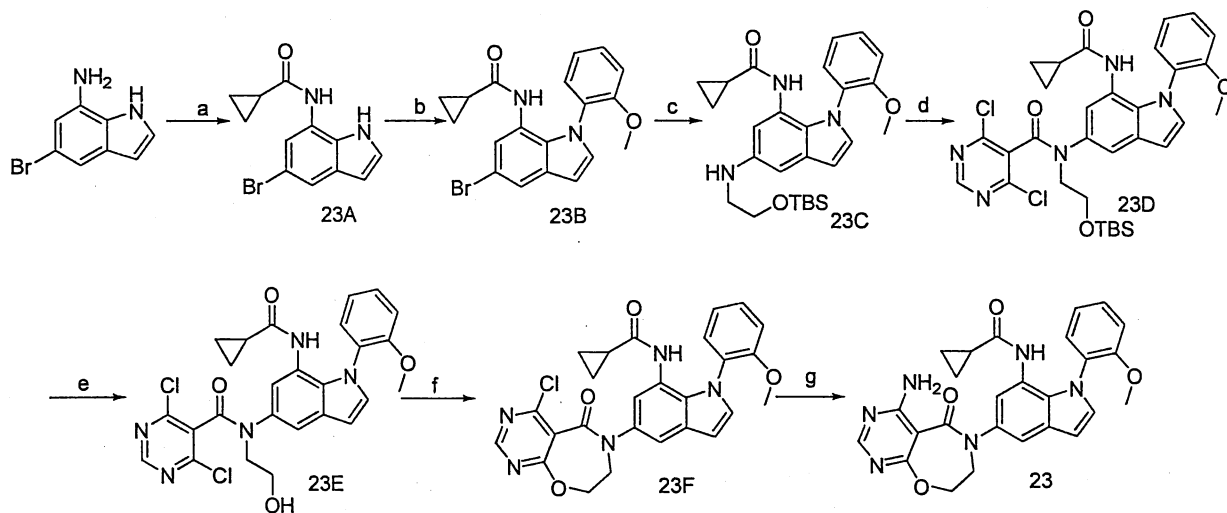
2H), 6,83 (s, 1H), 6,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,72 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,11 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,04 - 0,85 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,82 (m, 2H). ESI-MS $m/z = 397,1$ ($M+H$)⁺.

4-amino-6-(7-xylopropyl-1-propyl-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5, 4-f][1, 4]oxazepin-5(6H)-on (22):



Dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 22I (0,25g, 0,630mmol) trong amoniac 0,5M trong 1,4-dioxan (15ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được khối rắn, mà được nghiền bằng dietyl ête để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,19g, 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,16 (s, 1H), 7,60 (bs, 2H), 7,38 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,53 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,95 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 1,80- 1,76 (m, 2H), 0,99 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,84 - 0,80 (m, 2H). ESI-MS $m/z = 378,1$ ($M+H$)⁺; độ tinh khiết LCMS: 94%.

Ví dụ 23:

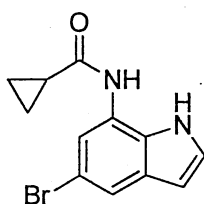


Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) Xyclopropan cacbonyl clorua, DCM, Et₃N, RT, 2 giờ; b) 2-iodoanisol, CuBr, Cu(OAc)₂, K₂CO₃, NaOH, DMF, 140 °C, 6 giờ; c) NH₂(CH₂)₂OTBS, Pd(OAc)₂, X-Phos, Cs₂CO₃, toluen, 100°C, 7 giờ; d) 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua, Et₃N, DCM, RT, 2 giờ; e) TBAF, THF, RT, 2 giờ; f) Et₃N, CH₃CN, 70°C, 3 giờ; g) NH₃, dioxan, RT, 2 giờ.

Quy trình

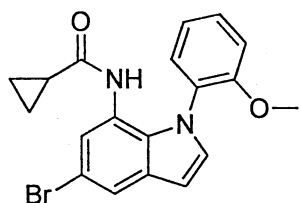
N-(5-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-1-(2-metoxyphenyl)-1H-indol-7-yl)xyclopropanocarboxamit:

N-(5-bromo-1H-indol-7-yl)xyclopropanocarboxamit (23A):



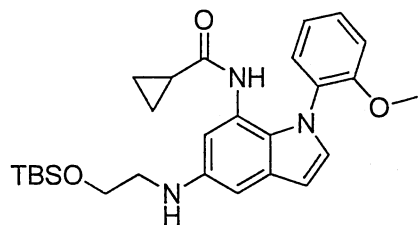
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa xyclopropanacarbonyl clorua (0,54g, 5,21mmol) trong DCM (10ml) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 5-bromo-1H-indol-7-amin (1,0g, 4,74mmol) và triethylamin (0,991ml, 7,11mmol) trong DCM (20ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,1g, 76%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,0 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,43 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 1,90 - 1,86 (m, 1H), 0,88 - 0,82 (m, 4H). ESI-MS *m/z* = 279 (M+H)⁺.

N-(5-bromo-1-(2-metoxyphenyl)-1H-indol-7-yl)xyclopropanocarboxamit (23B):



Bổ sung 1-iodo-2-metoxybenzen (1,06g, 4,30mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 23A (1,0g, 3,58mmol) và đồng(I) bromua (0,051g, 0,358mmol) trong toluen (20ml), sau đó bổ sung kali cacbonat (0,99g, 7,17mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 10 phút. Sau đó bổ sung NaOH (100mg, 2,69mmol) và đồng(II) axetat (65,0 mg, 0,358mmol) ở 100°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 6 giờ. Chất rắn không tan được lọc, chất lọc được cô, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 10% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4g, 29%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,14 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,41 (dt, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 - 6,97 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,47 - 0,32 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 385(\text{M}+\text{H})^+$.

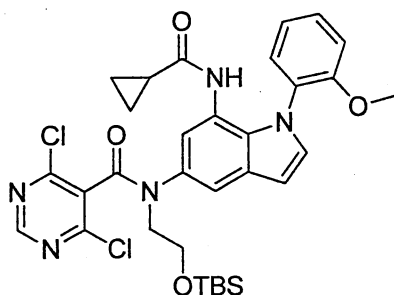
N-(5-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethylamino)-1-(2-metoxyphenyl)-1H-indol-7-yl)xyclopropanecarboxamid (23C):



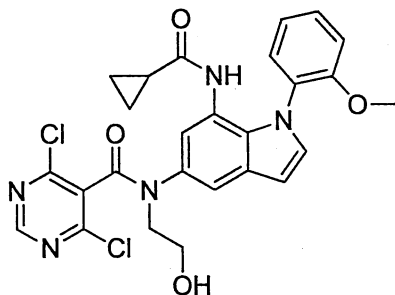
Khuấy hỗn hợp bao gồm hợp chất ở ví dụ 23B (0,4g, 1,038mmol), 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)etanamin (0,21g, 1,246mmol), xesi cacbonat (0,677g, 2,077mmol), paladi axetat (0,0233g, 0,104mmol) và X-Phos (0,0495g, 0,104mmol) trong toluen (15ml) dưới argon ở 100°C trong 7 giờ. Phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng trong etyl axetat và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô dưới chân không để thu được dầu màu đen. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 15% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15g, 22%) dưới dạng sirô. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,85(s, 1H), 7,33 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 7,13 - 6,92 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 6,37 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,97 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,75 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,16 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H),

1,09 (m, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,39 - 0,35 (m, 4H), 0,06 (s, 6H). ESI-MS m/z = 480(M+H)⁺.

N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)etyl)-4,6-diclo-N-(7-(xyclopropancarboxamido)-1-(2-metoxyphenyl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (23D):

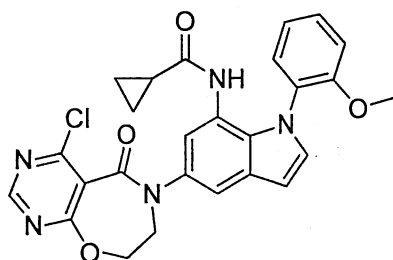


Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua (0,079g, 0,375mmol) trong DCM (2ml) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất ở ví dụ 23C (0,15g, 0,313mmol) và trietylamin (0,29ml, 2,06mmol) trong DCM (20ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,19g, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,00 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (dt, J_1 = 1,2 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 6,56 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,82 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,07 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,42 - 0,36 (m, 4H), 0,049 (s, 6H). 4,6-diclo-N-(7-(xyclopropancarboxamido)-1-(2-metoxyphenyl)-1H-indol-5-yl)-N-(2-hydroxyetyl)pyrimidin-5-carboxamit (23E):



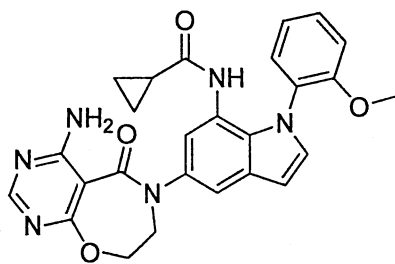
Bổ sung TBAF (0,152g, 0,58mmol) trong THF (10ml) vào dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 23D (0,3g, 0,575mmol) trong THF (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. THF được loại bỏ trong chân không và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,13g, 78%) dưới dạng sirô màu vàng, mà được tiếp tục sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36 (dt, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,87 (bs, 1H), 3,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,43 - 0,36 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 540$ (M+H) $^+$.

N-(5-(4-clo-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-1-(2-metoxyphenyl)-1H-indol-7-yl)xyclopropanecarboxamid (23F):



Huyền phù đặc bao gồm hợp chất ở ví dụ 23E (0,13g, 0,241mmol) và triethylamin (0,067ml, 0,481mmol) trong axetonitril (20ml) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,09g, 68,3%) dưới dạng sirô đặc. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,21 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (dt, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 9,3$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,78 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,14 (m, 1H), 0,46 - 0,32 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 504$ (M+H) $^+$.

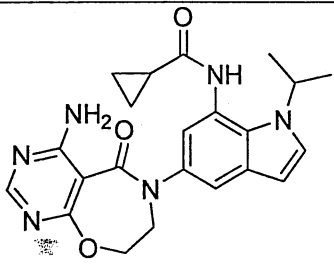
N-(5-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-6(5H)-yl)-1-(2-methoxyphenyl)-1H-indol-7-yl)cyclopropanecarboxamid (23):



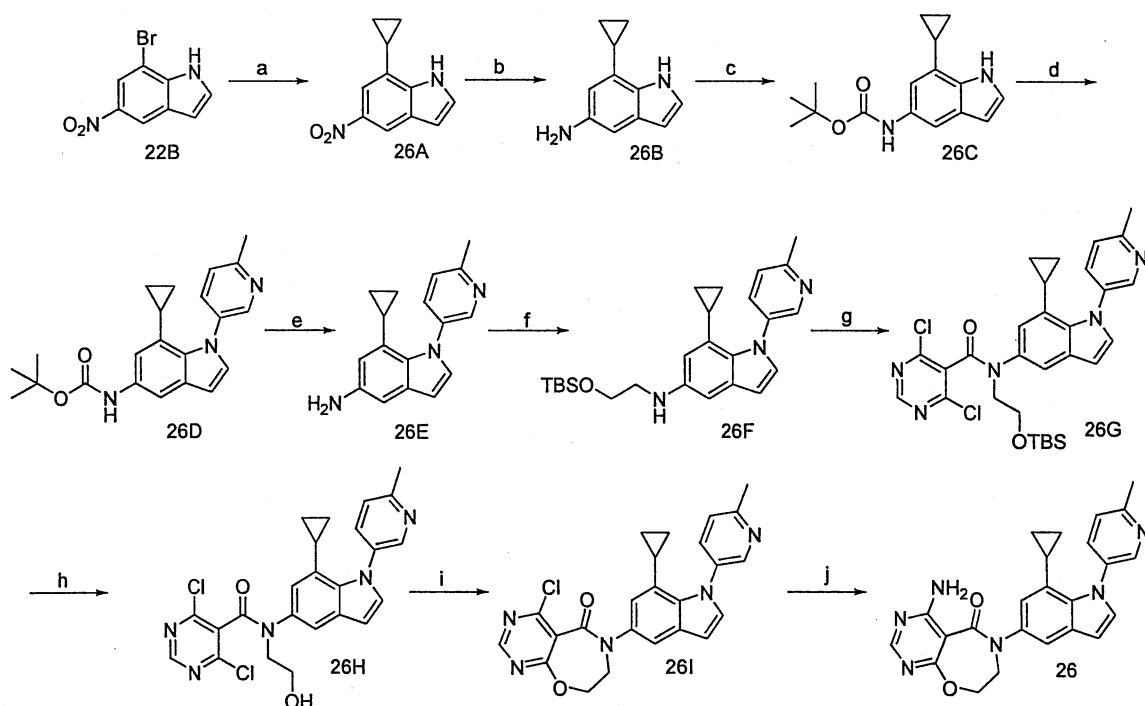
Dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ **23F** (0,090g, 0,179mmol), trong amoniac 0,5M trong 1,4-dioxan (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được khối rắn, mà được nghiền bằng dietyl ête để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,07g, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,18 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,45 - 0,31 (m, 4H). ESI-MS m/z = 485($M+H$) $^+$; độ tinh khiết HPLC: 95%.

Hợp chất của các ví dụ 24 - 25 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả ở các ví dụ 21 - 23 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích	Khối lượng/Độ tinh khiết
24		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,13 (s, 1H), 7,58 (bs, 2H), 7,52 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,59 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,94 (t, J =	ESI-MS m/z = 423 ($M+H$) $^+$; độ tinh khiết HPLC: 92%.

		4,4 Hz, 2H), 3,86 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,66 (dt, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, 2H), 2,96 - 2,82 (m, 4H), 1,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H).	
25		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10,05 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,55 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,53 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,63 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,97 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 0,90 - 0,72 (m, 4H).	ESI-MS m/z = 421 (M+H) ⁺ ; độ tinh khiết HPLC: 99,48%.

Ví dụ tham khảo 26:



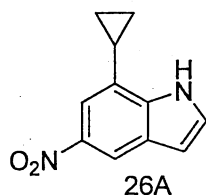
Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) Axit xyclopropyl bonic, Cs₂CO₃, PdCl₂(dppf), toluen- H₂O, 100°C, 2 giờ; b) Pd/C, EtOH, H₂, RT, 16 giờ; c) (Boc)₂O,

Et₃N, THF, RT, 2 giờ; d) 5-bromo-2-methylpyridin, K₃PO₄, (*R,R*)-*N,N'*-dimethyl-1,2-xyclohexandiamin, CuI, dioxan, 110°C, 24 giờ; e) 2M HCl trong dioxan, RT, 2 giờ; f) TBDMSO(CH₂)₂Br, K₂CO₃, CH₃CN, 80°C, 24 giờ; g) 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua, Et₃N, DCM, RT, 1 giờ; h) 5%HCl-MeOH, RT, 1 giờ; i) Et₃N, CH₃CN, 80°C, 16 giờ; j) NH₃, dioxan, RT, 3 giờ.

Quy trình

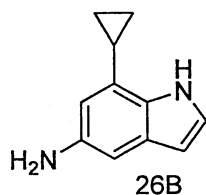
4-amino-6-(7-xyclopropyl-1-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on:

7-xyclopropyl-5-nitro-1H-indol (26A):



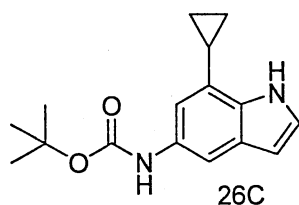
Bổ sung PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ adduct (7,59g, 10,37mmol) vào dung dịch chứa 22B (25g, 104mmol) trong 500ml toluen và nước (1:1) được giữ dưới khí quyển argon. Sau đó bổ sung xesi cacbonat (40,6g, 124mmol) và axit xyclopropyl bonic (17,82g, 207mmol). Hỗn hợp này được khử khí trong 5 phút và khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho vào nhiệt độ trong phòng và được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat, và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17g, 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,98 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J*₁ = 1,8 Hz, *J*₂ = 3,0 Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,87 - 0,80 (m, 2H). ESI-MS *m/z* = 201 (M-H)⁺.

7-xyclopropyl-1H-indol-5-amin (26B):



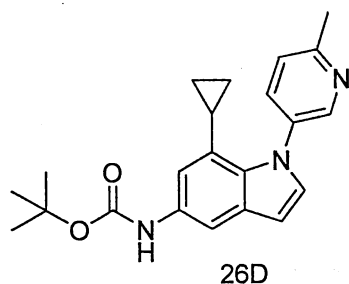
Bổ sung paladi trên cacbon (3g, 28,2mmol) vào dung dịch chứa 26A (15g, 74,2mmol) trong etanol (200ml), và hỗn hợp này được khuấy dưới khí quyển hydro trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 30% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12g, 93%) dưới dạng chất lỏng sền sệt màu vàng. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,62 (s, 1H), 7,11 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,12 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,14 (m, 1H), 0,96 - 0,90 (m, 2H), 0,65 - 0,60 (m, 2H). ESI-MS $m/z = 173$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

tert-butyl 7-xyclopropyl-1H-indol-5-ylcarbamate (26C):



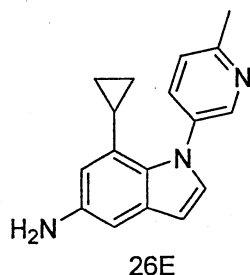
Bổ sung triethylamin (14,57g, 105mmol) vào dung dịch chứa 26B (12g, 69,7mmol) trong metanol (150ml), tiếp đó là di-tert-butyl dicarbonat (17,79g, 77mmol), và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 0°C. MeOH được loại bỏ trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng mờ. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,01 - 0,94 (m, 2H), 0,66 - 0,61 (m, 2H). ESI-MS $m/z = 273$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

tert-butyl 7-cyclopropyl-1-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-indol-5-ylcarbamate (26D):



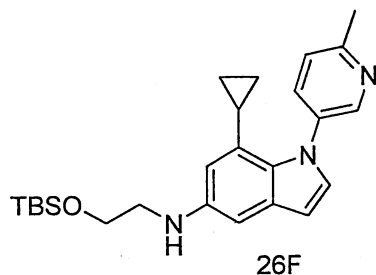
Bổ sung đồng (I) iodia (0,28g, 1,46mmol) và (*R,R*)-*N,N'*-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (0,208g, 1,46mmol) vào dung dịch chứa 26C (2g, 7,35mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) dưới khí quyển argon, tiếp đó là 5-bromo-2-metylpyridin (1,9g, 11,02mmol) và kali photphat (3,12g, 14,7mmol). Sau đó, hỗn hợp này được khử khí trong 5 phút và khuấy ở 110°C trong 16 giờ. Chất rắn không tan được lọc, chất lọc được cô, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 15% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,26g, 9,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng mờ. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,04 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1H), 7,63 (bs, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,46 (m, 1H), 0,45 - 0,30 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 363$ (M+H) $^+$.

7-xyclopropyl-1-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-indol-5-amin (26E):



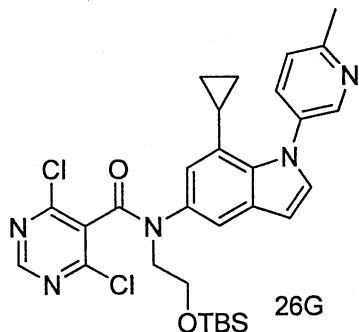
Khuấy dung dịch chứa 26D (1,6g, 4,4mmol) và 4 N HCl trong dung dịch 1,4-dioxan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó loại bỏ 1,4-dioxan trong chân không, chất cặn được hòa tan trong etyl axetat và tiếp theo được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1g, 83%) dưới dạng chất lỏng không màu, mà được tiếp tục sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,51 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,54 (bs, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 0,46 - 0,28 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 264$ (M+H) $^+$.

N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-7-xylopropyl-1-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-indol-5-amin (26F):



Bổ sung (2-bromoetoxy) (*tert*-butyl) dimethylsilan (0,908g, 3,8mmol) và kali cacbonat (1,57g, 11,39mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 26E (1g, 3,8mmol) trong axetonitril (20ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Loại bỏ axetonitril trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 10% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2g, 73,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng mờ. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,95 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,75 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,16 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,42 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,45 - 0,28 (m, 4H), 0,02 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 422$ (M+H) $^+$.

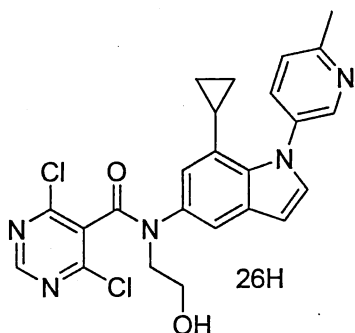
N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-4,6-diclo-N-(7-xylopropyl-1-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (26G):



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua (0,824g, 4,27mmol) trong DCM (20ml) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất 26F (1,2g, 2,85mmol) và trietylamin (1,19ml, 8,54mmol) trong DCM (25ml), và

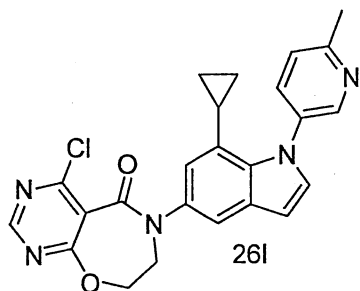
hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng diclometan và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,3g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng mờ. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,74 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 3,99 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,36 (m, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,38 - 0,26 (m, 4H), 0,03 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 597$ (M+H) $^+$.

4, 6-diclo-N-(7-xyclopropyl-1-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)-N-(2-hydroxyetyl)pyrimidin-5-carboxamit (26H):



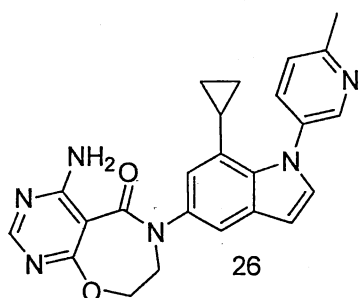
Khuấy dung dịch chứa hợp chất 26G (1,3g, 2,17mmol) trong 20ml dung dịch metanolic chứa HCl (5% HCl trong MeOH) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ metanol trong chân không, và chất cặn được hòa tan trong etyl axetat. Hỗn hợp được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,9g, 86 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò, mà được tiếp tục sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,84 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,62 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 0,35 - 0,30 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 484$ (M+H) $^+$.

4-clo-6-(7-xyclopropyl-1-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (26I):



Khuấy dung dịch chứa hợp chất 26H (0,9g, 1,86mmol) và triethylamin (0,78ml, 5,6mmol) trong axetonitril (20ml) ở 80°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được cô trong chân không và được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,7g, 84 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,83 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,74 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,14 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,51 (m, 1H), 0,54 - 0,50 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H). ESI-MS $m/z = 446$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

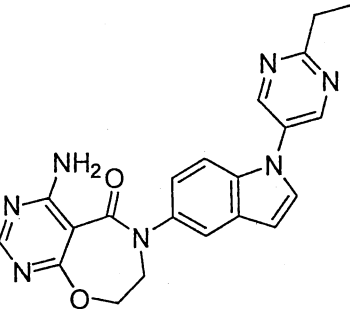
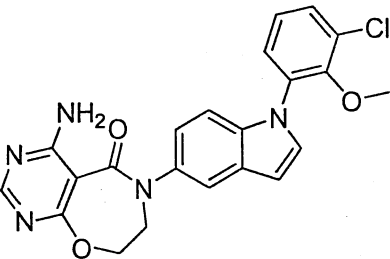
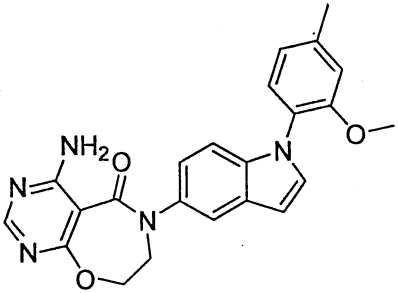
4-amino-6-(7-xyclopropyl-1-(6-metylpyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (26):

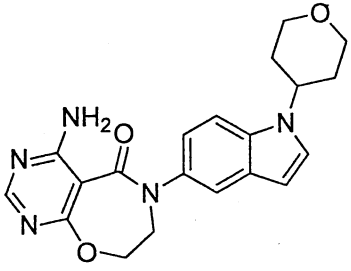
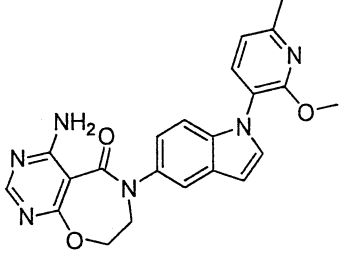
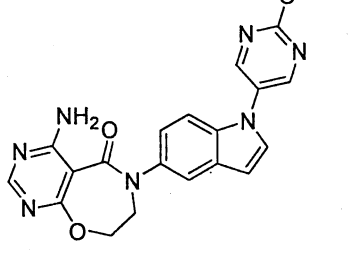
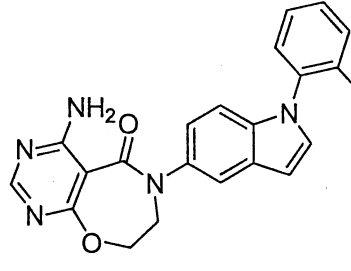


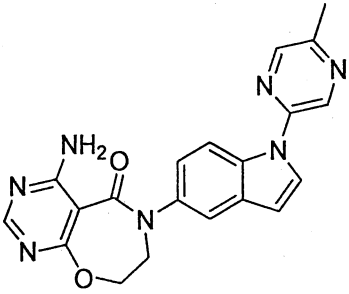
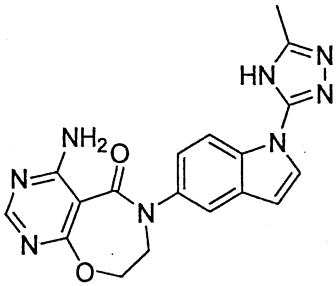
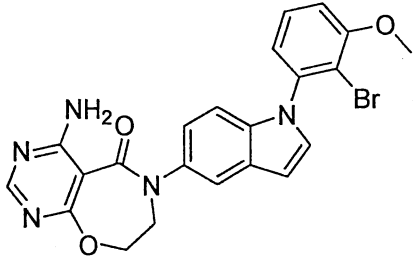
Khuấy dung dịch chứa hợp chất 26I (0,7g, 1,57mmol) trong amoniac 0,5M trong 1,4-dioxan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được khối rắn, mà được nghiền bằng dietyl ête để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,5g, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,86 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,47 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H),

6,84 (s, 1H), 6,70(d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,49 (m, 1H), 0,56 - 0,50 (m, 2H), 0,38 - 0,30 (m, 2H). ESI-MS $m/z = 427$ (M+H)⁺.

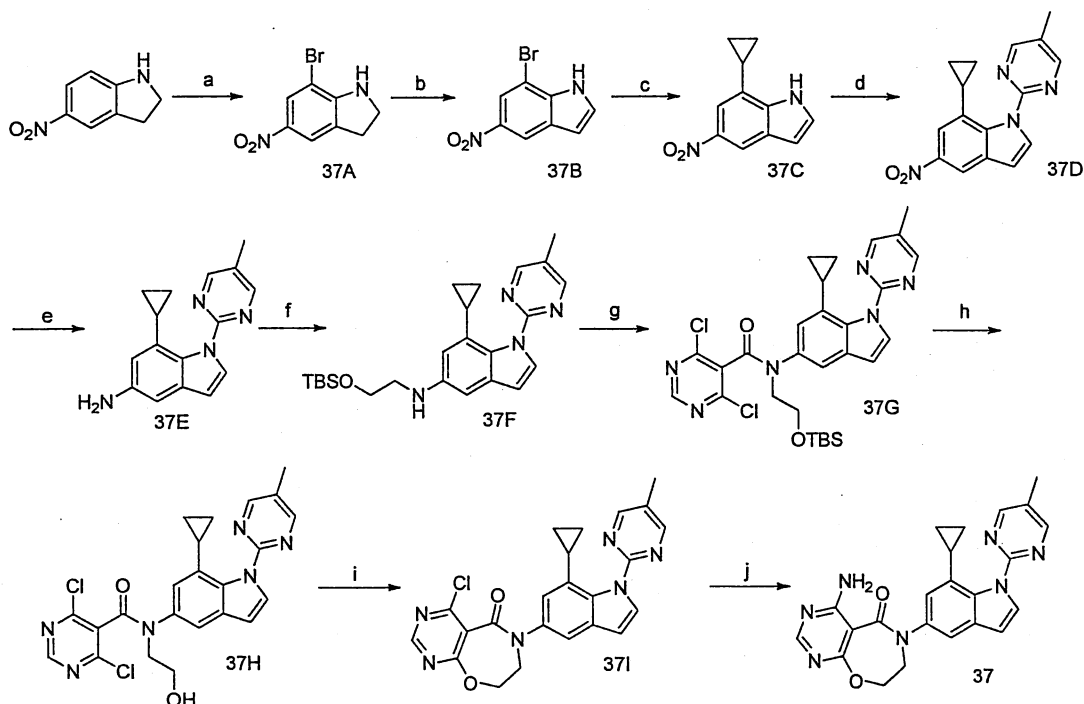
Hợp chất ở các ví dụ 27 - 36 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả ở các ví dụ 1, 2, 13, 21 và 26 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích	Khối lượng/Độ tinh khiết
Ví dụ tham khảo 27		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9,06 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,7 - 7,6 (m, 4H), 7,2 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,02 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 402$ (M+H) ⁺ . độ tinh khiết HPLC: 95%
Ví dụ tham khảo 28		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,18 (s, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 5H), 7,5 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 436$ (M+H) ⁺ ; độ tinh khiết LCMS: 98%.
Ví dụ tham khảo 29		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8,18 (s, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 416$ (M+H) ⁺ ; độ tinh khiết LCMS: 96%.

Ví dụ tham khảo 30		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (s, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 4H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,60 (m, 3H), 4,05 - 3,96 (m, 4H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 2,08 - 1,86 (m, 4H).	ESI-MS m/z : 380(M+H) $^+$; độ tinh khiết HPLC: 95%.
Ví dụ tham khảo 31		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (bs, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 4,0 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,85(s, 3H), 2,49 (s, 3H).	ESI-MS m/z : 417 (M+H) $^+$; độ tinh khiết LCMS: 96%.
Ví dụ tham khảo 32		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,91 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 3H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 3,9 Hz, 2H), 4,06 - 3,98 (m, 5H).	ESI-MS m/z = 404 (M+H) $^+$. độ tinh khiết HPLC: 95%
Ví dụ tham khảo 33		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 3H), 7,54 - 7,48 (m, 3H), 7,41 (dt, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70(d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,30 - 2,39 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	ESI-MS m/z = 400 (M+H) $^+$; độ tinh khiết HPLC: 99%

Ví dụ tham khảo 34		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (bs, 2H), 7,26 (dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H).	ESI-MS m/z = 388 (M+H) $^+$. độ tinh khiết HPLC: 94%
Ví dụ tham khảo 35		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 4H), 7,27 (dd, J_1 = 1,8 Hz, J_2 = 8,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H).	ESI-MS m/z = 377 (M+H) $^+$. độ tinh khiết LCMS: 87%.
Ví dụ tham khảo 36		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,18 (s, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 3H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,3 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 7,0 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,7 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H).	ESI-MS m/z = 480(M+H) $^+$. độ tinh khiết LCMS: 95%.

Ví dụ tham khảo 37:

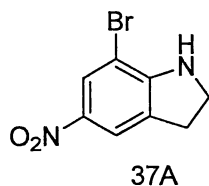


Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) Br_2 , AcOH, 0°C , 1 giờ; b) DDQ, THF, RT, 24 giờ; c) Xyclopropyl bonic, axit Cs_2CO_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, toluen- H_2O , 100°C , 16 giờ; d) 2-clo-5-metyl pyrimidin, Cs_2CO_3 , DMF, 100°C , 24 giờ; e) Pd/C, EtOH, H_2 , RT, 16 giờ; f) TBDMSO(CH_2) $_2$ Br, K_2CO_3 , CH_3CN , 80°C , 16 giờ; g) axit 4,6-diclopyrimidin-5-carboxylic, SOCl_2 , hồi lưu, 3 giờ; sau đó hợp chất 37F, Et_3N , DCM, RT, 2 giờ; h) HCl, MeOH, RT, 2 giờ; i) Et_3N , CH_3CN , 80°C , 16 giờ; j) NH_3 , dioxan, RT, 3,5h.

Quy trình

4-amino-6-(7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on:

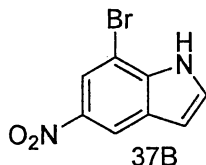
7-bromo-5-nitroindolin (37A):



Bổ sung nhỏ giọt brom (12,55ml, 244mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 5-nitroindolin (40g, 244mmol) trong axit axetic (300ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn

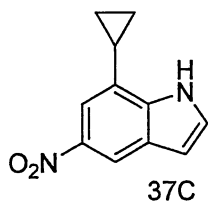
được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (54g, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,3 (s, 1H), 3,7 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H). ESI-MS $m/z = 243$ (M+H) $^+$.

7-bromo-5-nitro-1H-indol (37B):



Bổ sung dung dịch chứa 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) (76g, 333mmol) trong THF (200ml) vào dung dịch lạnh 7-bromo-5-nitroindolin (54g, 222mmol) trong THF (1000ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (48g, 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,13 (bs, 1H), 8,62 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,9 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H).

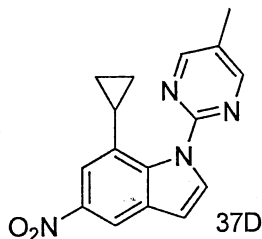
7-xyclopropyl-5-nitro-1H-indol (37C):



Bổ sung $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (14,57g, 19,91mmol) vào dung dịch chứa 7-bromo-5-nitro-1H-indol (48g, 199mmol) trong 2000ml toluen và nước (1:1) dưới khí quyển argon. Sau đó bổ sung xesi cacbonat (130g, 398mmol) và axit xyclopropyl bonic (20,53g, 239mmol). Tiếp theo hỗn hợp được khử khí trong 15 phút và khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho vào nhiệt độ trong phòng, được lọc qua tấm xelit và được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước,

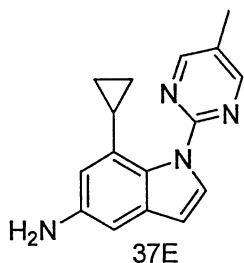
được làm khô trên natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (32g, 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,98 (bs, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,62 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,74 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-5-nitro-1H-indol (37D):



Bổ sung 2-clo-5-metyl pyrimidin (19,07g, 148mmol) và xesi cacbonat (81g, 247mmol) vào dung dịch chứa 7-xyclopropyl-5-nitro-1H-indol (25g, 124mmol) trong DMF (150ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 24 giờ. DMF được loại bỏ dưới áp suất giảm, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước, được làm khô trên natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 10% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (12g, 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhò. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,82 (s, 2H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,0 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 0,4 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 295$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

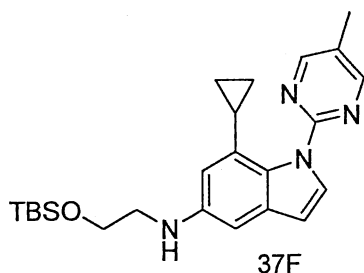
7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-amin (37E):



Bổ sung paladi trên cacbon (3g, 28,2mmol) vào dung dịch chứa 7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-5-nitro-1H-indol (12g, 40,8mmol) trong etanol (200ml), và hỗn hợp này được khuấy dưới khí quyển hydro (30 psi) trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc qua tấm xelit, và chất lọc được cô dưới áp

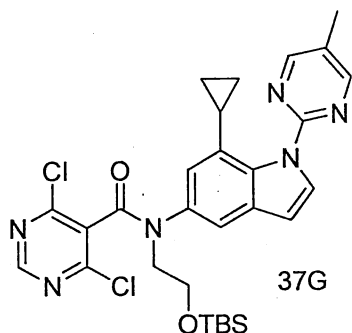
suất giảm. Chất cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 30% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (9g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,66 (s, 2H), 7,53 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,41 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,25 (m, 2H). ESI-MS $m/z = 265$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)etyl)-7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-amin (37F):



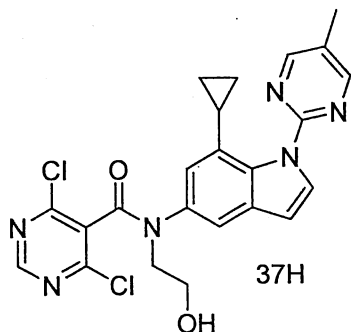
Bổ sung (2-bromoetoxy) (*tert*-butyl) dimethylsilan (5,43g, 22,7mmol) và kali cacbonat (9,41g, 68,1mmol) vào dung dịch chứa 7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-amin (6g, 22,7mmol) trong axetonitril (150ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Axetonitril được loại bỏ dưới chân không và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 10% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4g, 39,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,67 (s, 2H), 7,55 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,46 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,37 (m, 2H), 0,25 (m, 2H), 0,03 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 423$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)etyl)-4,6-diclo-N-(7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (37G):



Dung dịch chứa axit 4,6-diclopyrimidin-5-carboxylic (2,74g, 14,2mmol) trong thionyl clorua (12ml, 164mmol) được hồi lưu trong 3 giờ và tiếp theo được cô để thu được chất cặn. Bổ sung 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua thu được được hòa tan trong DCM (10ml) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-amin (5g, 11,83mmol) và triethylamin (1,649ml, 11,83mmol) trong DCM (50ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng diclometan và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 30% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5g, 34,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,7 (s, 3H), 7,7 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,6 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,0 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,1 hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,42 - 0,3 (m, 2H), 0,14 (m, 2H), 0,04 (s, 6H). ESI-MS m/z = 597 (M+H) $^+$.

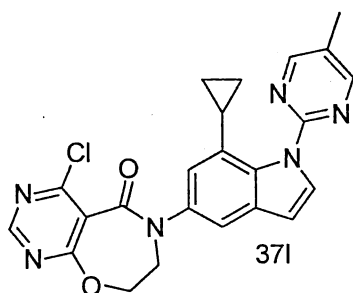
4,6-diclo-N-(7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-yl)-N-(2-hydroxyetyl)pyrimidin-5-carboxamit (37H):



Dung dịch chứa N-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-4,6-diclo-N-(7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (5g, 8,37mmol) trong dung dịch metanolic chứa HCl (0,5ml HCl trong 30ml MeOH) được

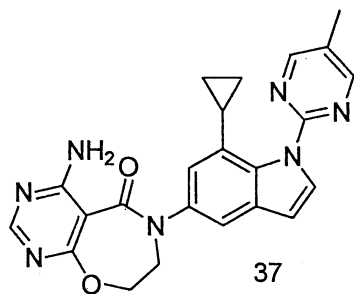
khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Metanol được loại bỏ trong chân không, và chất cặn được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,8g, 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. ESI-MS $m/z = 483$ (M+H)⁺.

4-clo-6-(7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (37I):

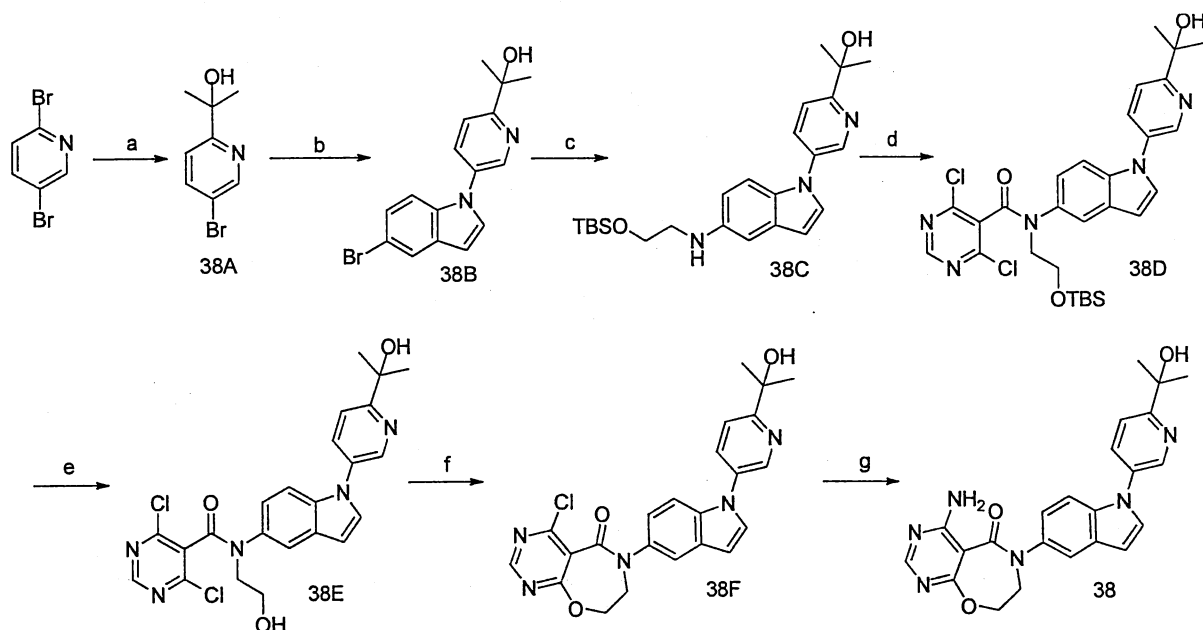


Dung dịch chứa 4,6-diclo-N-(7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-yl)-N-(2-hydroxyetyl)pyrimidin-5-carboxamit (3,8g, 7,86mmol) và trietylamin (3,29ml, 23,59mmol) trong axetonitril (25ml) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô trong chân không, và chất cặn được chia diclometan và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,5g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,82 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,77 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,76 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 0,42 - 0,35 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 447$ (M+H)⁺.

4-amino-6-(7-xyclopropyl-1-(5-metylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (37):



Khí amoniac được sục qua dung dịch chứa 4-clo-6-(7-xyclopropyl-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (3,5g, 7,83mmol) trong 1, 4-dioxan (30ml) trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được khối rắn, mà được nghiền bằng dietyl ête để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,76 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,3 (bs, 2H), 7,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 0,41 - 0,37 (m, 4H). ESI-MS $m/z = 428$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Ví dụ tham khảo 38:

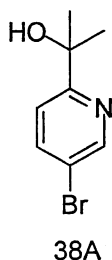


Chất phản ứng và điều kiện phản ứng: a) 2,5-Dibromopyridin, n-BuLi (2,5M), toluen, axeton, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 0,5 giờ; b) 5-bromo-1H-indol, CuBr, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, K_2CO_3 , NaOH, DMF, $130\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12 giờ; c) $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBS}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Cs_2CO_3 , X-Phos, toluen, $110\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12 giờ; d) 4,6-diclopyrimidin-5-carboxylic, axit SOCl_2 , hồi lưu, 4 giờ; tiếp đó là hợp chất 38C, DCM, Et_3N , RT, 4 giờ; d) HCl, MeOH, RT, 2 giờ; e) CH_3CN , Et_3N , $85\text{ }^{\circ}\text{C}$, 6 giờ; f) NH_3 , dioxan, RT, 4h.

Quy trình

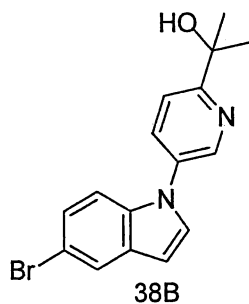
4-amino-6-(1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on:

2-(5-bromopyridin-2-yl)propan-2-ol (38A):



Bổ sung nhỏ giọt n-butyl lithi (2,5M trong hexan) (10,13ml, 25,3mmol) vào dung dịch chứa 2,5-dibromopyridin (4g, 16,89mmol) trong toluen (60ml) ở -78°C , và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau đó bổ sung axeton (2ml, 27,2mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung amoni clorua nước vào hỗn hợp, và hỗn hợp này được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,4g, 63,1%) dưới dạng dầu màu vàng nhớt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,4 (s, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,53 (s, 3H). ESI-MS $m/z = 216$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

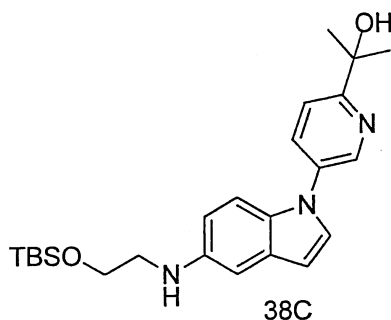
2-(5-(5-bromo-1H-indol-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol (38B):



Bổ sung 5-bromo-1H-indol (1,9g, 9,69mmol) vào dung dịch chứa 2-(5-bromopyridin-2-yl)propan-2-ol (2,304g, 10,66mmol) và đồng(I) bromua (0,139g, 0,97mmol) trong DMF (35ml), tiếp đó là kali cacbonat (3,35g, 24,23mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 10 phút. Bổ sung NaOH (0,291g, 7,27mmol) và đồng(II) axetat (0,018g, 0,097mmol) ở 130°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 12 giờ. Các chất rắn không tan được lọc, chất lọc được cô, và chất cặn được phân bố vào etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được

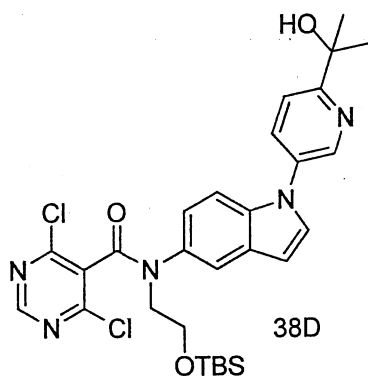
lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 15% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,6g, 15,89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,74 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,5 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 1,5 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 331$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2-(5-(5-(2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)etylamin)-1H-indol-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol (38C):



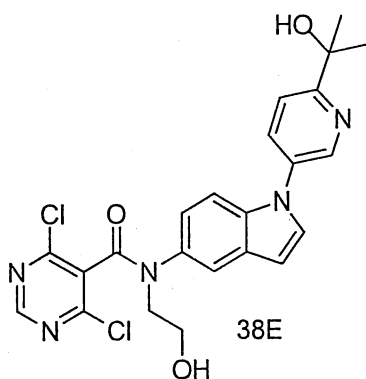
Bổ sung paladi axetat (0,04g, 0,181mmol) và X-Phos (0,086g, 0,181mmol) vào dung dịch chứa 2-(5-(5-bromo-1H-indol-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol (0,6g, 1,81mmol), 2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)etanamin (0,349g, 1,99mmol) và xesi cacbonat (0,88g, 2,72mmol) trong toluen (15ml) dưới khí quyển argon. Sau đó hỗn hợp được khử khí trong 15 phút và khuấy ở 110°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm celite, và chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,2g, 13,5%) dưới dạng dầu màu vàng nhò. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,7 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,9 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,7 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,0 (bs, 1H), 3,87 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,27 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,62 (s, 6H), 0,9 (s, 9H), 0,06 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 426$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(2-(*tert*-butyldimetylsilyloxy)etyl)-4,6-diclo-*N*-(1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (38D):



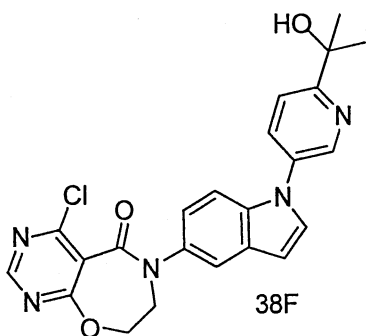
Dung dịch chứa axit 4,6-diclopyrimidin-5-carboxylic (0,1g, 0,517mmol) trong thionyl clorua (5ml, 68,5mmol) được hồi lưu trong 4 giờ và tiếp theo là được cô thành chất cặn. 4,6-diclopyrimidin-5-carbonyl clorua thu được được hòa tan trong DCM (3ml) và được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 2-(5-(2-(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)ethylamino)-1H-indol-1-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol (0,2g, 0,47mmol) và triethylamin (0,195ml, 1,41mmol) trong DCM (15ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, pha loãng trong DCM, và được rửa bằng nước (2x15ml). Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng etyl axetat 20% trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15g, 31,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 3H), 6,65 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,07 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,93 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,6 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,075 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 600$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4,6-diclo-*N*-(2-hydroxyetyl)-*N*-(1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamit (38E):



Dung dịch chứa N-(2-(tert-butylidimethylsilyloxy)ethyl)-4,6-dichloro-N-(1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamid (0,15g, 0,25mmol) trong dung dịch metanolic chứa HCl (0,3ml HCl trong 10ml MeOH) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Metanol được loại bỏ trong chân không, chất cặn được hòa tan trong DCM và được rửa bằng nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfate và được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, 64,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,73 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,0 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,85 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,61 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,49 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 486$ (M+H) $^+$.

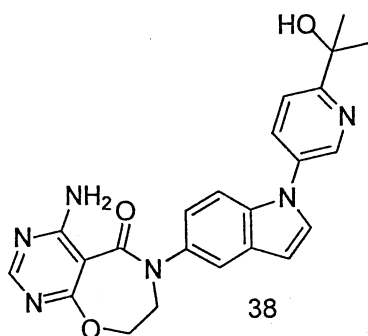
4-clo-6-(1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (38F):



Khuấy dung dịch chứa 4,6-dichloro-N-(2-hydroxyethyl)-N-(1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)pyrimidin-5-carboxamid (0,1g, 0,206mmol) và triethylamin (0,086ml, 0,617mmol) trong axetonitril (8ml) ở 85°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và được cô trong chân không. Chất cặn được chia DCM và nước. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfate và được lọc, và chất lọc được

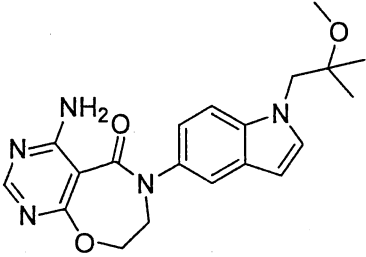
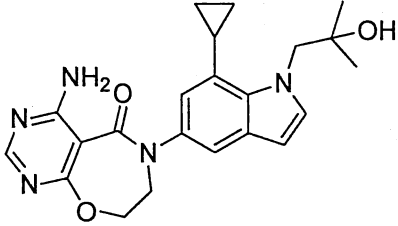
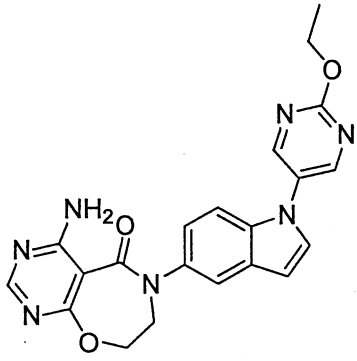
cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,08g, 56,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,83 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,0 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,77 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,18 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 1,52 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 450$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-amino-6-(1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (38):



Khí amoniac được cho chạy qua dung dịch chứa 4-clo-6-(1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on (0,08g, 0,178mmol) trong 1,4-dioxan (8ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được phân bố vào cloform và nước. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không, và chất rắn được tán thành bột etyl axetat và n-pentan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, 35,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,76 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,65 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,01 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,50 (s, 6H). ESI-MS $m/z = 431,2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Hợp chất ở các ví dụ 39 đến 41 được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trên đây với nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Ví dụ	Cấu trúc	Dữ liệu phân tích	Khối lượng/Độ tinh khiết
Ví dụ tham khảo 39		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (s, 1H), 7,6 (bs, 2H), 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J_1 = 1,8$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,00 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,09 (s, 6H).	ESI-MS $m/z = 382,2$ (M+H) $^+$. Độ tinh khiết HPLC: 95%
Ví dụ tham khảo 40		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,17 (s, 1H), 7,6 (bs, 2H), 7,41 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,45 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,62 - 4,59 (m, 4H), 3,96 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,09 (s, 6H), 0,97 - 0,93 (m, 2H), 0,8 - 0,76 (m, 2H).	ESI-MS $m/z = 408,2$ (M+H) $^+$. Độ tinh khiết LCMS: 99%
Ví dụ tham khảo 41		^1H NMR (300MHz, DMSO d_6): δ 8,89 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,64 (s, 3H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,7$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,65 (t, $J = 4,2$ Hz, 2H), 4,45 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).	ESI-MS $m/z = 418,2$ (M+H) $^+$. Độ tinh khiết LCMS: 96%

Thử nghiệm sinh học

Ức chế hoạt tính DGAT1 ở người in vitro

DGAT1 ở người được biểu hiện ở tế bào côn trùng Sf9 bằng cách sử dụng hệ biểu hiện baculovirus. Vi lap thể được điều chế và được sử dụng làm enzym dùng cho thử nghiệm ức chế in vitro lần lượt ở hai dạng đánh giá sự sản sinh coenzym A hoặc sản phẩm tridecanoylglycerol. Tất cả các bước được thực hiện ở 21-23°C. Tất cả số liệu về sự ức chế DGAT1 bởi hợp chất thử nghiệm được tập hợp dưới các điều kiện trong đó sự tạo thành sản phẩm là tuyến tính theo thời gian phản ứng.

Thử nghiệm CPM: Đối với sự ức chế hình thành sản phẩm CoA, hợp chất thử nghiệm được điều chế trong 100% DMSO, được pha loãng gấp 100 lần trong đệm thử nghiệm, và 10uL được bổ sung vào đĩa bán diện tích có 96 lỗ (Greiner 675076). Thể thích tương đương (10uL) của enzym đã pha loãng 3 lần (3X enzym) trong đệm được bổ sung vào và thành phần này được ủ trong 30 phút, việc ủ trước phản ứng cho phép enzym và hợp chất thử nghiệm giữ được sự cân bằng liên kết. Hỗn hợp enzym đã pha loãng 3 lần chứa 30uM axit {4-[4-(4-amino-7,7-dimetyl-7H-pyrimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-yl)phenyl]xyclohexyl}axetic dùng cho lỗ đối chứng bị ức chế hoàn toàn. Một số thử nghiệm được thực hiện với sự tham gia của didecanoylglycerol trong quá trình ủ trước phản ứng của hợp chất thử nghiệm và enzym. Phản ứng DGAT (30uL) được bắt đầu sau khi bổ sung 10uL dung dịch cơ chất đã pha loãng 3 lần (3X dung dịch chất nền). Điều kiện phản ứng cuối cùng chứa 20mM HEPES có độ pH=7,5, 2mM MgCl₂, 1mM CHAPS, 50uM didecanoylglycerol, 3uM decanoyl-CoA, 1ug/ml protein vi lap thể, và 1% DMSO. Sau khi ủ hỗn hợp phản ứng trong 60 phút, các phản ứng được làm dừng và thu được sản phẩm CoA nhờ 30uL đệm chứa 10uM axit {4-[4-(4-amino-7,7-dimetyl-7H-pyrimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-yl)phenyl]xyclohexyl}axetic và 50uM hợp chất 7-diethylamino-3-(4'-maleimidylphenyl)-4-methylcoumarin (CPM). Độ phát huỳnh quang được đọc bằng cách sử dụng máy đọc Envision ở Ex 405nm/Em 480nm khoảng 30 phút sau khi bổ sung dung dịch cuối cùng. Mức ức chế được chuẩn hóa cho mẫu đối chứng chứa DMSO hoặc 10uM axit {4-[4-(4-amino-7,7-dimetyl-7H-pyrimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-yl)phenyl]xyclohexyl} axetic. Trị số IC₅₀ được làm thích ứng bằng cách sử dụng GraphPad Prism cho đáp ứng liều xichma.

Thử nghiệm LE: Đối với sự ức chế tạo thành sản phẩm triaxylglycerol, 11uL hỗn hợp phản ứng được chạy trong Polyplate-384 trắng (PerkinElmer6007300) bắt đầu

với việc ủ trước phản ứng trong 30 phút 5uL enzym đã pha loãng 2,2 lần (2,2X enzym) và 1uL DMSO 100% chứa hợp chất thử nghiệm hoặc hợp chất đối chứng, axit {4-[4-(4-amino-7,7-dimetyl-7*H*-pyrimido[4,5-*b*][1,4]oxazin-6-yl)phenyl]xyclohexyl}axetic. Một số thử nghiệm được thực hiện với sự tham gia của didecanoylglycerol trong quá trình ủ trước phản ứng của hợp chất thử nghiệm và enzym. Phản ứng được bắt đầu sau khi ủ trước phản ứng trong 30 phút thông qua việc bổ sung 5uL chất nền đã pha loãng 2,2 lần (2,2X chất nền). Điều kiện phản ứng cuối cùng bao gồm 50mM HEPES có độ pH=7,5, 2mM MgCl₂, 1mM CHAPS, 25uM didecanoylglycerol, 0,5uM decanoyl-CoA, 0,3nCi/uL [¹⁴C]-decanoyl-CoA hoặc 0,5 nCi/uL [³H]-decanoyl-CoA, 0,05-4ug/ml protein vi lập thể, và DMSO 1%. Sau khi ủ hỗn hợp phản ứng trong 60 phút, phản ứng được làm dừng bằng 40uL isopropanol 45% và 50mM natri cacbonat trong nước và được trộn. Quá trình chiết sản phẩm tridecanoylglycerol được hoàn thành bằng việc bổ sung 30uL Microscint-E (Perkin Elmer) và ủ trong 2 giờ (đậy kín). Đã được đọc trên máy đọc Microbeta Microplate. Mức ức chế được chuẩn hóa cho mẫu đối chứng chứa DMSO hoặc 10uM axit {4-[4-(4-amino-7,7-dimetyl-7*H*-pyrimido[4,5-*b*][1,4]oxazin-6-yl)phenyl]xyclohexyl}axetic. Trị số IC₅₀ được làm thích ứng bằng cách sử dụng GraphPad Prism cho đáp ứng liều xichma.

Thử nghiệm đặc tính được động học ở chuột (chuột IV và PO PK)

Chuột đực Crl:CD (SD) được nhốt riêng rẽ trong chuồng có nền sạch trong môi trường có kiểm soát (nhiệt độ từ 22 đến 25°C, độ ẩm tương đối từ 30 đến 70%, và chu kỳ 12 giờ sáng/12 giờ tối). Khẩu phần ăn dùng cho loài gặm nhấm đã được chứng nhận được cung cấp tùy ý cho chuột. Chuột được cho nhịn ăn trong 14 đến 16 giờ qua đêm trước khi sử dụng liều thử nghiệm vào mỗi ngày nghiên cứu và được cho ăn khoảng 4 giờ sau khi sử dụng liều thử nghiệm (tiếp theo lấy mẫu máu sau 4 giờ). Nước được uống tùy ý. Con chuột khỏe mạnh bình thường được chứng nhận bởi bác sỹ thú y theo dõi được chọn và được làm thích nghi trong ít nhất 3 ngày trước khi bắt đầu nghiên cứu. Chuột được lấy ngẫu nhiên theo thể trọng và được nhận diện bằng cách đánh dấu cơ thể.

Chế phẩm tiêm tĩnh mạch chứa có nồng độ 1mg/ml được chuẩn bị trong hỗn hợp DMA (N,N-Dimethylacetamide):TEG (Tetraetylen glycol): Nước dùng để tiêm (20:40:40) ngay trong ngày nghiên cứu. Chuột được định liều qua tĩnh mạch đuôi để đạt được liều đích là 1mg/kg. Huyền phù dùng đường miệng có nồng độ đích là 2

mg/ml được chuẩn bị trong Tween 80(2%) và MC (Metylxenluloza) 0,5% (2:98) ngay trong ngày nghiên cứu. Chuột ở nhóm định liều trong tĩnh mạch được định liều qua tĩnh mạch đuôi để đạt được liều đích là 1mg/kg, và chuột ở nhóm định liều đường miệng được định liều qua đường miệng bằng kim thông qua miệng để đạt được liều đích là 2mg/kg. Thể tích liều thực tế tùy thuộc vào thể trọng đạt được vào ngày nghiên cứu. Vào ngày nghiên cứu, mẫu máu (khoảng 300 μ l/thời điểm) được lấy vào lúc 0,083; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 và 24 giờ sau khi định liều tiêm nhanh trong tĩnh mạch, và vào lúc 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 và 24 giờ sau khi định liều qua ống thông đường miệng và được chuyển vào ống được phủ K2EDTA đã được dán nhãn trước. Thể tích máu được thay thế bằng cách sử dụng thể tích nước muối tương đương thông qua tĩnh mạch cổ. Sau khi lấy mẫu máu ở mỗi thời điểm, các mẫu máu này được bảo quản ngay lập tức trên đá lạnh, trong thiết bị Cryoracks đã làm lạnh và được ly tâm ở 2320g ở 4°C trong 15 phút. Huyết tương được tách và chuyển vào ống vi ly tâm đã dán nhãn trước và được làm đông lạnh nhanh ở $-80 \pm 10^{\circ}\text{C}$ cho đến khi phân tích sinh học.

Nồng độ huyết tương được xác định bằng cách sử dụng mẫu phù hợp dùng cho phương pháp phân tích mục tiêu dựa vào sự kết tủa protein, tiếp đó là phân tích LC-MS/MS. Phần mềm phân tích phiên bản 1.5.1 được sử dụng để thu và xác định số liệu. Phân tích đặc tính được động học của số liệu nồng độ huyết-thời gian được thực hiện bằng phương pháp không ngăn sử dụng Pheonix WinNonLinTM (WLN) phiên bản 6.3.

Diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương-thời gian (AUC) từ thời điểm định liều đến thời điểm có thể xác định số lượng cuối cùng (AUC_{0-t}) được xác định bằng WLN bằng cách sử dụng quy tắc hình thang logarit tuyến tính. Thời gian bán thải tận cùng ($T_{1/2}$) được xác định bằng WLN bằng cách sử dụng quy tắc hình thang logarit tuyến tính đối với nồng độ huyết tương sau khi sử dụng trong tĩnh mạch. Sinh khả dụng đường miệng tuyệt đối (%F) được tính bằng cách so sánh về mặt toán học của $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ đường miệng và trong tĩnh mạch, được chuẩn hóa cho liều.

Số liệu sinh học

Hợp chất được lấy làm ví dụ theo sáng chế được thử nghiệm trong một hoặc nhiều thử nghiệm DGAT được mô tả trên đây và nhận thấy là chất ức chế DGAT1 với $\text{IC}_{50} < 10\mu\text{M}$. Số liệu đối với ví dụ cụ thể được thử nghiệm ở thử nghiệm chiết lipid (LE) DGAT1 ở người được liệt kê ở bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

Ví dụ #	hDGAT LE IC ₅₀ (nM)	Ví dụ #	hDGAT LE IC ₅₀ (nM)	Ví dụ #	hDGAT LE IC ₅₀ (nM)
1	39,1	15	6,8	29	8,5
2	0,5	16	4,8	30	6,1
3	14,7	17	0,3	31	14,6
4	31,3	18	24,1	32	38,1
5	6,8	19	11,2	33	2,5
6	25	20	4,2	34	15,8
7	3,2	21	16,3	35	75
8	2,9	22	1,8	36	1,8
9	9,7	23	16,1	37	11,7
10	7,9	24	82,2	38	29
11	13,3	25	93	39	42,3
12	1,8	26	3,4	40	7,5
13	101,1	27	49,7	41	23,8
14	14,5	28	1,7		

Đặc tính dược động học là một trong những thông số quan trọng để xác định mức độ thành công của thuốc phát minh. (Xem tài liệu Lin, J. H.; Lu, A. Y. H. “Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery và Development”. *Pharmacological Reviews*, 1997, 49, 403.) Hầu hết các thuốc được sử dụng theo liều cho trước và thời gian để đạt được lợi ích dược lý. Nói chung, hợp chất có độ phơi nhiễm toàn thân cao (AUC) sẽ cần tần suất liều ít hơn (thường cải thiện sự đáp ứng của bệnh nhân) và/hoặc liều thấp hơn (khả năng giảm độc tố). Ngược lại, hợp chất có AUC thấp sẽ cần tần suất liều nhiều hơn (thường làm giảm sự đáp ứng của bệnh nhân) và/hoặc liều cao hơn (khả năng làm tăng độc tố). Sinh khả dụng đường miệng (%F) của dược chất đề cập đến lượng dược chất mà đạt được sự tuần hoàn toàn thân sau khi hấp thụ và sự thải trừ đầu tiên sau khi sử dụng qua đường miệng. Hợp chất có độ sinh khả dụng đường miệng cao hơn sẽ cần liều thấp hơn và thường chứng tỏ tính khả biến phơi nhiễm giảm hơn các hợp có độ sinh khả dụng đường miệng thấp hơn.

Số liệu so sánh của hợp chất của các ví dụ 37 và 38 với ba ví dụ của công bố đơn sáng chế quốc tế số WO12/162129 (ví dụ 83, 88, và 102) ở chuột IV PK (AUC) và chuột PO PK (AUC và %F) được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2

Ví dụ #	Tên hợp chất	Chuột IV AUC (ng·h/ml)	Chuột PO AUC (ng·h/ml)	Chuột %F
37	4-amino-6-(7-xyclopropyl-1-(5-methylpyrimidin-2-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on	11704	11630	54,6
38	4-amino-6-(1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on	2137	4015	89
Công bố quốc tế số WO12/162129, ví dụ 83	4-amino-6-(1-(6-(triflorometyl)pyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on	3379,5	3861	30,4
Công bố quốc tế số WO12/162129, ví dụ 88	4-amino-6-(1-(5-(triflorometyl)pyridin-2-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on	3783	1777	12,5
Công bố quốc tế số WO12/162129, ví dụ 102	4-amino-6-(1-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-f][1,4]oxazepin-5(6H)-on	975	2489	65,6

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất:

4-amino-6-(1-(oxetan-3-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(3-(triflorometoxy)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(cyclobutyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-(triflorometoxy)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-methoxy-4-(triflorometyl)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(3-(diflorometoxy)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(3-isobutoxyphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-isopropoxyphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(3,5-diclorophenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(3,5-diclorophenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2,3-diclorophenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(6-methylpyridin-3-yl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-hydroxyphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-(xyclopentyloxy)phenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-hydroxyphenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-(xyclopentyloxy)phenyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(2-etoxyphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

4-amino-6-(7-xyclopropyl-1-propyl-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on;

N-(5-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-6(5*H*)-yl)-1-(2-metoxyphenyl)-1*H*-indol-7-yl)xyclopropancarboxamit;

4-amino-6-(1-isopropyl-7-morpholino-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on; hoặc

N-(5-(4-amino-5-oxo-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-6(5*H*)-yl)-1-isopropyl-1*H*-indol-7-yl)xyclopropancarboxamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 4-amino-6-(1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on; hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 4-amino-6-(1-(2-hydroxyphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on; hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 4-amino-6-(7-xyclopropyl-1-propyl-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on; hoặc muối được dụng của nó.
5. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này là bazơ tự do 4-amino-6-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on.
6. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là bazơ tự do 4-amino-6-(1-(2-hydroxyphenyl)-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on.
7. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là bazơ tự do 4-amino-6-(7-xyclopropyl-1-propyl-1*H*-indol-5-yl)-7,8-dihydropyrimido[5,4-*f*][1,4]oxazepin-5(6*H*)-on.
8. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và tá dược được dụng.