



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

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

(11) 
1-0021607

(51)⁷ **C07D 471/04, A61P 25/16, A61K**
31/551, A61P 25/28, 1/04

(13) **B**

(21) 1-2015-00835

(22) 21.08.2013

(86) PCT/IB2013/056782 21.08.2013

(87) WO2014/030128 27.02.2014

(30) 1215033.0 23.08.2012 GB

(45) 25.09.2019 378

(43) 25.05.2015 326

(73) NOVARTIS AG (CH)

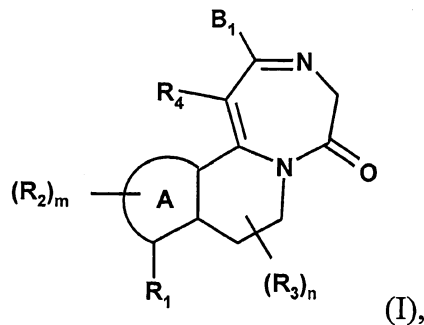
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

(72) BEHNKE, Dirk (DE), CARCACHE, David (CH), ERTL, Peter (CH), KOLLER, Manuel (CH), ORAIN, David (FR)

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) **HỢP CHẤT DIAZEPINON HỮU ÍCH ĐỂ ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG NHIỄM SẮC THỂ X DỄ GÂY, BỆNH PARKINSON HOẶC BỆNH TRÀO NGƯỢC, DƯỢC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM KẾT HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

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



hoặc muối của nó, trong đó các phần tử thế là như được xác định trong bản mô tả
dược phẩm và dược phẩm kết hợp chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất diazepinon, dược phẩm và dược phẩm kết hợp chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Một số chất đối kháng mGluR5 đã được mô tả, ví dụ trong công bố đơn quốc tế số WO2003047581.

Patent Mỹ số US3853851 mô tả hợp chất 5-(oxo, thio hoặc imino)-7,8-dihydro[1,4]diazepino[7.1a]isoquinolin và việc sử dụng chúng làm chất an thần.

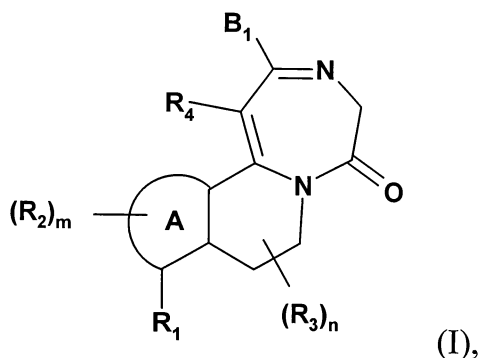
Chất đối kháng mGluR5 được xem là hữu ích trong điều trị các rối loạn, cụ thể là hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy (FXS - fragile X syndrome), rối loạn vận động gây ra bởi L-dopa trong điều trị bệnh Parkinson (PD-LID) và bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD).

Có nhu cầu đối với chất kháng mGluR5 khác có thể dùng làm thuốc. Cụ thể là, các hợp chất ưu tiên phải gắn kết hiệu quả với mGluR5 trong khi có ái lực nhỏ với các mGluR khác. Chúng phải thể hiện lực liên kết yếu với các protein huyết tương. Chúng phải được hấp thụ tốt từ đường dạ dày-ruột, ổn định chuyển hóa hoàn toàn và có các đặc tính dược động học thuận lợi. Chúng phải không độc hại và ít thể hiện tác dụng phụ. Ngoài ra, các thuốc tiềm năng lý tưởng này sẽ có khả năng tồn tại ở dạng vật lý ổn định, không hút ẩm và dễ bào chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất chất đối kháng mGluR5 và vì vậy rất có tiềm năng trong điều trị một loạt các rối loạn, đặc biệt là FXS, PD-LID và GERD.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



hoặc muối của nó, trong đó:

A là hệ thống vòng một vòng có 5 đến 7 cạnh được ngưng tụ, hệ vòng này có thể thơm, no hoặc không no không thơm và chúng có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

R₁ là halogen; xyano; nitro; hydroxy; amino; -C(O)H; -C(O)NH₂; -X₁-R₅; hoặc -X₂-B₂;

X₁ được chọn từ liên kết; cacbonyl; oxy; lưu huỳnh; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, các nhóm này có thể được thế bằng C₁₋₄alkyl; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; và -NHC(O)NH-;

R₅ là C₁₋₆alkyl; C₁₋₆halogenalkyl; C₁₋₆xyanoalkyl; C₁₋₆carboxyalkyl; C₁₋₆hydroxyalkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxycacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyloxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₆aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₆alkyl; aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonylamino-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆halogenalkenyl; C₂₋₆alkinyl; C₂₋₆halogenalkinyl;

X₂ là liên kết hoặc C₁₋₃alkylen, trong đó một nguyên tử cacbon của C₁₋₃alkylen có thể được thế bằng nhóm được chọn từ cacbonyl; oxy; lưu huỳnh; -S(O)-; -S(O)₂-;

amino, các nhóm này có thể được thế bằng $C_{1-4}alkyl$; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; và $-NHC(O)NH-$;

B_2 là hệ thống vòng một vòng có 3 đến 7 cạnh, có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}halogenalkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, hoặc $C_{1-4}halogenalkoxy$; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R_2 độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}halogenalkyl$; $C_{1-4}hydroxyalkyl$; $C_{1-4}aminoalkyl$; $C_{1-4}alkylamino-C_{1-4}alkyl$; $di-(C_{1-4}alkyl)amino-C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl$; $C_{2-4}alkenyl$; $C_{2-4}halogenalkenyl$; $C_{2-4}alkinyl$; $C_{2-4}halogenalkinyl$; $C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}halogenalkoxy$; $C_{1-4}alkyl-amino$; $di-(C_{1-4}alkyl)amino$ hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$, trong đó một nguyên tử cacbon của $C_{3-6}xycloalkyl$ có thể được thế bằng một nguyên tử oxy và trong đó $C_{3-6}xycloalkyl$ này có thể được gắn trực tiếp vào hệ thống vòng hoặc thông qua $C_{1-2}alkylen$ hoặc oxy;

n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R_3 độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}halogenalkyl$; $C_{1-4}hydroxyalkyl$; $C_{1-4}aminoalkyl$; $C_{1-4}alkylamino-C_{1-4}alkyl$; $di-(C_{1-4}alkyl)amino-C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl$; $C_{2-4}alkenyl$; $C_{2-4}halogenalkenyl$; $C_{2-4}alkinyl$; $C_{2-4}halogenalkinyl$; $C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}halogenalkoxy$; $C_{1-4}alkyl-amino$; $di-(C_{1-4}alkyl)amino$ hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$, trong đó một nguyên tử cacbon của $C_{3-6}xycloalkyl$ có thể được thế bằng một nguyên tử oxy và trong đó $C_{3-6}xycloalkyl$ này có thể được gắn trực tiếp vào hệ thống vòng hoặc thông qua $C_{1-2}alkylen$ hoặc oxy;

R_4 là hydro, halogen, xyano, hydroxy, amino, $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}halogenalkyl$; $C_{1-4}hydroxyalkyl$; $C_{1-4}aminoalkyl$; $C_{1-4}alkylamino-C_{1-4}alkyl$; $di-(C_{1-4}alkyl)amino-C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl$; $C_{2-4}alkenyl$; $C_{2-4}halogenalkenyl$; $C_{2-4}alkinyl$; $C_{2-4}halogenalkinyl$; $C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}halogenalkoxy$; $C_{1-4}alkyl-amino$; $di-(C_{1-4}alkyl)amino$

hoặc C_{3-6} xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon của C_{3-6} xycloalkyl có thể được thế bằng một nguyên tử oxy và trong đó C_{3-6} xycloalkyl này có thể được gắn trực tiếp vào hệ thống vòng hoặc thông qua C_{1-2} alkylen hoặc oxy;

B_1 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh, có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ;

mỗi R_7 độc lập là:

halogen, xyano, hydroxy, amino,

C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} hydroxyalkyl; C_{1-4} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-4} alkyl; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino- C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl;

C_{2-4} alkenyl; C_{2-4} halogenalkenyl; C_{2-4} alkinyl; C_{2-4} halogenalkinyl;

C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy C_{1-4} halogenalkoxy;

C_{1-4} alkyl-amino; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino;

C_{1-4} alkoxycacbonyl;

hoặc hệ thống vòng một vòng có 3 đến 7 cạnh có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_8 ;

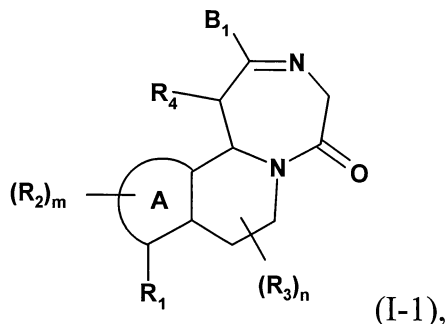
mỗi R_8 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_8 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

hoặc hai R_7 trên các nguyên tử liền kề của vòng cùng với các nguyên tử của vòng nêu trên tạo thành hệ thống vòng một vòng không thơm không no có năm đến bảy cạnh được ngưng tụ, có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_9 ;

mỗi R_9 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_9 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-1):



hoặc muối của nó, trong đó:

A là hệ thống vòng một vòng có năm đến bảy cạnh được ngưng tụ, có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

R_1 là halogen; xyano; nitro; hydroxy; amino; $-C(O)H$; $-C(O)NH_2$; $-X_1-R_5$; hoặc $-X_2-B_2$;

X_1 được chọn từ liên kết; cacbonyl; oxy; lưu huỳnh; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; amino, các nhóm này có thể được thế bằng C_{1-4} alkyl; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; và $-NHC(O)NH-$;

R_5 là C_{1-6} alkyl; C_{1-6} halogenalkyl; C_{1-6} xyanoalkyl; C_{1-6} carboxyalkyl; C_{1-6} hydroxyalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcacbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxycacbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcacbonyloxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-6} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-6} alkyl; aminocacbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylaminocacbonyl- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)aminocacbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcacbonylamino- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylaminosulfonyl- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl- C_{1-6} alkyl;

C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} halogenalkenyl; C_{2-6} alkinyl; C_{2-6} halogenalkinyl;

X_2 là liên kết hoặc C_{1-3} alkylen, trong đó một nguyên tử cacbon của C_{1-3} alkylen có thể được thế bằng một nhóm được chọn từ carbonyl; oxy; lưu huỳnh; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; amino, các nhóm này có thể được thế bằng C_{1-4} alkyl; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; và $-NHC(O)NH-$;

B_2 là hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh, có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R_2 độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} hydroxyalkyl; C_{1-4} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-4} alkyl; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino- C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; C_{2-4} alkenyl; C_{2-4} halogenalkenyl; C_{2-4} alkinyl; C_{2-4} halogenalkinyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy; C_{1-4} alkyl-amino; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino hoặc C_{3-6} xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon của C_{3-6} xycloalkyl có thể được thế bằng một nguyên tử oxy và trong đó C_{3-6} xycloalkyl có thể được gắn trực tiếp vào hệ thống vòng hoặc thông qua C_{1-2} alkylen hoặc oxy;

n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R_3 độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} hydroxyalkyl; C_{1-4} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-4} alkyl; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino- C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; C_{2-4} alkenyl; C_{2-4} halogenalkenyl; C_{2-4} alkinyl; C_{2-4} halogenalkinyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy; C_{1-4} alkyl-amino; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino hoặc C_{3-6} xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon của C_{3-6} xycloalkyl được thế bằng nguyên tử oxy và trong đó C_{3-6} xycloalkyl có thể được gắn trực tiếp vào hệ thống vòng hoặc thông qua C_{1-2} alkylen hoặc oxy;

R_4 là hydro, halogen, xyano, hydroxy, amino, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} hydroxyalkyl; C_{1-4} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-4} alkyl; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino- C_{1-4} alkyl;

$_4$ alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; C_{2-4} alkenyl; C_{2-4} halogenalkenyl; C_{2-4} alkinyl; C_{2-4} halogenalkinyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy; C_{1-4} alkyl-amino; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino hoặc C_{3-6} xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon của C_{3-6} xycloalkyl có thể được thế bằng nguyên tử oxy và trong đó C_{3-6} xycloalkyl này có thể được gắn trực tiếp vào hệ thống vòng thông qua C_{1-2} alkylen hoặc oxy;

B_1 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh, có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ;

mỗi R_7 độc lập là:

halogen, xyano, hydroxy, amino,

C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} hydroxyalkyl; C_{1-4} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-4} alkyl; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino- C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl;

C_{2-4} alkenyl; C_{2-4} halogenalkenyl; C_{2-4} alkinyl; C_{2-4} halogenalkinyl;

C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy C_{1-4} halogenalkoxy;

C_{1-4} alkyl-amino; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino;

C_{1-4} alkoxycacbonyl;

hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh, có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_8 ;

mỗi R_8 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_8 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

hoặc hai R_7 trên các nguyên tử liền kề của vòng cùng với các nguyên tử của vòng nêu trên tạo thành hệ thống vòng một vòng không thơm không no có năm đến bảy cạnh được ngưng tụ, có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và

lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_9 ;

mỗi R_9 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_9 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo.

Nếu không có quy định khác, thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” đề cập đến hợp chất có công thức (I) và công thức phụ của nó; muối của hợp chất; hydrat hoặc solvat của hợp chất và/hoặc muối; cũng như các chất đồng phân lập thể (bao gồm cả chất đồng phân không đối quang), chất hỗn biến và các hợp chất được đánh dấu đồng vị (bao gồm cả sự thế đơteri); cũng như các gốc vốn được hình thành (ví dụ, các chất đa hình, solvat và/hoặc hydrat).

Nếu không có quy định khác, các từ ngữ được sử dụng trong sáng chế này có ý nghĩa như sau:

“Alkyl” là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và có thể là metyl, etyl, n- hoặc iso-propyl, n-, iso-, sec- hoặc tert-butyl chẳng hạn; C_{1-4} alkyl thông thường là C_{1-3} alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, ví dụ, metyl, etyl, n-propyl hoặc iso-propyl.

Mỗi phần alkyl của “alkoxy”, “halogenalkyl”, v.v., sẽ có cùng ý nghĩa như được mô tả trong định nghĩa “alkyl” đã đề cập ở trên, đặc biệt là về tính chất tuyến tính và kích thước.

“ C_{3-6} xycloalkyl” là gốc vòng béo no có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon. Thuật ngữ này đề cập đến các nhóm như là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Halogen nói chung là flo, clo, brom hoặc iot; ví dụ, flo, clo hoặc brom. Các nhóm halogenalkyl thông thường có chiều dài mạch gồm 1 đến 4 nguyên tử cacbon và là flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, tricloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2-floetyl, 2-cloetyl, pentafloretyl, 1,1-diflo-2,2,2-tricloetyl, 2,2,2-tricloetyl, 1,1,2,2-tetrafloretyl, 2,2,3,3-tetrafloropropyl, 2,2,3,3,3-pentafloropropyl hoặc 2,2,3,4,4,4-hexaflorobutyl chẳng hạn.

Trong phạm vi của sáng chế, định nghĩa về A như là “hệ thống vòng một vòng có năm đến bảy cạnh được ngưng tụ, có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại” bao gồm phenyl, hệ thống vòng thơm dị vòng một vòng có năm đến sáu cạnh, hệ thống vòng hydrocacbon/dị vòng một vòng có năm đến bảy cạnh. Trong phạm vi của sáng chế, R_1 được liên kết với nguyên tử cacbon liền kề nguyên tử cacbon ngưng tụ, khi dùng nó để mô tả hợp chất có công thức (I).

Trong phạm vi của sáng chế, các định nghĩa về B_2 và R_7 như là “hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh, có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại” bao gồm các nhóm hydrocacbon thơm hoặc không thơm một vòng có ba đến bảy cạnh và hệ thống dị vòng thơm hoặc không thơm có cùng kích thước.

Trong phạm vi của sáng chế, định nghĩa về B_1 như là “hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh, có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại” bao gồm phenyl hoặc hệ thống vòng thơm dị vòng có năm đến sáu cạnh.

Trong phạm vi của sáng chế, định nghĩa về hai R_7 như là “hệ thống vòng không thơm, không no một vòng có năm đến bảy cạnh được ngưng tụ, có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại” bao gồm nhóm hydrocacbon không thơm không no một vòng có năm đến bảy cạnh hoặc hệ thống vòng không thơm không no dị vòng một vòng có năm đến bảy cạnh. Tất cả các nhóm/hệ thống vòng nói trên chứa ít nhất một liên kết đôi, liên kết với hệ thống vòng thơm B_1 mà chúng ngưng tụ với.

Các ví dụ về hệ thống dị vòng là: pyrol, pyrolin, pyrrolidin, pyrazol, pyrazolin, pyrazolidin, imidazol, imidazolin, imidazolidin, triazol, triazolin, triazolidin, tetrazol, furan, dihydrofuran, tetrahydrofuran, oxadiazol, dioxolan, thiophen, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, oxazol, oxazolin, oxazolidin, isoxazol, isoxazolin, isoxazolidin, thiazol, thiazolin, thiazolidin, isothiazol, isothiazolin, isothiazolidin, thiadiazol, thiadiazolin, thiadiazolidin, pyridin, piperidin, pyridazin, pyrazin, piperazin, triazin, pyran, tetrahydropyran, thiopyran, tetrahydrothiopyran, oxazin, thiazin, dioxin, morpholin, purin, pteridin.

Hợp chất có công thức I có thể tồn tại ở dạng hoạt quang hoặc ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân quang học, ví dụ ở dạng hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang. Cụ thể, nguyên tử cacbon không đối xứng có thể xuất hiện trong các hợp chất có công thức I và muối của chúng. Nếu không có quy định khác ở đây, tất cả các chất đồng phân quang học và hỗn hợp của nó, bao gồm hỗn hợp raxemic, được bao hàm trong sáng chế.

Như được dùng ở đây, thuật ngữ “chất đồng phân” đề cập đến các hợp chất khác nhau có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau về cách sắp xếp và cấu hình nguyên tử. Ngoài ra, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất đồng phân quang học” hoặc “chất đồng phân lập thể” đề cập đến bất kỳ chất đồng phân nào trong số các cấu hình đồng phân lập thể khác nhau mà có thể tồn tại đối với hợp chất nhất định theo sáng chế và bao gồm các chất đồng phân hình học. Phần tử thể được hiểu là có thể được gắn vào tâm không đối xứng của nguyên tử cacbon. Thuật ngữ “không đối xứng” đề cập đến các phân tử có đặc tính là không thể đặt chồng khít lên phần ảnh gương của chúng, trong khi thuật ngữ “đối xứng” đề cập đến các phân tử mà có thể đặt chồng khít lên phần ảnh gương của chúng. Vì vậy, sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc raxemat của hợp chất. “Các chất đồng phân đối ảnh” là một cặp chất đồng phân lập thể mà ảnh gương của chúng không thể đặt chồng khít lên nhau. Hỗn hợp 1:1 của một cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp “raxemic”. Thuật ngữ này được dùng để xác định hỗn hợp raxemic khi thích hợp. “Chất đồng phân không đối quang” là chất đồng phân lập thể có ít nhất hai nguyên tử không đối xứng, nhưng chúng không phải ảnh gương của nhau. Hóa lập thể tuyệt đối được xác định theo hệ thống Cahn- Ingold- Prelog R-S. Khi hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, hóa lập thể ở mỗi cacbon không đối xứng có thể được xác định bằng *R* hoặc *S*. Các hợp chất được phân giải mà cấu hình tuyệt đối của chúng không được biết rõ có thể được xác định (+) hoặc (-) phụ thuộc vào hướng (quay phải hoặc quay trái) mà chúng làm quay ánh sáng phân cực phẳng ở bước sóng của vạch natri D. Các hợp chất được mô tả ở đây có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và do đó có thể sinh ra các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về mặt hóa lập thể tuyệt đối, như là (R)- hoặc (S)-. Nếu không có đề xuất khác ở đây, sáng chế được hiểu là bao gồm tất cả

các chất đồng phân có thể như vậy, bao gồm hỗn hợp raxemic, các dạng tinh khiết quang học và các hỗn hợp trung gian. Các chất đồng phân hoạt quang (R)- và (S)- có thể được điều chế bằng cách sử dụng synthon không đối xứng hoặc chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường.

Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, phân tử thể có thể có cấu hình E hoặc Z.

Nếu hợp chất chứa xycloalkyl không được thế, phân tử thể xycloalkyl có thể có cấu hình cis- hoặc trans-.

Bất kỳ nguyên tử không đối xứng nào (ví dụ nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử tương tự) của hợp chất theo sáng chế có thể có mặt trong raxemic hoặc được làm giàu chất đồng phân đối ảnh, ví dụ cấu hình (R)-, (S)- hoặc (R,S)-. Theo các phương án nhất định, mỗi nguyên tử không đối xứng có ít nhất 50% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 60% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 70% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 80% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 90% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hoặc ít nhất 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh ở dạng cấu hình (R)- hoặc (S)-. Các phân tử thể ở các nguyên tử chứa các liên kết chưa bão hòa có thể, nếu có, xuất hiện ở dạng cis- (Z)- hoặc trans- (E)-.

Theo đó, như được sử dụng ở đây, hợp chất theo sáng chế có thể ở một trong số các dạng như chất đồng phân, chất đồng phân quay, chất đồng phân atropisome, chất hổ biến hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, ở dạng chất đồng phân (*cis* hoặc *trans*) hình học gần như tinh khiết, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân quang học (thể đối quang), raxemat hoặc hỗn hợp của chúng.

Bất kỳ hỗn hợp hình thành nào của các chất đồng phân đều có thể tách được trên cơ sở sự khác biệt lý-hóa của các thành phần, thành các chất đồng phân hình học hoặc quang học tinh khiết hoặc gần như tinh khiết, các chất đồng phân không đối quang, raxemat, bằng phương pháp chẳng hạn như sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn.

Bất kỳ raxemat hình thành nào của sản phẩm cuối cùng hoặc chất trung gian đều có thể được phân giải thành thể đối quang quang học bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách tách các muối đồng phân không đối quang của chúng, thu được

nhờ axit hoặc bazơ hoạt quang, và giải phóng hợp chất axit hoặc bazơ hoạt quang. Cụ thể, gốc bazơ vì vậy có thể được sử dụng để phân giải các hợp chất theo sáng chế thành thể đối quang quang học của chúng, ví dụ, bằng phương pháp kết tinh phân đoạn muối mà được tạo thành từ axit hoạt quang, ví dụ, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit diaxetyl tartaric, axit di-O,O'-p-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm racemic cũng có thể được phân giải bằng phương pháp sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC - high pressure liquid chromatography) sử dụng chất hấp phụ không đối xứng.

Tùy thuộc vào định nghĩa phần tử thể, hợp chất có công thức I có thể xuất hiện ở nhiều dạng hồ biến khác nhau. Tất cả các dạng hồ biến của hợp chất có công thức I được bao hàm trong sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “muối” hoặc “các muối” dùng để chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. “Các muối” bao gồm cụ thể là “các muối được dụng”. Thuật ngữ “các muối được dụng” dùng để chỉ các muối mà giữ lại được hiệu quả sinh học và đặc tính của hợp chất theo sáng chế và, thường không được mong muốn về mặt sinh học hoặc mặt khác. Hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành các muối axit và/hoặc bazơ nhờ sự có mặt của các nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc các nhóm tương tự.

Các muối cộng axit được dụng có thể được tạo thành từ các axit vô cơ hoặc axit hữu cơ, ví dụ, các muối axetat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, clorua/hydroclorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hipurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, naphthoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, stearat, suxinat, sulfosalixylat, tartrat, tosylat và trifloaxetat.

Các muối có thể được dẫn xuất từ các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit tương tự.

Các muối có thể được dẫn xuất từ các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalicylic, và axit tương tự. Các muối cộng bazơ được dùng có thể được tạo thành từ bazơ vô cơ và hữu cơ.

Các muối có thể được dẫn xuất từ các bazơ vô cơ, ví dụ muối amoni và muối của các kim loại từ cột I đến XII của bảng hệ thống tuần hoàn. Theo các phương án nhất định, các muối được dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; các muối đặc biệt thích hợp bao gồm muối amoni, kali, natri, canxi và magie.

Các muối có thể được dẫn xuất từ các bazơ hữu cơ như các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thể bao gồm amin được thể tự nhiên, amin vòng, nhựa trao đổi ion bazơ, và tương tự. Một số amin hữu cơ bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, diethylamin, lysin, meglumin, piperazin và trometamin.

Các muối được dùng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ gốc axit hoặc bazơ, bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối như vậy có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit tự do của hợp chất phản ứng với lượng cân bằng hóa học của bazơ thích hợp (như là Na, Ca, Mg, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicacbonat hoặc tương tự), hoặc bằng cách cho các dạng bazơ tự do của hợp chất phản ứng với lượng cân bằng hóa học của axit thích hợp. Các phản ứng như vậy thông thường được thực hiện trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai. Nói chung, việc sử dụng môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là được mong muốn, nếu có thể áp dụng. Danh sách các muối cộng phù hợp có thể được tìm thấy, chẳng hạn trong "Remington's Pharmaceutical Sciences", ấn bản lần thứ 20, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và trong "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" tác giả Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Khi cả nhóm bazơ và nhóm axit xuất hiện trong cùng một phân tử, hợp chất theo sáng chế cũng có thể tạo thành muối nội, ví dụ, các phân tử lưỡng tính.

Bất kỳ công thức nào được đưa ra ở đây cũng nhằm thể hiện các dạng không được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu đồng vị của hợp chất. Các hợp chất đồng vị đánh dấu có cấu trúc được mô tả bằng công thức được đưa ra ở đây ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thể bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối được chọn lọc. Ví dụ về các chất đồng vị có thể được tích hợp vào các hợp chất của sáng chế bao gồm, đồng vị hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, và clo, tương ứng như là ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . Sáng chế bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau như được xác định ở đây, ví dụ các hợp chất đồng vị phóng xạ, như là ^3H và ^{14}C , hoặc có mặt cả các hợp chất đồng vị không phóng xạ, như là ^2H và ^{13}C . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị như vậy rất hữu ích trong nghiên cứu chuyển hóa (với ^{14}C), nghiên cứu động học phản ứng (với ^2H hoặc ^3H chẳng hạn), kỹ thuật phát hiện hoặc xử lý hình ảnh, ví dụ như kỹ thuật chụp cắt lớp nhờ phát xạ positron (PET) hoặc chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (SPECT) bao gồm các khảo nghiệm phân phối vào mô thuốc hoặc cơ chất, hoặc trong xạ trị cho bệnh nhân. Cụ thể, đồng vị ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu có thể đặc biệt phù hợp để nghiên cứu PET hoặc SPECT. Hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) nói chung có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong phần Ví dụ và Điều chế đi kèm bằng cách sử dụng các chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thay cho các chất phản ứng không được đánh dấu được sử dụng trước đây.

Hơn nữa, sự thể bằng các đồng vị nặng hơn, đặc biệt là đơteri (tức là, ^2H hay D) có thể đem lại lợi ích điều trị nhất định do sự ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ tăng chu kỳ bán rã in vivo hoặc giảm liều yêu cầu hoặc cải thiện chỉ số điều trị. Nên hiểu rằng, đơteri trong điều kiện này được coi như một phần tử thể của hợp chất có công thức (I). Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, cụ thể là đơteri, có thể được xác định nhờ hệ số độ giàu đồng vị. Thuật ngữ "hệ số độ giàu đồng vị" như được sử dụng ở đây có nghĩa là tỉ lệ giữa độ giàu của đồng vị đó và độ giàu tự nhiên của một đồng vị cụ thể. Nếu phần tử thể của hợp chất theo sáng chế được biểu thị là đơteri, hợp chất đó có hệ số độ giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định ít nhất là 3500 (52,5% kết hợp đơteri ở mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định), ít nhất 4000 (60% kết hợp đơteri), ít nhất 4500 (67,5% kết hợp đơteri), ít nhất 5000 (75% kết hợp đơteri), ít nhất

5500 (82,5% kết hợp đoteri), ít nhất 6000 (90% kết hợp đoteri), ít nhất 6333,3 (95% kết hợp đoteri), ít nhất 6466,7 (97% kết hợp đoteri), ít nhất 6600 (99% kết hợp đoteri), hoặc ít nhất 6633,3 (99,5% kết hợp đoteri).

Solvat được dụng theo sáng chế bao gồm các solvat trong đó dung môi trong quá trình kết tinh có thể được thế đồng vị, ví dụ D_2O , d_6 -axeton, d_6 -DMSO.

Hợp chất theo sáng chế mà chứa các nhóm có khả năng hoạt động như là chất nhường và/hoặc chất nhận liên kết hydro thì có khả năng tạo thành các đồng tinh thể với các chất tạo đồng tinh thể thích hợp. Các đồng tinh thể này có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (I) bằng các quy trình tạo thành đồng tinh thể đã biết. Các quy trình như vậy bao gồm nghiền, nung nóng, đông thăng hoa, đông nóng chảy, hoặc cho hợp chất có công thức I tiếp xúc trong dung dịch với chất tạo đồng tinh thể trong điều kiện kết tinh và phân lập đồng tinh thể được hình thành từ đó. Chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm các chất được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2004/078163. Do đó, sáng chế còn đề xuất các đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng mô tả các tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế mà có thể chuyển hóa in vivo thành hợp chất theo sáng chế. Tiền dược chất là hợp chất hoạt động hoặc không hoạt động, có thể biến đổi về mặt hóa học thành hợp chất theo sáng chế thông qua hoạt động sinh lý in vivo, chẳng hạn như thủy phân, trao đổi chất và hoạt động tương tự, sau khi cho đối tượng dùng tiền dược chất. Sự phù hợp và các kỹ thuật liên quan đến bào chế và sử dụng các tiền dược chất đều được người có hiểu biết trong lĩnh vực này biết rõ. Tiền dược chất về mặt khái niệm có thể được chia thành hai nhóm không hạn chế, tiền dược chất là chất tiền sinh học và tiền dược chất là chất mang. Xem "The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)".

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng hydrat của chúng, hoặc bao gồm các dung môi khác được sử dụng để kết tinh chúng. Hợp chất theo sáng chế, tự nó hoặc nhờ tác động, có thể tạo thành solvat với các dung môi được dụng (bao gồm nước); vì vậy, có thể xem như sáng chế bao hàm cả dạng được solvate hóa và không được solvate hóa. Thuật ngữ "solvat" dùng để

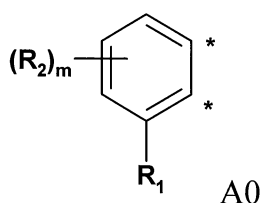
chỉ phức phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm các muối được dụng của nó) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi như vậy được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực dược phẩm, chúng được nhận định là vô hại đối với người nhận, ví dụ, nước, etanol, và tương tự. Thuật ngữ "hydrat" dùng để chỉ phức mà trong đó phân tử dung môi là nước. Hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối, hydrat và solvat của chúng, tự nó hoặc nhờ tác động có thể tạo thành các chất đa hình.

Các phân tử thể được ưu tiên, phạm vi của các giá trị tính bằng số được ưu tiên hoặc phạm vi được ưu tiên của các gốc có mặt trong hợp chất có công thức I và các hợp chất trung gian tương ứng được định nghĩa dưới đây. Định nghĩa về phân tử thể áp dụng cho các sản phẩm cuối cũng như các chất trung gian tương ứng. Định nghĩa về phân tử thể có thể được kết hợp tùy ý, ví dụ phân tử thể được ưu tiên R_1 và đặc biệt là phân tử thể được ưu tiên R_2 .

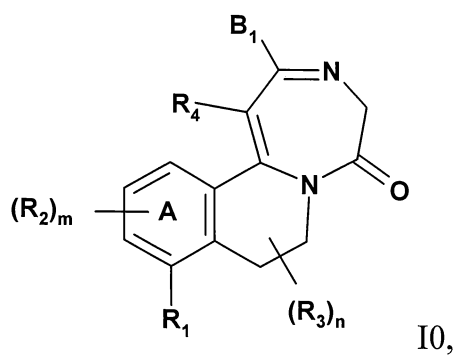
Các phân tử thể được ưu tiên, phạm vi của các giá trị tính bằng số được ưu tiên hoặc phạm vi được ưu tiên của các gốc có mặt trong hợp chất có công thức I, mà được mô tả dưới đây, cũng được ưu tiên đối với hợp chất có công thức I-1 hoặc I0-1.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó A là phenyl.

Theo sáng chế, hợp chất có công thức I hoặc I-1, hoặc muối của nó trong đó A là phenyl nghĩa là hợp chất có công thức I trong đó vòng A, với các phân tử thể R_1 và R_2 như được xác định ở đây, là gốc có công thức A0 trong đó hai nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị (*) biểu thị vị trí trong đó gốc này được liên kết trong công thức I.

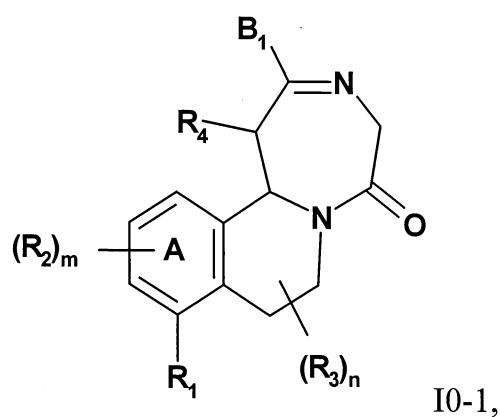


Vì vậy, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I0:



hoặc muối của nó, trong đó R₁, R₂, R₃, R₄, B₁, m và n là như được xác định ở đây.

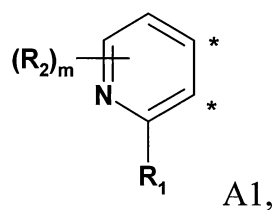
Vì vậy, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I0-1:



hoặc muối của nó, trong đó R₁, R₂, R₃, R₄, B₁, m và n là như được xác định ở đây.

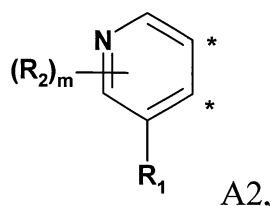
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó A là pyridyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó A là A1:



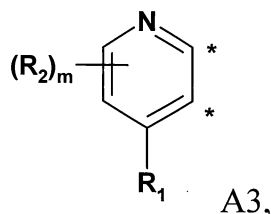
trong đó A1 được ngưng tụ thông qua hai nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó A là A2:



trong đó A2 được ngưng tụ thông qua hai nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó A là A3:



trong đó A3 được ngưng tụ thông qua hai nguyên tử cacbon được đánh dấu bằng dấu hoa thị.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R₁ là -X₁-R₅; hoặc -X₂-B₂.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R₁ là -X₂-B₂.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R₁ là -X₂-B₂, trong đó X₂ là liên kết.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R₁ là -X₂-B₂, trong đó X₂ là liên kết và B₂ là hệ thống vòng một vòng no có ba đến bảy cạnh, có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R_1 là $-X_2-B_2$, trong đó X_2 là liên kết và B_2 là C_{3-6} xycloalkyl mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ; mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R_1 là $-X_2-B_2$, trong đó X_2 là liên kết và B_2 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh, có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ; mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R_1 là $-X_2-B_2$, trong đó X_2 là liên kết và B_2 là pyridyl mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ; mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó m là 0, 1 hoặc 2 và mỗi R_2 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó m là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó n là 0, 1 hoặc 2 và mỗi R_3 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó n là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R_4 là hydro, halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R_4 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B_1 là phenyl, mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 .

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B_1 là phenyl, mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ; và trong đó mỗi R_7 độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} hydroxyalkyl; C_{1-4} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-4} alkyl; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino- C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} halogenalkenyl, C_{2-4} alkinyl, C_{2-4} halogenalkinyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy, C_{1-4} alkyl-amino; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino, C_{1-4} alkoxycarbonyl, hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là vòng thơm, không thơm no hoặc không no và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_8 ; mỗi R_8 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_8 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B_1 là phenyl, mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ; và trong đó mỗi R_7 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B_1 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh, chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 .

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B_1 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh, chứa từ 1 đến 4 nguyên

tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ; và trong đó mỗi R_7 độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} hydroxyalkyl; C_{1-4} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-4} alkyl; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino- C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} halogenalkenyl, C_{2-4} alkinyl, C_{2-4} halogenalkinyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy, C_{1-4} alkyl-amino; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino, C_{1-4} alkoxycarbonyl, hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh, có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_8 ; mỗi R_8 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_8 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B_1 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh, chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ; và trong đó mỗi R_7 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy hoặc C_{3-6} cycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B_1 là hệ thống vòng thơm có năm cạnh, chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 .

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B_1 là hệ thống vòng thơm có năm cạnh, chứa từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 .

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B_1 là imidazol-1-yl, mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 .

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B_1 là imidazol-1-yl, mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ;

và trong đó mỗi R_7 độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} hydroxyalkyl; C_{1-4} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-4} alkyl; di-(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} halogenalkenyl, C_{2-4} alkinyl, C_{2-4} halogenalkinyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} halogenalkoxy, C_{1-4} alkyl-amino; di-(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkoxycarbonyl, hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_8 ; mỗi R_8 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_8 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B_1 là imidazol-1-yl, mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ; và trong đó mỗi R_7 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy hoặc C_{3-6} cycloalkyl.

Theo phương án E1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó:

A là phenyl;

R_1 là $-X_2-B_2$, trong đó X_2 là liên kết;

B_2 là C_{3-6} cycloalkyl mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

hoặc B_2 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh mà có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy;

m là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R_2 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-6} cycloalkyl;

n là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R_3 độc lập là halogen, $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}halogenalkyl$; $C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}halogenalkoxy$ hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$;

R_4 là hydro, halogen, $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}halogenalkyl$; $C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}halogenalkoxy$ hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$;

B_1 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh, chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ;

và trong đó mỗi R_7 độc lập là halogen, $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}halogenalkyl$; $C_{1-4}alkoxy$ - $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, $C_{1-4}alkoxy$ - $C_{1-4}alkoxy$ hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$.

Theo một phương án của E1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R_1 là $-X_2-B_2$, trong đó X_2 là liên kết;

B_2 là $C_{3-6}xycloalkyl$ mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}halogenalkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, hoặc $C_{1-4}halogenalkoxy$.

Theo một phương án của E1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R_1 là $-X_2-B_2$, trong đó X_2 là liên kết;

B_2 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh mà có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}halogenalkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, hoặc $C_{1-4}halogenalkoxy$.

Theo một phương án của E1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó:

m là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R_2 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-6} cycloalkyl;

n là 0; và,

R_4 là hydro.

Theo một phương án của E1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B_1 là imidazol-1-yl, mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ; và trong đó mỗi R_7 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy hoặc C_{3-6} cycloalkyl.

Theo phương án E1-1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, như được xác định ở đây, trong đó:

A là phenyl;

R_1 là halogen; xyano; $-X_1-R_5$; hoặc $-X_2-B_2$;

X_1 được chọn từ liên kết; cacbonyl và oxy; tốt hơn nếu là liên kết;

R_5 là C_{1-6} alkyl; C_{1-6} halogenalkyl; C_{1-6} hydroxyalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-6} alkyl; aminocarbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkinyl;

X_2 là liên kết;

B_2 là hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 0 hoặc là 1 và R_2 là halogen hoặc C_{1-4} alkoxy;

và,

n là 0.

Theo phương án E1-2, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, như được xác định ở đây, trong đó:

A là phenyl;

R_1 là $-X_2-B_2$;

X_2 là liên kết;

B_2 là hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 0 hoặc là 1 và R_2 độc lập là halogen hoặc C_{1-4} alkoxy; và

n là 0.

Theo phương án E1-3, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, như được xác định ở đây, trong đó:

A là phenyl;

R_1 là halogen; xyano; $-X_1-R_5$; hoặc $-X_2-B_2$;

X_1 được chọn từ liên kết; cacbonyl và oxy; tốt hơn nếu là liên kết;

R_5 là C_{1-6} alkyl; C_{1-6} halogenalkyl; C_{1-6} hydroxyalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-6} alkyl; aminocacbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkinyl;

X_2 là liên kết;

B₂ là hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆;

mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₆ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 0 hoặc là 1 và R₂ là halogen; và,

n là 0.

Theo phương án E1-4, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, như được xác định ở đây, trong đó:

A là phenyl;

R₁ là -X₂-B₂;

X₂ là liên kết;

B₂ là hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆;

mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₆ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 0 hoặc là 1 và R₂ là halogen; và

n là 0.

Theo phương án E2-1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, như được xác định ở đây, trong đó:

A là phenyl;

R₁ là halogen; xyano; -X₁-R₅; hoặc -X₂-B₂;

X_1 được chọn từ liên kết; cacbonyl và oxy; tốt hơn nếu là liên kết;

R_5 là C_{1-6} alkyl; C_{1-6} halogenalkyl; C_{1-6} hydroxyalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-6} alkyl; aminocarbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkinyl;

X_2 là liên kết;

B_2 là hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 0;

và,

n là 0.

Theo phương án E2-2, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, như được xác định ở đây, trong đó:

A là phenyl;

R_1 là $-X_2-B_2$;

X_2 là liên kết;

B_2 là hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 0;

và,

n là 0.

Theo phương án E3-1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, như được xác định ở đây, trong đó:

A là phenyl;

R₁ là halogen; xyano; -X₁-R₅; hoặc -X₂-B₂;

X₁ được chọn từ liên kết; cacbonyl và oxy; tốt hơn nếu là liên kết;

R₅ là C₁₋₆alkyl; C₁₋₆halogenalkyl; C₁₋₆hydroxyalkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₆alkyl; aminocarbonyl-C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆alkinyl;

X₂ là liên kết;

B₂ là hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆;

mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₆ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 1;

R₂ là halogen hoặc C₁₋₄alkoxy; và,

n là 0.

Theo phương án E3-2, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, như được xác định ở đây, trong đó:

A là phenyl;

R_1 là $-X_2-B_2$;

X_2 là liên kết;

B_2 là hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 1;

R_2 là halogen hoặc C_{1-4} alkoxy; và,

n là 0.

Theo phương án E3-3, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, như được xác định ở đây, trong đó:

A là phenyl;

R_1 là halogen; xyano; $-X_1-R_5$; hoặc $-X_2-B_2$;

X_1 được chọn từ liên kết; cacbonyl và oxy; tốt hơn nếu là liên kết;

R_5 là C_{1-6} alkyl; C_{1-6} halogenalkyl; C_{1-6} hydroxyalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkoxy- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-6} alkyl; aminocarbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkinyl;

X_2 là liên kết;

B_2 là hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 1;

R_2 là halogen; và,

n là 0.

Theo phương án E3-4, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, như được xác định ở đây, trong đó:

A là phenyl;

R_1 là $-X_2-B_2$;

X_2 là liên kết;

B_2 là hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 1;

R_2 là halogen; và,

n là 0.

Theo một phương án của E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 và E3-4, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, hoặc muối của nó, trong đó R_4 là hydro.

Theo một phương án của E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 và E3-4, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, hoặc muối của nó, trong đó B_1 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh, có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử

khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ;

mỗi R_7 độc lập là:

halogen, xyano, hydroxy, amino,

C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} hydroxyalkyl; C_{1-4} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-4} alkyl; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino- C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl;

C_{2-4} alkenyl; C_{2-4} halogenalkenyl; C_{2-4} alkinyl; C_{2-4} halogenalkinyl;

C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy C_{1-4} halogenalkoxy;

C_{1-4} alkyl-amino; di- $(C_{1-4}$ alkyl)amino;

C_{1-4} alkoxycarbonyl;

hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_8 ;

mỗi R_8 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_8 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

hoặc hai R_7 trên các nguyên tử liền kề của vòng cùng với các nguyên tử của vòng nêu trên tạo thành hệ thống vòng không thơm không no một vòng có năm đến bảy cạnh được ngưng tụ, mà có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_9 ;

mỗi R_9 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_9 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo.

Theo một phương án của E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 và E3-4, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, hoặc muối của nó, trong đó R_4 là hydro và B_1 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh, có thể chứa từ 1 đến

4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₇;

mỗi R₇ độc lập là:

halogen, xyano, hydroxy, amino,

C₁₋₄alkyl; C₁₋₄halogenalkyl; C₁₋₄hydroxyalkyl; C₁₋₄aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₄alkyl; di-(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl;

C₂₋₄alkenyl; C₂₋₄halogenalkenyl; C₂₋₄alkinyl; C₂₋₄halogenalkinyl;

C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy C₁₋₄halogenalkoxy;

C₁₋₄alkyl-amino; di-(C₁₋₄alkyl)amino;

C₁₋₄alkoxycarbonyl;

hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₈;

mỗi R₈ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₈ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

hoặc hai R₇ trên các nguyên tử liền kề của vòng cùng với các nguyên tử của vòng nêu trên tạo thành thành hệ thống vòng không thơm không no một vòng có năm đến bảy cạnh được ngưng tụ, mà có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₉;

mỗi R₉ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₉ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo.

Theo một phương án của E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 và E3-4, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, hoặc muối của nó, trong đó B₁ là imidazol-1-yl, piridin-4-yl, pyrazol-4-yl hoặc 1,2,4-triazol-1-yl mà có thể

được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ; và trong đó mỗi R_7 độc lập là halogen, xyano, hydroxyl, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} hydroxyxycloalkyl hoặc isoxazol-5-yl.

Theo một phương án của E1-1, E1-2, E1-3, E1-4, E2-1, E2-2, E3-1, E3-2, E3-3 và E3-4, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc I-1, hoặc muối của nó, trong đó R_4 là hydro và B_1 là imidazol-1-yl, piridin-4-yl, pyrazol-4-yl hoặc 1,2,4-triazol-1-yl mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ; và trong đó mỗi R_7 độc lập là halogen, xyano, hydroxyl, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} hydroxyxycloalkyl hoặc isoxazol-5-yl.

Theo phương án E2, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó:

A là A1, A2 hoặc A3;

R_1 là $-X_2-B_2$, trong đó X_2 là liên kết;

B_2 là C_{3-6} xycloalkyl mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

hoặc B_2 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh mà có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy;

m là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R_2 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl;

n là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R_3 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl;

R_4 là hydro, halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl;

B_1 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh, chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ;

và trong đó mỗi R_7 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl.

Theo một phương án của E2, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R_1 là $-X_2-B_2$, trong đó X_2 là liên kết;

B_2 là C_{3-6} xycloalkyl mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy.

Theo một phương án của E2, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó R_1 là $-X_2-B_2$, trong đó X_2 là liên kết;

B_2 là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh mà có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy.

Theo một phương án của E2, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó:

m là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R_2 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl;

n là 0; và:

R₄ là hydro.

Theo một phương án của E2, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối của nó, trong đó B₁ là imidazol-1-yl, mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₇; và trong đó mỗi R₇ độc lập là halogen, C₁₋₄alkyl; C₁₋₄halogenalkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy hoặc C₃₋₆cycloalkyl.

Các ví dụ khác về các hợp chất thích hợp theo sáng chế là các hợp chất được chọn từ nhóm P như sau:

Nhóm P: các hợp chất thích hợp theo sáng chế:

9-metoxi-2-(3-metoxiphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(3-metoxiphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(thiophen-2-yl)-9-(triflometyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxi-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxi-2-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxi-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxi-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-ethylpyridin-4-yl)-9-methoxy-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(3-(2-methoxyethoxy)phenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-clo-9-methoxy-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

11-clo-9-methoxy-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-ethoxyphenyl)-9-methoxy-7-methyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(5-methoxy-2-methylphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-flo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-bromo-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-(dimethylamino)pyridin-4-yl)-9-methoxy-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-methoxypyridin-4-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(5-methylfuran-2-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(furan-2-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-bromo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(furan-3-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-ethynyl-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

5-oxo-2-(thiophen-2-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carbonitril;

2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carbonitril;

2-(3-methoxyphenyl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-9-(1H-pyrazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-((dimethylamino)methyl)-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-((2-methoxyethoxy)methyl)-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(hydroxymethyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(hydroxymethyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(1-methoxyethyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-acetyl-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-methoxyphenyl)-9-phenyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-(pyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(furan-3-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(3-flopyridin-4-yl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-9-(2-metylpyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-metoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(3-metoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(3-metoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxy-2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9,10-dimetoxi-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxi-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-methoxy-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-cacbonitril;

2-(4-(hydroxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

metyl 1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-carboxylat;

2-(2,4-dimetyl-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

etyl 1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-carboxylat;

2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1H-pyrazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(furan-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(methoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-methylthiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(methoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-flophenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

- 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-metyloxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-metyloxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(oxazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-9-propyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-etyl-2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-propyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-xyclobutyl-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-xyclobutyl-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-xyclopropyl-2-(3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 4-(6-flopyridin-3-yl)-11-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5,6-dihydro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naphtyridin-8(9H)-on;
- 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-xyclopropyl-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2,6-diflopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(isoxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-etyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-metylisothiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-etylnyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(4-(oxazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-1-metyl-9-(3-metylisoxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-floxylobutyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-flooxetan-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-axetyl-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-axetyl-2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(xyclopent-1-en-1-yl)-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-propionyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on; hoặc,

9-(tert-butyl)-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(3-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(3-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metylthiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(2-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(etoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-metylthiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(etoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-hydroxypyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-metoxypyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclobutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-12-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-12-flo-2-(4-(1-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-11-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(flometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(1-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-flo-9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-10-flo-2-(3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(1-metoxycyclopropyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(oxazol-5-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(isoxazol-5-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-metoxy-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(pyridin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-((triflometoxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(1-hydroxyxyclopropyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(2-hydroxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(1-hydroxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-((triflometoxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

metyl 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carboxylat;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(5-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(4-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(5-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(5-flopyrazin-2-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(1-floxyclopropyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

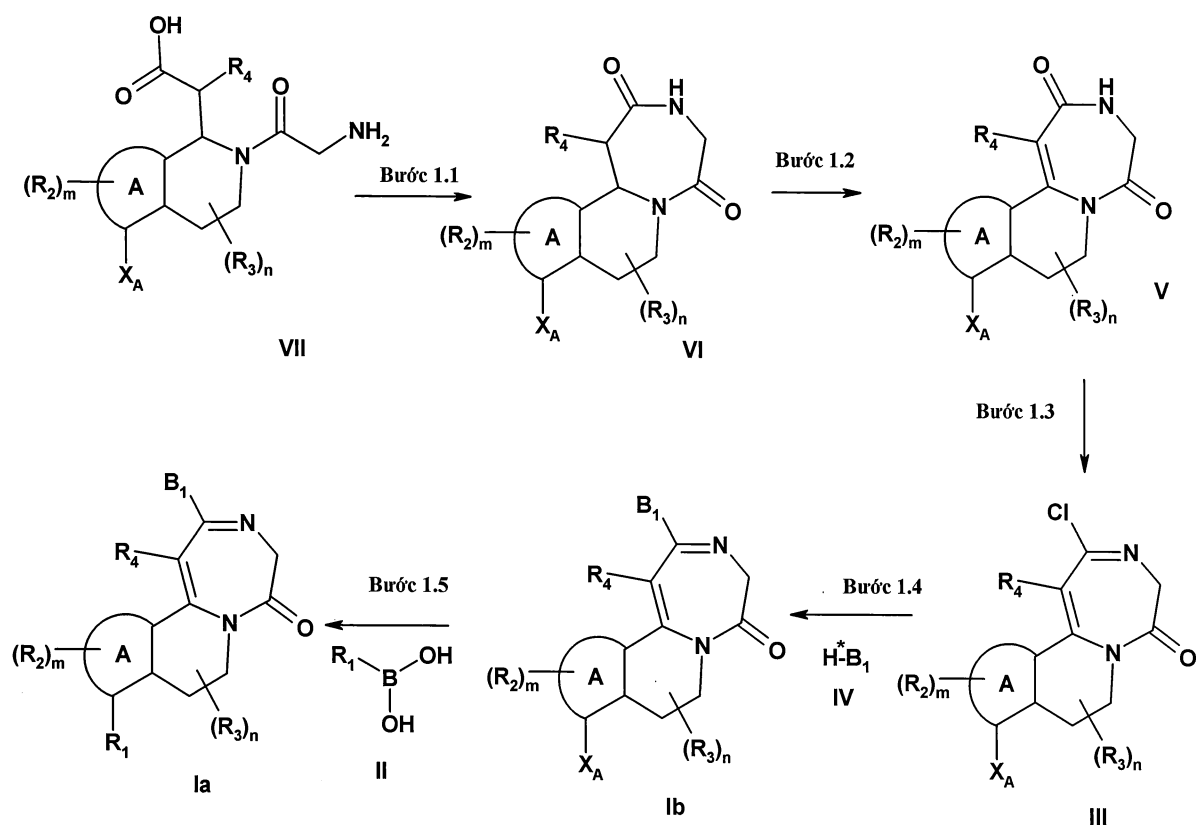
2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-isopropoxy-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

hoặc muối của các hợp chất này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế các hợp chất có công thức Ia và Ib. Các hợp chất nêu trên có thể thu được theo quy trình như được mô tả trong sơ đồ 1 sau đây:

Sơ đồ 1:



Bước 1.1: Hợp chất có công thức VI, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo công thức I, và X_A là halogen, có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức VII, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo công thức I, và X_A là halogen, phản ứng với anhydrit propylphosphonic, khi có mặt bazơ thích hợp, ví dụ trietylamin, khi có mặt dung môi thích hợp, ví dụ diclometan.

Bước 1.2: Hợp chất có công thức V, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo công thức I, và X_A là halogen, có thể thu được bằng cách oxy hóa hợp chất có công thức VI với chất oxy hóa, ví dụ SeO₂, khi có mặt dung môi thích hợp, ví dụ pyridin.

Bước 1.3: Hợp chất có công thức III, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo công thức I, và X_A là halogen, có thể thu được bằng cách clo hóa hợp chất có công thức V nhờ tác nhân clo hóa, ví dụ POCl₃, khi có mặt dung môi thích hợp, ví dụ 1,2-dicloetan.

Bước 1.4: Hợp chất có công thức Ib, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo công thức I, X_A là halogen, và B₁ là hệ thống vòng thơm có năm cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử nitơ, trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua một nguyên tử nitơ, và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₇, mỗi R₇ độc lập là như được xác định theo công thức I, có thể thu được bằng phản ứng giữa hợp chất có công thức III với hợp chất có công thức IV, trong đó B₁ là hệ thống vòng thơm có năm cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử nitơ, trong đó hệ thống vòng được liên kết với hydro được đánh dấu bằng một dấu hoa thị thông qua một nguyên tử nitơ, và trong đó hệ thống vòng có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₇, mỗi R₇ độc lập là như được xác định theo công thức I, khi có mặt một dung môi thích hợp, ví dụ 1,2-dicloetan.

Bước 1.5: Hợp chất có công thức Ia,

trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo công thức I, R₁ là C₁₋₆alkyl; C₁₋₆halogenalkyl; C₁₋₆xyanoalkyl; C₁₋₆carboxyalkyl; C₁₋₆hydroxyalkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxycacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyloxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₆aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₆alkyl; aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonylamino-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆halogenalkenyl; C₂₋₆alkinyl; C₂₋₆halogenalkinyl; hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua một nguyên tử cacbon, và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆; mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₆ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo; và B₁ là hệ thống vòng thơm có năm cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử nitơ, trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua một nguyên tử nitơ, và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₇, mỗi R₇ độc lập là như được xác định theo công thức I,

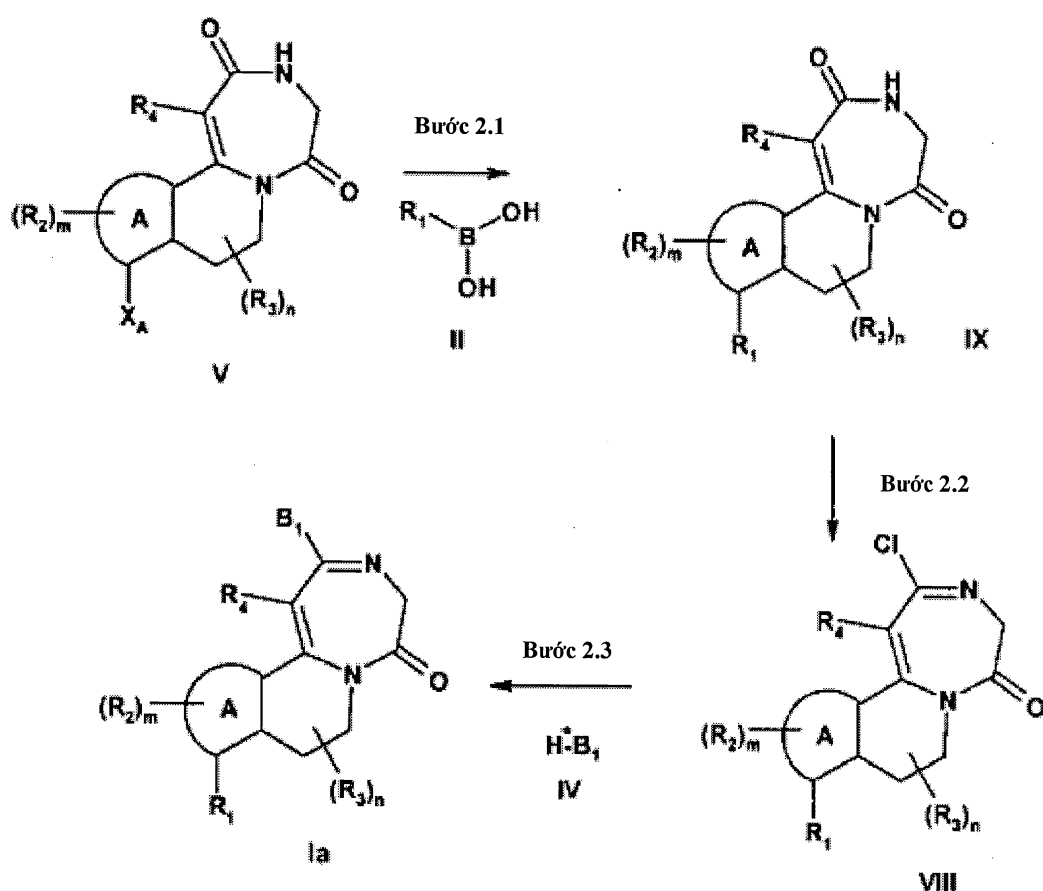
có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức Ib phản ứng với hợp chất có công thức II,

trong đó R_1 là C_{1-6} alkyl; C_{1-6} halogenalkyl; C_{1-6} xyanoalkyl; C_{1-6} carboxyalkyl; C_{1-6} hydroxyalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcacybonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxycacybonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcacybonyloxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-6} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-6} alkyl; aminocacybonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylaminocacybonyl- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)aminocacybonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcacybonylamino- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylaminosulfonyl- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl- C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} halogenalkenyl; C_{2-6} alkinyl; C_{2-6} halogenalkinyl; hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua nguyên tử cacbon, và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ; mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo,

khi có mặt một chất xúc tác, ví dụ $Pd(PPh)_3$, khi có mặt bazơ thích hợp, ví dụ Na_2CO_3 , khi có mặt dung môi thích hợp, ví dụ 1,2-dimetoxietan.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức Ia. Các hợp chất nêu trên có thể thu được theo quy trình như được mô tả trong sơ đồ 2 sau đây:

Sơ đồ 2:



Bước 2.1: Hợp chất có công thức IX, trong đó:

A, R_2 , m, R_3 , n và R_4 là như được xác định theo công thức I, và

R_1 là C_{1-6} alkyl; C_{1-6} halogenalkyl; C_{1-6} xyanoalkyl; C_{1-6} carboxyalkyl; C_{1-6} hydroxyalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcacybonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxycacybonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcacybonyloxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-6} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-6} alkyl; aminocacybonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylaminocacybonyl- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)aminocacybonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcacybonylamino- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylaminosulfonyl- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl- C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} halogenalkenyl; C_{2-6} alkinyl; C_{2-6} halogenalkinyl; hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua nguyên tử cacbon, và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ; mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy,

xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₆ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo,

có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức V, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo công thức I, và X_A là halogen,

phản ứng với hợp chất có công thức II, trong đó R₁ là C₁₋₆alkyl; C₁₋₆halogenalkyl; C₁₋₆xyanoalkyl; C₁₋₆carboxyalkyl; C₁₋₆hydroxyalkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxycacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyloxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₆aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₆alkyl; aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonylamino-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆halogenalkenyl; C₂₋₆alkinyl; C₂₋₆halogenalkinyl; hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua một nguyên tử cacbon, và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆; mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₆ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo,

khi có mặt chất xúc tác, ví dụ Pd(PPh)₃, khi có mặt bazơ thích hợp, ví dụ Na₂CO₃, khi có mặt dung môi thích hợp, ví dụ 1,2-dimetoxyetan.

Bước 2.2: Hợp chất có công thức VIII, trong đó:

A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo công thức I, X_A là halogen, và R₁ là C₁₋₆alkyl; C₁₋₆halogenalkyl; C₁₋₆xyanoalkyl; C₁₋₆carboxyalkyl; C₁₋₆hydroxyalkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxycacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyloxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₆aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₆alkyl; aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonylamino-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆halogenalkenyl; C₂₋₆alkinyl; C₂₋

halogenalkinyl; hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua nguyên tử cacbon, và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ; mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo,

có thể thu được bằng cách clo hóa hợp chất có công thức IX nhờ tác nhân clo hóa, ví dụ $POCl_3$, khi có mặt một dung môi thích hợp, ví dụ 1,2-dicloetan.

Bước 2.3: Hợp chất có công thức Ia, trong đó:

A, R_2 , m, R_3 , n và R_4 là như được xác định theo công thức I, R_1 là C_{1-6} alkyl; C_{1-6} halogenalkyl; C_{1-6} xyanoalkyl; C_{1-6} carboxyalkyl; C_{1-6} hydroxyalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcarbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxycarbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcarbonyloxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-6} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-6} alkyl; aminocarbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylaminocarbonyl- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)aminocarbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcarbonylamino- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylaminosulfonyl- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl- C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} halogenalkenyl; C_{2-6} alkinyl; C_{2-6} halogenalkinyl; hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua một nguyên tử cacbon, và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ; mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo; và B_1 là hệ thống vòng thơm có năm cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử nitơ, trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua nguyên tử nitơ, và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 , mỗi R_7 độc lập là như được xác định theo công thức I,

có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức VIII phản ứng với hợp chất có công thức IV, trong đó B_1 là hệ thống vòng thơm có năm cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử

nitor, trong đó hệ thống vòng được liên kết với hydro được đánh dấu bằng một dấu hoa thị thông qua một nguyên tử nitor, và trong đó hệ thống vòng có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 , mỗi R_7 độc lập là như được xác định theo công thức I, khi có mặt một dung môi thích hợp, ví dụ 1,2-dicloetan.

Các hợp chất khác có công thức I hoặc tiền chất của chúng có thể thu được từ các hợp chất có công thức Ia và Ib hoặc từ các tiền chất của chúng (ví dụ các hợp chất có công thức III) – được điều chế như được mô tả theo sơ đồ 1 hoặc sơ đồ 2 – bằng quá trình khử, oxy hóa và/hoặc quá trình chức hóa của hợp chất hình thành khác, và/hoặc bằng quá trình phân cắt bất kỳ nhóm bảo vệ nào xuất hiện tùy ý, và bằng quá trình thu hồi hợp chất có công thức I thu được. Hợp chất có công thức I cũng có thể được điều chế bằng các quy trình thông thường khác, chẳng hạn như được mô tả trong phần ví dụ, mà các quy trình này là các khía cạnh khác theo sáng chế.

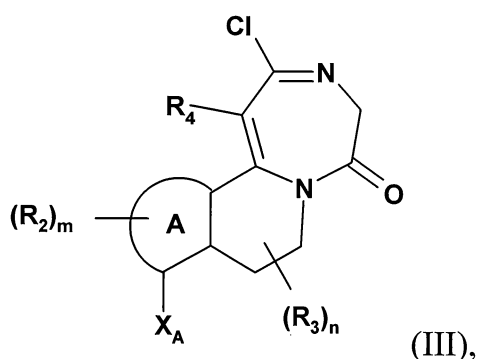
Các phản ứng này có thể được thực hiện theo các phương pháp thông thường, chẳng hạn như được mô tả trong phần ví dụ.

Sự điều chế hỗn hợp phản ứng và làm sạch các hợp chất thu được vì vậy có thể được thực hiện theo các quy trình đã biết.

Muối cộng axit có thể được điều chế từ bazơ tự do theo phương pháp đã biết, và ngược lại.

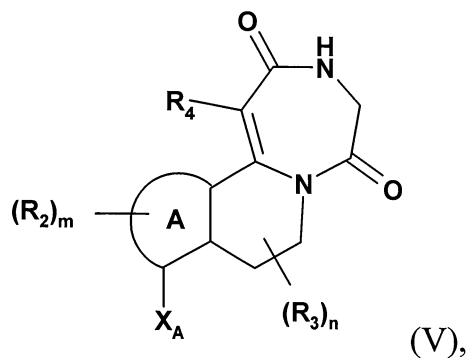
Các nguyên liệu ban đầu, ví dụ các hợp chất có công thức VII, IV và II là có sẵn hoặc có thể được điều chế theo phương pháp thông thường bắt đầu từ các hợp chất đã biết, chẳng hạn như được mô tả trong phần ví dụ.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (III):



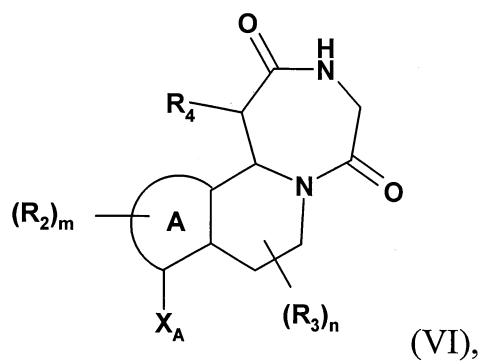
hoặc muối của nó, trong đó A, R_2 , m, R_3 , n và R_4 là như được xác định theo công thức I, và X_A là halogen.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (V):



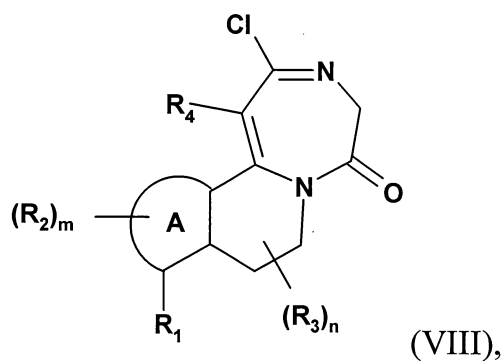
hoặc muối của nó, trong đó A, R_2 , m, R_3 , n và R_4 là như được xác định theo công thức I, và X_A là halogen.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (VI):



hoặc muối của nó, trong đó A, R_2 , m, R_3 , n và R_4 là như được xác định theo công thức I, và X_A là halogen.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (VIII):

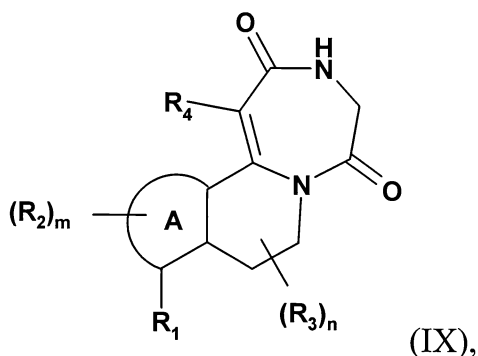


hoặc muối của nó, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo công thức I, và R₁ là C₁₋₆alkyl; C₁₋₆halogenalkyl; C₁₋₆xyanoalkyl; C₁₋₆carboxyalkyl; C₁₋₆hydroxyalkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacybonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxycacybonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacybonyloxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₆aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₆alkyl; aminocacybonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminocacybonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminocacybonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacybonylamino-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆halogenalkenyl; C₂₋₆alkinyl; C₂₋₆halogenalkinyl; hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua nguyên tử cacbon, và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆; mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₆ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức VIII, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo công thức I, và R₁ là -X₂-B₂, trong đó X₂ là liên kết; và B₂ là C₃₋₆xycloalkyl mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆;

hoặc B₂ là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh; trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua nguyên tử cacbon; và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆; mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (IX):



hoặc muối của nó, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo công thức I, và R₁ là C₁₋₆alkyl; C₁₋₆halogenalkyl; C₁₋₆xyanoalkyl; C₁₋₆carboxyalkyl; C₁₋₆hydroxyalkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxycacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyloxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₆aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₆alkyl; aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonylamino-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆halogenalkenyl; C₂₋₆alkinyl; C₂₋₆halogenalkinyl; hoặc hệ thống vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua một nguyên tử cacbon, và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆; mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₆ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức IX, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo công thức I, và R₁ là -X₂-B₂, trong đó X₂ là liên kết; và B₂ là C₃₋₆xycloalkyl mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆;

hoặc B₂ là hệ thống vòng thơm có năm đến sáu cạnh có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh; trong đó hệ thống vòng được liên kết thông qua nguyên tử cacbon; và trong đó hệ thống vòng có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆; mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng. Dược phẩm có thể được bào chế để dùng theo các cách riêng biệt chẳng hạn như dùng theo đường miệng, dùng theo đường tiêm, và dùng theo đường hậu môn, v.v. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo thành ở dạng rắn bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, cốm, bột hoặc viên đạn, hoặc ở dạng lỏng bao gồm dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương. Dược phẩm cũng có thể phải trải qua các công đoạn dược thông thường chẳng hạn như khử trùng và/hoặc có thể chứa các

chất pha loãng trợ, chất bôi trơn, hoặc chất đệm thông thường, cũng như các tá dược, chẳng hạn như chất bảo quản, chất ổn định, chất làm ướt, chất nhũ hóa và chất đệm, ...

Thông thường, dược phẩm là viên nén và viên nang gelatin chứa hoạt chất cùng với:

a) chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin;

b) chất bôi trơn, ví dụ, silic đioxit, hoạt thạch, axit stearic, muối magie hoặc canxi của nó và/hoặc polyetylen glycol; đối với viên nén cũng vậy

c) chất kết dính, ví dụ, magie-nhôm silicat, hồ bột, gelatin, nhựa tragacan, methylxenluloza, natri carboxymethylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu cần

d) chất gây rã, ví dụ, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sỏi bột; và/hoặc

e) chất hấp thụ, chất tạo màu, hương liệu và chất làm ngọt.

Viên nén có thể được bao phim hoặc bao tan trong ruột theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Dược phẩm thích hợp để dùng theo đường miệng chứa lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên ngậm, huyền phù chứa nước hoặc chứa dầu, bột hoặc hạt phân tán, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc xi rô hoặc cồn ngọt. Dược phẩm để sử dụng theo đường miệng được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để sản xuất dược phẩm và các dược phẩm như vậy có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu và chất bảo quản nhằm tạo ra các sản phẩm dược bắt mắt và dễ uống hơn. Viên nén chứa hoạt chất ở dạng hỗn hợp với tá dược được dụng không độc mà thích hợp để sản xuất viên nén. Các tá dược này là, ví dụ, chất pha loãng trợ, chẳng hạn như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã, ví dụ, bột ngô, hoặc axit alginic; chất liên kết, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và chất bôi trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc hoạt thạch. Viên nén không được bao hoặc được bao bằng các kỹ thuật đã biết để làm chậm sự

phân hủy và hấp thụ trong đường dạ dày-ruột và do đó đem lại tác dụng bền vững trong thời gian dài. Ví dụ, vật liệu làm chậm thời gian phân hủy chẳng hạn như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Dược phẩm để dùng theo đường miệng có thể ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn-trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm trong đó hoạt chất được trộn với nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ôliu.

Một số dược phẩm tiêm là dung dịch hoặc huyền phù đẳng trương chứa nước, và thuốc đạn được điều chế một cách dễ dàng từ nhũ tương hoặc huyền phù béo. Các dược phẩm nêu trên có thể được khử trùng và/hoặc chứa chất phụ trợ, chẳng hạn như chất bảo quản, chất ổn định, chất làm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất trợ xúc tác dung dịch, muối để điều chỉnh áp suất thẩm thấu và/hoặc chất đệm. Ngoài ra, chúng cũng có thể chứa các chất có tác dụng trị liệu khác. Các dược phẩm nêu trên được điều chế theo các phương pháp lần lượt là trộn, tạo hạt hoặc bao thông thường, và chứa khoảng 0,1-75%, hoặc chứa khoảng 1-50% hoạt chất.

Dược phẩm thích hợp để dùng cho da chứa lượng hiệu quả hợp chất theo sáng chế cùng với chất mang. Chất mang chứa dung môi được dụng hấp thụ được để hỗ trợ ngấm qua da của vật chủ. Ví dụ, thiết bị dùng cho da ở dạng miếng băng chứa lớp lót, khoang chứa chứa hợp chất cùng với một lượng tùy ý chất mang, một lượng tùy ý chất kiểm soát tốc độ để vận chuyển hợp chất tới da của vật chủ ở tốc độ được kiểm soát và xác định trước trong khoảng thời gian kéo dài, và các phương tiện để đảm bảo sự an toàn của thiết bị đối với da.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng tại chỗ, ví dụ, đối với da và mắt, bao gồm dung dịch chứa nước, huyền phù, thuốc mỡ, kem, gel hoặc dược phẩm dạng phun, ví dụ, để phân phối bằng bình phun hoặc tương tự. Hệ thống phân phối tại chỗ như vậy sẽ đặc biệt thích hợp để dùng cho da, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư da, ví dụ, khi sử dụng kem chống nắng, kem dưỡng da, thuốc xịt và tương tự để phòng ngừa. Vì vậy, những dược phẩm đặc biệt thích hợp để dùng tại chỗ bao gồm mỹ phẩm, các dược phẩm được biết rõ trong lĩnh vực này. Chúng có thể chứa chất làm tan, chất ổn định, chất tăng cường ưu trương, chất đệm và chất bảo quản.

Như được sử dụng ở đây, sử dụng tại chỗ cũng có thể liên quan đến sử dụng bằng cách xông hít hoặc nhỏ mũi. Các dược phẩm có thể được phân phối một cách dễ dàng khi ở dạng bột khô (hoặc được dùng riêng lẻ dưới dạng hỗn hợp, ví dụ hỗn hợp khô với lactoza, hoặc được dùng ở dạng các hạt thành phần trộn lẫn, ví dụ với phospholipit) từ thuốc xông dạng bột khô hoặc khí dung từ bình chứa áp lực, bơm, bình xịt, máy phun hoặc ống phun, có hoặc không sử dụng chất đẩy thích hợp.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm khan và dạng bào chế chứa hợp chất theo sáng chế dưới dạng hoạt chất, vì nước có thể làm biến chất một số hợp chất.

Dược phẩm khan và dạng bào chế theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần khan hoặc ít ẩm hoặc môi trường có độ ẩm thấp. Dược phẩm khan có thể được bào chế và lưu giữ sao cho bản chất khan của nó được duy trì. Theo đó, dược phẩm khan được ưu tiên đóng gói bằng cách sử dụng vật liệu được biết đến là có khả năng tránh tiếp xúc với nước sao cho chúng có thể được chứa trong các kit thuốc phù hợp. Ví dụ về cách đóng gói thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lá kim loại bịt kín, nhựa, vật chứa liều đơn vị (ví dụ, lọ), vỉ đựng thuốc, và vỉ xé.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm và các dạng bào chế chứa một hoặc nhiều chất làm giảm tốc độ phân hủy theo đó hợp chất theo sáng chế dưới dạng hoạt chất sẽ phân hủy. Các chất này, được đề cập ở đây như là "chất ổn định", bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống oxy hóa như axit ascorbic, chất đệm pH, hoặc chất đệm muối, v.v.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất làm chậm hấp thụ, muối, chất bảo quản, thuốc, chất ổn định thuốc, chất kết dính, tá dược, chất gây rã, chất bôi trơn, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, thuốc nhuộm, các vật liệu và các dược phẩm tương tự như vậy của chúng, như sẽ được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Ngoại trừ một số trường hợp khi chất mang thông thường không tương thích với hoạt chất, việc sử dụng nó trong dược phẩm điều trị hoặc dược phẩm luôn được cân nhắc.

Hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của nó thể hiện các đặc tính dược lý có giá trị và vì vậy hữu ích để làm dược phẩm.

Ngoài ra, hợp chất có công thức I có thể hữu ích cho các nghiên cứu trên mGluR5, ví dụ như là hợp chất công cụ.

Cụ thể, hợp chất có công thức I thể hiện tác dụng đối kháng ở thụ thể metabotropic glutamat 5 ở người (human mGluR5). Điều này có thể được xác định in vitro, ví dụ, ở thụ thể có tính chất tái tổ hợp ở người, bằng cách sử dụng quy trình tương tự, ví dụ, đo sự ức chế gia tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào gây ra bởi chất chủ vận theo L. P. Daggett et al., Neuropharm. tập 34, trang 871-886 (1995), P. J. Flor et al., J. Neurochem. tập. 67, trang 58-63 (1996), hoặc bằng cách xác định ở mức độ nào sự gia tăng luân chuyển inositol phosphat gây ra bởi chất chủ vận bị ức chế như được mô tả bởi T. Knoepfel et al., Eur. J. Pharmacol. tập 288, trang 389-392 (1994), L. P. Daggett et al., Neuropharm. tập. 67, trang 58-63 (1996) và các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây. Sự phân lập và biểu hiện của các phân nhóm mGluR ở người được mô tả trong patent Mỹ số US 5,521,297.

Các hợp chất có công thức (I) được chọn cho thấy giá trị IC_{50} đối với sự ức chế gia tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào gây ra bởi chất chủ vận (ví dụ glutamat hoặc quisqualat) hoặc luân chuyển inositol phosphat gây ra bởi chất chủ vận (ví dụ glutamat hoặc quisqualat), đo được trong các tế bào tái tổ hợp biểu hiện hmGluR5a là khoảng 1nM đến khoảng 10 μM .

Các hợp chất có công thức (I) được ưu tiên cho thấy sự ức chế luân chuyển inositol phosphat nêu trên trong các tế bào tái tổ hợp biểu hiện hmGluR5a ít nhất là 1 μM .

Các hợp chất có công thức (I) được ưu tiên khác cho thấy giá trị IC_{50} của sự luân chuyển inositol phosphat nêu trên trong các tế bào tái tổ hợp biểu hiện hmGluR5a ít nhất là 500nM.

Các hợp chất có công thức (I) được ưu tiên khác cho thấy giá trị IC_{50} của sự luân chuyển inositol phosphat nêu trên trong các tế bào tái tổ hợp biểu hiện hmGluR5a ít nhất là 250nM.

Các hợp chất có công thức (I) được ưu tiên khác cho thấy giá trị IC_{50} của sự luân chuyển inositol phosphat nêu trên trong các tế bào tái tổ hợp biểu hiện hmGluR5a ít nhất là 100nM.

Hợp chất theo sáng chế vì vậy có thể hữu ích trong ngăn ngừa, điều trị hoặc làm chậm tiến trình rối loạn liên quan đến các bất thường của việc truyền tín hiệu liên quan đến glutamat, của đường dạ dày-ruột và đường tiết niệu và của các rối loạn hệ thống thần kinh toàn bộ hoặc một phần do mGluR5.

Rối loạn liên quan đến các bất thường của việc truyền tín hiệu liên quan đến glutamat, ví dụ là bệnh động kinh bao gồm bảo vệ tế bào thần kinh sau trạng thái động kinh, chứng thiếu máu não cục bộ, đặc biệt là thiếu máu cục bộ cấp tính, bệnh thiếu máu cục bộ ở mắt, các cơn co thắt cơ bắp chẳng hạn như co thắt cục bộ hoặc toàn thân, rối loạn về da, rối loạn béo phì và, cụ thể là, các cơn co giật hoặc cơn đau.

Các rối loạn đường dạ dày-ruột bao gồm bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD), rối loạn chức năng dạ dày-ruột và tắc ruột sau phẫu thuật.

Rối loạn chức năng dạ dày-ruột (FGIDs - Functional Gastro-intestinal Disorders) được định nghĩa như là tình trạng mạn tính hoặc tái phát liên quan đến các triệu chứng ở bụng mà không có nguyên nhân hữu cơ bằng cách sử dụng các phương pháp chẩn đoán thông thường. Triệu chứng chủ yếu xuất hiện trong nhiều rối loạn FGIDs là đau nội tạng và/hoặc cảm giác khó chịu. FGIDs bao gồm chứng khó tiêu chức năng (FD - functional dyspepsia), chứng ợ nóng chức năng (một tập hợp con của rối loạn GERD), hội chứng ruột kích thích (IBS - irritable bowel syndrome), đầy hơi chức năng, tiêu chảy chức năng, táo bón mạn tính, nhiễu loạn chức năng của đường mật cũng như các tình trạng khác theo Gut 1999; tập. 45 Suppl. II. Rối loạn đặc biệt quan tâm là GERD.

Tắc ruột hậu phẫu (Post-operative Ileus) được định nghĩa như là sự ngưng trệ lưu thông của các chất chứa trong ruột do suy giảm tạm thời vận động GI sau phẫu thuật vùng bụng.

Rối loạn đường tiết niệu (Disorders of the Urinary Tract) bao gồm các tình trạng liên quan đến nhiễu loạn chức năng và/hoặc cảm giác khó chịu/đau đớn ở đường

tiết niệu. Các ví dụ về rối loạn đường tiết niệu bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, chúng đi tiểu không tự chủ, u xơ tiền liệt tuyến, viêm tuyến tiền liệt, tăng phản xạ cơ chóp, tắc nghẽn đường ra, đi tiểu thường xuyên, tiểu đêm, tiểu gấp, bàng quang tăng hoạt (OAB-overactive bladder), quá mẫn vùng chậu, són tiểu, viêm niệu đạo, đau tiền liệt tuyến, viêm bàng đái, quá mẫn bàng quang không rõ nguyên nhân, và tương tự. OAB là hội chứng đặc trưng bởi tính khẩn cấp, có hoặc không có tiểu không tự chủ, và thường là với tần suất đi tiểu gia tăng và tiểu đêm.

Rối loạn hệ thống thần kinh (Nervous system disorders) hoàn toàn hoặc một phần do mGluR5, ví dụ là quá trình thoái hóa hệ thần kinh cấp tính, chấn thương và mạn tính, chẳng hạn như bệnh Parkinson, rối loạn vận động Parkinson (ví dụ rối loạn vận động gây ra bởi L-dopa), rối loạn vận động gây ra bởi thuốc an thần (ví dụ rối loạn vận động muộn), rối loạn Tic, hội chứng Tourette, hội chứng chân không yên, hội chứng quờ quạng chân tay định kỳ, mất trí nhớ tuổi già, bệnh Alzheimer, bệnh múa giật Huntington, xơ cứng cột bên teo cơ, đa xơ cứng và hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, rối loạn liên quan đến chất, rối loạn tâm thần chẳng hạn như tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc và lo âu, rối loạn thiếu tập trung và rối loạn chức năng nhận thức liên quan đến các rối loạn này và rối loạn CNS khác. Rối loạn liên quan đến chất bao gồm lạm dụng chất, phụ thuộc chất và rối loạn do cai nghiện chất, ví dụ cai nghiện nicotin. Rối loạn lo âu bao gồm rối loạn hoảng sợ, ám ảnh xã hội và chuyên biệt, lo âu, rối loạn ám ảnh cưỡng chế (OCD - obsessive compulsive disorder), rối loạn căng thẳng sau chấn thương (PTSD - post traumatic stress disorder) và rối loạn lo âu lan tỏa (GAD – generalized anxiety disorder). Rối loạn cảm xúc bao gồm trầm cảm (chứng trầm cảm nặng, trầm cảm mạn tính, rối loạn trầm cảm NOS) và rối loạn lưỡng cực (rối loạn lưỡng cực I và II). Rối loạn chức năng nhận thức liên quan đến các rối loạn này và rối loạn CNS khác bao gồm sự thiếu hụt và các bất thường trong tập trung và cảnh giác, chức năng điều hành và bộ nhớ (ví dụ như bộ nhớ làm việc và bộ nhớ sự kiện). Các rối loạn khác hoàn toàn hoặc một phần do mGluR5 là đau và ngứa.

Rối loạn đặc biệt quan tâm là rối loạn vận động gây ra bởi L-dopa ở bệnh Parkinson.

Các hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là các hợp chất như được xác định trong nhóm P theo phương án 8, rất hữu ích trong điều trị, ngăn ngừa hoặc làm chậm tiến trình rối loạn vận động ở bệnh Parkinson, đặc biệt là rối loạn vận động gây ra bởi L-dopa ở bệnh Parkinson. Rối loạn vận động ở bệnh Parkinson, mặc dù không hoàn toàn, thường xảy ra như là một tác dụng phụ của quá trình điều trị bệnh Parkinson bằng levodopa (L-dopa), một tiền chất của dopamin. Các tính chất của những rối loạn vận động như vậy bao gồm suy giảm vận động, ví dụ, sự xuất hiện của các cử động vô thức chậm và không phối hợp, lắc lư, tê cứng và các vấn đề về đi lại. Bệnh nhân được điều trị bằng L-dopa thường giảm các triệu chứng của bệnh Parkinson nhưng họ gặp nhiều khó khăn để tiếp tục đứng hoặc thậm chí ngồi. Sau thời gian dài sử dụng L-dopa, phần lớn bệnh nhân gia tăng rối loạn vận động.

Rối loạn vận động có thể xảy ra vào bất kỳ lúc nào trong chu trình điều trị bằng L-dopa. Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị rối loạn vận động xảy ra vào lúc nồng độ L-dopa trong huyết tương cao nhất ở bệnh nhân. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị rối loạn vận động xảy ra khi nồng độ L-dopa trong huyết tương của bệnh nhân lên hoặc xuống (rối loạn vận động hai pha).

Rối loạn vận động cũng có thể phát triển ở người bị bệnh Parkinson nhưng không sử dụng L-dopa. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế dùng để điều trị rối loạn vận động Parkinson gây ra bởi nguyên nhân không phải L-dopa.

Điều trị bằng hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là bằng hợp chất như được xác định trong nhóm P, có thể bao gồm việc làm giảm các đặc tính liên quan đến rối loạn vận động Parkinson, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, làm giảm mức độ cử động vô thức, làm giảm số lần cử động vô thức, cải thiện trong khả năng để thực hiện các nhiệm vụ bình thường, cải thiện khả năng đi bộ, tăng thời gian giữa các lần rối loạn vận động.

Trong trường hợp điều trị dự phòng, các hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là các hợp chất như được xác định trong nhóm P có thể được sử dụng để làm chậm hoặc ngăn ngừa sự khởi phát của rối loạn vận động Parkinson.

Đối với các dấu hiệu được đề cập ở trên (tình trạng và rối loạn), liều thích hợp sẽ thay đổi phụ thuộc vào, ví dụ, hợp chất được dùng, vật chủ, cách dùng, bản chất và mức độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị. Tuy nhiên, nói chung, kết quả khả quan ở động vật được xác định là có thể đạt được với liều hằng ngày từ khoảng 0,01 đến khoảng 100mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 10 mg/kg trọng lượng cơ thể, ví dụ 1mg/kg. Ở động vật có vú lớn hơn, ví dụ con người, liều hằng ngày được xác định là trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 1000mg, tốt hơn là từ khoảng 1 đến khoảng 400mg, tốt nhất là từ khoảng 10 đến khoảng 100mg hợp chất theo sáng chế được dùng một cách phù hợp, ví dụ, ở liều phân chia lên tới bốn lần một ngày.

Để sử dụng theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là hợp chất như được xác định trong nhóm P, có thể được dùng như hoạt chất đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp với hoạt chất khác, theo bất kỳ cách thức thông thường nào, chẳng hạn theo đường miệng, ví dụ ở dạng viên nén hoặc viên nang, hoặc theo đường ngoài tiêu hóa, ví dụ ở dạng dung dịch hoặc huyền phù tiêm. Dược phẩm kết hợp chứa hợp chất theo sáng chế và hoạt chất khác sẽ được đề cập đến như là “dược phẩm kết hợp theo sáng chế”.

Trong trường hợp rối loạn vận động Parkinson gây ra bởi L-dopa, hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là hợp chất như được xác định trong nhóm P, sẽ được kết hợp với L-dopa và tùy ý với ít nhất một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế dopa decarboxylaza, chất ức chế catechol-O-metyl transferaza, chất chủ vận dopamin, chất ức chế monoamin oxidaza-B, chất gây tiết adrenalin, chất để điều trị rối loạn tắc nghẽn phổi, chất chẹn beta, chất đối kháng thụ thể alpha-adrenalin, chất đối kháng angiotensin II, chất kháng cholinergic, chất kháng cholinesteraza, chất chống suy nhược, chất kháng viêm, chất chống thấp khớp, chất chống đau nửa đầu, chất giải lo âu, barbiturat, dẫn xuất barbiturat, belladonna alkaloit, amin bậc ba và dẫn xuất benzothiazepin.

Các chất ức chế dopa decarboxylaza ví dụ như là, carbidopa hoặc benserazid.

Các chất ức chế catechol-O-metyl transferaza ví dụ như là, tolcapon hoặc entacapon.

Các chất chủ vận dopamin ví dụ như là, bromocriptin, pergolit, pramipexol, ropinirol, cabergolin, apomorphin hoặc lisurit.

Các chất ức chế monoamin oxidaza-B ví dụ như là, selegilin, rasagilin.

Chất tác dụng lên hệ adrenergic và/hoặc thuốc để điều trị rối loạn tắc nghẽn phổi ví dụ như là, Budesonide chứa formoterol fumarat, Combivent, Sertide mite hoặc Salbutamol.

Các chất chẹn beta ví dụ như là, Acebutolol, Acebutolol hydroclorua, Atenolol, Betaxolol, Betaxolol hydroclorua, Bisoprolol, Bisoprolol fumarat, Bisoprolol hemifumarat, Carvedilol, Cosopt, Levobunolol hydroclorua, Metoprolol, Metoprolol suxinat, Metoprolol tartrat, Propranolol, Propranolol hydroclorua, Sotalol, Sotalol hydroclorua, Tenoretic, Timolol, Timolol maleat hoặc Timpilo.

Chất đối kháng thụ thể alpha-adrenalin ví dụ như là, Alfuzosin, Alfuzosin hydroclorua, Doxazosin, Doxazosin mesilat, Tamsulosin, Tamsulosin hydroclorua, Terazosin hoặc Terazosin hydroclorua.

Chất đối kháng angiotensin II ví dụ như là, Candesartan cilexetil, Irbesartan, Losartan, Losartan kali, Olmesartan medoxomil, Telmisartan hoặc Valsartan.

Dược phẩm của chất đối kháng angiotensin II ví dụ như là, Blopress plus, Ciodiovan, hyzaar hoặc Karvea hct.

Chất kháng cholinergic ví dụ như là, Ipratropium bromua hoặc Tiotropium bromua.

Chất kháng cholinesteraza ví dụ như là, Donepezil hydroclorua.

Chất chống suy nhược ví dụ như là, Amitriptyline, Amitriptyline hydroclorua, Bupropion hydroclorua, Citalopram, Citalopram hydrobromua, Cyclobenzaprin, Cyclobenzaprin hydroclorua, Escitalopram, Escitalopram oxalat, Fluoxetin, Fluvoxamin maleat, Imipramin hydroclorua, Mirtazapin, Paroxetin, Paroxetin hydroclorua, Sertralin, Sertralin hydroclorua, Trazodon, Trazodon hydroclorua, Venlafaxin hoặc Venlafaxin hydroclorua.

Chất chống động kinh ví dụ như là, Carbamazepin, Clonazepam, Gabapentin, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin hoặc Topiramate.

Các chất kháng viêm và/hoặc chống thấp khớp là, ví dụ, Betamethason, Betamethason valerat, Cortison, Cortison axetat, Desonit, Diclofenac, Diclofenac natri, Flurbiprofen, Hydrocortison, Indometacin, axit Salicylic, Triamcinolon axetonit, Aceclofenac, Aflexa, Arthrotec, Carbager-plus, Celecoxib, Glucosamin, Glucosamin sulfat, Glucosamin chứa chondroitin, Ibuprofen, Ketoprofen, Meloxicam, Naproxen, Naproxen natri, Nimesulit, Osteo bi-flex hoặc Sulindac.

Dược phẩm chống đau nửa đầu ví dụ như là, Naratriptan hydroclorua, Rizatriptan hoặc Sumatriptan.

Chất giải lo âu ví dụ như là, Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Clorazepate dikali, Diazepam, Etyl loflazepat, Hydroxyzin, Hydroxyzin hydroclorua, Lorazepam, Oxazepam hoặc Tetrazepam.

Barbiturat và/hoặc dẫn xuất barbiturat ví dụ như là, Phenobarbital hoặc Phenobarbital.

Belladonna alkaloit và/hoặc amin bậc ba ví dụ như là, Hyoscyamin sulfat.

Dẫn xuất benzodiazepin và các dược chất liên quan ví dụ như là, Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Clorazepate dikali, Diazepam, Etyl loflazepat, Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam, Temazepam, Tetrazepam, Triazolam, Eszopiclon, Zolpidem, Zolpidem tartrat hoặc Zopiclon.

Dẫn xuất benzothiazepin ví dụ như là, Diltiazem hoặc Diltriazem hydroclorua.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm kết hợp cụ thể theo sáng chế được sử dụng. Dược phẩm này bao gồm:

Hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là hợp chất như được xác định ở nhóm P; và L-dopa.

Theo một phương án của sáng chế, dược phẩm kết hợp cụ thể theo sáng chế được sử dụng. Dược phẩm kết hợp này bao gồm:

Hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là hợp chất như được xác định ở nhóm P;

L-dopa; và

ít nhất một hoạt chất được chọn từ nhóm bao gồm:

carbidopa, benserazit, tolcapon, entacapon, bromocriptin, pergolit, pramipexol, ropinirol, cabergolin, apomorphin, lisurit, selegilin, rasagilin, Budesonit chứa formoterol fumarat, Combivent, Sertide mite, Salbutamol, Axebutolol, Axebutolol hydroclorua, Atenolol, Betaxolol, Betaxolol hydroclorua, Bisoprolol, Bisoprolol fumarat, Bisoprolol hemifumarat, Carvedilol, Cosopt, Levobunolol hydroclorua, Metoprolol, Metoprolol suxinat, Metoprolol tartrat, Propranolol, Propranolol hydroclorua, Sotalol, Sotalol hydroclorua, Tenoretic, Timolol, Timolol maleat, Timpilo, Alfuzosin, Alfuzosin hydroclorua, Doxazosin, Doxazosin mesilat, Tamsulosin, Tamsulosin hydroclorua, Terazosin, Terazosin hydroclorua, Candesartan cilexetil, Irbesartan, Losartan, Losartan kali, Olmesartan medoxomil, Telmisartan, Valsartan, Blopress plus, Co-diovan, Hyzaar, Karvea hct, Ipratropium bromua, Tiotropium bromua, Donepezil hydroclorua, Amitriptylin, Amitriptylin hydroclorua, Bupropion hydroclorua, Citalopram, Citalopram hydrobromua, Cyclobenzaprin, Cyclobenzaprin hydroclorua, Escitalopram, Escitalopram oxalat, Fluoxetin, Fluvoxamin maleat, Imipramin hydroclorua, Mirtazapin, Paroxetin, Paroxetin hydroclorua, Sertralin, Sertralin hydroclorua, Trazodon, Trazodon hydroclorua, Venlafaxin, Venlafaxin hydroclorua, Carbamazepin, Clonazepam, Gabapentin, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Topiramat, Betamethason, Betamethason valerat, Cortison, Cortison axetat, Desonit, Diclofenac, Diclofenac natri, Flurbiprofen, Hydrocortison, Indometacin, axit Salixylic, Triamcinolon axetonit, Aceclofenac, Aflexa, Arthrotec, Carbager-plus, Celecoxib, Glucosamin, Glucosamin sulfat, Glucosamin chứa chondroitin, Ibuprofen, Ketoprofen, Meloxicam, Naproxen, Naproxen natri, Nimesulit, Osteo bi-flex hoặc Sulindac.

Dược phẩm chống đau nửa đầu ví dụ như là, Naratriptan hydroclorua, Rizatriptan, Sumatriptan, Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Clorazepat dikali, Diazepam, Etyl loflazepat, Hydroxyzin, Hydroxyzin hydroclorua, Lorazepam, Oxazepam, Tetrazepam, Phenobarbital, Phenobarbital, Hyoscyamin sulfat,

Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Clorazepate dipotassium, Diazepam, Ethyl loflazepat, Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam, Temazepam, Tetrazepam, Triazolam, Eszopiclon, Zolpidem, Zolpidem tartrat, Zopiclon, Diltiazem và Diltriazem hydroclorua.

Ví dụ về dược phẩm kết hợp là hợp chất như được xác định trong nhóm P, L-dopa, và chất ức chế dopa decarboxylaza: carbidopa.

Ví dụ khác về dược phẩm kết hợp là hợp chất như được xác định trong nhóm P, L-dopa, và entacapon.

Ví dụ khác về dược phẩm kết hợp là hợp chất như được xác định trong nhóm P, L-dopa, entacapon, và carbidopa; ví dụ về dược phẩm kết hợp này là dược phẩm kết hợp của hợp chất như được xác định trong nhóm P và Stalevo®.

Ví dụ về dược phẩm kết hợp là hợp chất đầu tiên được xác định trong nhóm P, tức là 9-metoxy-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on, L-dopa, và chất ức chế dopa decarboxylaza: carbidopa.

Ví dụ khác về dược phẩm kết hợp là hợp chất đầu tiên như được xác định trong nhóm P, tức là 9-metoxy-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on, L-dopa, và entacapon.

Ví dụ khác về dược phẩm kết hợp là hợp chất đầu tiên như được xác định trong nhóm P, tức là 9-metoxy-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on, L-dopa, entacapon, và carbidopa; ví dụ về dược phẩm này là dược phẩm kết hợp của hợp chất đầu tiên như được xác định trong nhóm P, tức là 9-metoxy-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on, và Stalevo®.

Các chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong điều trị hoặc ngăn ngừa chứng đau nửa đầu.

Các chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích để điều trị các bệnh viêm nhiễm, chẳng hạn như đau, viêm và/hoặc phù nề do hậu quả của chấn thương, ví dụ liên quan đến bong, bong gân, gãy xương hoặc tương tự, bệnh viêm đường hô hấp, chẳng hạn như

bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh hen suyễn, bệnh viêm mũi, bệnh viêm ruột, viêm bàng đái, bệnh viêm màng bồ đào, rối loạn do viêm da, chẳng hạn như bệnh vẩy nến hoặc eczema, viêm khớp dạng thấp, để sử dụng như là thuốc giãn cơ trơn, ví dụ hữu dụng để điều trị sự co thắt của đường dạ dày-ruột hoặc tử cung, ví dụ hữu ích trong điều trị bệnh Crohn, viêm loét đại tràng hoặc viêm tụy, hoặc hữu ích để điều trị co cứng cơ và run rẩy, ví dụ ở bệnh đa xơ cứng, viêm bao gân, bệnh gút, rối loạn ở mắt, ví dụ bệnh tăng nhãn áp, ho.

Các chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong điều trị suy giảm nhận thức và/hoặc rối loạn thiếu tập trung.

Rối loạn chức năng nhận thức bao gồm sự thiếu hụt và các bất thường trong tập trung và cảnh giác, chức năng điều hành và bộ nhớ (ví dụ như bộ nhớ làm việc và bộ nhớ sự kiện). Các rối loạn khác liên quan đến rối loạn chức năng nhận thức bao gồm rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ (SRBD - sleep related breathing disorders), khiếm khuyết hành vi, thiếu hụt khả năng xử lý thông tin và các rối loạn liên quan đến tuổi tác.

Các ví dụ khác nữa về suy giảm nhận thức và/hoặc rối loạn thiếu tập trung bao gồm: rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD - Attention-deficit hyperactivity disorder), ADHD ở trẻ em, ADHD ở người lớn, buồn ngủ ban ngày quá mức, ngưng thở lúc ngủ, gián đoạn chu kỳ thức-ngủ ở công nhân làm ca, chấn thương sọ não, rối loạn thoái hóa thần kinh với bộ nhớ liên kết và các vấn đề nhận thức (chẳng hạn như bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ thể Lewy, mất trí nhớ tuổi già, sa sút trí tuệ do mạch máu, bệnh Parkinson), hội chứng mệt mỏi mạn tính, mệt mỏi liên quan đến thiếu ngủ hoặc mất ngủ kéo dài, suy giảm trí nhớ liên quan đến độ tuổi và chức năng nhận thức (chẳng hạn như suy giảm nhận thức nhẹ), suy giảm nhận thức liên quan đến rối loạn tâm trạng (chẳng hạn như trầm cảm) và lo âu, tâm thần phân liệt, buồn ngủ ban ngày liên quan đến chứng ngủ rũ.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất các chất để sử dụng trong điều trị hoặc cải thiện sự tăng cường nhận thức ở đối tượng. Thuật ngữ “sự tăng cường nhận thức” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự tăng cường nhận thức, cảnh giác, tác dụng chống lại mệt mỏi, tăng cường sự tỉnh táo, sự tập trung, bộ nhớ (làm việc, sự kiện), khả năng học

tập, thời gian phản ứng, nâng cao khả năng nhận thức, buồn ngủ ban ngày quá mức, sự đảo ngược thiếu hụt khả năng xử lý thông tin, cải thiện sự rối loạn tổ chức, tức là cải thiện kỹ năng tổ chức/trình độ tổ chức.

Các chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong điều trị rối loạn phát triển lan tỏa (PDD – pervasive developmental disorders). PDD là nhóm các bệnh đặc trưng bởi sự chậm trễ trong phát triển các kỹ năng truyền thông và xã hội. Các bệnh sau đây là một phần của PDD: chứng tự kỷ, hội chứng Asperger, rối loạn phân li tuổi ấu thơ, hội chứng Rett, và hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy. Các triệu chứng chính là: hành vi giống tự kỷ, hành vi lặp đi lặp lại (OCD), trong một số trường hợp dễ bị kích thích, và ADHS. Hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy có hai kiểu gen-kiểu hình khác nhau: đột biến toàn bộ (chậm phát triển, ADHD, chứng tự kỷ, và chứng lo âu), đột biến một phần (run rẩy-mất điều hòa, hội chứng Parkinson, chứng lo âu). Rối loạn quan tâm đặc biệt là hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong ngăn ngừa các tình trạng và rối loạn được đề cập ở trên.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong điều trị các tình trạng và rối loạn được đề cập ở trên.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong làm chậm tiến trình của các tình trạng và rối loạn được đề cập ở trên.

Hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích trong điều trị dấu hiệu được chọn từ: rối loạn vận động gây ra bởi L-dopa ở bệnh Parkinson và hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy.

Do đó, như một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng làm thuốc.

Như một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong trị liệu.

Theo một phương án khác, việc trị liệu dành cho bệnh mà được cải thiện bằng cách ức chế mGluR5. Theo phương án khác, bệnh được chọn từ danh sách được đề

cập ở trên, ví dụ rối loạn vận động gây ra bởi L-dopa ở bệnh Parkinson và hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong điều trị bệnh mà được cải thiện bằng cách ức chế mGluR5 bao gồm việc dùng một lượng được dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác nữa, bệnh được chọn từ danh sách được đề cập ở trên, thích hợp là rối loạn vận động gây ra bởi L-dopa ở bệnh Parkinson và hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị” của hợp chất theo sáng chế đề cập đến một lượng hợp chất theo sáng chế mà sẽ gọi ra đáp ứng sinh học hoặc y học của đối tượng, ví dụ, sự giảm hoặc ức chế hoạt động của enzym hoặc protein, hoặc cải thiện các triệu chứng, giảm bớt các tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn tiến triển bệnh, hoặc ngăn ngừa bệnh, v.v. Theo một phương án không hạn chế, thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị” đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế mà khi được dùng cho đối tượng, có hiệu quả để (1) ít nhất là giảm bớt, ức chế, ngăn ngừa một phần và/hoặc cải thiện tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) gây ra bởi mGluR5, hoặc (ii) liên quan đến hoạt động của mGluR5, hoặc (iii) đặc trưng bởi hoạt động bất thường của mGluR5; hoặc (2) giảm hoặc ức chế hoạt động của mGluR5; hoặc (3) giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của mGluR5. Theo phương án không hạn chế khác, thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị” đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được dùng cho một tế bào, hoặc mô, hoặc vật liệu sinh học phi-tế bào, hoặc môi trường, có hiệu quả để ít nhất là giảm hoặc ức chế một phần hoạt động của mGluR5; hoặc ít nhất là giảm hoặc ức chế một phần sự biểu hiện của mGluR5.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ động vật. Tốt hơn nếu động vật là động vật có vú. Đối tượng cũng dùng để chỉ, ví dụ, linh trưởng (ví dụ, con người), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống, chuột, cá, chim và tương tự. Theo một phương án được ưu tiên, đối tượng là con người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “sự ức chế” hoặc “ức chế” dùng để chỉ sự làm giảm hoặc hoặc ngăn chặn tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh, hoặc

sự suy giảm đáng kể nhất định trong hoạt động cơ bản của quy trình hoặc hoạt động sinh học.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” hoặc “sự điều trị” bệnh hoặc rối loạn bất kỳ, theo một phương án, dùng để chỉ sự cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm chậm hoặc kìm hãm hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong những triệu chứng lâm sàng của bệnh). Theo phương án khác, “điều trị” hoặc “sự điều trị” đề cập đến sự làm giảm hoặc cải thiện ít nhất một thông số vật lý bao gồm cả thông số mà có thể không thấy rõ ở bệnh nhân. Theo phương án khác nữa, “điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ điều biến bệnh hoặc rối loạn, hoặc là về mặt thể chất, (ví dụ, sự ổn định triệu chứng có thể thấy rõ), hoặc là về mặt sinh lý, (ví dụ, sự ổn định thông số vật lý), hoặc cả hai. Theo phương án khác nữa, “điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ sự ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc sự phát triển hoặc tiến trình của bệnh hoặc rối loạn.

Dược phẩm hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể ở đơn vị liều khoảng 1-1000mg hoạt chất cho đối tượng nặng khoảng 50-70kg, hoặc khoảng 1-500mg hoặc khoảng 1-250mg hoặc khoảng 1-150mg hoặc khoảng 0,5-100mg, hoặc khoảng 1-50mg hoạt chất. Liều có hiệu quả điều trị của hợp chất, dược phẩm, hoặc các dược phẩm của nó, phụ thuộc vào loài của đối tượng, trọng lượng cơ thể, tuổi và tình trạng cá thể, rối loạn hoặc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của rối loạn hoặc bệnh đang được điều trị. Bác sĩ, bác sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ thú y có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định lượng có hiệu quả của mỗi hoạt chất cần thiết để ngăn ngừa, điều trị hoặc ức chế tiến trình của rối loạn hoặc bệnh.

Đặc tính liều lượng nêu trên có thể được thể hiện trong các thử nghiệm in vitro và in vivo bằng cách sử dụng động vật có vú một cách phù hợp, ví dụ, chuột nhà, chuột cống, chó, khỉ hoặc các tổ chức, mô biệt lập và quy trình điều chế chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng in vitro ở dạng dung dịch, ví dụ, tốt hơn là dung dịch chứa nước, và in vivo hoặc theo đường ruột, theo đường ngoài tiêu hóa, hoặc thuận lợi là theo đường tĩnh mạch, ví dụ, ở dạng huyền phù hoặc dung dịch chứa nước. Liều lượng in vitro có thể thay đổi trong khoảng 10^{-3} và 10^{-9} nồng độ mol.

Lượng có hiệu quả điều trị in vivo có thể thay đổi tùy thuộc vào đường dùng, trong khoảng 0,1-500mg/kg, hoặc trong khoảng 1-100mg/kg.

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bằng phương pháp in vitro & in vivo như được mô tả ở đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với, hoặc trước hoặc sau ít nhất một chất điều trị khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng biệt, theo đường giống hoặc khác, hoặc dùng cùng nhau khi ở trong cùng được phẩm.

Các ví dụ sau minh họa cho sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phản thử nghiệm:

Tổng quan:

Đối với phản ứng xảy ra trong lò phản ứng vi sóng, sử dụng mô hình Initiator® từ Biotage, làm nóng bằng vi sóng cao tần có tần số 2,45GHz.

Các điều kiện phân tích UPLC/MS (% = phần trăm theo thể tích): hệ thống Waters Acquity UPLC, cột Acquity HSS-T3 1,8 μ m; 2,1 x 50 mm; T = 50°C; gradien: A, nước + HCOOH 0,05% + amoni axetat 0,05%; B, axetonitril + HCOOH 0,4%; A/B từ 98/2 đến 2/98 trong 1,4 phút + 0,57 phút chế độ đẳng dòng; tốc độ dòng chảy 1,2 mL/min.

Phổ ^1H NMR đạt được trên quang phổ kế Bruker (360, 400 hoặc 600 MHz). Độ dịch chuyển hóa học được đưa ra ở phần triệu (ppm) so với đỉnh dung môi dư.

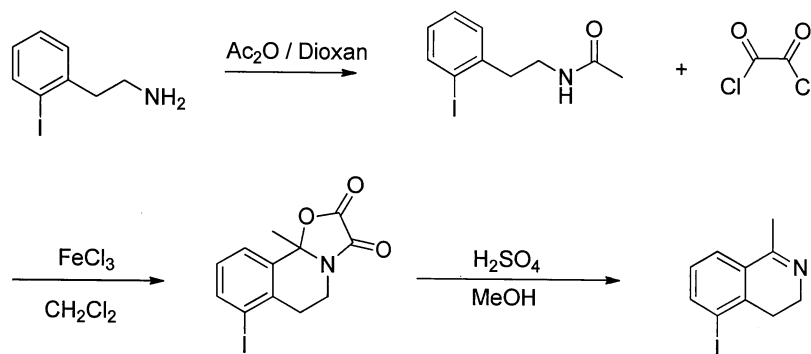
Các chữ viết tắt:

AcOEt	etyl axetat
AcOH	axit axetic
cHex	xyclohexan
CO	cacbon monoxit
DCM	diclometan

DMA	dimethylaxetamit
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	dimetylformamit
DMF-DMA	N,N-dimetylformamit dimetyl axetal
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
eq	đương lượng
h	giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat
MeOH	metanol
mg	miligam
min	phút
mL	mililit
MPLC	sắc ký áp suất trung bình
MS	khối phổ
NMM	N-metyl morpholin
NMP	N-metyl pyrolidon
PEPPSI-iPr	[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden](3-clopyridyl)paladin(II)diclorua
rt	thời gian lưu
RT	nhiệt độ phòng
T3P	dung dịch anhydrit propylphosphonic
TBME	tert-butylmetylete
TBTU	O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloroborat
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
UPLC	sắc ký lỏng siêu áp

Quy trình điều chế 1-27:

Quy trình điều chế 1: 5-iodo-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin



Bước 1. N-(2-iodophenetyl)axetamit. Làm nóng dung dịch gồm 2-(2-iodophenyl)etanamin (13,5g, 54,6mmol) và Ac₂O (10,3mL, 109mmol) trong 1,4-dioxan (200mL) đến 100°C trong 45 min. Sau đó làm nguội phản ứng đến RT và cô đặc trong chân không. Phần cặn tạo thành được hấp thụ trong DCM và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa – phản ứng tạo khí! Tách pha hữu cơ ra, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (16,2g), mà hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 290,3 (M+H⁺); UPLC rt 0,96 min.

Bước 2. 7-iodo-10b-metyl-5,6-dihydro-2H-oxazolo[2,3-a]isoquinolin-2,3(10bH)-dion. Xử lý từng giọt dung dịch N-(2-iodophenetyl)axetamit (16,0g, 55,3 mmol) trong DCM (600mL) trong điều kiện N₂ bằng (COCl)₂ (5,33mL, 60,9mmol). Khuấy phản ứng ở RT trong 45 min và sau đó làm lạnh đến 0°C. Sau đó thêm FeCl₃ (10,8g, 66,4mmol) vào và từ từ làm ấm hỗn hợp đến RT và khuấy ở RT trong 18h. Thêm dung dịch HCl 2N chứa nước (50 mL) vào và khuấy hỗn hợp trong 2h. Tách pha hữu cơ ra, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (20,8g), sử dụng chính hợp chất này trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 344,3 (M+H⁺); UPLC rt 1,10 min.

Bước 3. 5-iodo-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin. Làm nóng huyền phù 7-iodo-10b-metyl-5,6-dihydro-2H-oxazolo[2,3-a]isoquinolin-2,3(10bH)-dion (20,7g; 60,3 mmol) trong MeOH/H₂SO₄ (19:1, 750mL) để hồi lưu trong 5h. Làm nguội hỗn hợp đến RT rồi cô đặc trong chân không. Phần cặn tạo thành được hấp thụ trong H₂O (200mL) và chiết bằng AcOEt. Tách pha hữu cơ ra và chiết hai lần bằng dung dịch HCl chứa nước 1N. Các pha chứa nước được kết hợp, làm mát bằng đá và bazơ hóa bằng dung dịch amoniac chứa nước đậm đặc. Chiết hỗn hợp này bằng DCM, và làm

khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM đến DCM/MeOH 95:5) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (8,6g). UPLC-MS: MS 272,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,606 min. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 2,37 (s, 3 H); 2,68 - 2,78 (m, 2 H); 3,68 (td, $J=7,62, 1,56$ Hz, 2 H); 7,04 (t, $J=7,82$ Hz, 1 H); 7,46 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H); 7,84 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với Quy trình điều chế 1 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các khối cấu trúc sau theo sáng chế được điều chế:

Quy trình điều chế 2: 5-flo-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin. MS 164,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). UPLC (2min) rt 0,616 min.

Quy trình điều chế 3: 5-clo-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin. UPLC-MS: MS 180,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,25 min.

Quy trình điều chế 4: 5-bromo-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin. MS 224,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). UPLC (2min) rt 0,743 min.

Quy trình điều chế 5: 1-metyl-5-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin. MS 214,0 ($\text{M}+\text{H}^+$). UPLC (2min) rt 0,805 min.

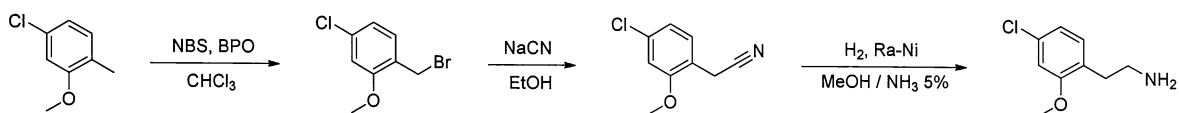
Quy trình điều chế 6: 5-metoxi-1,3-dimetyl-3,4-dihydroisoquinolin. UPLC-MS: MS 190,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,58 min.

Quy trình điều chế 7: 6-clo-5-metoxi-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin. UPLC-MS: MS 210,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,41 min.

Quy trình điều chế 8: 7-clo-5-metoxi-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin. UPLC-MS: MS 210,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,59 min.

Các ví dụ sau đề xuất con đường tổng hợp đối với nguyên liệu ban đầu hữu ích cho quy trình điều chế các hợp chất được mô tả trong sáng chế:

Quy trình điều chế 9: 2-(3-clo-2-metoxi-phenyl)etanamin



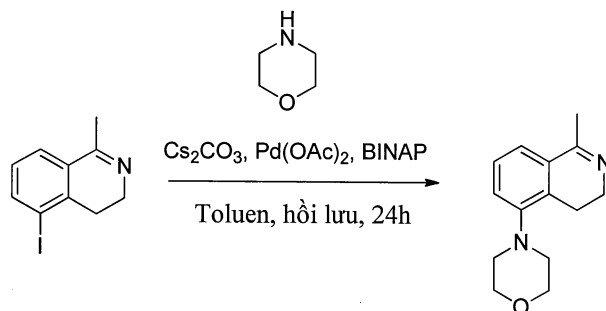
Bước 1. 1-(bromometyl)-3-clo-2-metoxibenzen. Làm nóng hỗn hợp gồm 4-clo-2-metoxi-1-metylbenzen (26,5g, 169mmol), NBS (33,1g, 186mmol) và benzoyl peroxit (200mg, 0,826mmol) trong CHCl_3 để hồi lưu trong 24h. Làm nguội phản ứng đến RT và sau đó cô đặc trong chân không. Khuấy phần cặn với ete dầu hỏa và lọc huyền phù tạo thành ra rồi cô đặc dịch lọc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (30,9g) dưới dạng dầu màu nâu, mà được sử dụng trong bước tiếp theo. UPLC (2min) rt 1,708 min.

Bước 2. 2-(3-clo-2-metoxi phenyl)axetonitril. Xử lý dung dịch 1-(bromometyl)-3-clo-2-metoxibenzen (30,8g, 131mmol) trong EtOH (150mL) ở RT và trong điều kiện N_2 bằng dung dịch NaCN chứa nước (12,8g, 262mmol trong 50mL H_2O) rồi làm nóng hỗn hợp đến 100°C trong 3h. Sau đó làm nguội phản ứng đến RT và hấp thụ trong Et_2O . Rửa hỗn hợp bằng H_2O và nước muối, và chiết lại pha chứa nước bằng Et_2O . Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , Hexan đến Hexan/ AcOEt 4:1) để thu được hợp chất nêu trong đề mục này (15,8 g) dưới dạng dầu màu nâu. UPLC (2min) rt 1,383.

Bước 3. 2-(3-clo-2-metoxi phenyl)etanamin. Khuấy huyền phù gồm 2-(3-clo-2-metoxi phenyl)axetonitril (15,8g, 87mmol) và Ra-Ni (87mmol) trong MeOH/NH_3 (96:4, 200mL) ở RT trong môi trường khí H_2 trong 33h. Sau đó lọc hỗn hợp và cô đặc dịch lọc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (15,8g) dưới dạng chất lỏng màu hơi nâu, sử dụng chính hợp chất này trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 186,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,43 min.

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với 2-(3-clo-2-metoxi phenyl)etanamin và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, chất trung gian sau được điều chế:

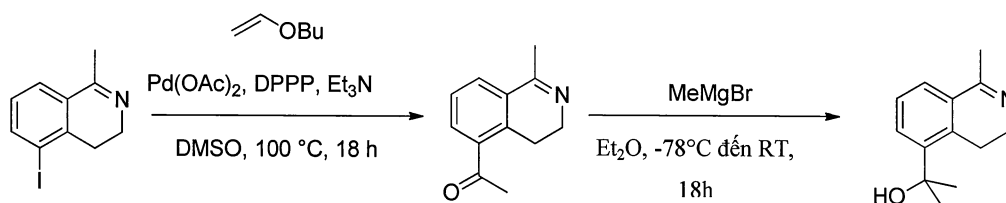
Quy trình điều chế 10: 2-(4-clo-2-metoxyphenyl)etanamin. UPLC-MS: MS 186,0 ($M+H^+$); UPLC rt 0,62 min.



Quy trình điều chế 11: 4-(1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)morpholin

Nạp 5-iodo-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin (8,0g, 29,5mmol), morpholin (3,1g, 35,4mmol) và Cs_2CO_3 (13,5g, 41,3mmol) vào bình thót cổ trong điều kiện Ar và thêm vào hỗn hợp gồm $Pd(OAc)_2$ (0,33g, 1,48mmol) và BINAP (0,92g, 1,48mmol) trong toluen (150mL). Khuấy phản ứng ở RT trong 5 min và sau đó làm nóng để hồi lưu trong 24h. Làm nguội phản ứng đến RT, sau đó lọc qua xelit. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM đến DCM/MeOH 9:1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (3,05g). UPLC-MS: MS 231,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,40 min.

Quy trình điều chế 12: 2-(1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)propan-2-ol.

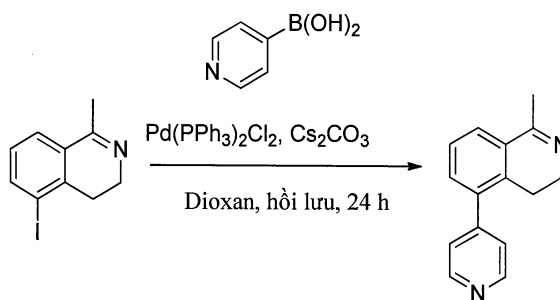


Bước 1. 1-(1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)etanon. Khử khí dung dịch gồm 5-iodo-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin (2,0g, 7,38mmol), $Pd(OAc)_2$ (41mg, 0,184mmol) và DPPP (85mg, 0,207mmol) trong DMSO khô (15mL), sau đó thêm lần lượt butylvinyl ete (4,80mL, 36,9mmol) và Et_3N (1,24mL, 8,85mmol). Làm nóng phản ứng đến 100°C trong 18h, và sau đó làm nguội đến RT. Pha loãng hỗn hợp với Et_2O và rửa bằng H_2O . Sau đó làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra dầu màu nâu mà được hấp thụ trong THF (50mL) và xử lý bằng dung dịch HCl chứa nước 2N (25mL). Khuấy hỗn hợp ở RT trong 4h, sau đó pha loãng với

AcOEt và rửa bằng H₂O. Sau đó trung hòa pha chứa nước và bazơ hóa bằng cách thêm Na₂CO₃, rồi chiết bằng AcOEt. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, DCM đến DCM/MeOH 9:1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (1,06g) dưới dạng dầu màu nâu, sử dụng chính hợp chất này trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 188,0 (M+H⁺); UPLC rt 0,45 min.

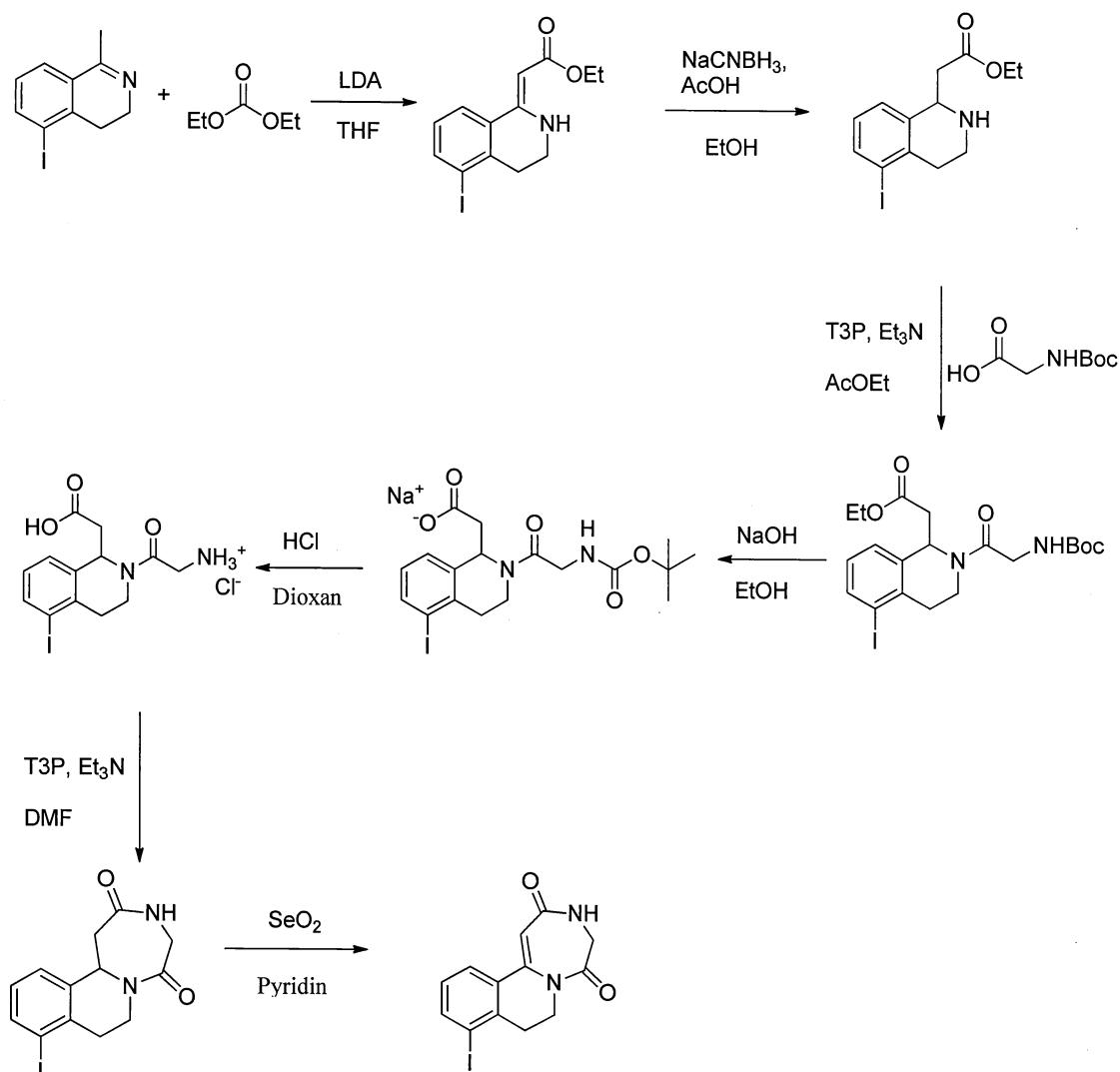
Bước 2. 2-(1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)propan-2-ol. Làm lạnh dung dịch 1-(1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)etanon (800mg, 4,27mmol) trong Et₂O khô (10mL) trong điều kiện Ar đến -78°C, và sau đó xử lý từng giọt bằng dung dịch MeMgBr 3M (1,42mL, 4,27mmol). Khuấy hỗn hợp đến -78°C trong 30min nữa. Sau đó làm ấm hỗn hợp đến RT và khuấy trong 18h ở RT. Sau đó pha loãng phản ứng với AcOEt và rửa bằng H₂O. Sấy khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, DCM đến DCM/MeOH 9:1) đã thu được 2-(1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-5-yl)propan-2-ol (166mg) dưới dạng dầu màu nâu. UPLC-MS: MS 204,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,47min.

Quy trình điều chế 13: 1-metyl-5-(pyridin-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin.



Làm nóng hỗn hợp gồm 5-iodo-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin (3,0g, 11,1mmol), axit pyridin-4-ylboronic (2,04g, 16,6mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,88g, 5,53mmol) và Cs₂CO₃ (10,8g, 33,2mmol) trong 1,4-dioxan (45mL) để hồi lưu trong 24h. Làm nguội hỗn hợp đến RT, và sau đó lọc. Rửa bánh lọc bằng AcOEt, và sau đó cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, DCM đến DCM/MeOH 9:1) để thu được hợp chất nêu trong đề mục này (1,82g) dưới dạng chất rắn màu xám. UPLC-MS: MS 223,0 (M+H⁺); UPLC rt 0,38min.

Quy trình điều chế 14: 9-iodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion.



Bước 1. (Z)-etyl 2-(5-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-yliden)axetat. Thêm nhỏ giọt dung dịch LDA (2M trong THF, 111mL, 222mmol) ở -78°C vào dung dịch 5-iodo-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin đã được làm nguội màu vàng (30,1g, 111mmol) trong THF khô (900mL). Khuấy dung dịch màu nâu hình thành ở -78°C trong 45min và sau đó thêm nhỏ giọt dung dịch dietyl cacbonat (14mL, 116mmol) trong THF (80mL) vào. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 45min nữa, và sau đó đổ lên trên nước muối. Lọc huyền phù màu vàng hình thành và rửa bánh lọc bằng AcOEt. Chiết dịch lọc bằng AcOEt, làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (40,0g) dưới dạng dầu màu nâu,

sử dụng chính hợp chất này trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 344,1 ($M+H^+$); UPLC rt 1,28min.

Bước 2. etyl 2-(5-iodo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat. Xử lý dung dịch (Z)-etyl 2-(5-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-yliden)axetat (40,0g, 116mmol) trong EtOH khan (430mL) bằng từng phần AcOH (33mL) và $NaBH_3CN$ (9,63g, 146mmol) ở RT trong điều kiện Ar. Khuấy hỗn hợp ở RT trong 1,5h, và sau đó thêm từng phần lượng $NaBH_3CN$ khác (3,85g, 58mmol) vào. Khuấy hỗn hợp trong 1,5h nữa, và sau đó đổ lên trên dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước quá bão hòa. Điều chỉnh độ pH đến 8, rồi sau đó chiết hỗn hợp bằng AcOEt. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (39,5g) dưới dạng dầu màu cam mà được sử dụng trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 346,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,66min.

Bước 3. etyl 2-(2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)axetyl)-5-iodo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat. Xử lý hỗn hợp gồm etyl 2-(5-iodo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat (39,5g, 114mmol), Boc-Gly-OH (20,1g, 114mmol) và Et_3N (32mL, 230mmol) trong AcOEt (570mL) bằng dung dịch T3P trong DMF (80mL, 137mmol) – phản ứng tỏa nhiệt. Khuấy hỗn hợp ở RT trong 15h và sau đó thêm H_2O (200mL) vào. Điều chỉnh độ pH đến 8 bằng cách thêm dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, và chiết pha hữu cơ bằng AcOEt. Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (57,4g), sử dụng chính hợp chất này trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 503,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,20min.

Bước 4. natri 2-(2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)axetyl)-5-iodo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat. Thêm dung dịch NaOH (4M, 33mL, 132mmol) chứa nước vào dung dịch etyl 2-(2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)axetyl)-5-iodo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat màu cam (57,4mmol, 114mmol) trong EtOH (800mL) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 60h. Sau đó lọc hỗn hợp và rửa bánh lọc bằng Et_2O . Sau đó cô đặc dịch lọc trong chân không đến khi hình thành kết tủa khác. Sau đó lại lọc hỗn hợp và rửa bánh lọc bằng Et_2O . Tiếp đó làm khô các bánh lọc kết hợp trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (49,8g) dưới dạng bột màu be, sử

dùng chính hợp chất này trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 475,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,00min.

Bước 5. 2-(1-(carboxymethyl)-5-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoetanaminium clorua. Xử lý huyền phù natri 2-(2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetyl)-5-iodo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)acetat (49,8g, 100mmol) trong dioxin khô (1L) với dung dịch HCl chứa nước (4M, 280ml, 1,12mol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 18h. Sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (46,1g) dưới dạng bột màu be, sử dụng chính hợp chất này trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 375,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,60min.

Bước 6. 9-iodo-1,3,4,7,8,12b-hexahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. Xử lý huyền phù gồm 2-(1-(carboxymethyl)-5-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoetanaminium clorua (46,1g, 112mmol) và Et_3N (95mL, 682mmol) trong DMF khô (1,1L) bằng dung dịch T3P trong DMF (98mL, 169mmol) – phản ứng tỏa nhiệt. Khuấy hỗn hợp ở RT qua đêm. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn thu được được hấp thụ trong AcOEt rồi pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Chiết pha chứa nước bằng AcOEt và sau đó rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra chất rắn màu nâu. Tạo huyền phù sản phẩm thô thu được trong MeOH rồi lọc. Rửa bánh lọc bằng MeOH và DCM, và sau đó làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (12,4g) dưới dạng bột màu be mà được sử dụng trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 357,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,73 min.

Bước 7. 9-iodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. Làm nóng hỗn hợp gồm 9-iodo-1,3,4,7,8,12b-hexahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (15,5g, 43mmol), SeO_2 (9,63g, 87mmol) trong pyridin (650mL) đến 160°C trong 20min trong lò phản ứng vi sóng. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn thu được được hấp thụ trong AcOEt (1L) rồi pha loãng với H_2O (1L). Tách lớp hữu cơ và chiết lớp dung dịch chứa nước bằng AcOEt. Sau đó làm khô các pha AcOEt kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , Heptan đến AcOEt đến DCM/MeOH 9:1)

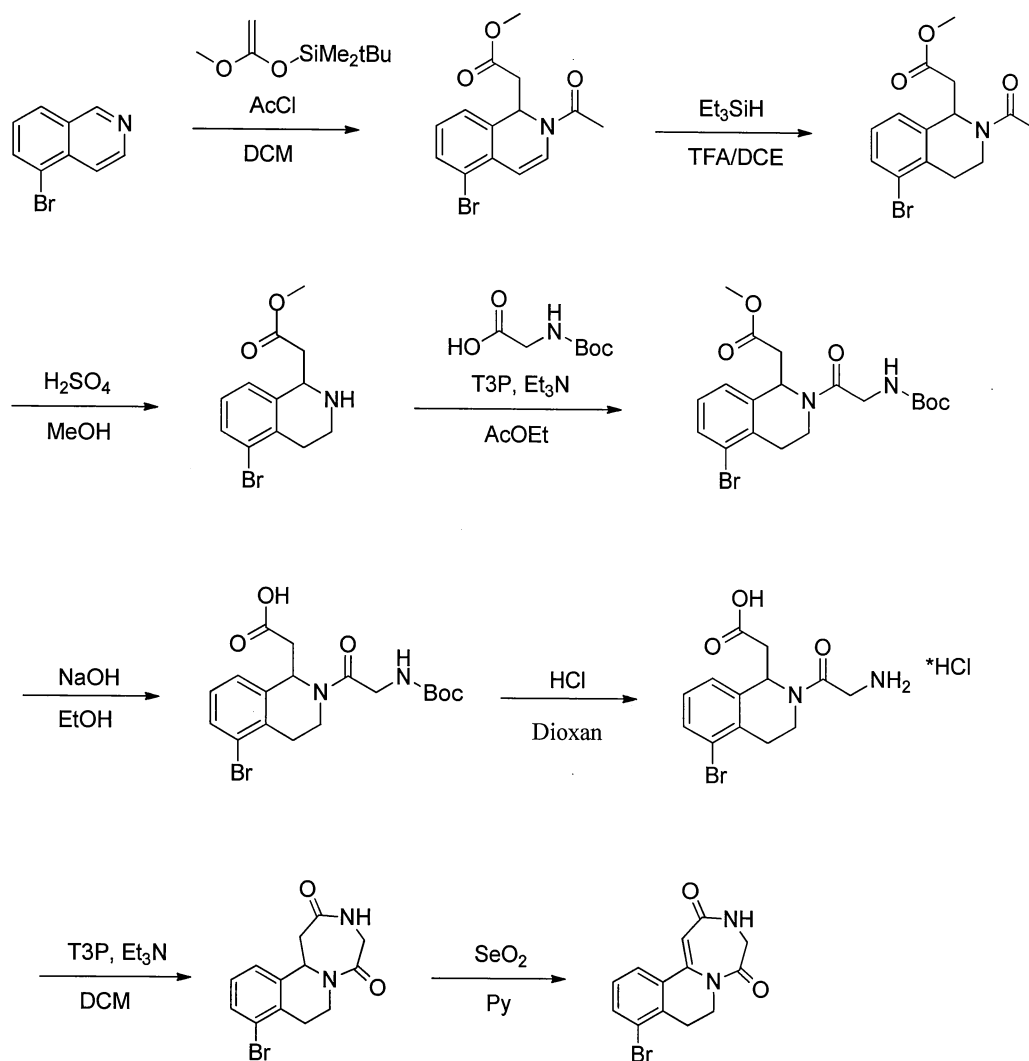
tạo ra 7,25g chất rắn màu be. Sau đó lại chiết pha chứa nước bằng DCM và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , Heptan đến AcOEt đến AcOEt/MeOH 50:1) đã tạo ra 1,15g chất rắn màu hơi nâu. Sau đó kết hợp hai chất rắn thu được và kết tinh dạng Et_2O để thu được hợp chất nêu trong đề mục này (8,15g) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 355,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,78min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,83 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H); 3,76 (d, $J=5,47$ Hz, 4 H); 6,36 (s, 1 H); 7,07 (t, $J=7,82$ Hz, 1 H); 7,90 (d, $J=7,43$ Hz, 2 H); 8,28 (br. s., 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với Quy trình điều chế 14 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, các nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các chất trung gian dưới đây theo sáng chế được điều chế:

Quy trình điều chế 15: 9-clo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. UPLC-MS: MS 263,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,75min.

Quy trình điều chế 16: 9-metoxy-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. UPLC-MS: MS 259,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,67min.

Quy trình điều chế 17: 9-bromo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion



Bước 1. metyl 2-(2-axetyl-5-bromo-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)axetat. Nhỏ từng giọt dung dịch axetyl clorua (35,9mL, 505mmol) vào dung dịch đã khuấy 5-bromoisoquinolin (100g, 481mmol) trong DCM (1900mL) ở RT và khuấy dung dịch trong 60min. Làm lạnh dung dịch đến -78°C (huyền phù vàng) và sau đó thêm từng phần dung dịch tert-butyl((1-metoxivinyl)oxy)dimetylsilan (95g, 505mmol) trong DCM (500mL) vào. Khuấy dung dịch màu vàng tạo thành ở -78°C trong 1h và sau đó làm ấm lên đến RT qua đêm. Thêm dung dịch HCl chứa nước 2N (400mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10min. Tách lớp hữu cơ ra và rửa bằng nước muối (2x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong dietyl ete (1000mL), thêm than củi vào và lọc hỗn hợp qua miếng đệm xelit. Làm bay hơi dung môi và làm khô sản phẩm thô trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này (147g),

sử dụng hợp chất này mà không tinh chế thêm. UPLC-MS: MS 324,0/326,0 ($M+H^+$); UPLC rt 1,03min.

Bước 2. methyl 2-(2-axetyl-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat. Khuấy dung dịch đã khuấy gồm methyl 2-(2-axetyl-5-bromo-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)axetat (147g, 453mmol), triethylsilan (388g, 3333mmol) và axit trifloaxetic (266mL, 3446mmol) trong 1,2-dicloetan (1100mL) được khuấy ở 80°C trong 3h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm bay hơi các thành phần dễ bay hơi còn lại trong điều kiện chân không cao và nhiệt độ bể 40°C. Thêm $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (500mL) vào phần cặn màu vàng tạo thành trong khi khuấy và chiết hỗn hợp bằng DCM (3 x 400 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước quá bão hòa (300mL) và nước muối (300mL). Xử lý lớp hữu cơ bằng than củi, sau đó làm khô bằng natri sulfat, lọc qua miếng đệm Hyflo và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Kết tinh sản phẩm thô từ diethyl ete (300mL) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng tinh thể màu trắng (90g). UPLC-MS: MS 326,0/328,0 ($M+H^+$); UPLC rt 0,94min.

Bước 3. methyl 2-(5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat. Làm lạnh MeOH (1280mL) đến -15°C rồi dừng lại. Thêm từ từ axit sulfuric (147mL, 2759mmol) (phản ứng tỏa nhiệt) trong điều kiện làm lạnh. Thêm methyl 2-(2-axetyl-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat (90g, 276mmol) vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện hồi lưu trong 96h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và thêm từ từ vào dung dịch $NaHCO_3$ (540g) trong nước (1,35L). Chiết dung dịch chứa nước có tính kiềm nhẹ này bằng AcOEt (3 x 500 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (300mL) và nước muối (300mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô sản phẩm thô trong điều kiện chân không cao để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng bột màu vàng (76g), sử dụng hợp chất này mà không tinh chế thêm. UPLC-MS: MS 284,1/286,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,50min.

Bước 4. methyl 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)axetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat. Thêm T3P (191mL, 321mmol, 50% m/m trong AcOEt) vào dung dịch đã khuấy gồm methyl 2-(5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-

1-yl)axetat (76g, 267mmol), Boc-glyxin (51,5g, 294mmol) và trietylamin (74,6mL, 535mmol) trong AcOEt (1350 mL), và khuấy dung dịch ở RT trong 90min. Thêm HCl chứa nước 0,2N (400mL) vào và khuấy phản ứng trong 5min. Tách lớp hữu cơ ra và rửa bằng HCl chứa nước 0,2N (1 x 250 mL), NaHCO₃ chứa nước bão hòa (2 x 250 mL) và nước muối (1 x 250 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng bột màu trắng (113g), sử dụng hợp chất này mà không tinh chế thêm. UPLC-MS: MS 441,2/443,2 (M+H⁺); UPLC rt 1,12min.

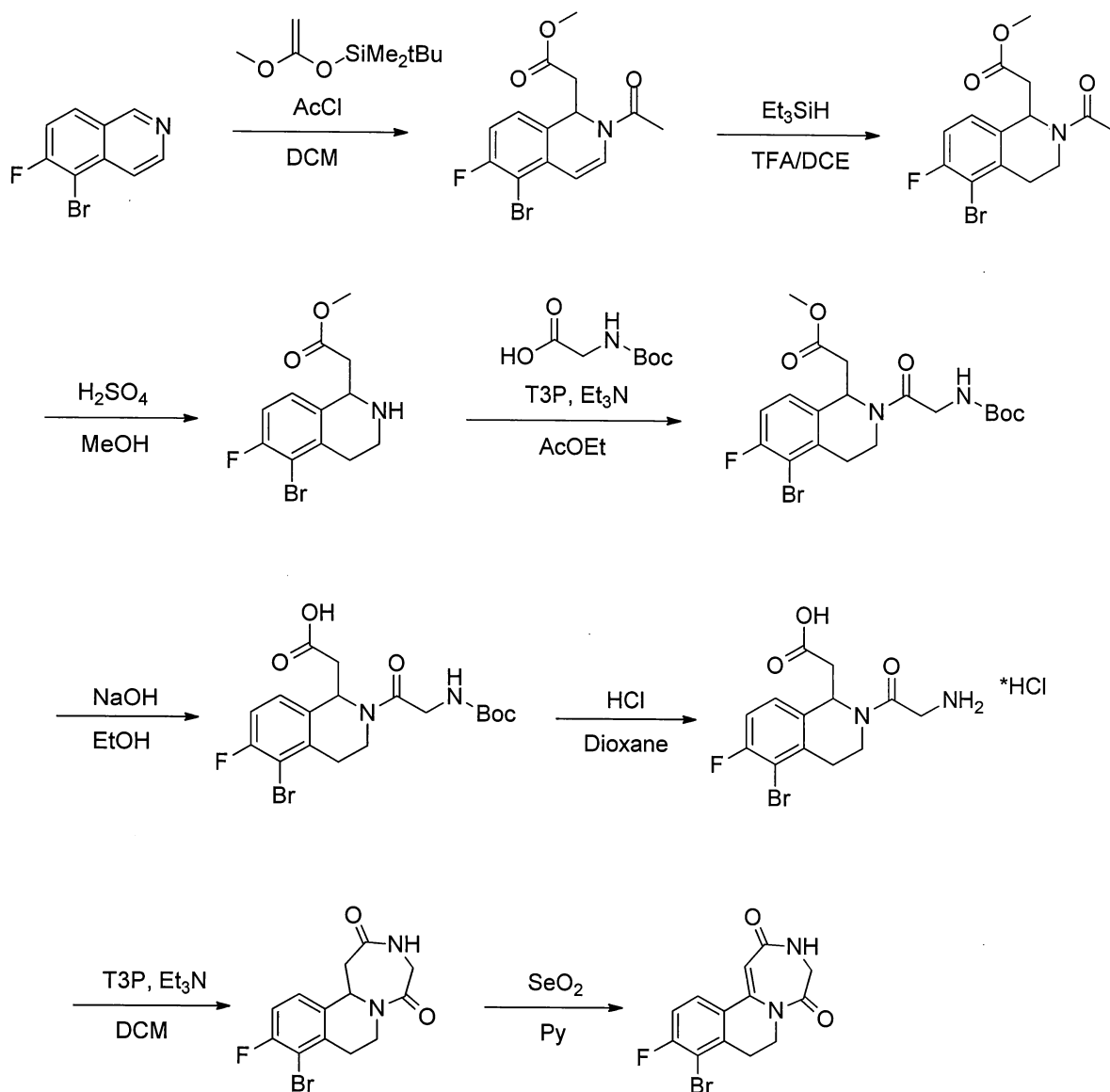
Bước 5. axit 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)axetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetic. Thêm NaOH chứa nước 4N (74,5mL, 298mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa methyl 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)axetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat (113g, 257mmol) trong EtOH (1000mL), và khuấy dung dịch ở RT trong 2h. Lọc kết tủa màu trắng ra và rửa chất rắn màu trắng này bằng một lượng nhỏ EtOH (1x) và dietyl ete (2x). Phân bố muối natri giữa các dung dịch HCl chứa nước 0,5N và DCM, tách lớp hữu cơ và rửa bằng HCl chứa nước 0,5N (1 x) và nước muối (1 x). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng bột màu trắng (110g). UPLC-MS: MS 427,2/429,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,98min.

Bước 6. 2-(5-bromo-1-(carboxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoetanaminium clorua. Thêm HCl 4N trong dioxan (644mL, 2574mmol) vào dung dịch đã khuấy axit 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)axetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetic (110g, 257mmol) trong dioxan (1290mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 24h. Lọc kết tủa màu trắng ra và rửa chất rắn màu trắng này bằng một lượng nhỏ dietyl ete (2x). Làm khô muối HCl trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (88g). UPLC-MS: MS 327,1/329,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,56min.

Bước 7. 9-bromo-1,3,4,7,8,12b-hexahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. Thêm từ từ T3P (212mL, 363mmol, 50% m/m trong AcOEt) vào dung dịch đã khuấy gồm 2-(5-bromo-1-(carboxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoetanamini clorua (88g, 242mmol) và triethylamin (169mL, 1210mmol) trong DCM (960mL) (phản ứng tỏa nhiệt) và khuấy huyền phù này ở RT trong 1h. Giảm dung môi xuống còn một lượng nhỏ trong điều kiện áp suất giảm và xử lý phần huyền phù đặc bằng HCl chứa nước 2N (500mL). Khuấy huyền phù màu trắng ở RT trong 15min và lọc chất rắn ra. Xử lý lại chất rắn bằng HCl chứa nước 2N (300mL), khuấy trong 10min rồi lọc. Rửa chất rắn màu hơi vàng bằng nước (1 x) và bằng dietyl ete (2 x). Làm khô chất rắn hình thành ở 50°C trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (71g). UPLC-MS: MS 309,1/311,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,72min.

Bước 8. 9-bromo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. Hỗn hợp gồm 9-bromo-1,3,4,7,8,12b-hexahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (84,4g, 273mmol) và SeO_2 (53g, 476mmol) trong pyridin (2400mL) được chia vào 4 lò phản ứng vi sóng quy mô lớn, rồi khuấy ở 160°C trong 30min trong điều kiện vi sóng. Đưa lò phản ứng về RT, lọc qua miếng đệm xelit và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hấp thụ trong DCM và chiết bằng HCl chứa nước 0,25N (2 x) và nước muối (1 x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (lần sắc ký đầu tiên: 100% AcOEt; lần sắc ký thứ hai: DCM/ MeOH 95:5) để sinh ra chất rắn màu vàng. Nghiền nhỏ phần cặn với dietyl ete để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng tinh thể màu hơi vàng (25g). UPLC-MS: MS 307,1/309,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,77min.

Quy trình điều chế 17a: 9-bromo-10-fluoro-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion



Bước 1. methyl 2-(2-axetyl-5-bromo-6-flo-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)axetat. Nhỏ từng giọt dung dịch axetyl clorua (14,49mL, 204mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 5-bromo-6-floisoquinolin (43,9g, 194mmol) trong DCM (880mL) ở RT và khuấy dung dịch trong 60min. Làm lạnh dung dịch đến -78°C (huyền phù màu vàng) và sau đó thêm từng phần dung dịch tert-butyl((1-metoxivinyl)oxy)dimetylsilan (38,4g, 204mmol) trong DCM (220mL) vào. Khuấy dung dịch màu vàng hình thành ở -78°C trong 1h và sau đó làm ấm lên đến RT qua đêm. Thêm HCl chứa nước 2N vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10min. Tách lớp hữu cơ ra và rửa bằng nước muối (2x). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong dietyl ete, thêm than củi vào và lọc hỗn hợp qua miếng đệm xelit. Làm bay hơi dung môi và làm khô sản phẩm thô trong điều kiện

chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này (70,6g), sử dụng hợp chất này mà không tinh chế thêm. UPLC-MS: MS 342,2/344,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,05min.

Bước 2. methyl 2-(2-axetyl-5-bromo-6-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat. Dung dịch đã khuấy gồm methyl 2-(2-axetyl-5-bromo-6-flo-1,2-dihydroisoquinolin-1-yl)axetat (70,6g, 206mmol), triethylsilan (176g, 1517mmol) và axit trifloaxetic (121mL, 1568mmol) trong 1,2-dicloetan (500mL) được khuấy ở 80°C trong 3,5h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm bay hơi các thành phần dễ bay hơi còn lại trong điều kiện chân không cao và nhiệt độ bề 40°C. Đối với phần cặn màu vàng tạo thành, $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (500 mL) được thêm vào trong khi khuấy và chiết hỗn hợp bằng DCM (3 x 400 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (250mL) và nước muối (200mL). Xử lý lớp hữu cơ bằng than củi, sau đó làm khô bằng natri sulfat, lọc qua miếng đệm Hyflo và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Kết tinh sản phẩm thô từ diethyl ete (200mL) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng tinh thể màu trắng (47,6g). UPLC-MS: MS 344,1/346,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,95min.

Bước 3. methyl 2-(5-bromo-6-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat. Làm lạnh MeOH (620mL) đến -15°C rồi dừng lại. Thêm từ từ axit sulfuric (73,7mL, 1383mmol) (phản ứng tỏa nhiệt) trong điều kiện làm lạnh. Thêm vào dung dịch này methyl 2-(2-axetyl-5-bromo-6-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat (47,6g, 138mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện hồi lưu trong 96h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và thêm từ từ hỗn hợp vào dung dịch $NaHCO_3$ (244g) trong nước (500mL). Dung dịch chứa nước có tính kiềm nhẹ được chiết bằng AcOEt (3 x). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô sản phẩm thô trong điều kiện chân không cao để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng bột màu vàng (41,58g), sử dụng hợp chất này mà không tinh chế thêm. UPLC-MS: MS 302,1/304,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,51min.

Bước 4. methyl 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)axetyl)-6-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)axetat. Thêm T3P (98mL, 165mmol, 50% m/m

trong AcOEt) vào dung dịch đã khuấy gồm methyl 2-(5-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)acetat (41,58g, 138mmol), Boc-glyxin (26,5g, 151mmol) và triethylamin (38,4mL, 275mmol) trong AcOEt (690mL), và khuấy dung dịch ở RT trong 1h. Thêm HCl chứa nước 0,2N (200 mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5min. Tách lớp hữu cơ ra và rửa bằng HCl chứa nước 0,2N (1 x 200 mL), NaHCO₃ chứa nước bão hòa (2 x 200 mL) và nước muối (1 x 200 mL). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng bột màu trắng (62,6g), sử dụng hợp chất này mà không tinh chế thêm. UPLC-MS: MS 459,3/461,3 (M+H⁺); UPLC rt 1,13min.

Bước 5. axit 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl) acetic. Thêm NaOH chứa nước 4N (39,5mL, 158mmol) vào dung dịch đã khuấy methyl 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)acetat (62,6g, 136mmol) trong EtOH (500mL) ở RT trong 2h. Lọc kết tủa màu trắng ra và rửa chất rắn màu trắng này bằng một lượng nhỏ EtOH (1x) và diethyl ete (2x). Phân bố muối natri giữa các dung dịch HCl chứa nước 0,5N và DCM, tách lớp hữu cơ và rửa bằng HCl chứa nước 0,5N (1x) và nước muối (1 x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng bột màu trắng (58,45g). UPLC-MS: MS 445,2/447,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,99min.

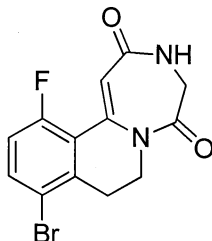
Bước 6. axit 2-(2-(2-aminoacetyl)-5-bromo-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl) acetic (muối HCl). Thêm HCl 4N trong dioxan (328mL, 1313mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa axit 2-(5-bromo-2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetyl)-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)acetic (58,45g, 131mmol) trong dioxan (600mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 24h. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm và làm khô muối HCl trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng bột màu vàng (54,6g). UPLC-MS: MS 345,2/347,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,56min.

Bước 7. 9-bromo-10-flo-1,3,4,7,8,12b-hexahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. Thêm từ từ T3P (125mL, 215mmol, 50% m/m trong AcOEt) vào dung dịch đã khuấy gồm axit 2-(2-(2-aminoaxetyl)-5-bromo-6-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl) axetic, (muối HCl) (54,6g, 143mmol) và triethylamin (100mL, 715mmol) trong DCM (570mL) (dung dịch tỏa nhiệt) và khuấy huyền phù ở RT trong 1h. Khử dung môi xuống còn một lượng nhỏ trong điều kiện áp suất giảm và xử lý huyền phù đậm đặc này bằng nước (500mL) và khuấy huyền phù qua đêm. Lọc huyền phù ra và xử lý lại chất rắn bằng nước (200mL), khuấy trong 10min và lọc ra. Rửa chất rắn màu hơi vàng này bằng nước (1x) và bằng diethyl ete (2x). Làm khô chất rắn hình thành ở RT trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu hơi vàng (40,5g). UPLC-MS: MS 327,1/329,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,73min.

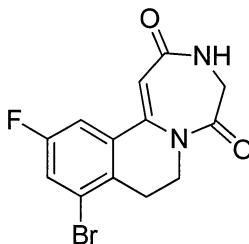
Bước 8. 9-bromo-10-flo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. Khuấy hỗn hợp gồm 9-bromo-10-flo-1,3,4,7,8,12b-hexahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (40,5g, 124mmol) và SeO_2 (24,1g, 217mmol) trong pyridin (1240mL) ở 130°C trong 4h. Đưa hỗn hợp phản ứng về đến RT, lọc qua miếng đệm xelit và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hấp thụ trong DCM và chiết bằng HCl chứa nước 1N (2x) và nước muối (1x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 90% AcOEt trong DCM trong 40min, sau đó từ 0% MeOH trong DCM đến 5% MeOH trong DCM trong 50min, sau đó bằng 5% MeOH trong DCM trong 15min). Trong quá trình bay hơi, hợp chất được kết tinh và sinh ra tinh thể màu cam nhạt (9,3g). UPLC-MS: MS 325,2/327,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,78min.

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với Quy trình điều chế 17a và thay thế các chất phản ứng thích hợp, các nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các chất trung gian dưới đây theo sáng chế được điều chế:

Quy trình điều chế 17b (từ 5-bromo-8-floisoquinolin): 9-bromo-12-flo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. UPLC-MS: MS 325,1/327,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,77min.



Quy trình điều chế 17c (từ 5-bromo-7-floisoquinolin): 9-bromo-11-flo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. UPLC-MS: MS 325,0/327,0 ($M+H^+$); UPLC rt 0,79min.



Sau quy trình được mô tả ở trên đối với Quy trình điều chế 17 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, các nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các chất trung gian dưới đây theo sáng chế được điều chế:

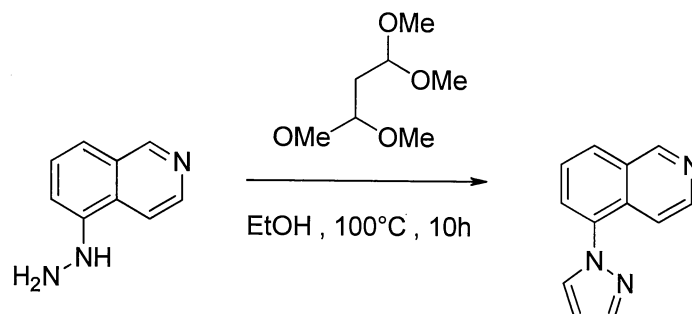
Quy trình điều chế 18: 9-(1H-pyrazol-1-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. UPLC-MS: MS 295,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,62min.

Quy trình điều chế 19: 9-morpholino-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. UPLC-MS: MS 314,0 ($M+H^+$); UPLC rt 0,67min.

Quy trình điều chế 20: 9-iodo-1-metyl-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. UPLC-MS: MS 369,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,84min.

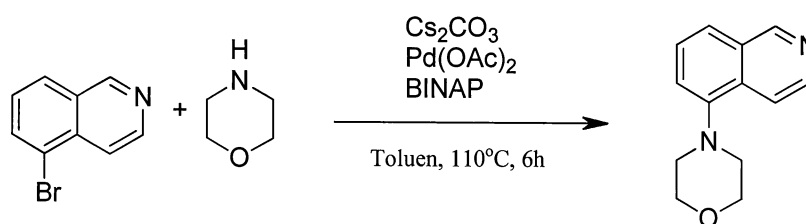
Các ví dụ sau đề xuất con đường tổng hợp đối với các khối cấu trúc hữu ích để điều chế hợp chất theo sáng chế.

Quy trình điều chế 21: 5-(1H-pyrazol-1-yl)isoquinolin



Xử lý huyền phù 5-hydrazinylisoquinolin (22,0g, 112mmol) trong EtOH (300mL) bằng 1,1,3,3-tetrametoxypentan (27,7g, 169mmol) và làm nóng hỗn hợp đến 100°C trong 10h. Sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không và phần cặn thu được được hấp thụ trong DCM (500 mL) và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa – phản ứng tạo khí. Chiết lớp chứa nước hai lần bằng DCM và sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, DCM/MeOH 95:5 đến DCM/MeOH 9:1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (16,1g). UPLC-MS: MS 196,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,62min.

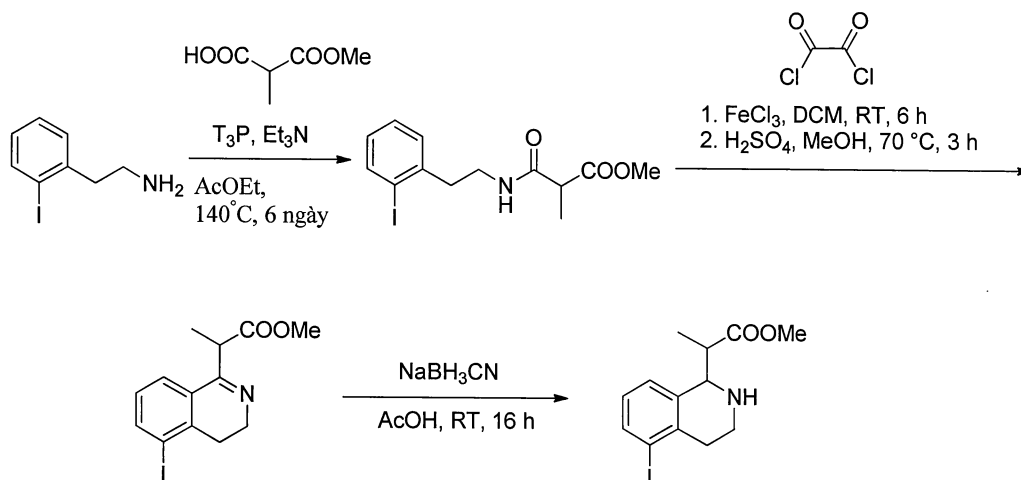
Quy trình điều chế 22: 4-(isoquinolin-5-yl)morpholin



Làm nóng hỗn hợp gồm 5-bromoisoquinolin (4,07g, 19,6mmol), morpholin (3,41mL, 39,1mmol), Cs₂CO₃ (12,75g, 39,1mmol), Pd(OAc)₂ (220mg, 0,98mmol) và BINAP (609mg, 0,98 mmol) trong toluen (160mL) ở 110°C trong 6h trong điều kiện N₂. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn màu đen thu được được hấp thụ trong DCM và lọc qua Xelit. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế dầu

màu nâu thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , cHex đến AcOEt) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (4,17g) dưới dạng dầu màu nâu. UPLC-MS: MS 215,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,57min.

Quy trình điều chế 23: methyl 2-(5-iodo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)propanoat.



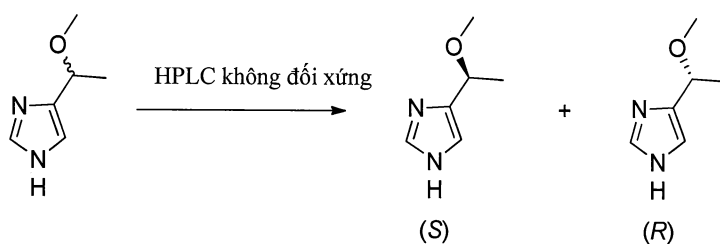
Bước 1: methyl 3-((2-iodophenetyl)amino)-2-methyl-3-oxopropanoat. Thêm nhỏ giọt dung dịch T3P trong AcOEt (50%, 26,2mL, 44,0mmol) ở 0°C trong điều kiện N_2 vào dung dịch sạch gồm 2-(2-iodophenyl)etanamin (9,45g, 38,2mmol), axit 3-metoxi-2-metyl-3-oxopropanoic (5,05g, 38,2mmol) và Et_3N (10,7mL, 76,0mmol) trong AcOEt (350mL). Khuấy hỗn hợp ở RT trong 6 ngày. Sau đó thêm dung dịch NaOH chứa nước 2N (50mL) vào phản ứng và chiết hỗn hợp bằng AcOEt. Sau đó sấy khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế dầu màu vàng thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , cHex/AcOEt 100:0 đến 50:50) để thu được hợp chất nêu trong đề mục này (10,83g) dưới dạng dầu sạch. UPLC-MS: MS 362,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,95min.

Bước 2: methyl 2-(5-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-1-yl)propanoat. Xử lý dung dịch methyl 3-((2-iodophenetyl)amino)-2-metyl-3-oxopropanoat (9,9g, 27,4mmol) trong DCM (120mL) bằng oxalyl clorua (2,59mL, 30,2mmol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 30min. Sau đó thêm nhỏ giọt FeCl_3 (5,34g, 32,9mmol) ở 0°C vào và khuấy hỗn hợp màu nâu hình thành ở RT trong 4h. Sau đó thêm dung dịch HCl chứa nước 2N (35mL) vào và khuấy hỗn hợp ở RT trong 2h nữa. Sau đó pha loãng hỗn hợp với H_2O và chiết bằng DCM. Tiếp đó làm khô pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc

trong chân không. Phần cặn màu nâu thu được được hấp thụ trong hỗn hợp MeOH/H₂SO₄ tỉ lệ 19:1 (120mL) và khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 3h. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn màu nâu thu được được hấp thụ trong H₂O. Bazo hóa hỗn hợp bằng amoniac và sau đó chiết bằng AcOEt. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, cHex/AcOEt 100:0 đến 70:30) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (1,15g) dưới dạng dầu màu vàng. UPLC-MS: MS 344,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,96min.

Bước 3: methyl 2-(5-iodo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl)propanoat. Xử lý hỗn hợp methyl 2-(5-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-1-yl)propanoat (1,15g, 3,35mmol) trong AcOH bằng (12mL) bằng NaBH₃CN (421mg, 6,70mmol) ở RT trong điều kiện N₂. Khuấy hỗn hợp ở RT trong 16h, và sau đó đổ lên trên H₂O. Bazo hóa hỗn hợp bằng dung dịch NaOH chứa nước 50% và chiết bằng AcOEt. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (1,17g). UPLC-MS: MS 346,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,65min.

Quy trình điều chế 24: (S)-4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol; Quy trình điều chế 25: (R)-4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol



Sự phân giải không đối xứng của racemic 4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol (17,3g, 137mmol) bằng phương pháp HPLC điều chế (cột: Chiralpak AD 20μm, 5 x 50 cm; dung môi rửa giải: n-heptan:1-propanol:MeOH 90:6:4; lưu lượng 50mL/min; phát hiện UV ở 220nm) đã sinh ra hợp chất nêu trong các đề mục này.

Đỉnh 1 (đỉnh rửa giải đầu tiên): 8,2g (>98%ee) (S)-4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol

UPLC-MS: MS 127,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,25min.

Sắc ký lỏng không đối xứng (chiral LC): dụng cụ Shimadzu SCL 10A, thể tích tiêm 5 μ L, tốc độ dòng chảy 1mL/min, cột AD 10 μ M 4,6 x 250 mm, phát hiện UV ở 220nm, dung môi rửa giải: n-heptan/n-propanol/MeOH 90:6:4, rt 5,39min.

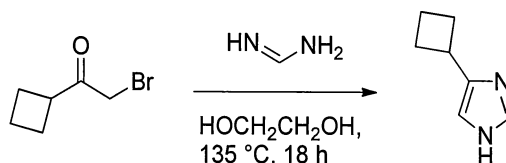
Đỉnh 2 (đỉnh rửa giải thứ hai): 7,8g (>98%ee) (R)-4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol

UPLC-MS: MS 127,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,25min.

Sắc ký lỏng không đối xứng (chiral LC): dụng cụ Shimadzu SCL 10A, thể tích tiêm 5 μ L, tốc độ dòng chảy 1mL/min, cột AD 10 μ M 4,6 x 250 mm, phát hiện UV ở 220nm, dung môi rửa giải: n-heptan/n-propanol/MeOH 90:6:4, rt 6,43min.

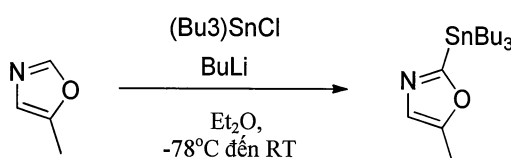
Cấu hình tuyệt đối của cả hai chất đồng phân đối ảnh được xác định bằng phân tích tia X.

Quy trình điều chế 26: 4-xyclobutyl-1H-imidazol



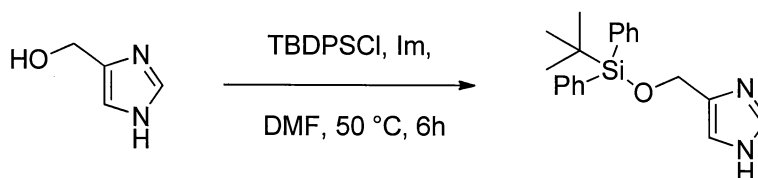
Làm nóng hỗn hợp gồm 2-bromo-1-xyclobutyletanon (27,2g, 154mmol) và formamidin axetat (80,0g, 768mmol) trong etylenglycol (150mL) đến 135°C trong 18h. Sau đó, pha loãng hỗn hợp với H₂O và tiếp tục chiết bằng Et₂O trong 18h. Sau đó, làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng cách chưng cất trong lò Kugelrohr và bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, DCM đến DCM/MeOH 9:1) tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (3,5g). UPLC-MS: MS 123,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,36min.

Quy trình điều chế 27: 5-metyl-2-(tributylstannyl)oxazol



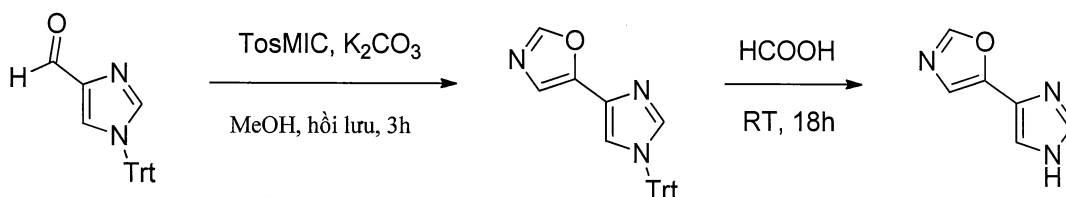
Làm lạnh dung dịch 5-metyloxazol (5,0g, 60,2mmol) trong Et₂O (100mL) đến -78°C trong điều kiện N₂ và xử lý bằng từng giọt dung dịch BuLi 1,6M trong hexan (41,4mL, 66,2mmol). Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 30min và sau đó thêm nhỏ giọt dung dịch Bu₃SnCl (16,31mL, 60,2mmol) trong Et₂O (50mL) vào. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 30min nữa và sau đó làm ấm đến RT. Lọc hỗn hợp phản ứng trên xelit, và cô đặc dịch lọc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng cách chưng cất (0,1 Torr, 128-130°C) thu được hợp chất nêu trong đề mục (3,5g) dưới dạng chất lỏng màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 0,88 (m, 12 H) 1,14 – 1,22 (m, 6 H) 1,27 – 1,38 (m, 6 H) 1,52 – 1,61 (m, 6 H) 2,17 – 2,21 (m, 3 H) 7,49 – 7,54 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 28: 4-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-1H-imidazol



Xử lý dung dịch (1H-imidazol-4-yl)metanol (14,6g, 108mmol) trong DMF (100mL) bằng imidazol (22,16g, 325mmol) và TBDPSCl (29,8g, 108mmol), khuấy và làm nóng hỗn hợp đến 50°C trong 6h. Làm nguội hỗn hợp đến RT, đổ lên trên H₂O và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, DCM/MeOH 100:0 đến 90:10) đã thu được hợp chất nêu trong đề mục (35,3g). UPLC-MS: MS 337,2 (M+H⁺); UPLC rt 1,04min.

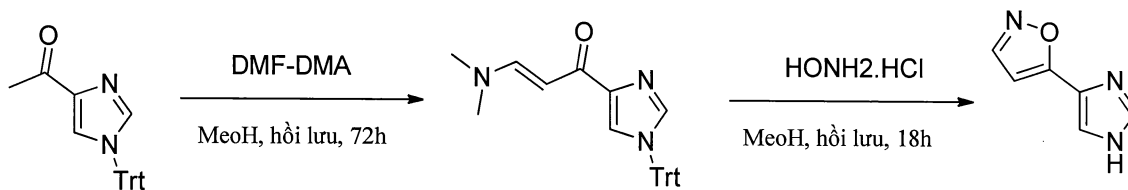
Quy trình điều chế 29: 5-(1H-imidazol-4-yl)oxazol



Bước 1: 5-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)oxazol. Làm nóng hỗn hợp gồm 1-trityl-1H-imidazol-4-carbaldehyt (25,0g, 73,9mmol), TosMIC (14,42g, 73,9mmol) và K_2CO_3 (10,21g, 73,9mmol) trong MeOH (750mL) để hồi lưu trong 3h. Sau đó làm mát hỗn hợp đến RT, pha loãng với H_2O , và chiết bằng AcOEt. Tiếp đó rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , heptan/AcOEt 100:0 đến 0:100) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (14,6g). UPLC (2min) rt 1,415min.

Bước 2: 5-(1H-imidazol-4-yl)oxazol. Xử lý dung dịch 5-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)oxazol (14,5g, 38,4mmol) bằng dung dịch axit formic chứa nước 90% (90mL) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 18h. Sau đó pha loãng hỗn hợp với DCM, rửa bằng H_2O và dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước đậm đặc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng DCM và sau đó cô đặc trong chân không. Đặt phần cặn thu được vào thiết bị Soxhlet và tiếp tục chiết bằng DCM trong 12h. Sau đó cô đặc pha hữu cơ và kết tinh sản phẩm thô trong DCM để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (2,68g). UPLC-MS: MS 136,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,25min.

Quy trình điều chế 30: 5-(1H-imidazol-4-yl)isoxazol

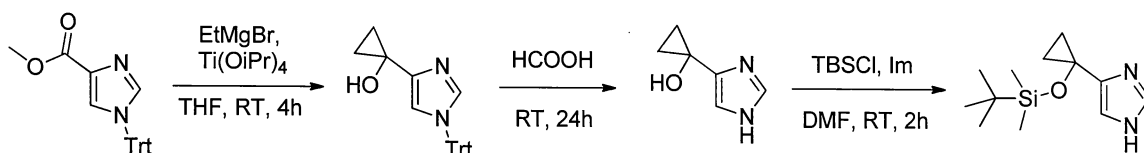


Bước 1: (E)-3-(dimethylamino)-1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)prop-2-en-1-on. Làm nóng hỗn hợp gồm 1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)etanon (81,0g, 230mmol) và DMF-DMA (77,0mL, 575mmol) trong MeOH (500mL) để hồi lưu trong 72h. Sau đó làm mát hỗn hợp đến RT và sau đó làm lạnh đến $0^{\circ}C$. Lọc huyền phù và làm khô bánh lọc trong chân không ở $40^{\circ}C$ để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (72,7g) mà được sử dụng trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 408,3 ($M+H^+$); UPLC rt 1,08min.

Bước 2: 5-(1H-imidazol-4-yl)isoxazol. Làm nóng hỗn hợp gồm (E)-3-(dimethylamino)-1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)prop-2-en-1-on (54,0g, 133mmol) và HONH2*HCl (10,13g, 146mmol) trong MeOH (800mL) để hồi lưu trong 18h. Sau đó

làm mát hỗn hợp đến RT và cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được được hấp thụ trong DCM và rửa bằng H₂O. Sau đó làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Khuấy phần cặn thu được trong Et₂O, rồi lọc huyền phù. Làm khô bánh lọc trong chân không ở 40°C. Sau đó cô đặc phần nước trong chân không và đặt phần cặn thu được vào thiết bị Soxhlet và tiếp tục chiết bằng DCM trong 36h. Sau đó cô đặc pha hữu cơ trong chân không và khuấy phần cặn thu được trong DCM. Sau đó lọc huyền phù và làm khô bánh lọc trong chân không ở 40°C. Sau đó kết tinh hai bánh lọc trong AcOEt để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (5,44g). UPLC-MS: MS 136,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,33min.

Quy trình điều chế 31: 4-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclopropyl)-1H-imidazol

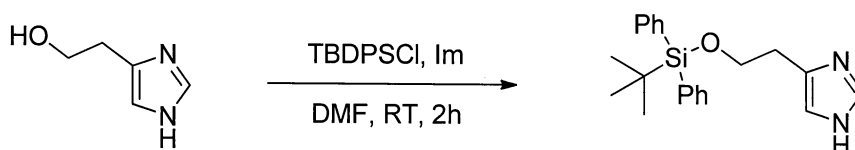


Bước 1: 1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)cyclopropanol. Xử lý theo cách nhỏ giọt dung dịch gồm metyl 1-trityl-1H-imidazol-4-carboxylat (11,0g, 29,9mmol) và Ti(OiPr)₄ (12,37mL, 41,8mmol) trong THF (3mL) với dung dịch EtMgBr 1M (76mL, 76mmol) để duy trì ở nhiệt độ dưới 35°C. Sau đó khuấy hỗn hợp ở RT trong 4h, và sau đó đổ lên trên H₂O. Lọc kết tủa ra, rồi chiết bánh lọc bằng AcOEt. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂O₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, AcOEt/heptan 30:70 đến 100:0) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (440mg). UPLC-MS: MS 367,3 (M+H⁺); UPLC rt 1,01min.

Bước 2: 1-(1H-imidazol-4-yl)cyclopropanol. Xử lý hỗn hợp 1-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)cyclopropanol (2,4g, 6,55mol) bằng dung dịch axit formic 90% (50mL) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 24h. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong chân không, pha loãng với một lượng nhỏ MeOH, và bazơ hóa dung dịch bằng dung dịch NH₃ 7M trong MeOH. Lọc kết tủa màu trắng ra và cô đặc dịch lọc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, DCM/MeOH 100:0 đến 85:15) đã thu được hợp chất nêu trong đề mục (920mg). UPLC-MS: MS 125,1 (M+H⁺).

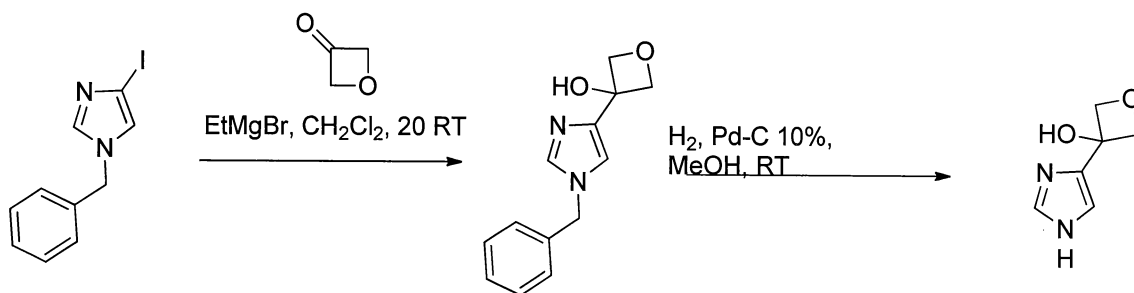
Bước 3: 4-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)cyclopropyl)-1H-imidazol. Xử lý dung dịch 1-(1H-imidazol-4-yl)cyclopropanol (700mg, 5,64mmol) trong DMF (1mL) bằng imidazol (768mg, 11,28mmol) và TBSCl (935mg, 6,20mmol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 2h. Sau đó đổ hỗn hợp lên trên H₂O, rồi chiết bằng AcOEt. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (850mg). UPLC-MS: MS 239,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,82min.

Quy trình điều chế 32: 4-(2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)etyl)-1H-imidazol



Xử lý dung dịch 2-(1H-imidazol-4-yl)etanol (1,24g, 11,1mmol) trong DMF (10mL) bằng imidazol (1,51g, 22,1mmol) và TBDPSCl (3,12mL, 12,2mmol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 2h. Sau đó đổ hỗn hợp lên trên H₂O và chiết bằng AcOEt. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, AcOEt/heptan 0:100 đến 100:0) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,6g). UPLC-MS: MS 351,2 (M+H⁺); UPLC rt 1,02min.

Quy trình điều chế 33: 3-(1H-imidazol-4-yl)oxetan-3-ol

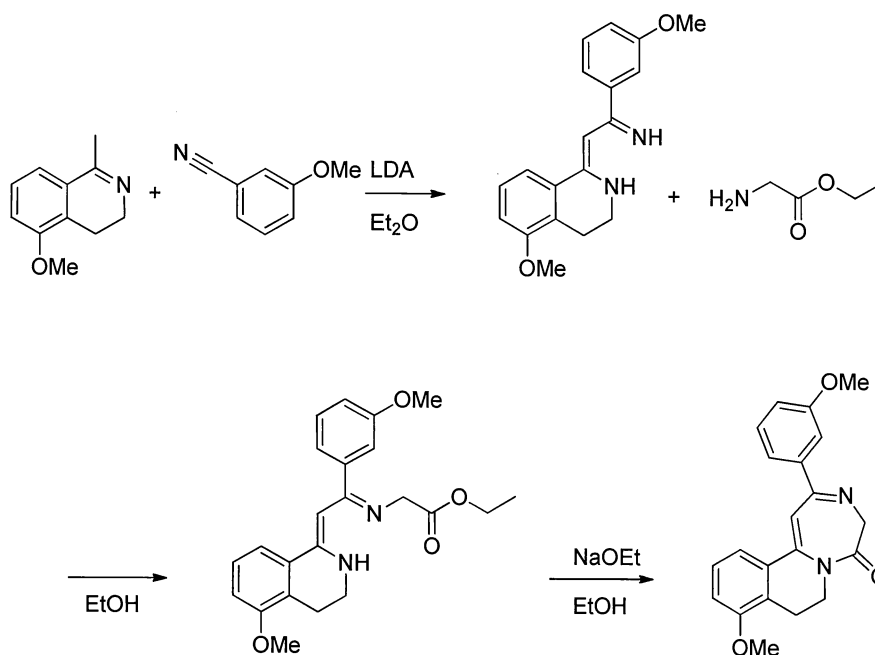


Bước 1. 3-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)oxetan-3-ol. Xử lý dung dịch 1-benzyl-4-iodo-1H-imidazol (6,0g, 21,12mmol) trong DCM (80mL) bằng EtMgBr (3M trong ete, 7,74mL, 23,23mmol) ở RT và khuấy hỗn hợp ở RT qua đêm. Sau đó đổ hỗn hợp lên trên dung dịch NH₄Cl chứa nước bão hòa và chiết bằng DCM. Làm khô các lớp

hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 1% MeOH trong DCM trong 3min, sau đó từ 1% MeOH trong DCM đến 5% MeOH trong DCM trong 25min, sau đó bằng 5% MeOH trong DCM trong 6min). Kết tinh phần cặn từ EtOAc để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng tinh thể màu trắng (2,35g). UPLC-MS: MS 231,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,43min.

Bước 2. 3-(1H-imidazol-4-yl)oxetan-3-ol. Hydro hóa dung dịch gồm 3-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)oxetan-3-ol (2,35g, 10,21mmol), Pd/C 10% (600mg, 1,02mmol) trong MeOH (85mL) trong 20h ở RT. Lọc chất xúc tác ra và loại bỏ dung môi trong chân không để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng tinh thể màu be (1,43g). UPLC-MS: MS 141,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,17min.

Ví dụ 1: 9-metoxy-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on



Bước 1. (Z)-2-(5-methoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-yliden)-1-(3-methoxyphenyl)etanamin. 1-1. Nạp vào bình thót cổ một lượng 5-methoxy-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin (3,0g, 17,1mmol) và Et_2O (100mL) trong điều kiện N_2 và làm lạnh đến -30°C . Thêm nhỏ giọt dung dịch LDA 2M (8,56mL, 17,1mmol) vào. Khuấy dung môi màu nâu tạo thành trong 30min ở nhiệt độ này, và sau đó làm lạnh đến -78°C . Thêm nhỏ giọt dung dịch 3-metoxymetanonitril (2,28g, 17,1mmol) trong Et_2O (25mL)

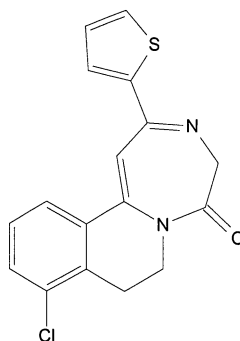
vào. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 1h, sau đó làm ấm đến RT rồi khuấy trong 18h nữa. Sau đó đổ hỗn hợp lên trên H_2O và chiết bằng AcOEt. Làm khô các lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (5,9g) dưới dạng dầu màu nâu, sử dụng chính dầu này trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 309,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,73min.

Bước 2. ethyl 2-((E)-((Z)-2-(5-metoxi-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-yliden)-1-(3-metoxi-phenyl)etyliden)amino)axetat. 1-2. Làm nóng hỗn hợp gồm 1-1 (5,8g, 18,81mmol) và glyxin ethyl este hydroclorua (13,1g, 94mmol) trong EtOH (200mL) đến 100°C và khuấy trong 2h. Sau đó làm nguội phản ứng đến RT và cô đặc hỗn hợp trong chân không. Phần cặn thu được được hấp thụ trong DCM và rửa bằng dung dịch NaOH chứa nước 1M. Sau đó làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (7,0g) dưới dạng dầu màu nâu, sử dụng chính dầu này trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 395,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,80min.

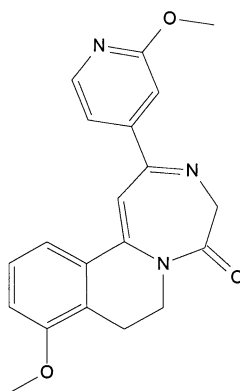
Bước 3. 9-metoxi-2-(3-metoxi-phenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 1. Xử lý dung dịch 1-2 (6,9g, 17,5mmol) trong EtOH (200mL) bằng dung dịch NaOEt trong EtOH (21% theo trọng lượng, 32,7mL, 87mmol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 2h. Sau đó cô đặc phản ứng trong chân không và phần cặn được hấp thụ trong DCM. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch NaOH chứa nước 1M, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , hexan đến hexan/AcOEt 1:1) để tạo ra chất rắn màu đỏ mà được kết tinh lại từ heptan/AcOEt để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,37g) dưới dạng chất rắn màu be. MS 349,2 ($\text{M}+\text{H}^+$). UPLC (2min) rt 1,147min. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 2,87 – 2,97 (m, 2 H); 3,86 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,90-3,96 (br s, 2H); 4,45-4,56 (br s, 2H); 6,94 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H); 7,00 (dd, $J=8,02$, 2,93 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 7,29 – 7,40 (m, 4 H); 7,42 – 7,52 (m, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 1 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất sau theo sáng chế được điều chế:

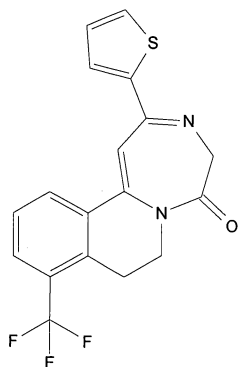
Ví dụ 2: 9-clo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 329,1 ($M+H^+$); UPLC rt 1,09min.



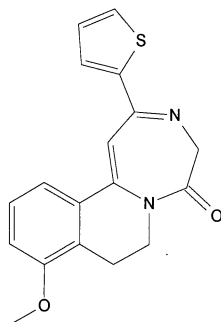
Ví dụ 3: 9-clo-2-(3-metoxypheyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. MS 353,1 ($M+H^+$). UPLC (3,5 min) rt 1,195min.



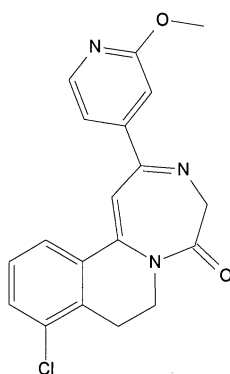
Ví dụ 4: 2-(thiophen-2-yl)-9-(triflometyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 363,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,12min.



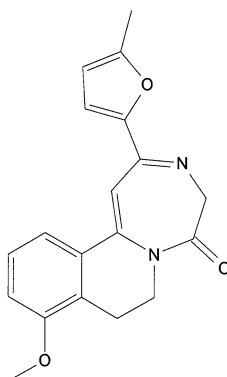
Ví dụ 5: 9-metoxy-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 325,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,95min.



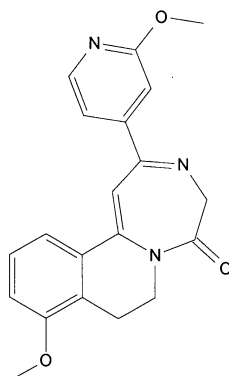
Ví dụ 6: 9-clo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 354,3 ($M+H^+$); UPLC rt 1,11min.



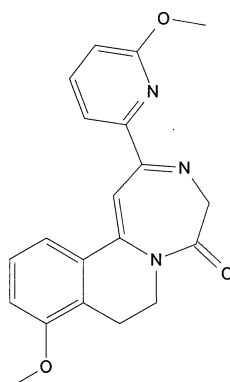
Ví dụ 7: 9-metoxy-2-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. MS 323,2 ($M+H^+$). UPLC (3,5min) rt 0,896min.



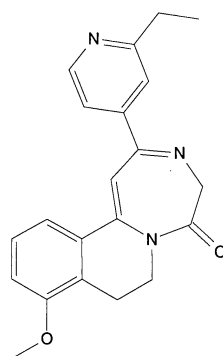
Ví dụ 8: 9-metoxy-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. MS 350,2 ($M+H^+$). UPLC (2min) rt 1,098.



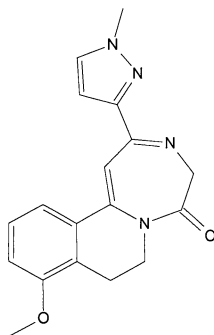
Ví dụ 9: 9-metoxy-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 350,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,12min.



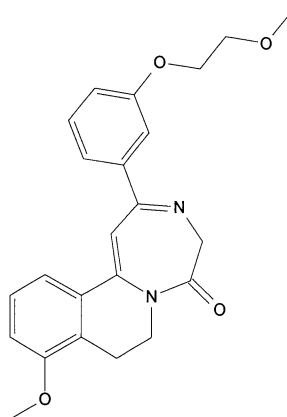
Ví dụ 10: 2-(2-ethylpyridin-4-yl)-9-metoxy-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 348,5 ($M+H^+$); UPLC rt 1,04min.



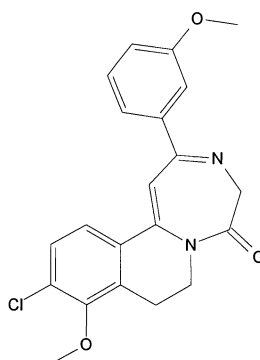
Ví dụ 11: 9-metoxi-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 323,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,77min.



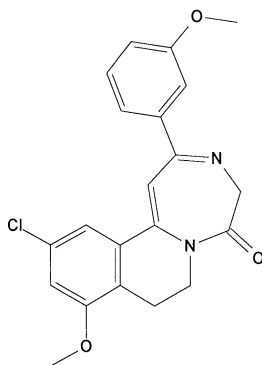
Ví dụ 12: 9-metoxi-2-(3-(2-metoxietoxy)phenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 393,5 ($M+H^+$); UPLC rt 0,89min.



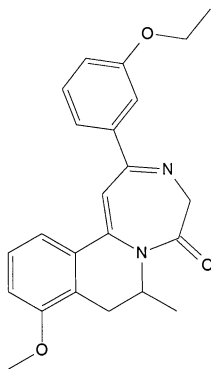
Ví dụ 13: 10-clo-9-metoxi-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 383,1 ($M+H^+$); UPLC rt 1,06min.



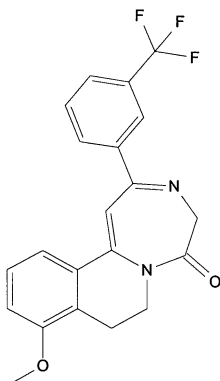
Ví dụ 14: 11-clo-9-metoxi-2-(3-metoxiphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS383,1 ($M+H^+$); UPLC rt 1,35min.



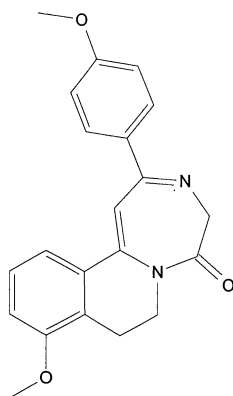
Ví dụ 15: 2-(3-etoxyphenyl)-9-metoxi-7-metyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 377,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,12min.



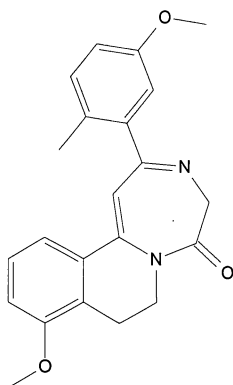
Ví dụ 16: 9-metoxi-2-(3-(triflometyl)phenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. MS 387,2 ($M+H^+$). UPLC (3,5min) rt 1,477min.



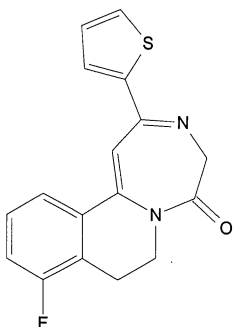
Ví dụ 17: 9-metoxy-2-(4-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 349,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,84min.



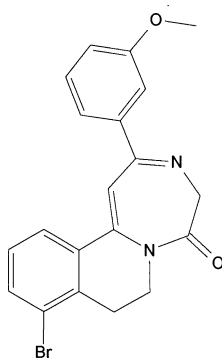
Ví dụ 18: 9-metoxy-2-(5-metoxy-2-metylphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. MS 363,2 ($M+H^+$). UPLC (3,5min) rt 1,115min.



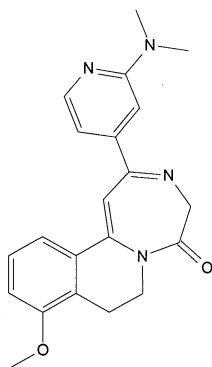
Ví dụ 19: 9-flo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 313,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,97min.



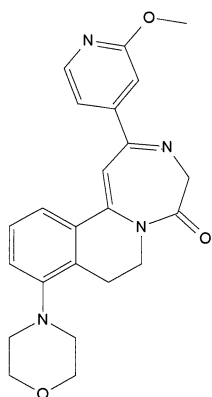
Ví dụ 20: 9-bromo-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 397,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,09min.



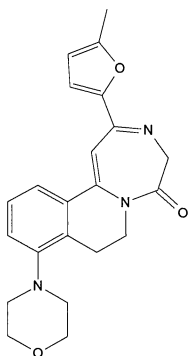
Ví dụ 21: 2-(2-(dimethylamino)pyridin-4-yl)-9-metoxy-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 363,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,85min.



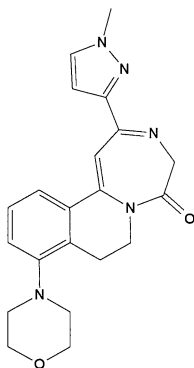
Ví dụ 22: 2-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 405,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,96min.



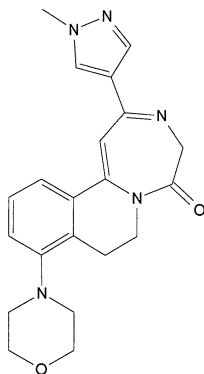
Ví dụ 23: 2-(5-metylfuran-2-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 378,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,70min.



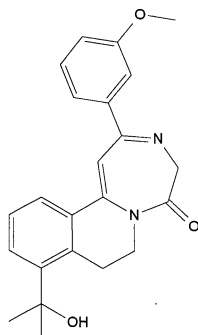
Ví dụ 24: 2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 378,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,64min.



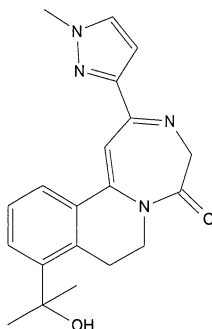
Ví dụ 25: 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. MS 378,2 ($M+H^+$). UPLC (3,5min) rt 0,771min.



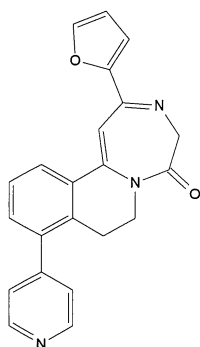
Ví dụ 26: 9-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 377,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,84min.



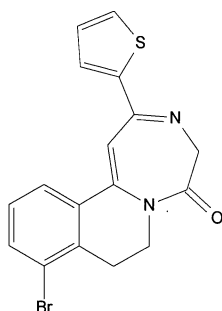
Ví dụ 27: 9-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 351,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,65min.



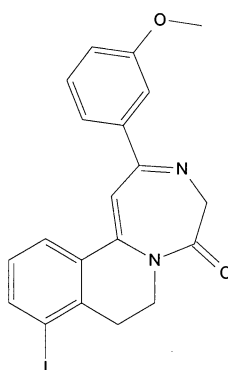
Ví dụ 28: 2-(furan-2-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 356,0 ($M+H^+$); UPLC rt 0,65min.



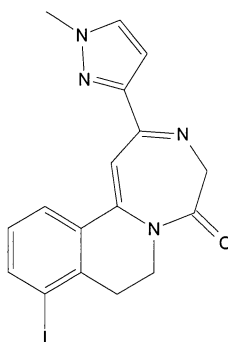
Ví dụ 29: 9-bromo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 373,1 ($M+H^+$); UPLC rt 1,09min.



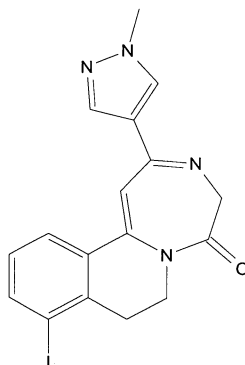
Ví dụ 30: 9-iodo-2-(3-metoxypheyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 445,4 ($M+H^+$); UPLC rt 1,32min.



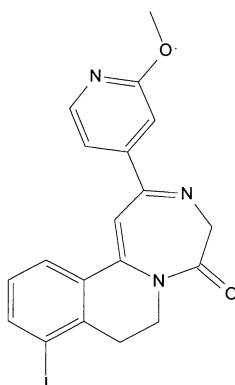
Ví dụ 31: 9-iodo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 419,0 ($M+H^+$); UPLC rt 1,01min.



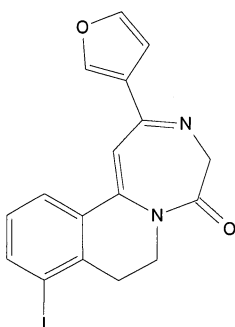
Ví dụ 32: 9-iodo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 419,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,75min.



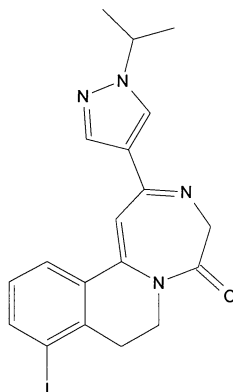
Ví dụ 33: 9-iodo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 446,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,13min.



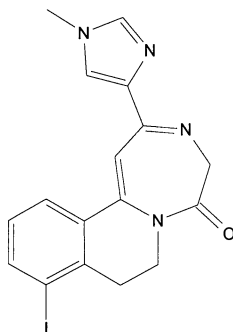
Ví dụ 34: 2-(furan-3-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 405,0 ($M+H^+$); UPLC rt 0,94min.



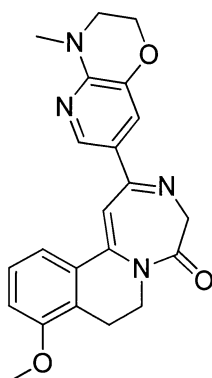
Ví dụ 35: 9-iodo-2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 447,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,86min.



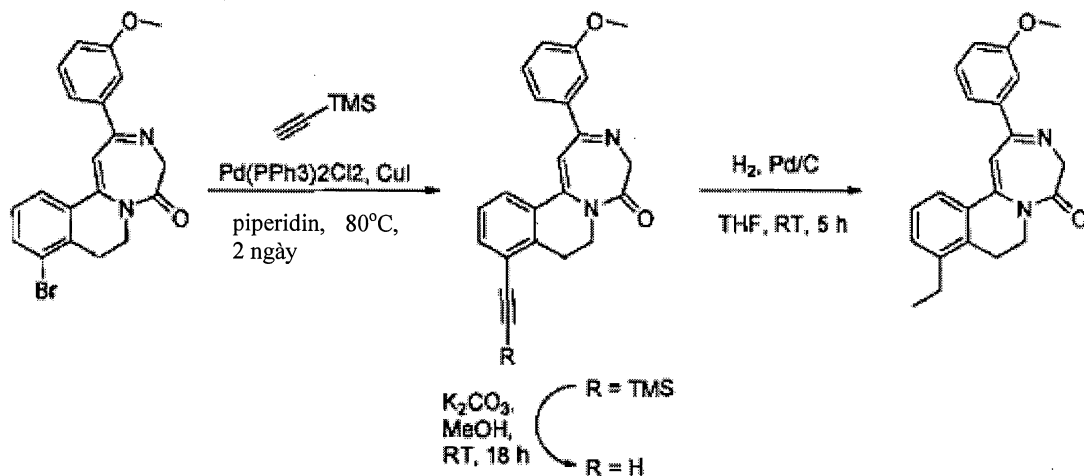
Ví dụ 36: 9-iodo-2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 419,0 ($M+H^+$); UPLC rt 0,69min.



Ví dụ 36a: 9-metoxi-2-(4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 391,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,95min.



Ví dụ 37: 9-ethyl-2-(3-metoxypheyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on



Bước 1. 2-(3-metoxypheyl)-9-((trimetylsilyl)etylnyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 37-1. Khử khí hỗn hợp gồm 9-bromo-2-(3-metoxypheyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (Ví dụ 20) (1,0g, 2,52mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (88mg, 0,13mmol) và CuI (48mg, 0,25mmol) trong piperidin (15mL) (nghiền bằng sóng siêu âm - sonication) với một dòng Ar, và sau đó thêm trimetylsilylaxetylen (1,06mL, 7,55mmol) vào. Làm nóng hỗn hợp đến 80°C trong 18h. Thêm trimetylsilylaxetylen bổ sung (1,00mL, 7,12mmol) và $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (88mg, 0,13mmol) vào và làm nóng hỗn hợp đến 80°C trong 24h nữa. Sau đó làm nguội đến RT, tiếp đó pha loãng phản ứng với AcOEt, và rửa bằng H_2O . Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , hexan đến hexan/AcOEt 1:1) thu được hợp chất nêu trong đề mục (700mg) dưới dạng chất rắn màu nâu UPLC-MS: MS 415,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1,43min.

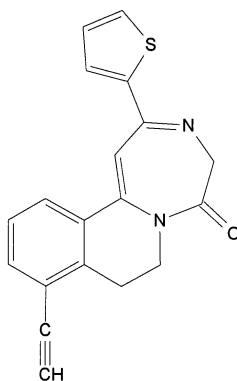
Bước 2. 9-etylnyl-2-(3-metoxypheyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 37-2. Xử lý dung dịch 37-1 (700mg, 1,69mmol) trong MeOH (20mL) bằng K_2CO_3 (467mg, 3,38mmol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 18h. Cô đặc hỗn hợp trong chân không, và phần cặn được hấp thụ trong AcOEt rồi rửa bằng H_2O .

Sau đó làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Kết tinh lại sản phẩm thô từ heptan/AcOEt để thu được hợp chất nêu trong đề mục (410mg) dưới dạng tinh thể màu nâu. UPLC-MS: MS 343,3 (M+H⁺); UPLC rt 1,03min.

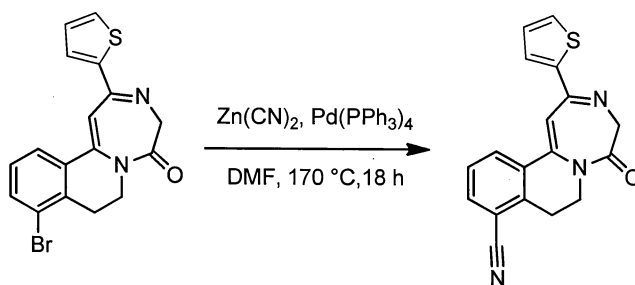
Bước 3. 9-ethyl-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 37. Khuấy hỗn hợp gồm 37-2 (200mg, 0,58mmol), Pd/C (10%, 100mg, 0,94mmol) trong THF (20mL) ở RT trong 5h trong môi trường khí H_2 . Sau đó lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , hexan đến hexan/AcOEt 1:1) tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (160mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS 347,2 (M+H⁺). UPLC (2min) rt 1,263min. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 2,87 – 2,97 (m, 2 H); 3,86 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,90-3,96 (br s, 2H); 4,45-4,56 (br s, 2H); 6,94 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H); 7,00 (dd, $J=8,02$, 2,93 Hz, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 7,29 – 7,40 (m, 4 H); 7,42 – 7,52 (m, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 37 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

Ví dụ 38: 9-etylnyl-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. MS 319,0 (M+H⁺). UPLC (2min) rt 1,086min.



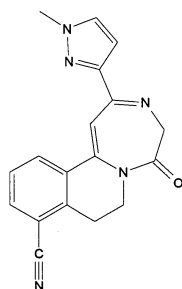
Ví dụ 39: 5-oxo-2-(thiophen-2-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-cacbonitril.



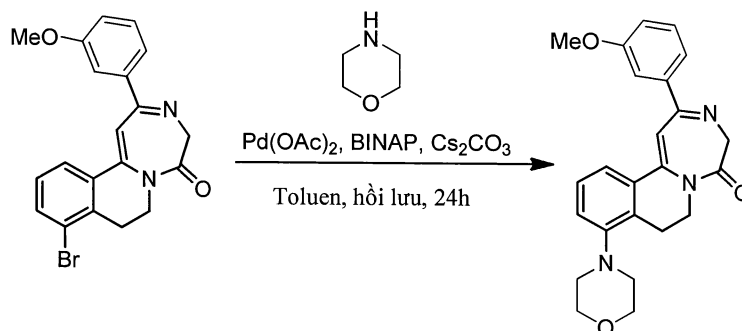
Làm nóng một bình vi ba đã được nạp 9-bromo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (Ví dụ 29) (145mg, 0,39mmol), Zn(CN)_2 (191mg, 1,63mmol) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (47mg, 0,041mmol) trong DMF (4mL) đến 170°C trong 18h. Làm nguội phản ứng đến RT, hấp thụ trong AcOEt và rửa bằng H_2O . Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , hexan đến hexan/AcOEt 1:1) và phương pháp HPLC điều chế (cột: RP-C18 sunfire, $5\mu\text{m}$, $100\times 300\text{mm}$; dung môi A: H_2O + TFA 0,1%; dung môi B CH_3CN ; gradien (%B): 10-30% trong 16 min; 50 mL/min). Sản phẩm thu được được đưa lên trên cột SPE để giải phóng bazơ tự do, và nghiền nhỏ phần cặn thu được trong heptan/AcOEt để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (8mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS: MS 320,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,87min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,07 (t, $J=5,55$ Hz, 2 H); 3,87 (br. s., 2 H); 4,29 (br. s., 2 H); 7,11 (t, $J=4,14$ Hz, 1 H); 7,51 (s, 1 H); 7,56 (t, $J=7,87$ Hz, 1 H); 7,66 (d, $J=4,24$ Hz, 2 H); 7,93 (d, $J=7,47$ Hz, 1 H); 8,42 (d, $J=8,07$ Hz, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 39 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất sau theo sáng chế được điều chế:

Ví dụ 40: 2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-cacbonitril. UPLC-MS: MS 318,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,66min.



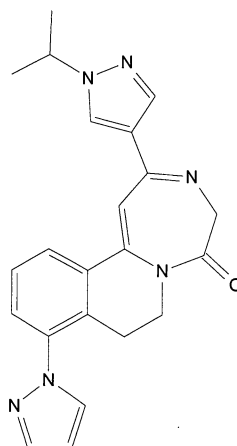
Ví dụ 41: 2-(3-metoxyphenyl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



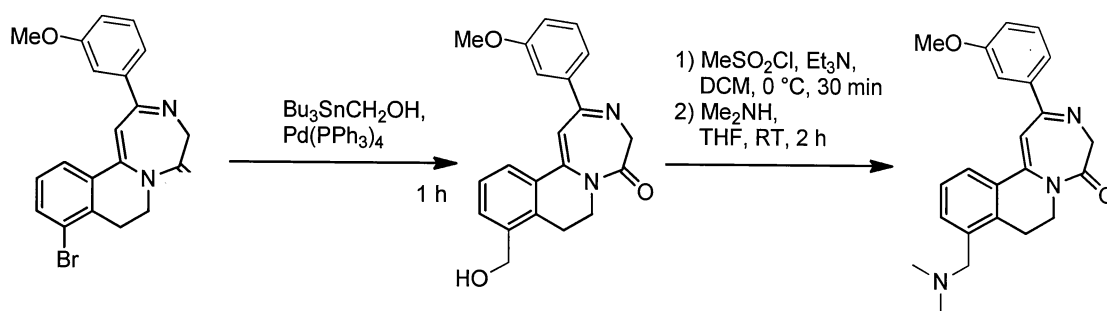
Khuấy dung dịch gồm $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4,0mg, 0,017mmol), và BINAP (10,5mg, 0,017mmol) trong toluen (5mL) ở RT trong điều kiện N_2 trong 10min, và sau đó chuyển dung dịch này sang hỗn hợp gồm 9-iodo-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (ví dụ 30) (150mg, 0,34mmol), morpholin (35 μL , 0,41mmol) và Cs_2CO_3 (550mg, 1,69mmol) trong toluen (5mL). Khuấy phản ứng ở RT trong điều kiện N_2 trong 5min, và sau đó làm nóng để hồi lưu trong 24h. Làm nguội hỗn hợp đến RT, sau đó lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , hexan đến hexan/ AcOEt 1:1) và kết tinh lại chất rắn màu nâu thu được từ hexan để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (83mg) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 404,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1,09min. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 2,84 – 3,03 (m, 6 H); 3,76 – 3,95 (m, 6 H); 3,87 (s, 3H); 4,51 (br. s., 2 H); 6,92 (s, 1 H); 7,00 (dd, $J=8,21, 2,74$ Hz, 1 H); 7,14 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H); 7,28 – 7,51 (m, 5 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 41 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất sau theo sáng chế được điều chế:

Ví dụ 42: 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-9-(1H-pyrazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 387,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,70min.



Ví dụ 43: 9-((dimethylamino)metyl)-2-(3-metoxypheyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.

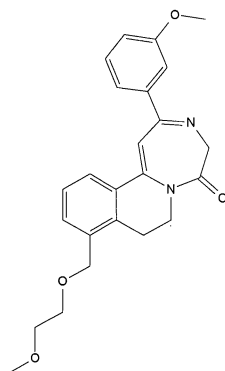


Bước 1. 9-(hydroxymetyl)-2-(3-metoxypheyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 43-1. Làm nóng hỗn hợp gồm -bromo-2-(3-metoxypheyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (ví dụ 20) (1,50g, 3,78mmol), (tributylstannyl)metanol (1,52g, 4,72mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (436mg, 0,38mmol) trong dioxan (15mL) đến 120°C trong 1h trong lò phản ứng vi sóng. Sau đó lọc phản ứng và cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh chế phân cận thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM đến DCM/MeOH 95:5) để tạo ra chất rắn màu be, sau đó nghiền nhỏ chất rắn này trong Et_2O . Lọc huyền phù này và làm khô bánh lọc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (652mg) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 349,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,83min. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 2,06 (br s, 1 H); 3,01 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H); 3,85 (s, 3 H); 3,92 (t, $J=6,26$ Hz, 2 H); 4,49 (br. s., 2 H); 4,76 (s, 2 H); 6,96 (s, 1 H); 7,00 (dd, $J=8,02$, 2,54 Hz, 1 H); 7,27 – 7,41 (m, 3 H); 7,41 – 7,52 (m, 2 H); 7,66 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H).

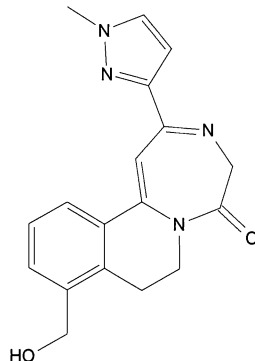
Bước 2: 9-((dimethylamino)metyl)-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 43. Làm lạnh dung dịch gồm 43-1 (200mg, 0,57mmol) và Et₃N (0,12mL, 0,86mmol) trong DCM (10mL) trong điều kiện N₂ đến 0°C và thêm nhỏ giọt metansulfonyl clorua (54μL, 0,69mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30min sau đó pha loãng với DCM và rửa bằng H₂O. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không để thu được dầu màu vàng mà như được pha loãng trong THF (5mL). Thêm nhỏ giọt dung dịch Me₂NH 2M trong THF (0,29mL, 0,58mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở RT trong 2h. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong chân không và tinh chế phần thu được còn lại bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, hexan đến hexan/AcOEt 1:1, sau đó bằng DCM đến DCM/MeOH 95:5) để tạo ra dầu màu nâu mà đông lại khi đứng yên. Quá trình kết tinh lại từ heptan thu được hợp chất nêu trong đề mục này (49mg) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 376,5 (M+H⁺); UPLC rt 0,66min. ¹H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 2,24 (s, 6 H); 3,06 (t, J=5,87 Hz, 2 H); 3,43 (s, 2 H); 3,85 (s, 3 H); 3,90 (t, J=6,26 Hz, 2 H); 4,50 (br. s., 2 H); 6,96 (s, 1 H); 6,99 (dd, J=8,02, 2,54 Hz, 1 H); 7,27 – 7,46 (m, 5 H); 7,62 (d, J=7,43 Hz, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 43 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

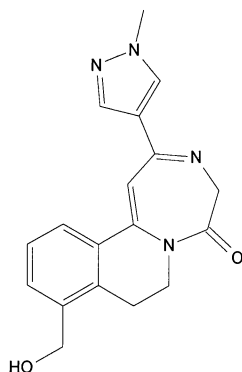
Ví dụ 44: 9-((2-metoxyetoxymetyl)-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 407,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,86min.



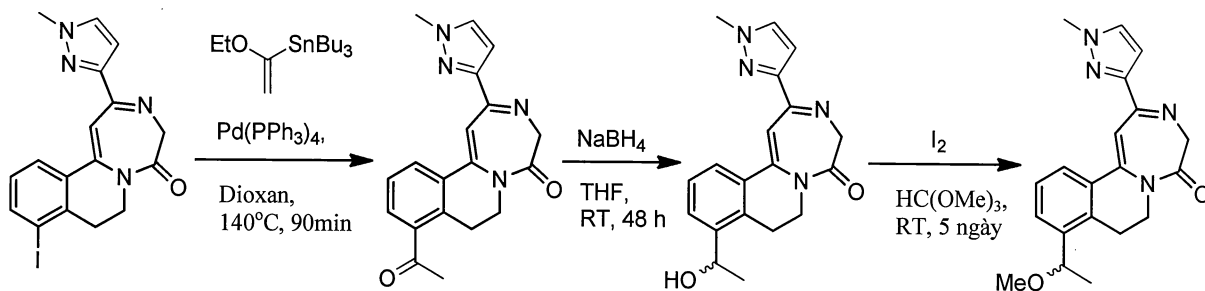
Ví dụ 45: 9-(hydroxymetyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 323,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,52min.



Ví dụ 46: 9-(hydroxymetyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 323,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,49min.



Ví dụ 47: 9-(1-metoxymetyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



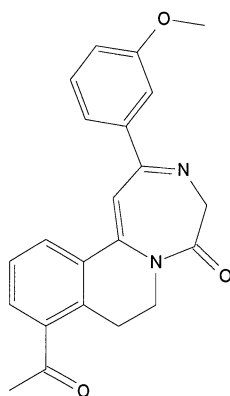
Bước 1. 9-axetyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 47-1. Làm nóng hỗn hợp gồm 9-iodo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (ví dụ 31) (2,0g, 4,78mmol), tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (2,02mL, 5,98mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (276mg, 0,24mmol) trong 1,4-dioxan (15mL) đến 140°C trong 90min. Sau đó lọc hỗn hợp và cô đặc trong chân không và tinh chế phần cần thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM đến DCM/MeOH 95:5). Dầu màu nâu thu được được hấp thụ trong THF (100mL) và xử lý bằng dung dịch HCl chứa nước 0,1N (48mL, 4,78mmol). Khuấy hỗn hợp ở RT trong 90min. Sau đó pha loãng hỗn hợp với AcOEt và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cần thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM đến DCM/MeOH 95:5) để tạo ra dầu màu nâu mà tạo thành huyền phù trong Et_2O . Lọc huyền phù và làm khô bánh lọc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (912mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. UPLC-MS: MS 335,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,62min. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 2,62 (s, 3 H); 3,24 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H); 3,81 (t, $J=6,45$ Hz, 2 H); 3,92 (s, 3 H); 4,49 (br. s., 2 H); 6,81 (br. s., 1 H); 7,17 (s, 1 H); 7,34 – 7,45 (m, 2 H); 7,77 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H); 7,84 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H).

Bước 2. 9-(1-hydroxyetyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 47-2. Xử lý dung dịch 47-1 (400mg, 1,20mmol) trong THF (30mL) bằng NaBH_4 (23mg, 0,60mmol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 48h. Sau đó pha loãng hỗn hợp với AcOEt, và rửa bằng H_2O . Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cần thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM đến DCM/MeOH 95:5) để thu được dầu màu vàng mà tạo thành huyền phù trong Et_2O . Lọc huyền phù này và làm khô bánh lọc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (145mg) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. UPLC-MS: MS 337,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,60min. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 1,49 (d, $J=6,26$ Hz, 3 H); 1,82 – 1,96 (m, 1 H); 2,86 – 3,09 (m, 2 H); 3,75 – 3,99 (m, 2 H); 3,92 (s, 3 H); 4,48 (d, $J=12,12$ Hz, 2 H); 5,17 (d, $J=3,52$ Hz, 1 H); 6,82 (br. s., 1 H); 7,19 (s, 1 H); 7,32 – 7,40 (m, 2 H); 7,61 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H); 7,64 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H).

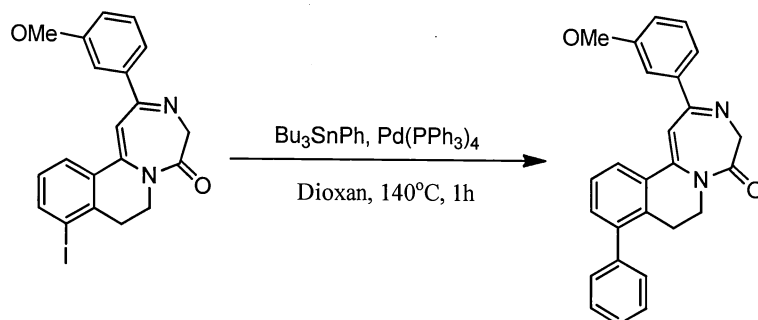
Bước 3. 9-(1-metoxyletyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 47. Xử lý dung dịch 47-2 (120mg, 0,36mmol) trong trimethylorthoformat (2,0mL, 18,1mmol) bằng I_2 (55mg, 0,22mmol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 5 ngày. Hỗn hợp sau đó được hấp thụ trong DCM và rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa chứa nước. Sau đó làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM đến DCM/MeOH 9:1) tạo ra dầu màu vàng mà được kết tinh lại từ heptan để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (79mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS: MS 351,4 ($M+H^+$); UPLC rt 0,73min. 1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 1,42 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H); 2,91 - 3,05 (m, 2 H); 3,25 (s, 3 H); 3,87 (t, $J=6,26$ Hz, 2 H); 3,92 (s, 3 H); 4,48 (br. s., 2 H); 4,56 (q, $J=6,65$ Hz, 1 H); 6,81 (br. s., 1 H); 7,19 (s, 1 H); 7,31 - 7,39 (m, 2 H); 7,47 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H); 7,63 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 47 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

Ví dụ 48: 9-axetyl-2-(3-metoxiphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 361,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,90min.



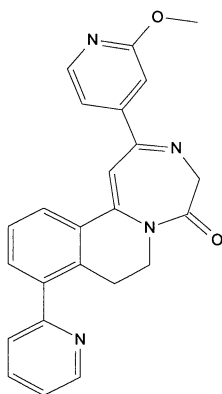
Ví dụ 49: 2-(3-metoxyphenyl)-9-phenyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



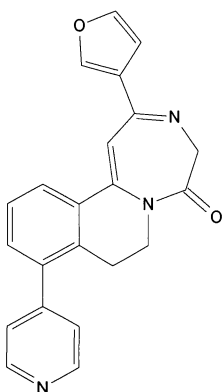
Làm nóng hỗn hợp gồm 9-iodo-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (ví dụ 30) (250mg, 0,56mmol), tributyl(phenyl)stanan ($202\mu\text{L}$, 1,10mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (33mg, 0,03mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) trong lò phản ứng vi sóng ở 140°C trong 1h. Sau đó lọc hỗn hợp và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , hexan đến hexan/AcOEt 3:1) để tạo ra dầu màu vàng mà được kết tinh lại từ heptan để thu được hợp chất nêu trong đề mục này (144mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. UPLC-MS: MS 395,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1,20min. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 2,90 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H); 3,79 (t, $J=6,26$ Hz, 2 H); 3,86 (s, 3 H); 4,53 (br. s., 2 H); 6,97 (s, 1 H); 6,97 - 7,04 (m, 1 H); 7,28 - 7,37 (m, 3 H); 7,37 - 7,51 (m, 7 H); 7,68 (t, $J=4,50$ Hz, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 49 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

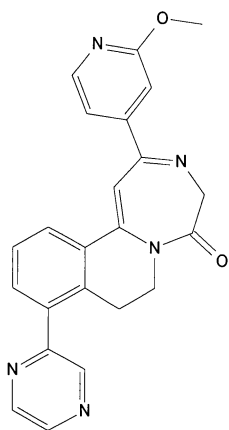
Ví dụ 50: 2-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-(pyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 397,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,95min.



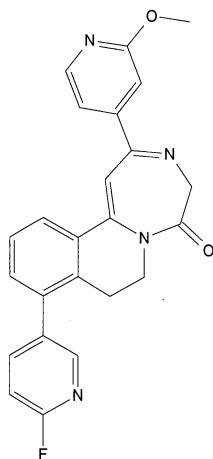
Ví dụ 51: 2-(furan-3-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 356,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,65min.



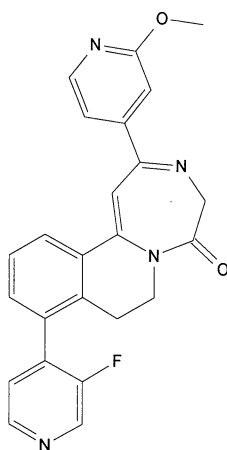
Ví dụ 52: 2-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 398,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,91min.



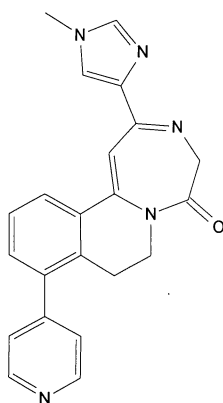
Ví dụ 53: 9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,06min.



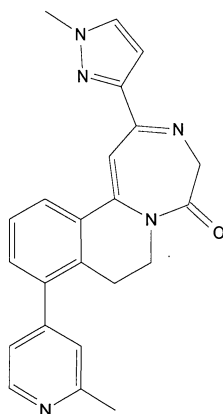
Ví dụ 54: 9-(3-flopyridin-4-yl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,98min.



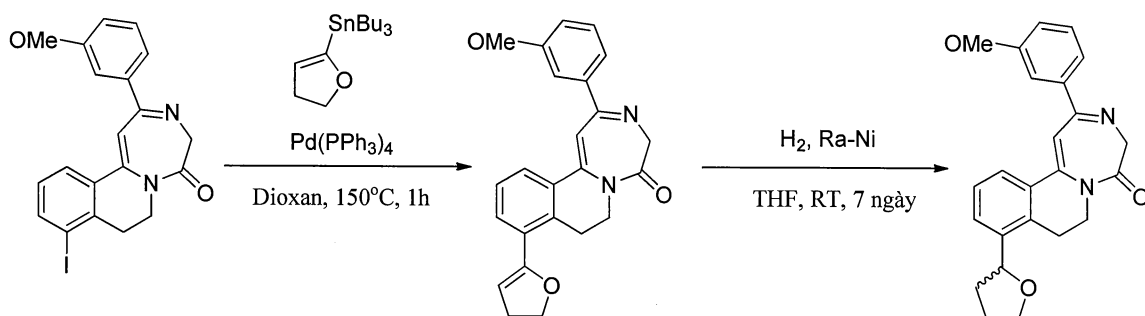
Ví dụ 55: 2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 370,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,48min.



Ví dụ 56: 2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-9-(2-metylpyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 384,4 ($M+H^+$); UPLC rt 0,60min.



Ví dụ 57: 2-(3-metoxiphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on:

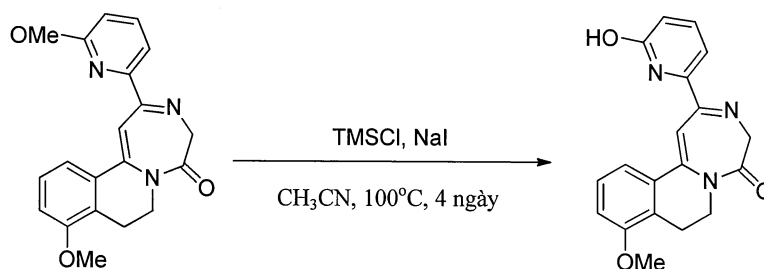


Bước 1. 9-(4,5-dihydrofuran-2-yl)-2-(3-metoxiphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 57-1. Làm nóng hỗn hợp gồm 9-iodo-2-(3-

metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (ví dụ 30) (1,0g, 2,25mmol), tributyl(4,5-dihydrofuran-2-yl)stanan (1,21g, 3,38mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,13g, 0,11mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) trong lò phản ứng vi sóng ở 150°C trong 90min. Sau đó pha loãng hỗn hợp với AcOEt rồi lọc. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế sản phẩm thô thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , heptan đến heptan/AcOEt 1:1) để tạo ra chất rắn màu nâu mà tạo thành huyền phù trong heptan và làm nóng để hồi lưu. Sau đó làm nguội huyền phù này đến RT rồi lọc. Tiếp đó làm khô bánh lọc trong chân không để thu được hợp chất nêu trong đề mục này (543mg) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 387,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1,10min.

Bước 2. 2-(3-metoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 57. Rút khí của hỗn hợp gồm 57-1 (300mg, 0,78mmol) và Raney-Nickel (50mg, 1,32mmol) trong THF trong chân không và đặt vào môi trường khí H_2 . Lặp lại quy trình và sau đó khuấy hỗn hợp ở RT trong 7 ngày trong điều kiện khí H_2 . Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , heptan đến AcOEt) để thu được hợp chất nêu trong đề mục này (12mg) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 389,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,97min. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 1,72 (dq, $J=12,27, 7,64$ Hz, 1 H); 2,05 (quin, $J=7,14$ Hz, 2 H); 2,32 - 2,44 (m, 1 H); 2,82 - 3,06 (m, 2 H); 3,71 - 3,84 (m, 1 H); 3,86 (s, 3 H); 3,92 - 4,09 (m, 2 H); 4,11 - 4,21 (m, 1 H); 4,51 (br. s., 2 H); 5,09 (t, $J=7,23$ Hz, 1 H); 6,94 (s, 1 H); 7,00 (dd, $J=8,21, 2,35$ Hz, 1 H); 7,28 - 7,41 (m, 3 H); 7,42 - 7,50 (m, 1 H); 7,60 (dd, $J=7,62, 3,71$ Hz, 2 H).

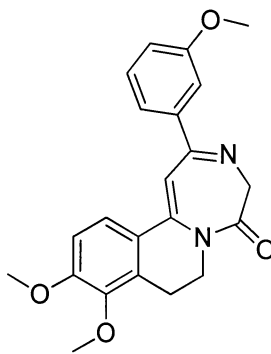
Ví dụ 58: 9-metoxy-2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



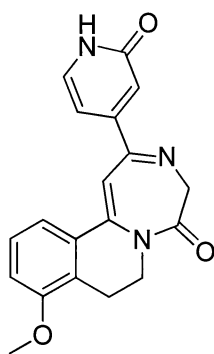
Làm nóng hỗn hợp gồm 9-metoxi-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (Ví dụ 9) (140mg, 0,40mmol), NaI (156mg, 1,04mmol), TMSCl (768 μ L, 6,01mmol) trong axetonitril (10mL) đến 100°C trong 4 ngày. Sau đó pha loãng hỗn hợp với AcOEt, rửa bằng dung dịch Na₂S₂O₃ chứa nước (10%) và H₂O. Sau đó làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được tạo thành huyền phù trong một lượng nhỏ DMF, lọc kết tủa này và rửa bằng Et₂O. Làm khô bánh lọc trong chân không để thu được ví dụ 58 (16mg) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 336,4 (M+H⁺); UPLC rt 0,94min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,92 (t, J=6,06 Hz, 2 H); 3,86 (s, 3 H); 3,93 (t, J=6,26 Hz, 2 H); 4,52 (s, 2 H); 7,05 (d, J=8,27 Hz, 1 H); 7,27 (d, J=8,28 Hz, 1 H); 7,45 (t, J=8,07 Hz, 1 H); 7,49 (s, 1 H); 7,75 (d, J=8,07 Hz, 1 H); 7,79 (d, J=7,27 Hz, 1 H); 7,88 – 7,94 (m, 1 H).

Sau các quy trình được mô tả ở trên và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

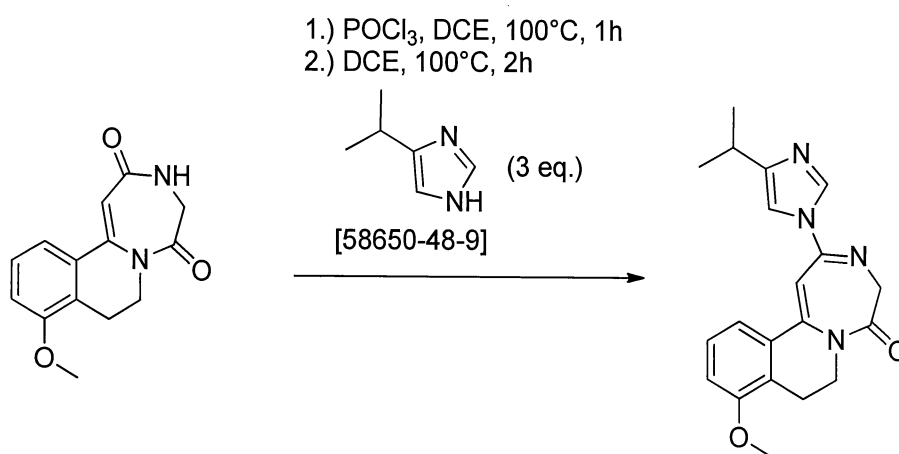
Ví dụ 59: 9,10-dimetoxi-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 379,5 (M+H⁺); UPLC rt 0,87min.



Ví dụ 60: 9-metoxi-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 336,0 (M+H⁺); UPLC rt 0,84min.



Ví dụ 61: 2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-metoxi-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.

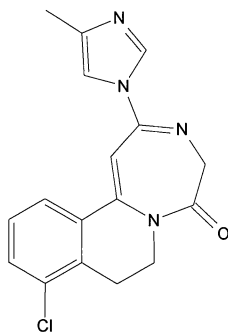


Thêm POCl₃ (0,058mL, 0,62mmol) vào dung dịch đã khuấy 9-metoxi-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (80mg, 0,31mmol) trong 1,2-dicloetan (8mL) và khuấy huyền phù màu vàng tạo thành ở 100°C trong 1h. Đưa hỗn hợp phản ứng về đến RT và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Hòa tan hợp chất clo thô hình thành trong 1,2-dicloetan (8mL), thêm 4-isopropyl-1H-imidazol (102mg, 0,93mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 2h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT. Thêm dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa vào và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (dung môi rửa giải: gradien 0% đến 100% etyl axetat/xyclohexan trong 30 min) để sinh ra 15mg chất rắn màu nâu. Tinh chế tiếp bằng phương pháp SFC (cột: Diol 5µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 13% MeOH/CO₂ trong 0,5min, sau đó từ 13% MeOH/CO₂ đến 18% MeOH/CO₂ trong 6min; sau đó từ 18% MeOH/CO₂ đến 50% MeOH/CO₂ trong 1min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở

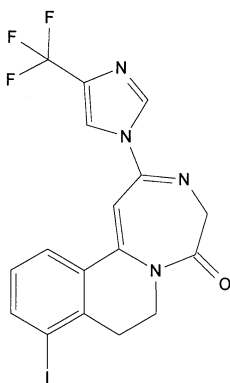
220nm) đã sinh ra hợp chất nêu trong đề mục (9mg). UPLC-MS: MS 351,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,90min. 1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 1,35 (d, $J=6,8$ Hz, 6 H), 2,95 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H), 3,03 - 3,19 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,92 - 4,05 (m, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 6,87 - 7,05 (m, 2 H), 7,19 - 7,58 (m, 4 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 61 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

Ví dụ 62: 9-clo-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 326,9 ($M+H^+$); UPLC rt 0,81min.

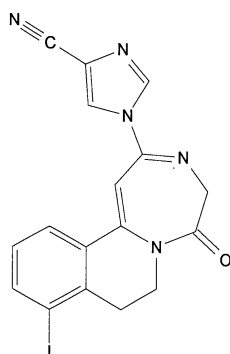


Ví dụ 63: 9-iodo-2-(4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 473,1 ($M+H^+$); UPLC rt 1,14min.

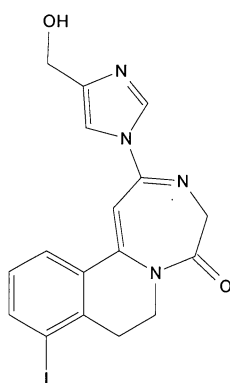


Ví dụ 64: 1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-cacbonitril. UPLC-MS: MS 430,0 ($M+H^+$); UPLC rt 1,01min.

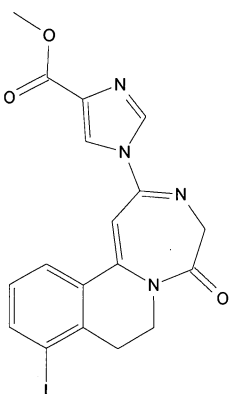
21607



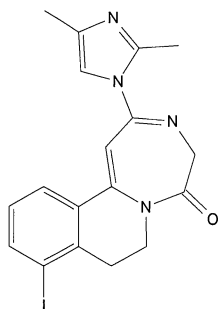
Ví dụ 65: 2-(4-(hydroxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 435,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,80min.



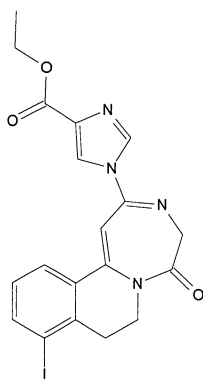
Ví dụ 66: metyl 1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-carboxylat. UPLC-MS: MS 463,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,97min.



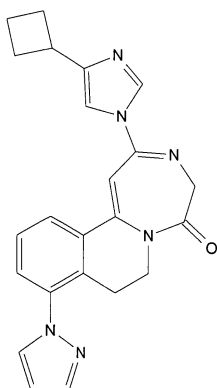
Ví dụ 67: 2-(2,4-dimetyl-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 433,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,78min.



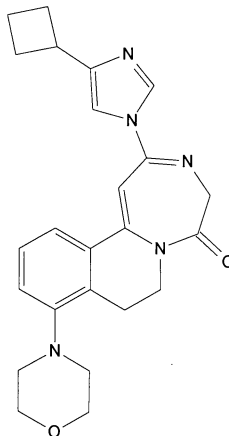
Ví dụ 68: etyl 1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-carboxylat. UPLC-MS: MS 477,1 ($M+H^+$); UPLC rt 1,02min.



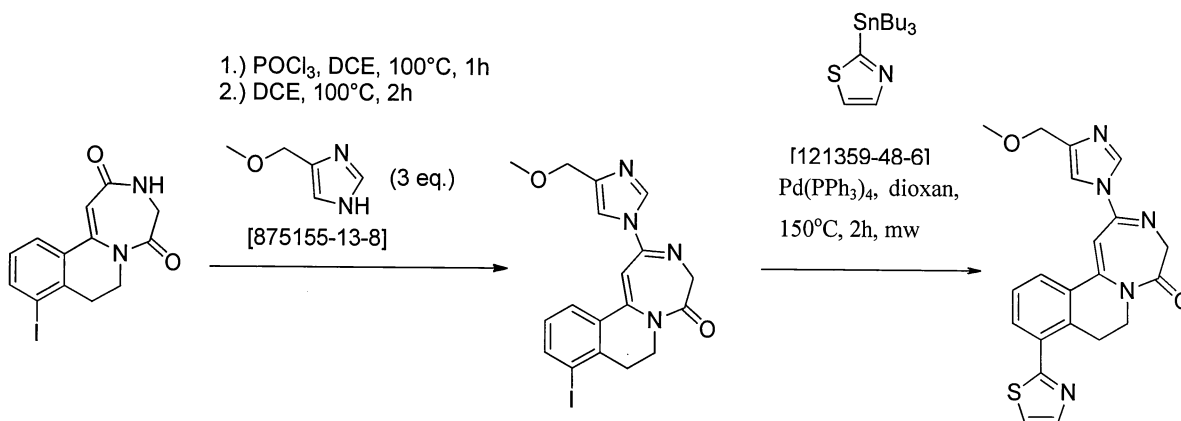
Ví dụ 69: 2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1H-pyrazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 399,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,85min.



Ví dụ 70: 2-(4-cyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 418,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,94min.



Ví dụ 71: 2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



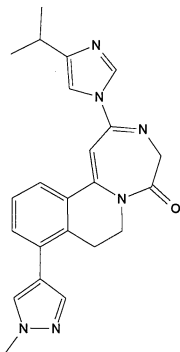
Bước 1: 9-iodo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 71-1. Thêm POCl_3 (0,94mL, 10,1mmol) vào dung dịch đã khuấy 9-iodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (1,78g, 5,03mmol) trong 1,2-dicloetan (50mL) và khuấy huyền phù tạo thành ở 100°C trong 1h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Để loại bỏ hoàn toàn POCl_3 , phần cặn được hấp thụ trong toluen và làm bay hơi hai lần nữa rồi làm khô trong điều kiện chân không cao.

Hòa tan hợp chất clo thô hình thành trong 1,2-dicloetan (50mL), thêm 4-(metoxymetyl)-1H-imidazol (2,24g, 20,0mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 2h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT và pha loãng với DCM. Thêm dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa vào và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: AcOEt/DCM 9:1 chế độ đẳng dòng trong 10min, sau đó từ 1% MeOH trong DCM đến 2,5% MeOH trong DCM trong 12min) để sinh ra 1,44 bột màu nâu đỏ. Tinh chế tiếp bằng phương pháp SFC (cột: PPU 5µm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: chế độ đẳng dòng 5% MeOH/CO₂ trong 23min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (739mg). UPLC-MS: MS 403,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,98min.

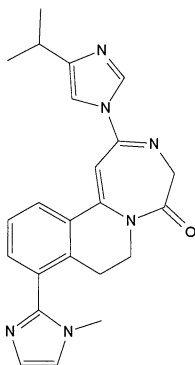
Bước 2: 2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 71. Thêm Pd(PPh₃)₄ (25mg, 0,021mmol) vào dung dịch đã khử khí gồm 9-iodo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (191mg, 0,43mmol) và 2-(tributylstannyl)thiazol (239mg, 0,64mmol) trong dioxan (4mL) và làm nóng hỗn hợp trong lò vi sóng ở 150°C trong 2h. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: từ 1% MeOH trong DCM đến 5% MeOH trong DCM trong 18min) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này (64mg). UPLC-MS: MS 406,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,81min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,18 - 3,31 (m, 5 H), 3,78 (t, J=6,0 Hz, 2 H), 4,30 (s, 4 H), 7,18 (s, 1 H), 7,55 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,86 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 8,04 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 71 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

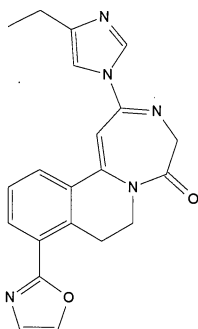
Ví dụ 72: 2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 401,4 ($M+H^+$); UPLC rt 0,82min.



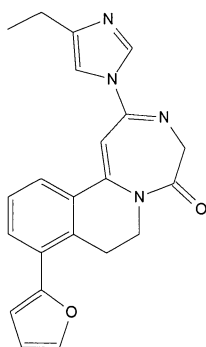
Ví dụ 73: 2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 401,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,55min.



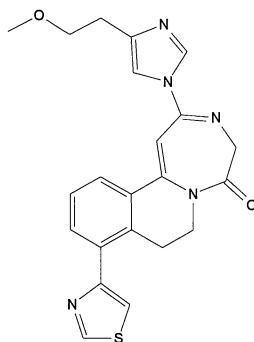
Ví dụ 74: 2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 374,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,75min.



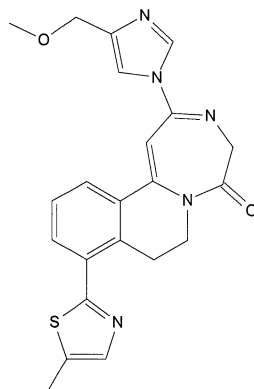
Ví dụ 75: 2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(furan-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 373,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,92min.



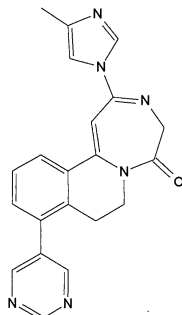
Ví dụ 76: 2-(4-(2-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 420,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,75min.



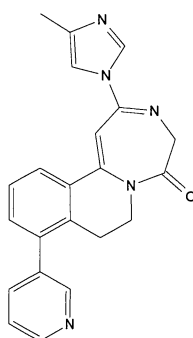
Ví dụ 77: 2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-metylthiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 420,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,92min.



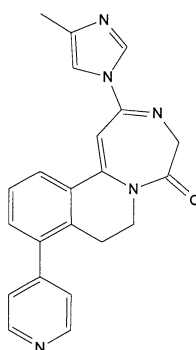
Ví dụ 78: 2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 371,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,61min.



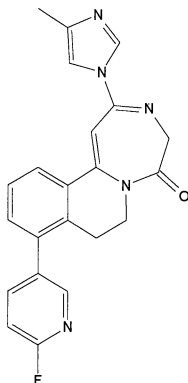
Ví dụ 79: 2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 370,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,64min.



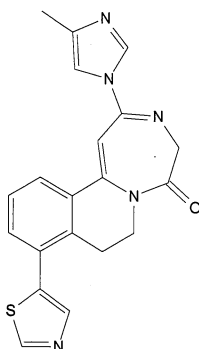
Ví dụ 80: 2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 370,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,60min.



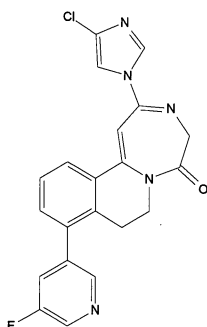
Ví dụ 81: 9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 388,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,76min.



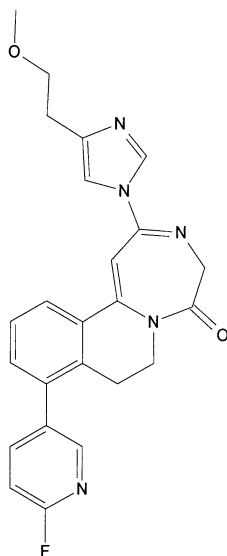
Ví dụ 82: 2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 376,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,70min.



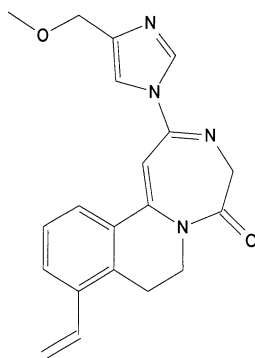
Ví dụ 83: 2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 408,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,94min.



Ví dụ 84: 9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(2-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 432,3 (M+H⁺); UPLC rt 0,83min.

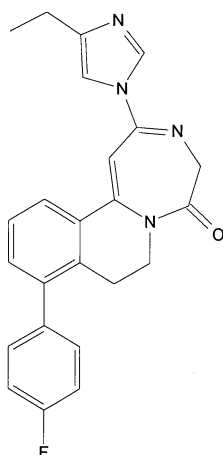


Ví dụ 85: 2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 349,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,86min.

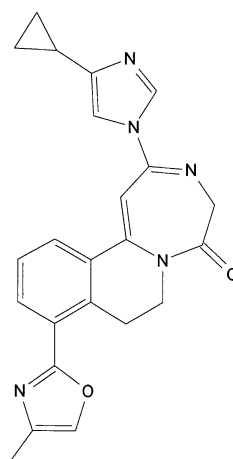


Ví dụ 86: 2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-flophenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 401,2 (M+H⁺); UPLC rt 1,03min.

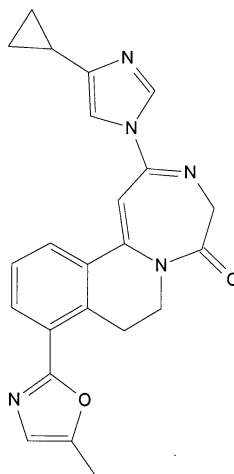
21607



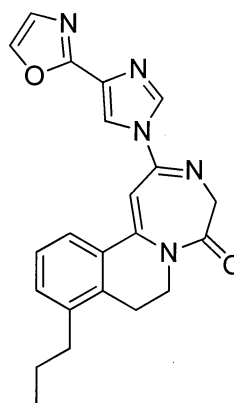
Ví dụ 87: 2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-fluorophenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 400,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,95min.



Ví dụ 88: 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-methoxy-2-methylimidazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 400,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,94min.

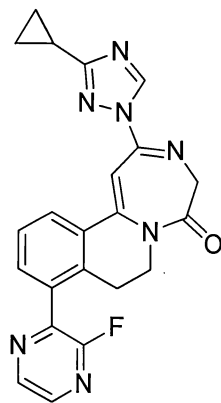


Ví dụ 88a: 2-(4-(oxazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-9-propyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 388,1 (M+H⁺); UPLC rt 1,00min.

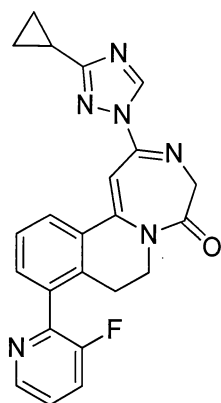


Bắt đầu từ bromo-[O]-trung gian thay cho iodo-[O]-trung gian.

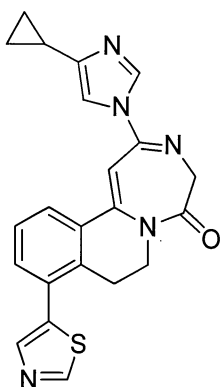
Ví dụ 88b: 2-(3-(3-propyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-one-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5(4H)-oxazol-2-one. UPLC-MS: MS 416,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,96min.



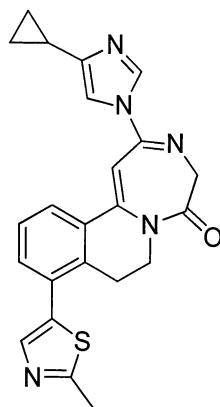
Ví dụ 88c: 2-(3-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(3-fluoropyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,98min.



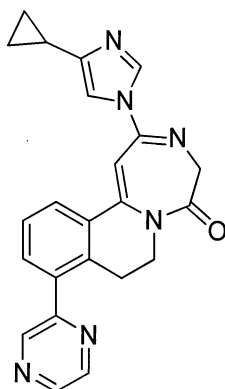
Ví dụ 88d: 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 402,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,89min.



Ví dụ 88e: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metylthiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 416,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,96min.

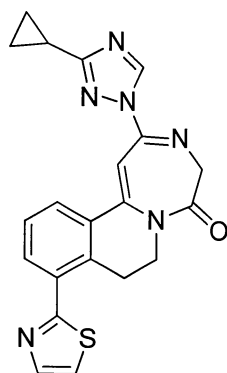


Ví dụ 88f (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17): 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 397,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,79min.

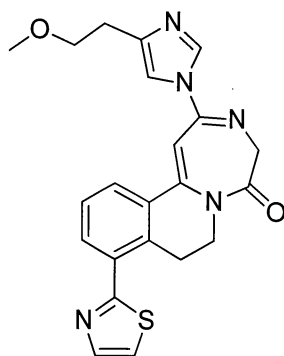


Ví dụ 88g (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17): 2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 403,3 ($M+H^+$); UPLC rt 1,01min.

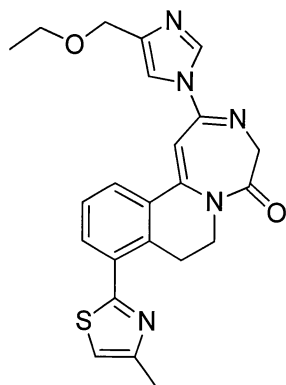
21607



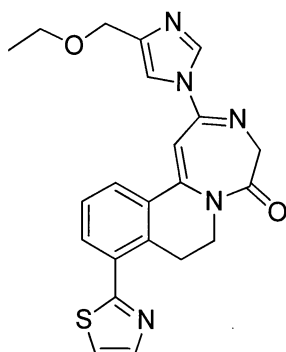
Ví dụ 88h (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17): 2-(4-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 420,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,83min.



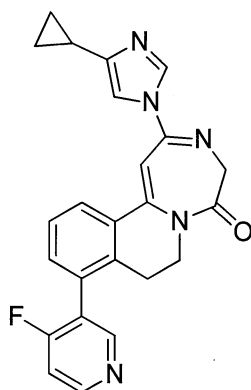
Ví dụ 88i (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17): 2-(4-(ethoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-methylthiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 434,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,98min.



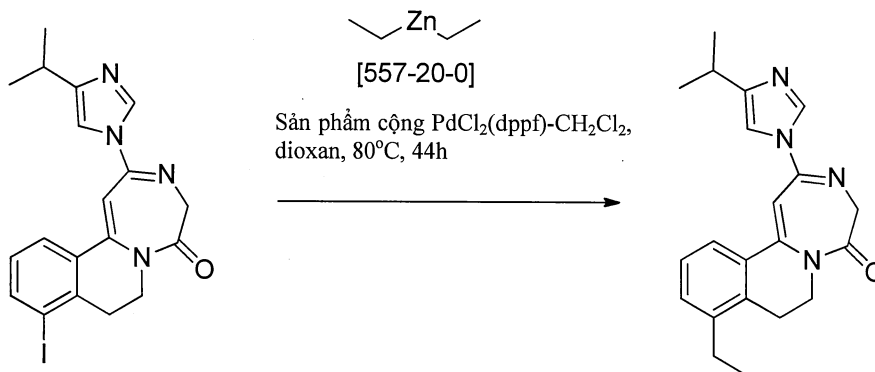
Ví dụ 88j (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17): 2-(4-(etoxyethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 420,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,88min.



Ví dụ 88k (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17): 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-fluoropyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 414,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,83min.

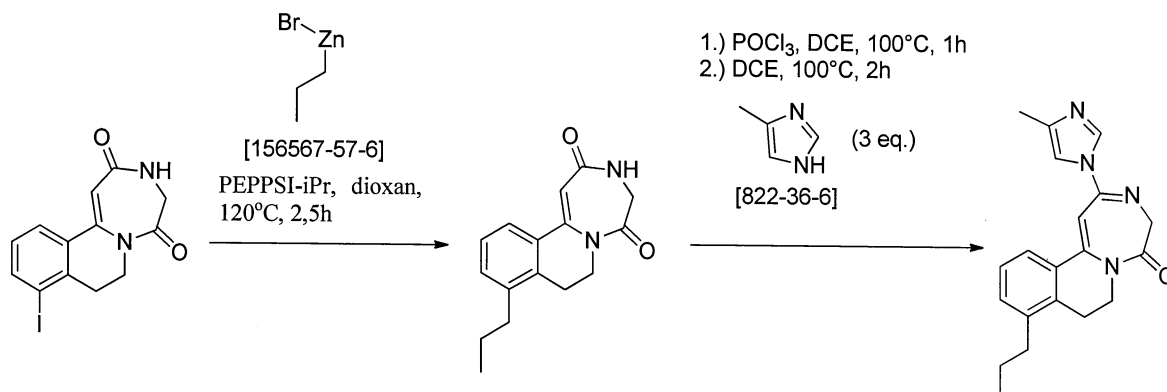


Ví dụ 89: 9-ethyl-2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



Thêm diethyl kẽm (135 μL , 0,135mmol, 1M trong hexan) vào dung dịch đã khử khí gồm 9-iodo-2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (20mg, 0,045mmol) và sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (2mg, 2,24 μmol) trong dioxan (1mL) và làm nóng hỗn hợp trong lò vi sóng ở 80°C trong 44h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT và sau đó pha loãng với AcOEt và HCl chứa nước 2M. Tách pha hữu cơ ra, làm khô bằng natri sulfat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp SFC (cột: Diol 5 μm , 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 7% MeOH/ CO_2 trong 1min, sau đó từ 7% MeOH/ CO_2 đến 12% MeOH/ CO_2 trong 6min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục (5mg). UPLC-MS: MS 349,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1,01min. ^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 1,21 – 1,28 (m, 9 H) 2,72 (q, $\text{J}=7,4$ Hz, 2 H) 2,85 - 2,92 (m, 1 H) 2,96 (t, $\text{J}=6,2$ Hz, 2 H) 3,91 (t, $\text{J}=6,3$ Hz, 2 H) 4,35 (br. s., 2 H) 6,61 (s, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,27 – 7,38 (m, 2 H) 7,52 (d, $\text{J}=7,3$ Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H).

Ví dụ 90: 2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-propyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



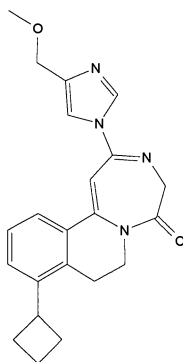
Bước 1: 9-propyl-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. 90-1. Thêm PEPPSI-iPr (0,29g, 0,424mmol) trong điều kiện argon vào dung dịch đã khử khí gồm 9-iodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (1,0g, 2,82mmol) và propyl kẽm (II)-bromua (14,1mL, 7,05mmol, 0,5M trong THF) trong dioxan (28mL) và làm nóng hỗn hợp trong bình áp suất ở 120°C trong 2,5h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tạo huyền phù phần cặn trong DCM/MeOH (9:1, thể tích/thể tích), lọc qua miếng đệm xelit và làm bay hơi dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: từ 1% MeOH trong DCM đến 10% MeOH trong DCM trong 35min) để sinh ra sản phẩm dưới dạng dầu. Hợp chất nêu trong đề mục này được kết tinh từ dietyl ete để thu được tinh thể màu vàng (370mg). UPLC-MS: MS 271,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,86min.

Bước 2: 2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-propyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 90. Thêm POCl₃ (0,25mL, 2,73mmol) vào dung dịch đã khuấy 9-propyl-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (370mg, 1,36mmol) trong 1,2-dicloetan (14mL) và khuấy huyền phù tạo thành ở 100°C trong 1h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Để loại bỏ hoàn toàn POCl₃, phần cặn được hấp thụ trong toluen và làm bay hơi hai lần nữa rồi làm khô trong điều kiện chân không cao.

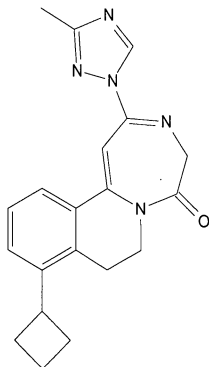
Hòa tan sản phẩm clo thô hình thành trong 1,2-dicloetan (14mL), thêm 4-methyl-1H-imidazol (335mg, 4,08mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 2h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT và pha loãng với DCM. Thêm dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa vào và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 1% MeOH trong DCM trong 5min, sau đó đến 5% MeOH trong DCM trong 25min, sau đó 5% MeOH trong DCM trong 3min) để sinh ra 153mg bột màu đỏ. Tinh chế tiếp bằng phương pháp SFC (cột: Diol 5 μ m, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 11% MeOH/CO₂ trong 1min, sau đó từ 11% MeOH/CO₂ đến 16% MeOH/CO₂ trong 6min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) tạo ra hợp chất nêu trong đề mục mà được kết tinh từ dietyl ete (55mg). UPLC-MS: MS 335,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,92min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,52 (sxt, J=7,3 Hz, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 2,61 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 2,90 (br. s., 2 H), 3,79 (br. s., 2 H), 4,21 (br. s., 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,22 - 7,33 (m, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 7,84 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 90 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

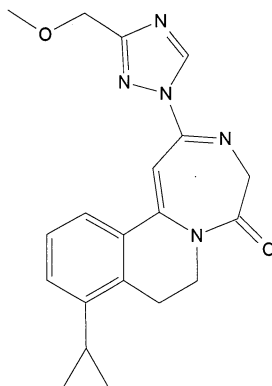
Ví dụ 91: 9-xyclobutyl-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: 377,3 (M+H⁺); UPLC rt 1,01min.



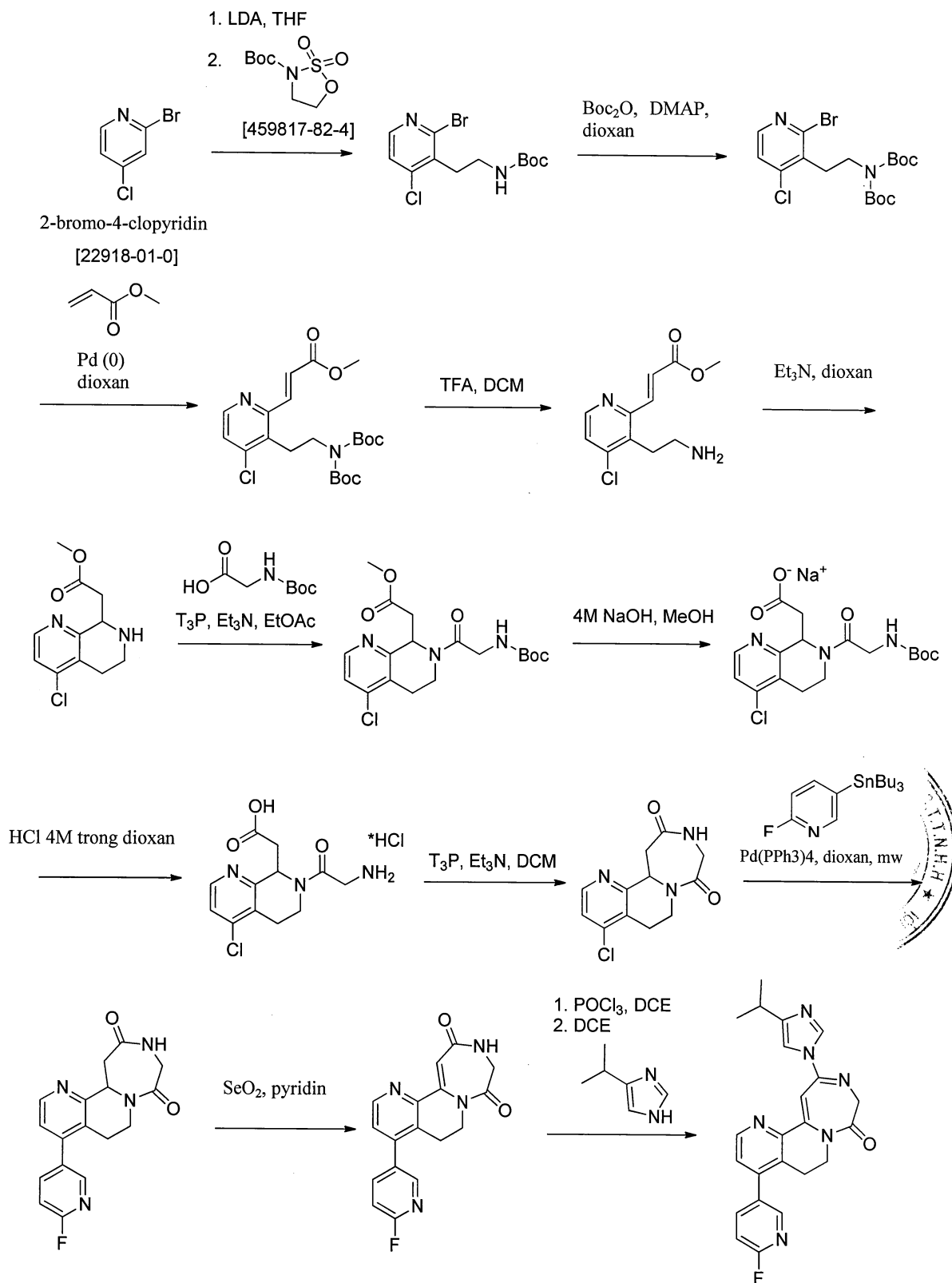
Ví dụ 92: 9-xyclobutyl-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 348,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,08min.



Ví dụ 93: 9-xyclopropyl-2-(3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 364,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,98min.



Ví dụ 94: 4-(6-flopyridin-3-yl)-11-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5,6-dihydro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naphtyridin-8(9H)-on.



Bước 1: tert-butyl (2-(2-bromo-4-clopyridin-3-yl)etyl)carbamat. 94-1. Thêm 2-bromo-4-clopyridin (1,0g, 5,20mmol) vào dung dịch đã khuấy LDA (5,98mmol) trong THF (50mL) ở -70°C và khuấy dung dịch hình thành ở -70°C trong 1h. Sau đó thêm dung dịch tert-butyl 1,2,3-oxathiazolidin-3-carboxylat 2,2-dioxit (1,39g, 6,24mmol) trong THF (20mL) vào ở -70°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3h. Thêm dung dịch NH₄Cl chứa nước bão hòa vào ở -70°C và làm ấm hỗn hợp đến RT. Chiết hỗn hợp bằng AcOEt (2x). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera One, dung môi rửa giải: gradien từ 2% MeOH trong DCM đến 13% MeOH trong DCM trong 12min) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,36g). UPLC-MS: MS 335,1 (M+H⁺); UPLC rt 1,06min.

Bước 2: di-tert-butyl (2-(2-bromo-4-clopyridin-3-yl)etyl)imidodicacbonat. 94-2. Thêm Boc₂O (3,0g, 13,7mmol) và DMAP (42mg, 0,34mmol) vào dung dịch đã khuấy tert-butyl (2-(2-bromo-4-clopyridin-3-yl)etyl)carbamat (1,15g, 3,43mmol) trong dioxan (50mL) và khuấy dung dịch màu vàng tạo thành ở điều kiện hồi lưu trong 72h. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến RT và thêm dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa vào. Chiết hỗn hợp bằng AcOEt (2x). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera One, dung môi rửa giải: gradien từ 6% AcOEt trong xyclohexan đến 40% AcOEt trong xyclohexan trong 18min) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,42g). UPLC-MS: MS 435,1 (M+H⁺); UPLC rt 1,36min.

Bước 3: (E)-metyl 3-(3-(2-((di-tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-4-clopyridin-2-yl)acrylat. 94-3. Khuấy hỗn hợp gồm 94-2 (700mg, 1,61mmol), metyl acrylat (290mg, 3,37mmol), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (25mg, 0,048mmol) và n,N-dixyclohexyl-metylamin (690mg, 3,53mmol) trong dioxan (10mL) trong điều kiện Argon ở 150°C trong 2h trong lò vi sóng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera One, dung môi rửa giải: gradien từ 7% AcOEt trong xyclohexan đến

100% AcOEt trong xyclohexan trong 18min) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng dầu sạch (520mg). UPLC-MS: MS 441,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,37min.

Bước 4: (E)-metyl 3-(3-(2-aminoethyl)-4-clopyridin-2-yl)acrylat. 94-4. Thêm TFA (0,91mL, 11,79mmol) vào dung dịch đã khuấy 94-3 (520mg, 1,18mmol) trong DCM (10mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 64h. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm và tạo huyền phù phần cặn trong dietyl ete. Lọc kết tủa màu trắng ra và rửa bằng một lượng nhỏ dietyl ete (2x). Làm khô muối HCl trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (380mg). UPLC-MS: MS 241,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,50min.

Bước 5: metyl 2-(4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl)axetat. 94-5. Khuấy dung dịch màu vàng gồm (E)-metyl 3-(3-(2-aminoethyl)-4-clopyridin-2-yl)acrylat (530mg, 1,49mmol) và triethylamin (1,04mL, 7,47mmol) trong dioxan (10mL) ở 50°C trong 1h. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera One, dung môi rửa giải: gradien từ 2% MeOH trong DCM đến 20% MeOH trong DCM trong 14min) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng dầu sạch (308mg). UPLC-MS: MS 241,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,43min.

Bước 6: metyl 2-(7-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)axetyl)-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl)axetat. 94-6. Thêm T3P (0,93mL, 1,59mmol, 50% m/m trong DMF) vào dung dịch đã khuấy gồm metyl 2-(4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl)axetat (320mg, 1,33mmol), Boc-glyxin (233mg, 1,33mmol) và triethylamin (0,37mL, 2,66mmol) trong AcOEt (7mL), và khuấy dung dịch ở RT trong 16h. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng AcOEt (2 x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera One, dung môi rửa giải: gradien từ 0% AcOEt trong xyclohexan đến 100% AcOEt trong xyclohexan trong 21min) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng dầu sạch (510mg). UPLC-MS: MS 398,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,95min.

Bước 7: natri 2-(7-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetyl)-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl)axetat. 94-7. Thêm NaOH chứa nước 4N (0,39mL, 1,56mmol) vào dung dịch đã khuấy methyl 2-(7-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetyl)-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl)axetat (540mg, 1,36mmol) trong MeOH (10mL), và khuấy dung dịch ở RT trong 5 ngày. Làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng bột màu be (540mg), được sử dụng mà không tinh chế thêm trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 384,1 ($M+H^+$) ; UPLC rt 0,81min.

Bước 8: 2-(8-(carboxymethyl)-4-clo-5,6-dihydro-1,7-naphtyridin-7(8H)-yl)-2-oxoetanamini clorua. 94-8. Thêm HCl 4N trong dioxan (1,76mL, 7,03mmol) vào dung dịch đã khuấy natri 2-(7-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)acetyl)-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl)axetat (540mg, 1,41mmol) trong dioxan (10mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 48h. Lọc kết tủa màu be ra rửa bằng một lượng nhỏ diethyl ete (2x). Làm khô muối HCl trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu be (590mg) chứa lượng dư NaCl. UPLC-MS: MS 284,1 ($M+H^+$) ; UPLC rt 0,45min.

Bước 9: 4-clo-5,6,9,10,12,12a-hexahydro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naphtyridin-8,11-dion. 94-9. Thêm từ từ T3P (1,25mL, 2,11mmol, 50% m/m trong AcOEt) vào dung dịch đã khuấy gồm axit 2-(7-(2-aminoacetyl)-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl)axetic (muối HCl) (450mg, 1,41mmol) và triethylamin (1,17mL, 8,43mmol) trong DCM (20mL) và khuấy huyền phù này ở RT trong 1h. Thêm dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa vào và chiết hỗn hợp bằng DCM (2x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera One, dung môi rửa giải: gradien từ 2% MeOH trong AcOEt đến 15% MeOH trong AcOEt trong 18min) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu be (66mg). UPLC-MS: MS 266,1 ($M+H^+$) ; UPLC rt 0,57min.

Bước 10: 4-(6-flopyridin-3-yl)-5,6,9,10,12,12a-hexahydro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naphtyridin-8,11-dion. 94-10. Thêm $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15mg, 0,012mmol) vào dung

dịch đã khử khí gồm 4-clo-5,6,9,10,12,12a-hexahydro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naphtyridin-8,11-dion (66mg, 0,25mmol) và 2-flo-5-(tributylstannyl)pyridin (120mg, 0,31mmol) trong dioxan (2mL) và làm nóng hỗn hợp trong lò vi sóng ở 150°C trong 5h. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: từ 2% MeOH trong AcOEt đến 20% MeOH trong AcOEt trong 21min) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (32mg). UPLC-MS: MS 327,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,58min.

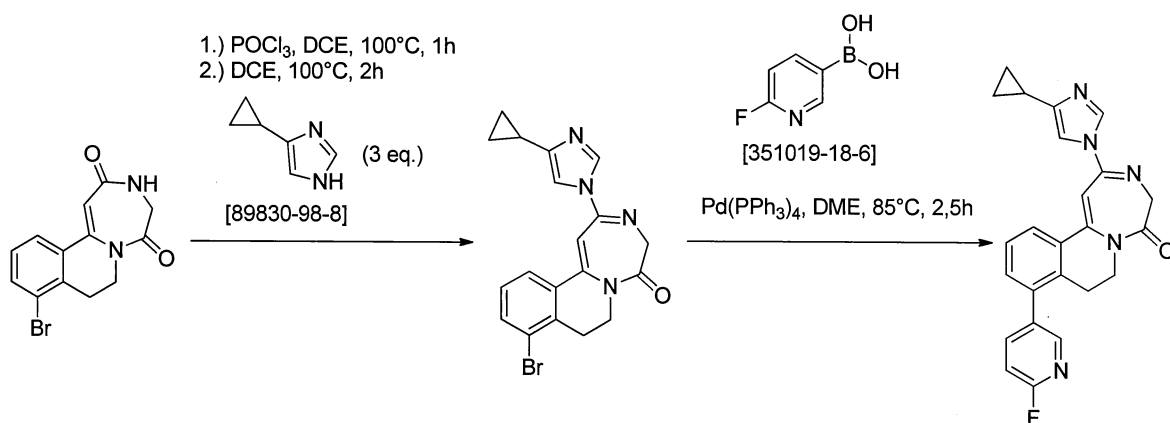
Bước 11: 4-(6-flopyridin-3-yl)-5,6,9,10-tetrahydro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naphtyridine-8,11-dion. 94-11. Khuấy hỗn hợp gồm 4-(6-flopyridin-3-yl)-5,6,9,10,12,12a-hexahydro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naphtyridin-8,11-dion (32mg, 0,098mmol) và SeO_2 (19mg, 0,17mmol) trong pyridin (1,5mL) ở 160°C trong 30min trong điều kiện vi sóng. Đưa hỗn hợp về RT và đổ vào trong dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng AcOEt (3x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô sản phẩm thô trong điều kiện chân không cao qua đêm để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu be (32mg), được sử dụng mà không tinh chế thêm trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 325,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,65min.

Bước 12: 4-(6-flopyridin-3-yl)-11-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5,6-dihydro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naphtyridin-8(9H)-on. Ví dụ 94. Thêm $POCl_3$ (29,3mg, 0,19mmol) vào dung dịch đã khuấy 4-(6-flopyridin-3-yl)-5,6,9,10-tetrahydro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naphtyridin-8,11-dion (31mg, 0,096mmol) trong 1,2-dicloetan (2mL) và khuấy huyền phù hình thành ở 100°C trong 1h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Để loại bỏ hoàn toàn $POCl_3$, phần cặn được hấp thụ trong toluen và làm bay hơi hai lần nữa rồi làm khô trong điều kiện chân không cao.

Hòa tan hợp chất clo thô hình thành trong 1,2-dicloetan (5mL), thêm 4-isopropyl-1H-imidazol (53mg, 0,48mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 1h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT và pha loãng với DCM. Thêm dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa vào và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết

hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp SFC (cột: DEAP 5 μ m, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: từ 6% MeOH/CO₂ đến 11% MeOH/CO₂ trong 11min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) và sinh ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng bột màu be (11mg). UPLC-MS: MS 417,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,87min. ¹H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 1,17 - 1,34 (m, 6 H), 2,81 - 2,98 (m, 3 H), 4,05 (br. s., 2 H), 4,40 (s, 2 H), 7,09 (dd, J=8,3, 2,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,36 (m, 2 H), 7,77 (td, J=7,9, 2,1 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,23 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,68 (d, J=4,8 Hz, 1 H).

Ví dụ 95-1: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



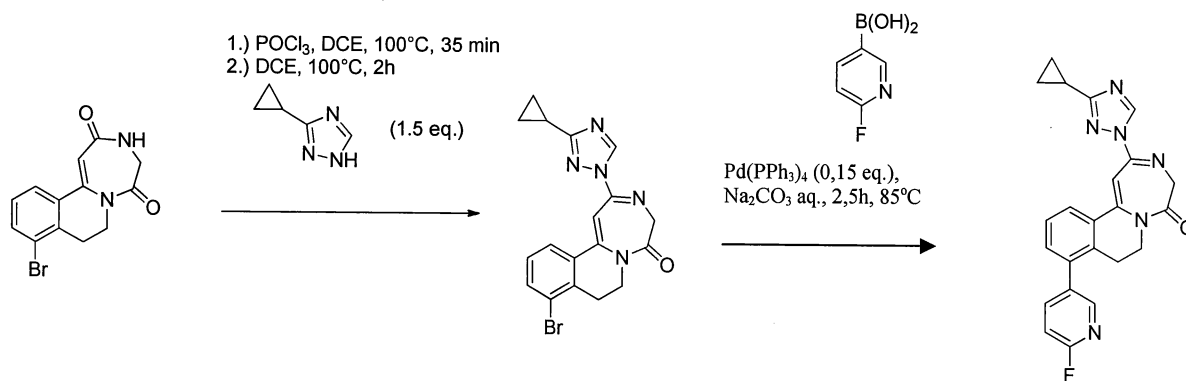
Bước 1: 9-bromo-2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 95-1-1. Thêm POCl₃ (1,21mL, 13,02mmol) vào dung dịch đã khuấy 9-bromo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (2,0g, 6,51mmol) trong 1,2-dicloetan (65mL) ở RT và khuấy huyền phù hình thành ở 100°C trong 1h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Để loại bỏ hoàn toàn POCl₃, phần cặn được hấp thụ trong toluen và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không cao ở RT.

Hòa tan chất trung gian clo thô hình thành trong 1,2-dicloetan (50mL), thêm dung dịch 4-xyclopropyl-1H-imidazol (2,11g, 19,53mmol) trong 1,2-dicloetan (15mL) vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 2h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT và pha loãng

với DCM. Thêm dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa vào và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 1% MeOH trong DCM trong 5min, sau đó từ 1% MeOH trong DCM đến 4% MeOH trong DCM trong 25 min, 4% MeOH trong DCM trong 5min) để sinh ra 1,72g bột màu nâu đỏ. Thực hiện phương pháp sắc ký cột nhanh thứ hai trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 20% AcOEt trong DCM trong 3min, sau đó từ 20% AcOEt trong DCM đến 80% AcOEt trong DCM trong 25min, sau đó bằng 80% AcOEt trong DCM trong 10min) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (1,48g). UPLC-MS: MS 397,1/399,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1,00min.

Bước 2: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 95-1. Xử lý 9-bromo-2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (1,48g, 3,73mmol), axit (6-flopyridin-3-yl)boronic (1,05g, 7,45mmol) và dung dịch Na_2CO_3 (1,97g, 18,63mmol) trong nước (14,5mL) bằng DME (58mL). Khử khí huyền phù này, thêm $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (646mg, 0,56mmol) vào và làm nóng hỗn hợp ở 85°C trong 2h. Đưa hỗn hợp về RT và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong DCM và chiết bằng nước, dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa và nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 1% MeOH trong DCM trong 3min, sau đó từ 1% MeOH trong DCM đến 4% MeOH trong DCM trong 25min, 4% MeOH trong DCM trong 5min) để sinh ra bột màu be (1,04g). Kết tinh phần cặn từ AcOEt để thu được hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng tinh thể màu trắng (720mg). UPLC-MS: MS 414,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,95min. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,66 (d, $J=3,4$ Hz, 2 H), 0,72 - 0,84 (m, 2 H), 1,70 - 1,88 (m, 1 H), 2,84 (br. s., 2 H), 3,72 (br. s., 2 H), 4,24 (br. s., 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,31 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,97 - 8,14 (m, 3 H), 8,27 (s, 1 H).

Ví dụ 95-2: 2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



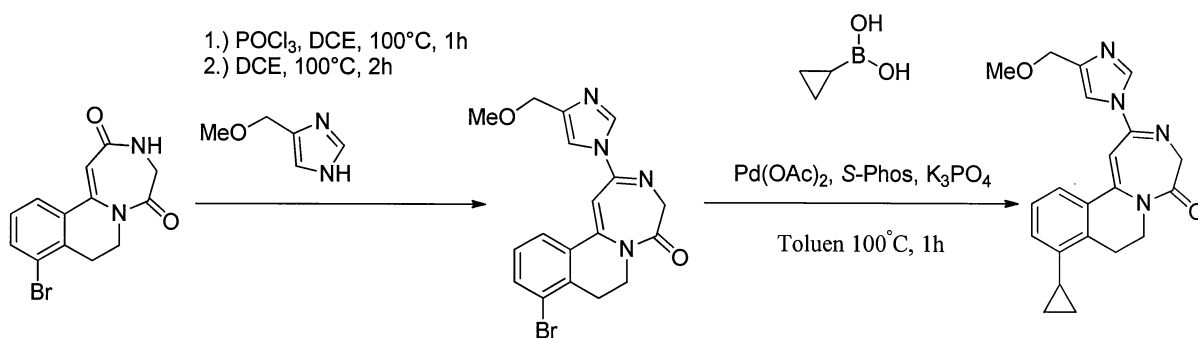
Bước 1: 9-bromo-2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 95-2-1. Thêm POCl_3 (3,03mL, 32,6mmol) vào dung dịch đã khuấy 9-bromo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (5,0g, 16,28mmol) trong 1,2-dicloetan (203mL) ở RT và khuấy huyền phù tạo thành ở 100°C trong 35min. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Để loại bỏ hoàn toàn POCl_3 , phần cặn được hấp thụ trong toluen và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không cao ở RT.

Hòa tan chất trung gian clo thô hình thành trong 1,2-dicloetan (190mL), thêm dung dịch 3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol (2,66g, 24,37mmol) trong 1,2-dicloetan (15mL) vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 2h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT và pha loãng với DCM. Thêm dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa vào và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 0,5% MeOH trong DCM trong 3min, sau đó từ 0,5% MeOH trong DCM đến 2,5% MeOH trong DCM trong 50min, 2,5% MeOH trong DCM trong 5min) để sinh ra bột màu hơi đỏ. Nghiền nhỏ phần cặn với AcOEt để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn màu hơi đỏ (3,92g). UPLC-MS: MS 398,2/400,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1,08min.

Bước 2: 2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 95-2. Xử lý 9-bromo-2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-

5(4H)-on (5,7g, 14,31mmol), axit (6-flopyridin-3-yl)boronic (4,03g, 28,6mmol) và dung dịch Na_2CO_3 (7,58g, 71,6mmol) trong nước (28mL) bằng DME (114mL). Khử khí huyền phù, thêm $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,48g, 2,15mmol) vào và làm nóng hỗn hợp ở 85°C trong 2h. Đưa hỗn hợp về RT và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong DCM và chiết bằng nước, dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa và nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 70% AcOEt trong heptan trong 3min, sau đó từ 70% AcOEt trong heptan đến 100% AcOEt trong heptan trong 50min, 100% AcOEt trong heptan trong 10min) để sinh ra bột màu be (5,91g). Hòa tan phần cặn trong DCM (100mL) và thêm nhựa MP-TMT (4,0g, 0,71mmol/g) vào và khuấy hỗn hợp trong 2,5h. Lọc nhựa ra và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để sinh ra bột màu vàng. Kết tinh bột từ n-butanol nóng (50mL) để thu được hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng tinh thể màu trắng (4,8g). UPLC-MS: MS 415,4 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1,02min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,79 - 0,87 (m, 2 H), 0,89 - 0,99 (m, 2 H), 1,98 - 2,07 (m, 1 H), 2,87 (t, $J=6,11$ Hz, 2 H), 3,72 (t, $J=6,11$ Hz, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,31 (dd, $J=8,44, 2,57$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 2 H), 7,89 - 7,97 (m, 1 H), 8,07 (td, $J=8,13, 2,57$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=2,45$ Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H).

Ví dụ 96-1: 9-xyclopropyl-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



Bước 1: 9-bromo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 96-1-1. Thêm POCl_3 (6,07mL, 65,1mmol) vào dung dịch đã khuấy 9-bromo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (10,0g, 32,6mmol) trong 1,2-dicloetan (500mL) ở RT và khuấy huyền phù tạo

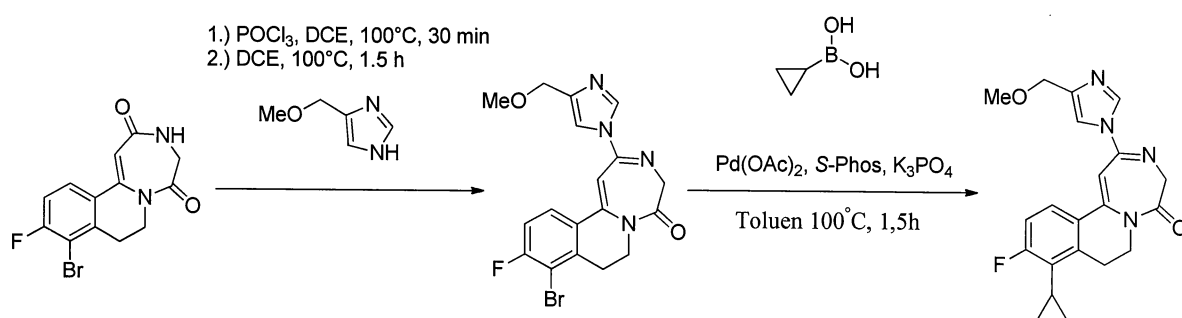
thành ở 100°C trong 1h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Để loại bỏ hoàn toàn POCl₃, phân căn được hấp thụ trong toluen và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phân căn trong điều kiện chân không cao ở RT.

Hòa tan chất trung gian clo hình thành (14,85g) trong 1,2-dicloetan (400mL), thêm dung dịch 4-(metoxymetyl)-1H-imidazol (10,97g, 98mmol) trong 1,2-dicloetan (100mL) vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 2h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT và pha loãng với DCM. Thêm dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa vào và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: AcOEt/DCM 9:1 trong 20min, sau đó từ 1% MeOH trong DCM đến 2,5% MeOH trong DCM trong 25min, 2,5% MeOH trong DCM trong 35min) để sinh ra 8,35g bột màu nâu đỏ. Hòa tan phân căn trong AcOEt (50mL) và khuấy qua đêm trong khi đồng phân regioisomer được mong muốn kết tinh. Lọc chất rắn ra, rửa bằng một lượng nhỏ AcOEt và làm khô qua đêm trong điều kiện chân không cao để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng tinh thể màu vàng nhạt (2,6g). UPLC-MS: MS 401,2/403,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,91min.

Bước 2: 9-xyclopropyl-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 96-1. Hòa tan 9-bromo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (7,73g, 19,26mmol) trong toluen (155mL) và S-Phos (2,58g, 6,16mmol), thêm axit xyclopropylboronic (3,45g, 38,5mmol) và K₃PO₄ (8,59g, 40,5mmol) vào. Khử khí huyền phù, thêm Pd(OAc)₂ (0,87g, 3,85mmol) vào trong điều kiện Argon và làm nóng hỗn hợp ở 100°C trong 1h. Đưa hỗn hợp về RT và lọc qua miếng đệm xelit. Pha loãng phân căn với DCM và chiết bằng nước, dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa và nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 1% MeOH trong DCM trong 5min, sau đó từ 1% MeOH trong DCM đến 5% MeOH trong DCM trong 60min, 5% MeOH trong DCM trong 10min) để sinh ra bột màu be (6,85g). Kết tinh

phần cặn từ AcOEt để thu được hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng tinh thể màu trắng (5,8g). UPLC-MS: MS 363,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,95min. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0,50 - 0,72 (m, 2 H), 0,79 - 1,06 (m, 2 H), 1,77 - 2,08 (m, 1 H), 2,93 - 3,14 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,87 (br. s, 2 H), 4,13 - 4,39 (m, 4 H), 7,09 - 7,21 (m, 2 H), 7,24 - 7,35 (m, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,84 - 7,94 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H).

Ví dụ 96-2: 9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



Bước 1: 9-bromo-10-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 96-2-1. Thêm $POCl_3$ (2,52mL, 27,1mmol) vào dung dịch đã khuấy 9-bromo-10-flo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (xem quy trình điều chế 17a) (4,40g, 13,53mmol) trong 1,2-dicloetan (135mL) ở RT và khuấy huyền phù hình thành ở $100^\circ C$ trong 30min. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Để loại bỏ hoàn toàn $POCl_3$, phần cặn được hấp thụ trong toluen và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không cao ở RT.

Hòa tan chất trung gian clo hình thành (4,65g) trong 1,2-dicloetan (135mL), thêm 4-(metoxymetyl)-1H-imidazol (6,07g, 54,1mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở $100^\circ C$ trong 1,5h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT và pha loãng với DCM. Thêm nước và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four,

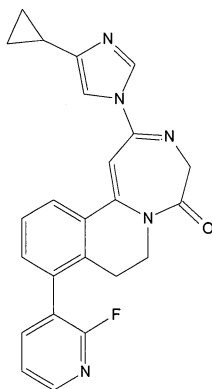
dung môi rửa giải: 0,5% MeOH trong DCM trong 5min, sau đó từ 0,5% MeOH trong DCM đến 4% MeOH trong DCM trong 50min, 4% MeOH trong DCM trong 10min) để sinh ra bột màu be. Nghiền nhỏ phần cặn với AcOEt để sinh ra tinh thể màu be. Để tách hoàn toàn đồng phân regioisomer, các tinh thể được kết tinh lại một lần nữa từ AcOEt (25mL) và khuấy qua đêm. Lọc chất rắn ra, rửa bằng một lượng nhỏ AcOEt và làm khô qua đêm trong điều kiện chân không cao để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng tinh thể màu vàng nhạt (1,5g). UPLC-MS: MS 419,2/421,2 ($M+H^+$); UPLC rt 3,22min (phương pháp 10min).

Bước 2: 9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 96-2. Hòa tan 9-bromo-10-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (1,5g, 3,58mmol) trong toluen (36mL) và S-Phos (0,47g, 1,14mmol), thêm axit xyclopropylboronic (0,615g, 7,16mmol) và K_3PO_4 (1,59g, 7,51mmol) vào. Khử khí huyền phù, thêm $Pd(OAc)_2$ (0,16g, 0,72mmol) vào trong điều kiện Argon và làm nóng hỗn hợp ở 100°C trong 1,5h. Đưa hỗn hợp về RT và lọc qua miếng đệm xelit. Pha loãng phần cặn với DCM và chiết bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa và nước muối. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 50% AcOEt trong DCM trong 5min, sau đó từ 50% AcOEt trong DCM đến 100% AcOEt trong DCM trong 40min, sau đó bằng 100% AcOEt trong DCM trong 10min) để sinh ra bột. Thực hiện phương pháp sắc ký cột nhanh lần thứ hai trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 0,5% MeOH trong DCM trong 4min, sau đó từ 0,5% MeOH trong DCM đến 4% MeOH trong DCM trong 60min, 4% MeOH trong DCM trong 20min) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. Hòa tan phần cặn trong DCM và thêm nhựa MP-TMT (0,71mmol/g) vào và khuấy hỗn hợp trong 2,5h. Lọc nhựa ra và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để sinh ra bột màu vàng. Kết tinh bột từ n-butanol nóng để thu được hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng tinh thể màu trắng (683mg). UPLC-MS: MS 381,3 ($M+H^+$); UPLC rt 3,53min (phương pháp 10min). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,55 - 0,64 (m, 2 H), 0,94 - 1,04 (m, 2 H), 1,67 - 1,78

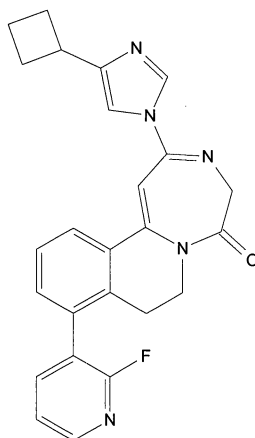
(m, 1 H), 3,08 (t, J=5,99 Hz, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,77 - 3,88 (m, 2 H), 4,22 (br. s., 2 H), 4,27 (s, 2 H), 7,10 - 7,20 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,98 (dd, J=8,93, 5,01 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=1,47 Hz, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 95-1, 95-2, 96-1 và 96-2, và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

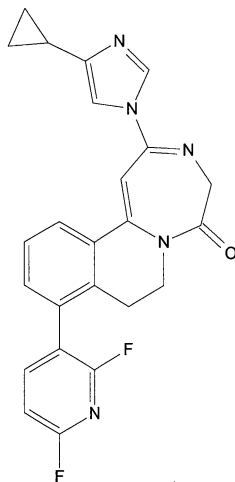
Ví dụ 97: 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-fluoropyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 414,2 (M+H⁺); 0,89min.



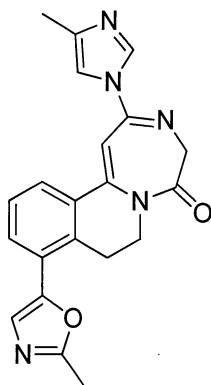
Ví dụ 98: 2-(4-cyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-fluoropyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 428,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,96min.



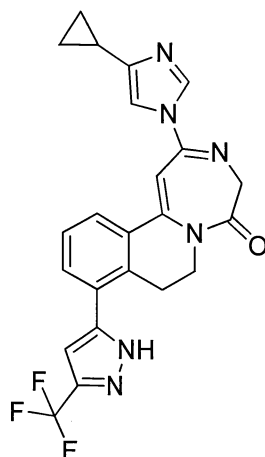
Ví dụ 99: 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2,6-difluoropyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 432,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,01min.



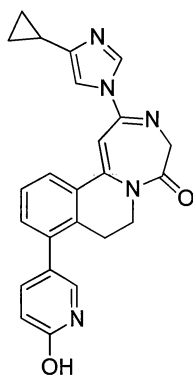
Ví dụ 99a: 2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-methylloxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 374,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,73min.



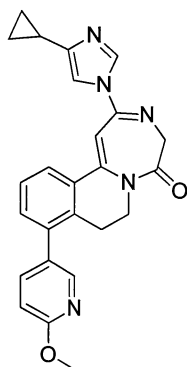
Ví dụ 99b: 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 453,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,98min.



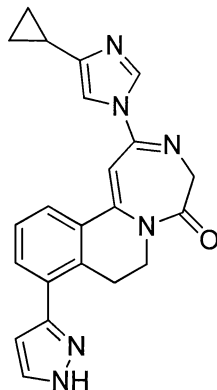
Ví dụ 99c: 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-hydroxypyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 412,4 ($M+H^+$); UPLC rt 0,71min.



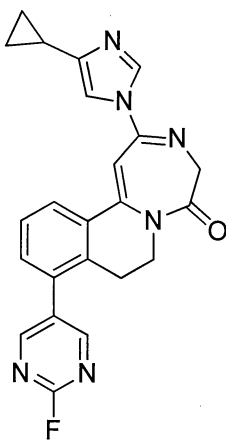
Ví dụ 99d: 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-metoxypyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 426,4 ($M+H^+$); UPLC rt 1,01min.



Ví dụ 99e: 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 385,4 ($M+H^+$); UPLC rt 0,78min.

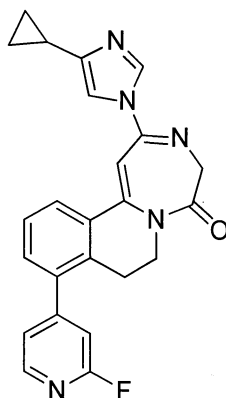


Ví dụ 99f: 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-fluoropyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,87min.

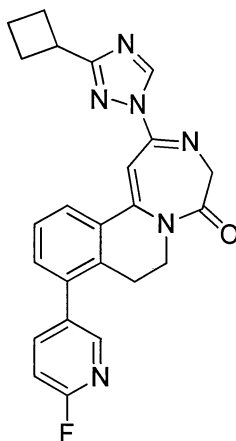


Ví dụ 99g: 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-fluoropyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 414,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,94min.

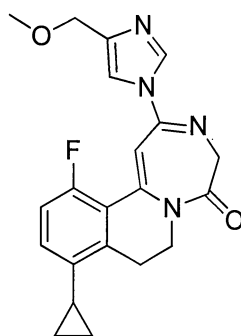
21607



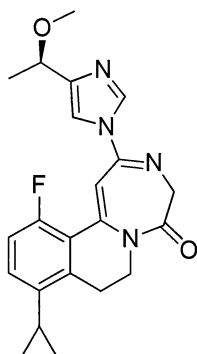
Ví dụ 99h: 2-(3-cyclobutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-fluoropyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 429,3 ($M+H^+$); UPLC rt 1,11min.



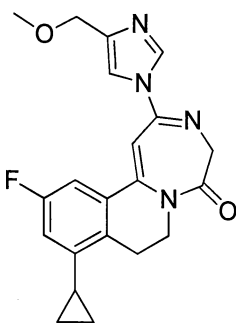
Ví dụ 99i (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17b): 9-cyclopropyl-12-fluoro-2-(4-(methoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 381,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,96min.



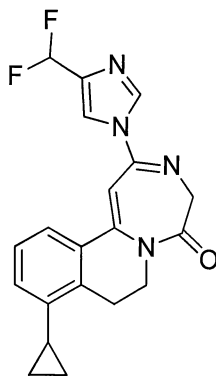
Ví dụ 99j (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17b): (R)-9-xyclopropyl-12-flo-2-(4-(1-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 395,3 ($M+H^+$); UPLC rt 1,00min.



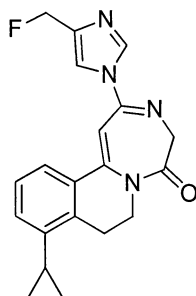
Ví dụ 99k (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17c): 9-xyclopropyl-11-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 381,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,97min.



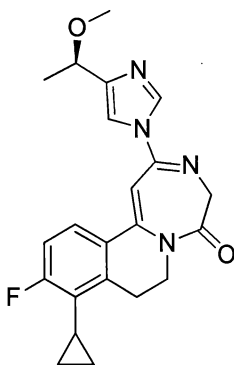
Ví dụ 99l (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17): 9-xyclopropyl-2-(4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 369,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,05min.



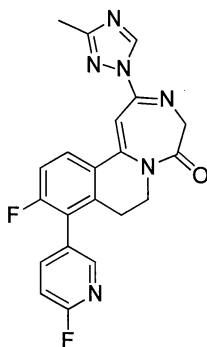
Ví dụ 99m (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17): 9-xyclopropyl-2-(4-(flometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.
UPLC-MS: MS 351,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,00min.



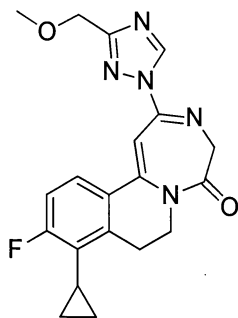
Ví dụ 99n (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17a): (R)-9-xyclopropyl-10-fluoro-2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 395,4 ($M+H^+$); UPLC rt 1,00min.



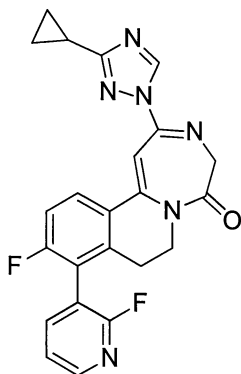
Ví dụ 99o (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17a): 10-fluoro-9-(6-fluoropyridin-3-yl)-2-(3-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 407,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,92min.



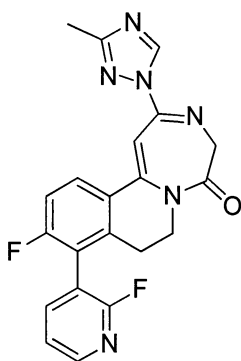
Ví dụ 99p (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17a): 9-xyclopropyl-10-flo-2-(3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 382,3 ($M+H^+$); UPLC rt 1,01min.



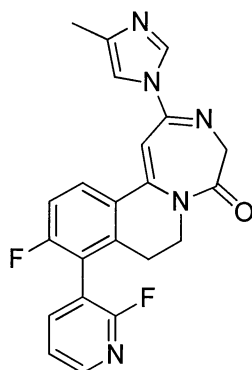
Ví dụ 99q (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17a): 2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 433,3 ($M+H^+$); UPLC rt 1,00min.



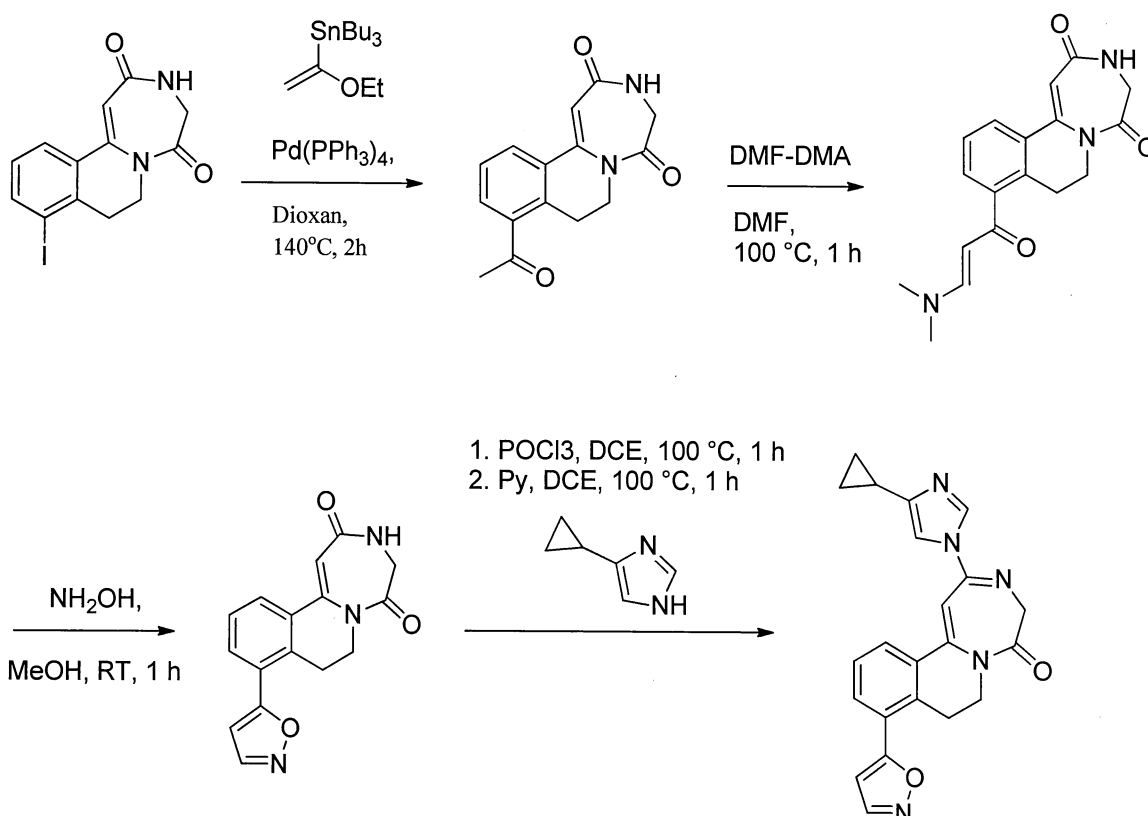
Ví dụ 99r (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17a): 10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 407,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,89min.



Ví dụ 99s (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17a): 10-fluoro-9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 406,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,78min.



Ví dụ 100: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(isoxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



Bước 1: 9-axetyl-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion.
100-1. Làm nóng hỗn hợp gồm 9-iodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (150mg, 0,42mmol), tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (153mg,

0,42mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (49mg, 0,04mmol) trong dioxan (3mL) đến 140°C trong 2h trong lò phản ứng vi sóng. Sau đó, cô đặc hỗn hợp trong chân không và tinh chế phần cần thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , heptan đến AcOEt đến AcOEt/MeOH 85:15), hợp chất thu được được hấp thụ trong THF (20 mL) và xử lý bằng dung dịch HCl chứa nước 2M (0,68mL, 1,36mmol). Khuấy dung dịch ở RT trong 1h và sau đó cô đặc trong chân không. Phần cần thu được được hấp thụ trong dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa và chiết bằng DCM. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (79mg). UPLC-MS: MS 271,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,59min.

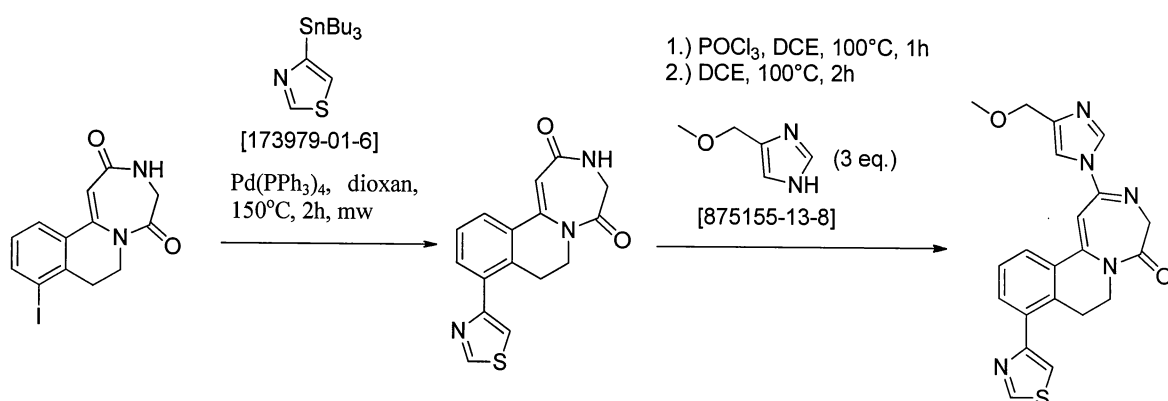
Bước 2: (E)-9-(3-(dimethylamino)acryloyl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. 100-2. Xử lý hỗn hợp 9-axetyl-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (200mg, 0,74mmol) trong DMF (1,0mL) bằng DMF-DMA (0,12mL, 0,89mmol) và khuấy ở 100°C trong 1h. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và tinh chế sản phẩm thô thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM/MeOH 98:2 đến 85:15) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (135mg) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 236,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), UPLC rt 0,54min.

Bước 3: 9-(isoxazol-5-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. 100-3. Thêm $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (51mg, 0,74mmol) vào hỗn hợp (E)-9-(3-(dimethylamino)acryloyl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (160mg, 0,49mmol) trong MeOH (5mL) và làm nóng dung dịch để hồi lưu trong 1h. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM/MeOH 99:1 đến 90:10) để thu được hợp chất nêu trong đề mục này (90mg) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 296,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). UPLC rt 0,65min.

Bước 4: 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(isoxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 100. Xử lý dung dịch 9-(isoxazol-5-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (90mg, 0,31mmol) trong DCE (4mL) bằng POCl_3 (57 μL , 0,61mmol) và làm nóng hỗn hợp đến 100°C trong 1h. Sau đó làm nguội hỗn hợp đến RT, đổ lên trên H_2O và chiết bằng DCM. Sau đó làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Phần cần màu

nâu thu được được hấp thụ trong DCE (4mL) và sau đó thêm 4-xyclopropyl-1H-imidazol (50mg, 0,46mmol) và pyridin (74 μ L, 0,91mmol) vào. Làm nóng hỗn hợp đến 110°C trong 1h, và sau đó làm nguội đến RT, đổ lên trên H₂O và chiết bằng DCM. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, cHex/AcOEt 100:0 đến 0:100 và DCM/MeOH 99:1 đến 90:10) đã thu được hợp chất nêu trong đề mục này (42mg) dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt. UPLC-MS: MS 386,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,85min. ¹H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 0,67 – 0,79 (m, 2 H); 0,80 – 0,91 (m, 2 H); 1,80 – 1,91 (m, 1 H); 3,17 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H); 3,90 (t, $J=6,19$ Hz, 2H); 4,37 (s, 2 H); 6,47 (s, 1 H); 6,63 (s, 1 H); 7,18 (s, 1 H); 7,50 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H); 7,70 – 7,83 (m, 2 H); 7,88 (s, 1 H); 8,38 (s, 1 H).

Ví dụ 101: 2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



Bước 1: 9-(thiazol-4-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. 104-1. Thêm Pd(PPh₃)₄ (130mg, 0,11mmol) vào dung dịch đã khử khí gồm 9-iodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (1g, 2,82mmol) và 4-(tributylstannyl)thiazol (1,48g, 3,95mmol) trong dioxan (16mL) và làm nóng hỗn hợp trong lò vi sóng ở 150°C trong 2h. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Kết tinh sản phẩm thô từ DCM để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này (760mg). UPLC-MS: MS 312,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,66min.

Bước 2: 2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 101. Thêm POCl₃ (0,096mL,

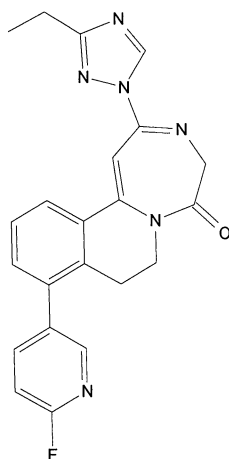
1,03mmol) vào dung dịch đã khuấy 9-(thiazol-4-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (160mg, 0,51mmol) trong 1,2-dicloetan (4mL) và khuấy huyền phù hình thành ở 100°C trong 1h. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Để loại bỏ hoàn toàn POCl₃, phân căn được hấp thụ trong toluen và làm bay hơi hai lần nữa rồi làm khô trong điều kiện chân không cao.

Hòa tan hợp chất clo thô hình thành trong 1,2-dicloetan (4mL), thêm 4-(metoxymetyl)-1H-imidazol (172mg, 1,53mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 2h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT và pha loãng với DCM. Thêm dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa vào và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfate, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp SFC (cột: Reprosil 70 NH₂, 5µm, 250 x 30 mm, Dr. Maisch; dung môi rửa giải: 14% MeOH/CO₂ trong 1min, sau đó từ 14% MeOH/CO₂ đến 19% MeOH/CO₂ trong 6min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng bột màu trắng (27mg). UPLC-MS: MS 406,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,78min. ¹H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 3,14 (t, J=5,9 Hz, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,85 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 4,39 (br. s., 2 H), 4,44 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,37 – 7,50 (m, 3 H), 7,68 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,72 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H).

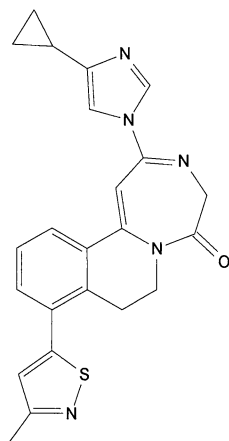
Sau quy trình được mô tả ở trên đối với Ví dụ 101 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

Ví dụ 102: 2-(3-etyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 403,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,96min.

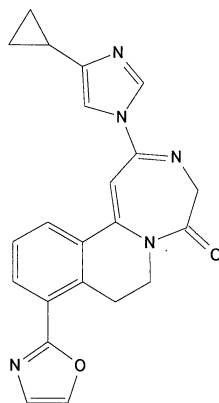
21607



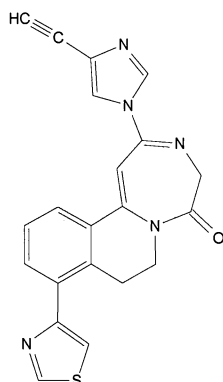
Ví dụ 103: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-metylisothiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 416,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,95min.



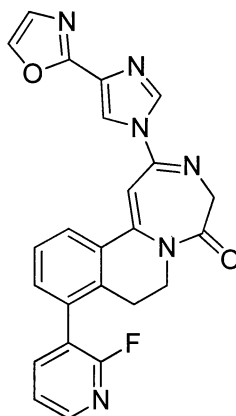
Ví dụ 104: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 386,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,87min.



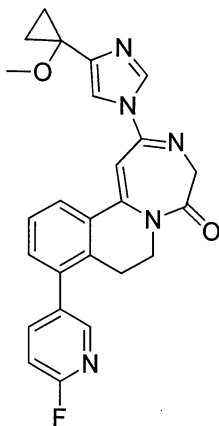
Ví dụ 105: 2-(4-etynyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 386,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,88min.



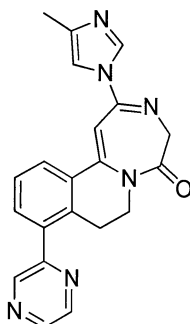
Ví dụ 106: 9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(4-(oxazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 441,1 ($M+H^+$); UPLC rt 0,85min.



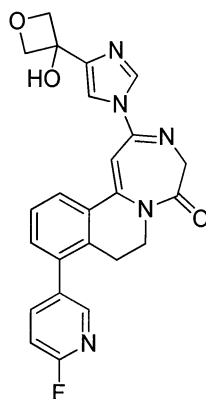
Ví dụ 106a: 9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(1-metoxycyclopropyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 444,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,96min.



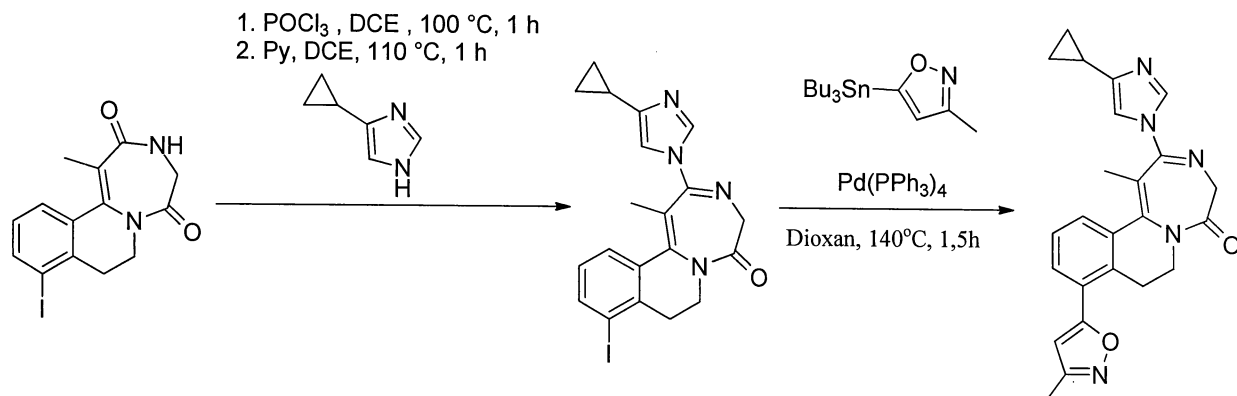
Ví dụ 106b: 2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 371,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,65min.



Ví dụ 106c (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17): 9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 446,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,80min.



Ví dụ 107: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-1-metyl-9-(3-metylisoxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.

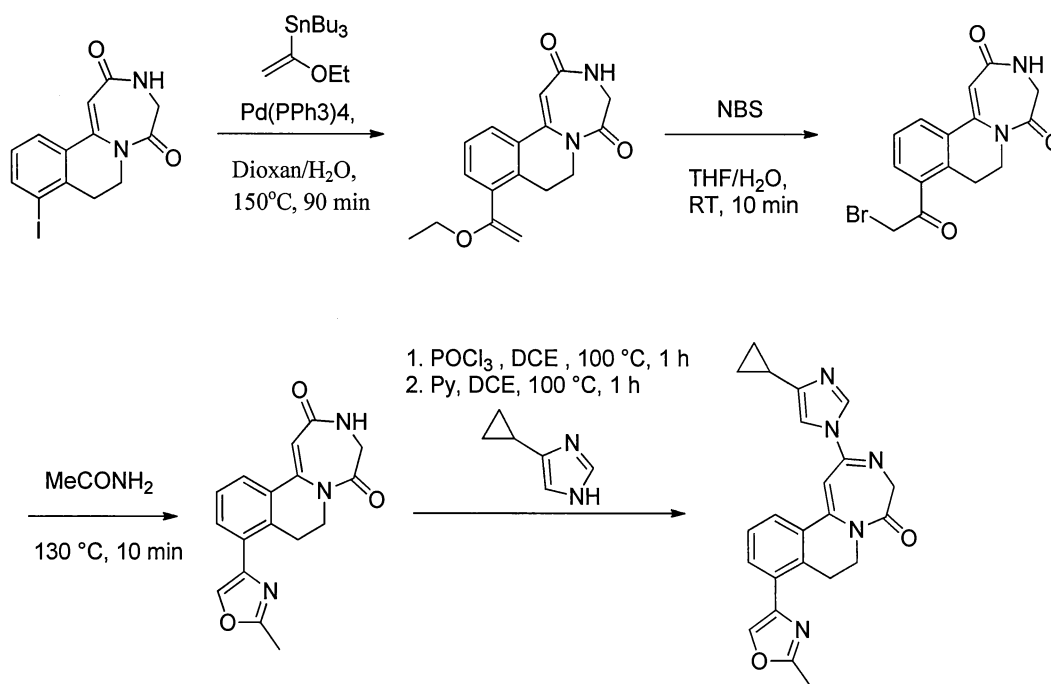


Bước 1: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-1-metyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 107-1. Xử lý hỗn hợp 9-iodo-1-metyl-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (30mg, 81 μ mol) trong DCE (2mL) bằng POCl₃ (15 μ L, 0,16mmol) và làm nóng đến 100°C trong 3h. Sau đó làm nguội hỗn hợp đến RT, đổ lên trên H₂O và chiết bằng DCM. Làm khô các pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn màu nâu thu được được hấp thụ trong DCE (2mL) và sau đó thêm 4-xyclopropyl-1H-imidazol (31mg, 0,28mmol) và pyridin (20 μ L, 0,24mmol) vào. Làm nóng hỗn hợp đến 100°C trong 4,5h, và sau đó làm nguội đến RT, đổ lên trên H₂O và chiết bằng DCM. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình lọc qua miếng đệm SiO₂ (AcOEt) đã thu được chất rắn màu nâu mà được tinh chế bằng phương pháp SFC (cột: Diol 5 μ m, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 13% MeOH/CO₂ trong 1min, sau đó từ 13% MeOH/CO₂ đến 18% MeOH/CO₂ trong 6min; sau đó từ 18% MeOH/CO₂ đến 50% MeOH/CO₂ trong 1min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (11mg) dưới dạng bột màu trắng. UPLC-MS: MS 459,0 (M+H⁺); UPLC rt 0,98min.

Bước 2: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-1-metyl-9-(3-metylisoxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 107. Làm nóng hỗn hợp gồm 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-1-metyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (8mg, 17 μ mol), 3-metyl-5-(tributylstannyl)isoxazol (10mg, 26 μ mol) và Pd(PPh₃)₄ (1,0mg, 0,9 μ mol) trong dioxan

(0,2mL) đến 140°C trong 1,5h trong điều kiện N₂ trong lò phản ứng vi sóng. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong chân không, tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp SFC (cột: 2-Etylpyridin 5μm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 8% MeOH/CO₂ trong 1min, sau đó từ 8% MeOH/CO₂ đến 13% MeOH/CO₂ trong 6min; sau đó từ 13% MeOH/CO₂ đến 50% MeOH/CO₂ trong 1min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) để thu được hợp chất nêu trong đề mục này (4mg) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 414,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,88min. ¹H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 0,74 – 0,88 (m, 4 H); 1,74 – 1,91 (m, 1 H); 2,18 (s, 3 H); 2,42 (s, 3 H); 2,81 (td, J=14,68, 5,27 Hz, 1 H); 3,17 (td, J=13,49, 3,64 Hz, 1 H); 3,45 (m., 1 H); 3,91 – 4,02 (m, 2 H); 4,70 (d, J=10,79 Hz, 1 H); 6,32 (s, 1 H); 6,95 (s, 1 H); 7,45 (t, J=7,65 Hz, 1 H); 7,56 (d, J=7,78 Hz, 1 H); 7,66 – 7,76 (m, 2 H).

Ví dụ 108: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



Bước 1: 9-(1-etoxyvinyl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. 111-1. Xử lý hỗn hợp gồm 9-iodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (2,5g, 7,06mmol) trong dioxan (15mL) bằng tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (2,98mL, 8,82mmol) và Pd(PPh₃)₄ (408mg, 0,35mmol) trong điều kiện Ar, và làm nóng hỗn hợp đến 150°C trong 90min trong lò phản ứng vi sóng. Sau đó lọc hỗn hợp và cô đặc dịch lọc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương

pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM/MeOH 99:1 đến 90:10) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (1,20g) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 299,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,85min.

Bước 2: 9-(2-bromoaxetyl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. 111-2. Xử lý hỗn hợp 9-(1-etoxyvinyl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (1,2g, 4,02mmol) trong hỗn hợp THF/ H_2O (3:1, 40mL) bằng NBS (716mg, 4,02mmol) và khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 10min. Sau đó phân chia hỗn hợp giữa AcOEt và nước muối và tách pha hữu cơ ra, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (880mg) mà được sử dụng trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 349,0 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,69min.

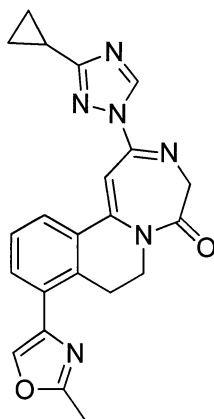
Bước 3: 9-(2-metyloxazol-4-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. 111-3. Nạp vào bình thót cổ một lượng 9-(2-bromoaxetyl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (230mg, 0,66mmol) và axetamit (233mg, 3,95mmol), và làm nóng hỗn hợp rắn đến 130°C trong 15min. Phân bố khối chất lỏng màu nâu hình thành trong AcOEt và H_2O . Tách pha hữu cơ ra, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , AcOEt/MeOH (100:0 đến 90:10) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (110mg) dưới dạng bột màu be. UPLC-MS: MS 310,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,67min.

Bước 4: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 108. Xử lý hỗn hợp 9-(2-metyloxazol-4-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (140mg, 0,45mmol) trong DCE (10mL) bằng POCl_3 (84 μL , 0,91mmol) và làm nóng đến 100°C trong 1h. Sau đó làm nguội hỗn hợp đến RT, đổ lên trên H_2O lạnh và chiết bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn màu nâu thu được được hấp thụ trong DCE (5mL) và thêm 4-xyclopropyl-1H-imidazol (59mg, 0,54mmol) và pyridin (110 μL , 1,36mmol) vào. Làm nóng hỗn hợp đến 100°C trong 1h, và sau đó làm nguội đến RT, đổ lên trên H_2O và chiết bằng DCM. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không.

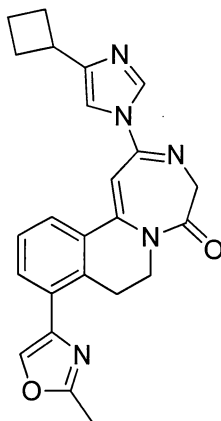
Quá trình tinh chế bằng phương pháp SFC (cột: 2-Etylpyridin 5 μ m, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 10% MeOH/CO₂ trong 1min, sau đó từ 10% MeOH/CO₂ đến 15% MeOH/CO₂ trong 6min; sau đó từ 15% MeOH/CO₂ đến 50% MeOH/CO₂ trong 1min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) đã thu được hợp chất nêu trong đề mục (42mg) dưới dạng bột màu be. UPLC-MS: MS 400,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,86min. ¹H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 0,61 - 0,82 (m, 2 H); 0,82 - 0,91 (m, 2 H); 1,78 - 1,96 (m, 1 H); 2,56 (s, 3 H); 3,16 (t, J=6,02 Hz, 2 H); 3,89 (t, J=6,15 Hz, 2 H); 4,37 (br. s., 2 H); 6,62 (s, 1 H); 7,19 (d, J=1,25 Hz, 1 H); 7,38 - 7,48 (m, 1 H); 7,63 - 7,70 (m, 2 H); 7,78 (dd, J=7,65, 1,13 Hz, 1 H); 7,89 (d, J=1,26 Hz, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 108 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

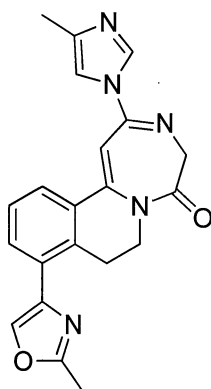
Ví dụ 108a: 2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 401,2 (M+H⁺) UPLC rt 0,99min.



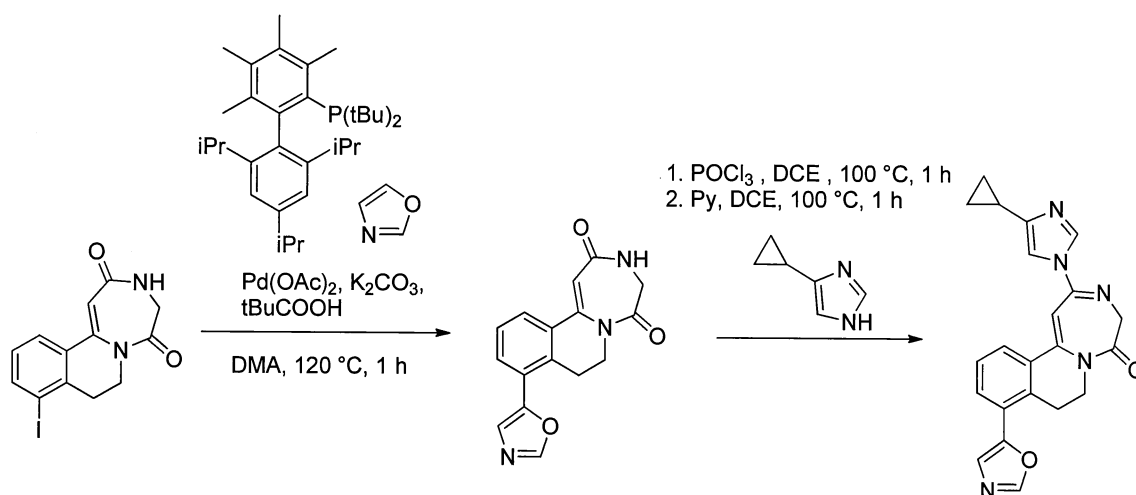
Ví dụ 108b: 2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 414.2.2 (M+H⁺); UPLC rt 0,96min.



Ví dụ 108c: 2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 374,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,75min.



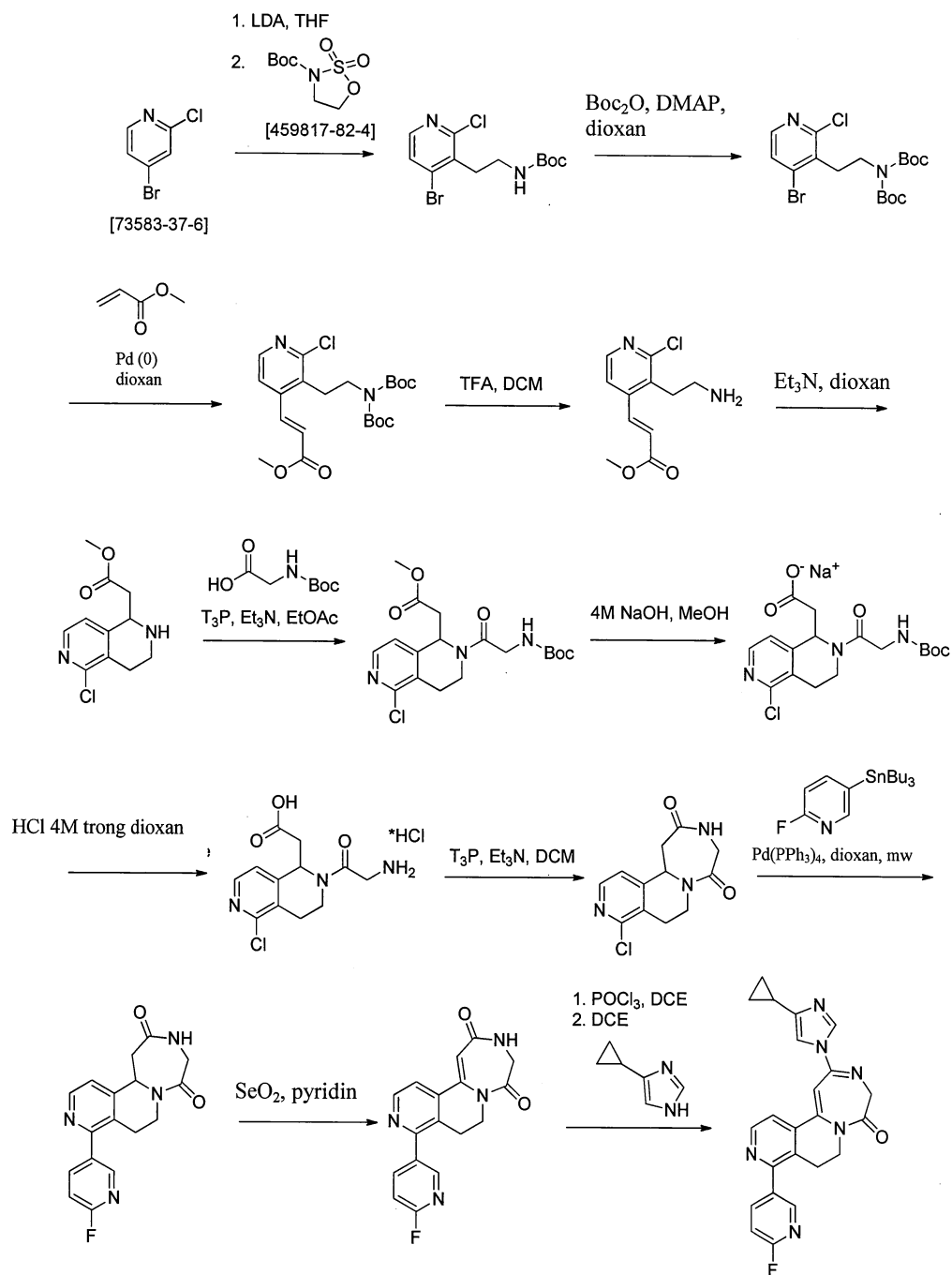
Ví dụ 109: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



Bước 1: 9-(oxazol-5-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. 112-1. Làm nóng hỗn hợp gồm 9-iodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (520mg, 1,47mmol), oxazol (0,24mL, 3,67mmol), Pd(OAc)₂ (49mg, 0,22mmol), di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-3,4,5,6-tetrametyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (141mg, 0,29mmol), K₂CO₃ (609mg, 4,40mmol) và axit pivalic (68μL, 0,59mmol) trong DMA (4mL) đến 120°C trong 1h trong lò phản ứng vi sóng. Sau đó lọc hỗn hợp và cô đặc dịch lọc trong chân không. Quá trình tinh chế phần cần thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, AcOEt/MeOH 99:1 đến 90:10) đã thu được hợp chất nêu trong đề mục (140mg) dưới dạng bột màu be. UPLC-MS: MS 296,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,60min.

Bước 2: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 109. Xử lý hỗn hợp gồm 9-(oxazol-5-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (180mg, 0,61mmol) trong DCE (10mL) bằng POCl₃ (114μL, 1,22mmol) và làm nóng đến 100°C trong 1h. Sau đó làm nguội hỗn hợp đến RT, đổ lên trên H₂O lạnh và chiết bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Phần cần màu nâu thu được được hấp thụ trong DCE (5mL), rồi thêm 4-xyclopropyl-1H-imidazol (79mg, 0,73mmol) và pyridin (148μL, 1,83mmol) vào. Làm nóng hỗn hợp đến 100°C trong 1h, và sau đó làm nguội đến RT, đổ lên trên H₂O và chiết bằng DCM. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp SFC (cột: 2-Etylpyridin 5μm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 9% MeOH/CO₂ trong 1min, sau đó từ 9% MeOH/CO₂ đến 14% MeOH/CO₂ trong 6min; sau đó từ 14% MeOH/CO₂ đến 50% MeOH/CO₂ trong 1min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) đã thu được hợp chất nêu trong đề mục (7mg) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. UPLC-MS: MS 386,1 (M+H⁺); UPLC rt 0,79min. ¹H NMR (400 MHz, CLOFORM-d): δ ppm 0,78 (m, 2 H); 0,81 - 0,87 (m, 2 H); 1,79 - 1,93 (m, 1 H); 3,14 (t, J=6,02 Hz, 2 H); 3,94 (t, J=6,15 Hz, 2 H); 4,38 (br. s., 2 H); 6,66 (s, 1 H); 7,20 (s, 1 H); 7,30 (s, 1 H); 7,42 - 7,60 (m, 1 H); 7,77 (d, J=7,78 Hz, 1 H); 7,74 (d, J=8,03 Hz, 1 H); 7,90 (s, 1 H); 8,03 (s, 1 H).

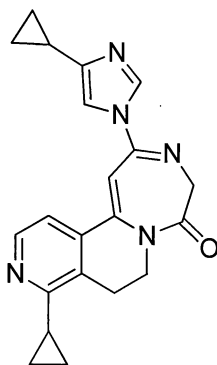
Ví dụ 110: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on.



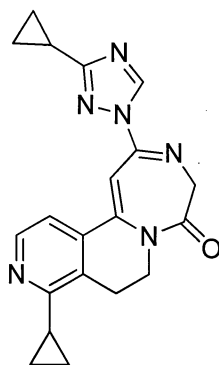
Tương tự với ví dụ 94, hợp chất nêu trong đề mục này được tổng hợp từ 4-bromo-2-clopyridin và tert-butyl 1,2,3-oxathiazolidin-3-carboxylat 2,2-dioxit. UPLC-MS: MS 415,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,77min. ¹H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ ppm 0,66 – 0,82 (m, 2 H), 0,84 – 0,99 (m, 2 H), 1,78 – 1,96 (m, 1 H), 3,07 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 3,91 (t, J=6,1 Hz, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 7,11 (dd, J=8,3, 2,8 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 8,07 (td, J=8,0, 2,5 Hz, 1 H), 8,45 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,77 (d, J=5,3 Hz, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 110 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

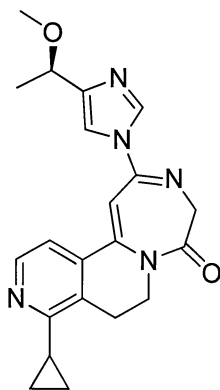
Ví dụ 110a: 9-xyclopropyl-2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 360,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,85min.



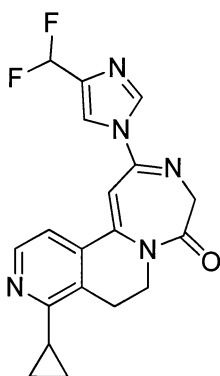
Ví dụ 110b: 9-xyclopropyl-2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 361,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,91min.



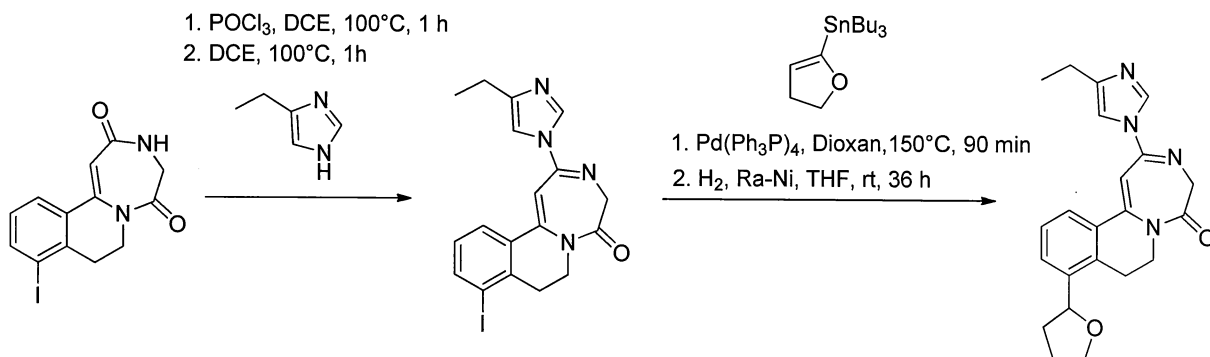
Ví dụ 110c: (R)-9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 378,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,80min.



Ví dụ 110d: 9-xyclopropyl-2-(4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 370,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,86min.



Ví dụ 111: 2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



Bước 1: 2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 111-1. Xử lý hỗn hợp 9-iodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (440mg, 1,24mmol) trong DCE khô (10mL)

bằng POCl_3 (0,23mL, 2,49mmol) và làm nóng đến 100°C trong 1h. Làm nguội hỗn hợp đến RT và sau đó đổ lên trên H_2O và chiết bằng DCM. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được được hấp thụ trong DCE (10mL) và thêm 4-etyl-1H-imidazol (597mg, 6,21mmol) vào. Làm nóng hỗn hợp đến 100°C trong 1h. Sau đó làm nguội hỗn hợp đến RT, đổ lên trên H_2O , chiết bằng DCM và sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM đến DCM/MeOH 9:1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (523mg) dưới dạng dầu màu nâu. UPLC-MS: MS 433,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,93min.

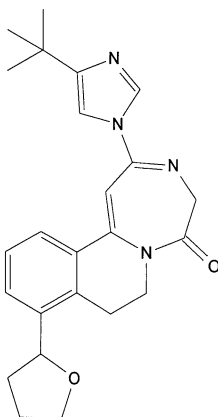
Bước 2: 9-(4,5-dihydrofuran-2-yl)-2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 111-2. Làm nóng hỗn hợp gồm 2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (520mg, 1,20mmol), tributyl(4,5-dihydrofuran-2-yl)stanan (864mg, 2,41mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (70mg, 0,06mmol) trong dioxan (10mL) đến 150°C trong 1,5h. Lọc hỗn hợp và cô đặc dịch lọc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM đến DCM/MeOH 95:5) đã thu được hợp chất nêu trong đề mục (254mg) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 375,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,91min.

Bước 3: 2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 111. Nạp vào bình thót cổ một lượng 9-(4,5-dihydrofuran-2-yl)-2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (250mg, 0,67mmol) trong 20mL THF và thêm Raney-Nickel (100mg, 0,67mmol) vào. Rút khí trong bình thót cổ trong điều kiện chân không rồi sau đó điền đầy bằng H_2 . Khuấy hỗn hợp ở RT trong 36h. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM đến DCM/MeOH 9:1) và kết tinh lại sản phẩm thu được từ heptan để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (63mg; raxemic) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 377,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,83min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 1,13 (t, $J=7,62$ Hz, 3 H); 1,47 – 1,64 (m, 1 H); 1,81 – 2,00 (m, 2 H); 2,24 – 2,40 (m, 1 H); 2,40 – 2,55 (m, 2 H); 2,74 – 3,04 (m, 2 H); 3,59 – 3,74 (m, 1 H); 3,81 (q, $J=7,56$ Hz, 1 H); 3,86 – 3,97 (m, 1 H); 4,03 (q, $J=7,17$ Hz, 1 H); 4,21 (br. s., 2

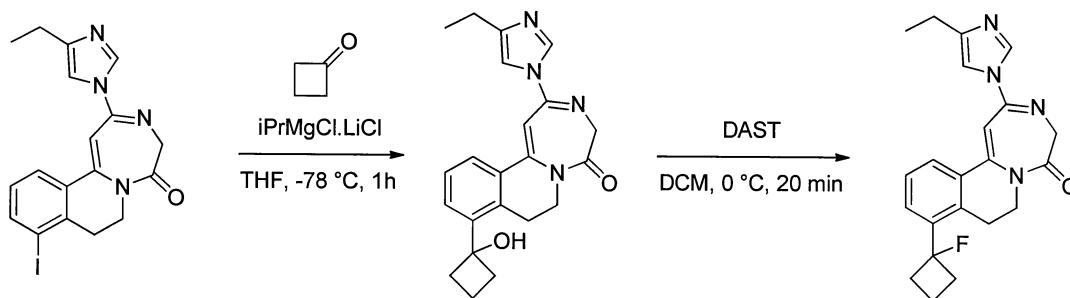
H); 5,04 (t, $J=7,04$ Hz, 1 H); 7,06 – 7,17 (m, 1 H); 7,25 – 7,44 (m, 2 H); 7,52 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H); 7,89 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H); 8,12 (s, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 111 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

Ví dụ 112: 2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 405,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,97min.



Ví dụ 113: 2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-floxyxyclobutyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



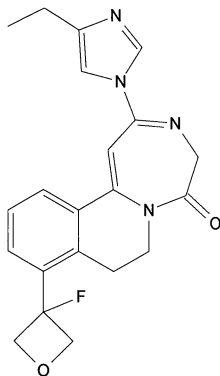
Bước 1: 2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyxyclobutyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 113-1. Làm lạnh dung dịch 2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (250mg, 0,58mmol) trong THF khô đến -78°C trong điều kiện Ar và thêm nhỏ giọt dung dịch

iPrMgCl*LiCl (1,78mL, 2,31mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 30min và sau đó thêm nhỏ giọt xyclobutanon (0,22mL, 2,90mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 30 min nữa và sau đó ở RT trong 4h. Đổ hỗn hợp lên trên dung dịch NH₄Cl chứa nước bão hòa và chiết hỗn hợp bằng AcOEt. Sau đó làm khô các pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, heptan đến AcOEt đến AcOEt/MeOH 9:1) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (129mg) dưới dạng chất rắn màu đỏ. UPLC-MS: MS 377,3 (M+H⁺); UPLC rt 0,76 min.

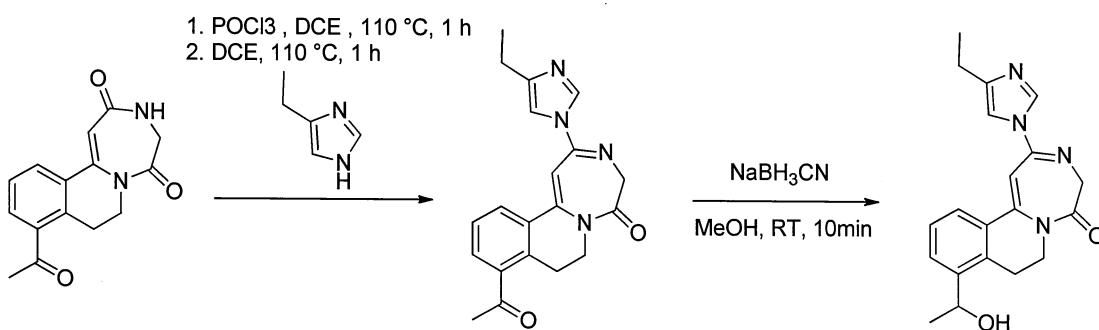
Bước 2: 2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-floxyxyclobutyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 113. Làm lạnh dung dịch 2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyxyclobutyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (120mg, 0,32mmol) trong DCM đến 0°C trong điều kiện N₂ và xử lý bằng từng giọt DAST (0,42mL, 3,19mmol). Khuấy hỗn hợp trong 20min ở 0°C, và làm ấm lên đến RT. Sau đó đổ từ từ hỗn hợp phản ứng lên trên dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa đã làm lạnh và chiết bằng DCM. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, heptan đến AcOEt đến AcOEt/MeOH 9:1) và bằng phương pháp SFC (cột: 2-Etylpyridin 5μm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: chế độ đẳng dòng 6% MeOH/CO₂ trong 11min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) để thu được hợp chất nêu trong đề mục này (42mg) dưới dạng chất rắn màu be. UPLC-MS: MS 379,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,95min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,10 - 1,19 (m, 3 H); 1,46 - 1,64 (m, 1 H); 1,88 - 2,09 (m, 1 H); 2,47 (m, 2 H); 2,51 - 2,79 (m, 4 H); 2,95 (t, J=5,28 Hz, 2 H); 3,73 (t, J=6,06 Hz, 2 H); 4,22 (br. s., 2 H); 7,07 (s, 1 H); 7,33 - 7,48 (m, 2 H); 7,58 - 7,67 (m, 1 H); 7,95 (d, J=8,21 Hz, 1 H); 8,13 (s, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 113 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

Ví dụ 114: 2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-flooxetan-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 381,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,73min.



Ví dụ 115: 2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



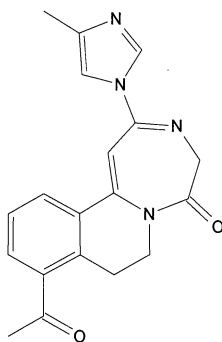
Bước 1: 9-axetyl-2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 115-1. Xử lý hỗn hợp gồm 9-axetyl-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion [Ví dụ 100-1] (128mg, 0,47mmol) trong DCE (4mL) bằng $POCl_3$ (0,053mL, 0,57mmol) và xử lý đến 110°C trong 1h. Làm nguội hỗn hợp đến RT và sau đó đổ lên trên H_2O đã làm lạnh. Chiết hỗn hợp bằng DCM và làm khô các pha hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được được hấp thụ trong DCE (4mL) và thêm 4-etyl-1H-imidazol (182mg, 1,89mmol) vào. Làm nóng hỗn hợp đến 110°C trong 1h, sau đó làm nguội đến RT và đổ lên trên dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Chiết hỗn hợp bằng DCM và sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong

chân không để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (210mg), mà được sử dụng trong bước tiếp theo. UPLC-MS: MS 349,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,71min.

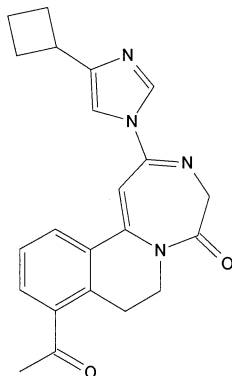
Bước 2: rac-2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 115. Xử lý dung dịch 9-axetyl-2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (210mg, 0,36mmol) trong MeOH (20mL) bằng $NaBH_3CN$ (23mg, 0,36mmol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 10min. Sau đó, cô đặc hỗn hợp trong chân không và phần cặn thu được được hấp thụ trong DCM và rửa bằng H_2O . Sau đó làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , heptan đến AcOEt đến AcOEt/MeOH 85:15) và phương pháp TLC đã chuẩn bị (SiO_2 , DCM/MeOH 95:5) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (6mg). UPLC-MS: MS 351,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,65min. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 1,16 - 1,27 (m, 3 H); 1,44 (d, $J=6,26$ Hz, 3 H); 2,58 (q, $J=7,56$ Hz, 2 H); 2,97 - 3,17 (m, 2 H); 3,80 (m, 1 H); 3,88 - 4,00 (m, 2 H); 4,31 - 4,36 (m, 2 H); 5,14 (d, $J=6,65$ Hz, 1 H); 6,95 (s, 1 H); 7,34 (s, 1 H); 7,37 - 7,49 (m, 1 H); 7,67 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H); 7,77 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H); 8,11 (s, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 115 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

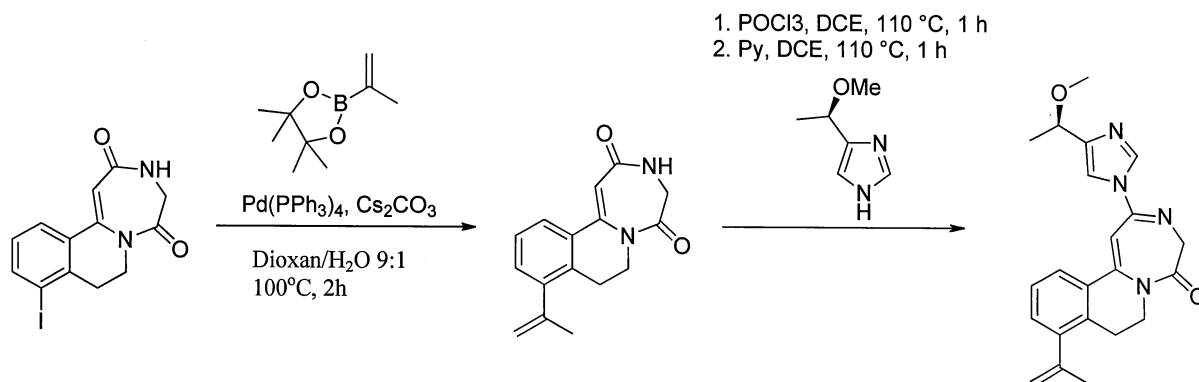
Ví dụ 116: 9-axetyl-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 335,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,63min.



Ví dụ 117: 9-axetyl-2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 375,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,83min.



Ví dụ 118: (R)-2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.

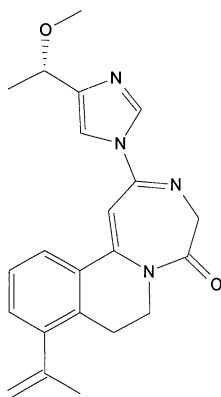


Bước 1: 9-(prop-1-en-2-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. 118-1. Làm nóng hỗn hợp gồm 9-iodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (750mg, 2,12mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (712mg, 4,24mmol), CS_2CO_3 (1,72g, 5,29mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (122mg, 0,11mmol) trong dioxan/ H_2O (9:1, 20mL) đến $100^\circ C$ trong 2h trong lò phản ứng vi sóng. Sau đó cô đặc hỗn hợp trong chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , heptan đến AcOEt đến AcOEt/MeOH 85:15) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (550mg). UPLC-MS: MS 269,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,83min.

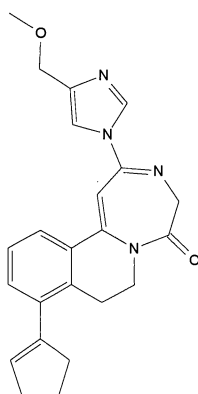
Bước 2: (R)-2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 118. Xử lý dung dịch 9-(prop-1-en-2-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (275mg, 1,03mmol) trong DCE (20mL) bằng POCl₃ (0,29mL, 3,07mmol) và làm nóng hỗn hợp đến 100°C trong 1h. Làm nguội hỗn hợp đến RT, pha loãng với DCM và rửa bằng H₂O. Sau đó làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được được hấp thụ trong DCE (20mL) và thêm (R)-4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol (200mg, 1,59mmol) và pyridin (0,17mL, 2,05mmol) vào. Làm nóng hỗn hợp đến 110°C trong 1h, và sau đó làm nguội đến RT, pha loãng với DCM và rửa bằng H₂O. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, heptan đến AcOEt đến AcOEt/MeOH 85:15) và bằng phương pháp SFC (cột: 4-Etylpyridin 5μm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 6% MeOH/CO₂ trong 1min, sau đó từ 6% MeOH/CO₂ đến 11% MeOH/CO₂ trong 6min; sau đó từ 11% MeOH/CO₂ đến 50% MeOH/CO₂ trong 1min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (60mg). UPLC-MS: MS 377,2 (M+H⁺); UPLC rt 1,02min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,35 (d, J=5,87 Hz, 3 H); 2,01 (s, 3 H); 2,90 (t, J=5,87 Hz, 2 H); 3,14 (s, 3 H); 3,75 (t, J=6,06 Hz, 2 H); 4,16 – 4,33 (m, 3H); 4,85 (s, 1 H); 5,29 (s, 1 H); 7,12 (s, 1 H); 7,27 – 7,40 (m, 2 H); 7,57 (s, 1 H); 7,90 (d, J=7,82 Hz, 1 H); 8,18 (s, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 118 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

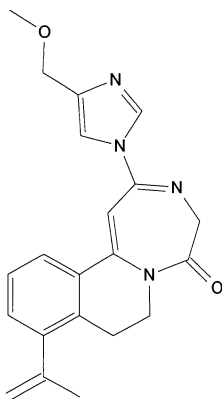
Ví dụ 119: (S)-2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 377,2 (M+H⁺); UPLC rt 1,01min.



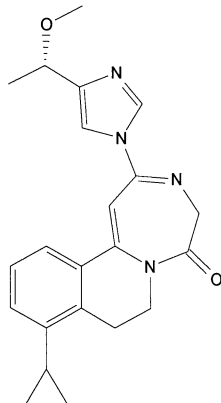
Ví dụ 120: 9-(cyclopent-1-en-1-yl)-2-(4-(methoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 389,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,05min.



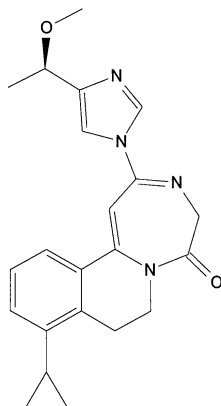
Ví dụ 121: 2-(4-(methoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 363,0 ($M+H^+$); UPLC rt 0,93min.



Ví dụ 122: (S)-9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 377,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,95min.



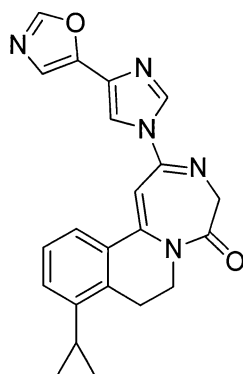
Ví dụ 123: (R)-9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxyletyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 377,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,96min.



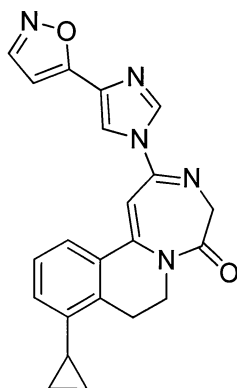
Bắt đầu từ bromo-[O]- trung gian thay cho iodo-[O]- trung gian.

Ví dụ 123a: 9-xyclopropyl-2-(4-(oxazol-5-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 386,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,99min.

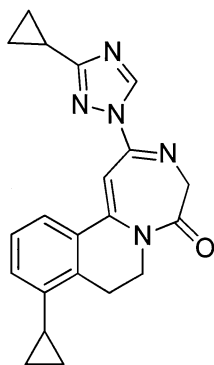
21607



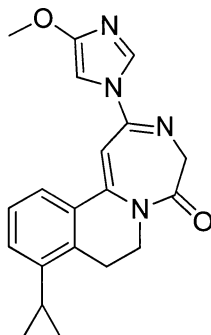
Ví dụ 123b: 9-cyclopropyl-2-(4-(isoxazol-5-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 386,3 ($M+H^+$); UPLC rt 1,04min.



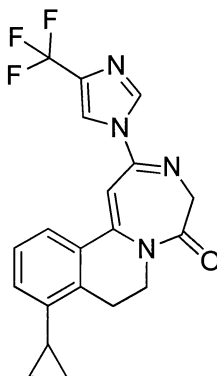
Ví dụ 123c: 9-cyclopropyl-2-(3-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 360,3 ($M+H^+$); UPLC rt 1,13min.



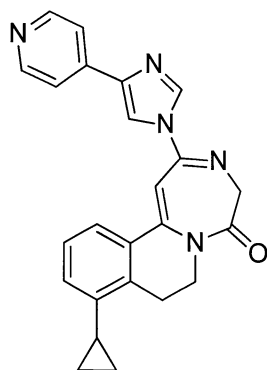
Ví dụ 123d: 9-xyclopropyl-2-(4-metoxy-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 349,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,99min.



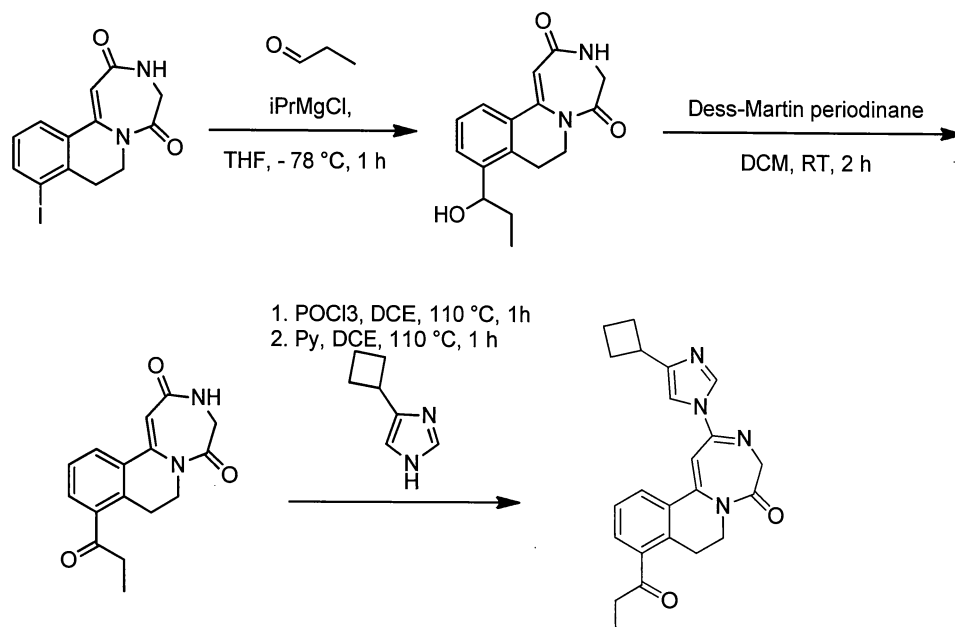
Ví dụ 123e: 9-xyclopropyl-2-(4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 387,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,16min.



Ví dụ 123f: 9-xyclopropyl-2-(4-(pyridin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 396,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,87min.



Ví dụ 124: 2-(4-cyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-propionyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



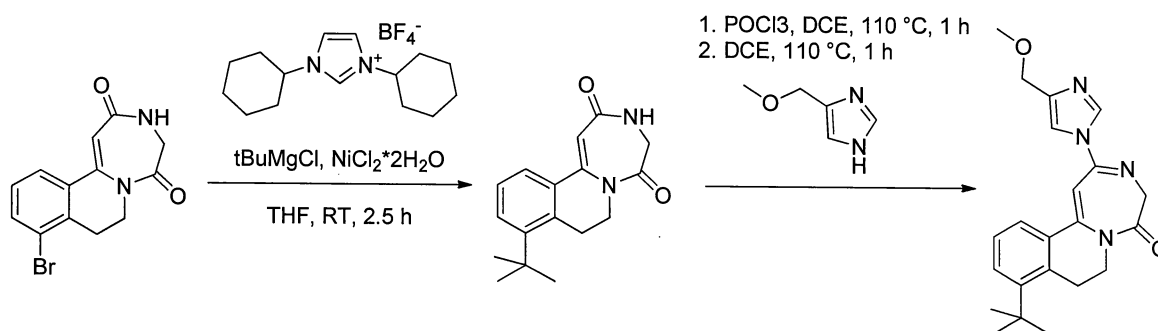
Bước 1: rac-9-(1-hydroxypropyl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. 124-1. Làm lạnh hỗn hợp 9-iodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (2,2g, 6,21mmol) trong THF khô (150mL) đến -78°C trong điều kiện Ar, và thêm nhỏ giọt dung dịch iPrMgCl 2M trong THF (18,6mL, 37,3mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 30min và thêm propionaldehyt (3,61g, 62,1mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 30min nữa và sau đó làm ấm đến RT qua đêm. Đổ hỗn hợp phản ứng lên trên dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa và chiết bằng AcOEt. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp

sắc ký nhanh (SiO₂, heptan đến AcOEt/MeOH 9:1) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (231mg). UPLC-MS: MS 287,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,59min.

Bước 2: 9-propionyl-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion.124-2. Xử lý dung dịch 9-(1-hydroxypropyl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (231mg, 0,78mmol) trong DCM (40mL) bằng Dess-Martin periodinan (365mg, 0,86mmol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 2h. Sau đó đổ hỗn hợp lên trên dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa và chiết bằng DCM. Tiếp đó, làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, AcOEt/MeOH 95:5) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (225mg). UPLC-MS: MS 285,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,68min

Bước 3: 2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-propionyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 124. Xử lý dung dịch 9-propionyl-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (225mg, 0,77mmol) trong DCE (20mL) bằng POCl₃ (0,22mL, 2,30mmol) và làm nóng hỗn hợp đến 110°C trong 1h. Sau đó làm nguội hỗn hợp đến RT, pha loãng với DCM và rửa bằng H₂O. Sau đó làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được được hấp thụ trong DCE (20mL) rồi thêm 4-xyclobutyl-1H-imidazol (188mg, 1,54mmol) và pyridin (0,12mL, 1,54mmol) vào. Làm nóng hỗn hợp đến 110°C trong 1h, và sau đó làm nguội đến RT, đổ lên trên H₂O rồi chiết bằng DCM. Tiếp đó, làm khô pha hữu cơ bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, heptan đến AcOEt đến AcOEt/MeOH 85:15) và bằng phương pháp SFC (cột: 2-Etylpyridin 5μm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 7% MeOH/CO₂ trong 1min, sau đó từ 7% MeOH/CO₂ đến 12% MeOH/CO₂ trong 6min; sau đó từ 12% MeOH/CO₂ đến 50% MeOH/CO₂ trong 1min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) đã thu được hợp chất nêu trong đề mục (36mg). UPLC-MS: MS 389,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,95min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,06 (t, J=7,23 Hz, 3 H); 1,55 – 1,90 (m, 2 H); 1,99 – 2,27 (m, 4 H); 2,91 – 3,05 (m, 4 H); 3,36 (m, 1 H); 3,70 (t, J=6,06 Hz, 2 H); 4,22 (s, 2 H); 7,10 (s, 1 H); 7,41 (s, 1 H); 7,49 (t, J=8,02 Hz, 1 H); 7,88 (d, J=7,43 Hz, 1 H); 8,05 – 8,20 (m, 2 H).

Ví dụ 125: 9-(tert-butyl)-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.

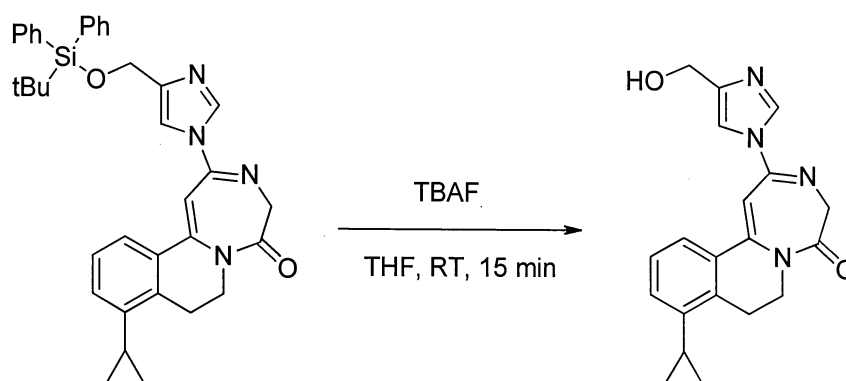


Bước 1: 9-(tert-butyl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion.125-1. Làm lạnh hỗn hợp gồm 9-bromo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (2,0g, 6,51mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,43g, 2,60mmol) và dicyclohexylimidazolium tetrafluoroborat (0,83g, 2,60mmol) trong THF (80mL) đến -20°C và xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch tBuMgCl 1M (39,0mL, 39,0mmol). Sau đó từ từ làm ấm hỗn hợp lên đến RT, rồi đổ lên trên dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa và chiết bằng AcOEt. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , heptan đến AcOEt đến AcOEt/MeOH 95:5) đã thu được hợp chất nêu trong đề mục (370mg). UPLC-MS: MS 285,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,91min.

Bước 2: 9-(tert-butyl)-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 125. Xử lý dung dịch -(tert-butyl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (370mg, 1,30mmol) trong DCE (20mL) bằng POCl_3 (0,24mL, 2,60mmol) và làm nóng hỗn hợp đến 110°C trong 1h. Sau đó làm nguội hỗn hợp đến RT, pha loãng với DCM và rửa bằng H_2O . Sau đó làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn thu được được hấp thụ trong DCE (20mL) rồi sau đó thêm 4-(metoxymetyl)-1H-imidazol (438mg, 3,90mmol) vào. Làm nóng hỗn hợp đến 110°C trong 1h, và sau đó làm nguội đến RT, pha loãng với DCM và rửa bằng H_2O . Tiếp đó, làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , heptan đến AcOEt đến AcOEt/MeOH 85:15) và phương pháp SFC (cột: PPU $5\mu\text{m}$, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: chế độ đẳng dòng 5%

MeOH/CO₂ trong 11min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này (83mg). UPLC-MS: MS 379,2 (M+H⁺); UPLC rt 1,04min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,38 (s, 9 H); 3,10 - 3,20 (m, 2 H); 3,22 (br s, 3 H); 3,63 (m, 2 H); 4,25 (m, 4 H); 6,86 (d, J=1,96 Hz, 1 H); 7,31 (s, 1 H); 7,49 (d, J=8,21Hz, 1 H); 7,54 - 7,69 (m, 2 H); 8,17 (d, J=1,56 Hz, 1 H).

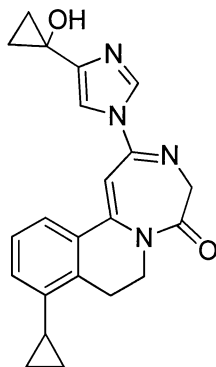
Ví dụ 126: 9-xyclopropyl-2-(4-((triflometoxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



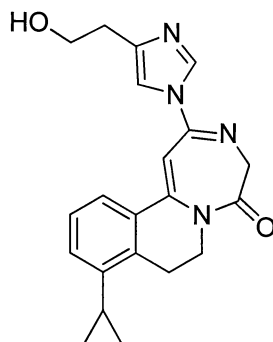
Dung dịch 2-(4-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-xyclopropyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (130mg, 0,21mmol, có thể thu được bằng cách tương tự với ví dụ 118) trong THF (15mL) được xử lý bằng dung dịch TBAF trong THF (0,25mL, 0,25mmol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 15min. Sau đó pha loãng nó với DCM và H₂O. Chiết pha chứa nước hai lần bằng DCM và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp SFC (cột: PPU 5μm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 13-18% MeOH/CO₂ trong hơn 11min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) và quá trình kết tinh trong Et₂O đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục này dưới dạng chất rắn (28mg). UPLC-MS: MS 349,3 (M+H⁺); UPLC rt 0,82min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,54-0,75 (m, 2H); 0,89-1,04 (m, 2H); 1,90-2,11 (m, 1H); 2,96-3,20 (m, 2H); 3,80-3,98 (m, 2H); 4,29-4,46 (br s, 2H); 4,55 (s, 2H); 7,08-7,27 (m, 2H); 7,27-7,41 (m, 1H); 7,79-7,90 (m, 1H); 8,05 (br s, 1H); 9,65 (br s, 1H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 126 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

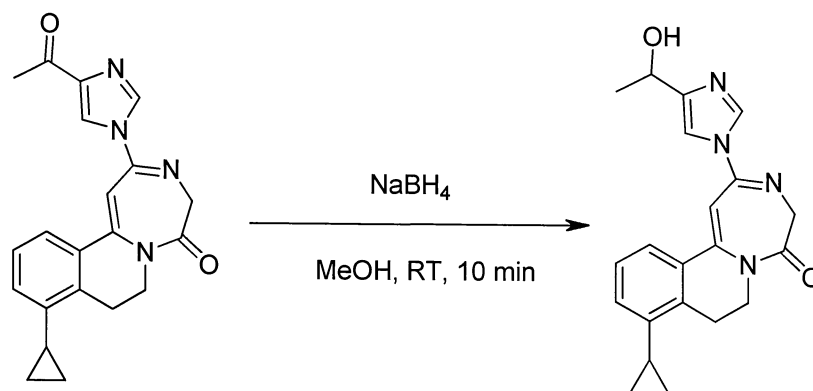
Ví dụ 127: 9-xyclopropyl-2-(4-(1-hydroxyxyclopropyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 375,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,90min.



Ví dụ 128: 9-xyclopropyl-2-(4-(2-hydroxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 363,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,81min.

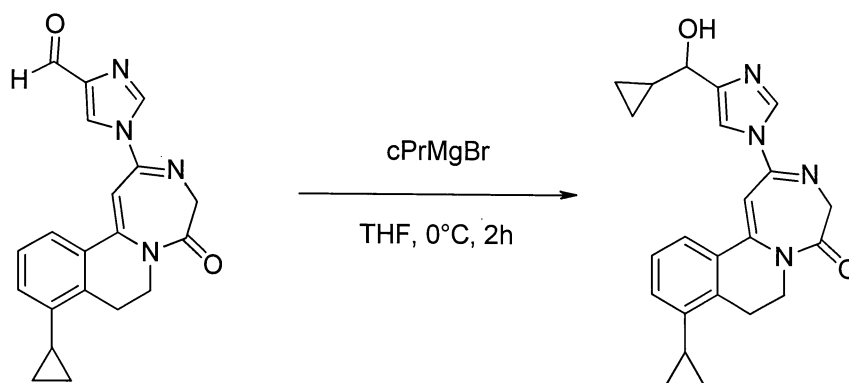


Ví dụ 129: 9-xyclopropyl-2-(4-(1-hydroxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



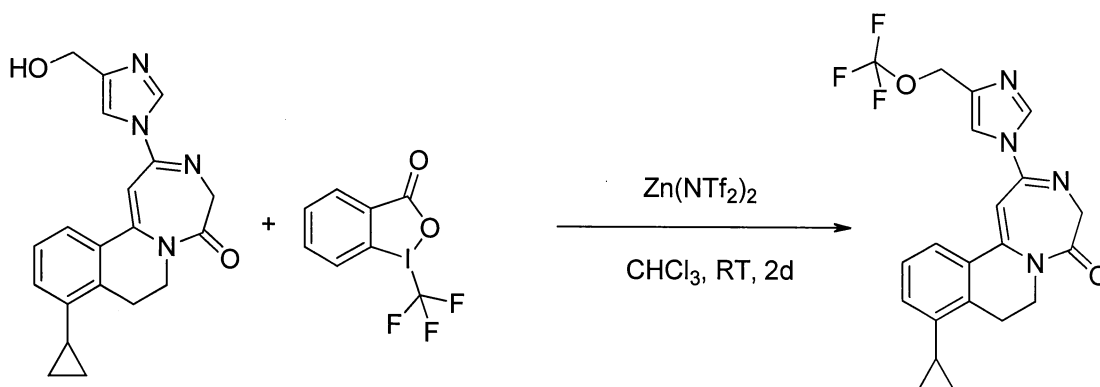
Xử lý dung dịch 2-(4-acetyl-1H-imidazol-1-yl)-9-cyclopropyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (202mg, 0,35mmol, có thể đạt được bằng cách tương tự với ví dụ 118) trong MeOH (8mL) bằng NaBH₄ (27mg, 0,71mmol) và khuấy hỗn hợp ở RT trong 10min. Sau đó pha loãng hỗn hợp với DCM và H₂O, và chiết pha chứa nước bằng DCM. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp SFC (cột: PPU 5μm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 12-17% MeOH/CO₂ trong hơn 14min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) và quá trình kết tinh trong Et₂O đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng chất rắn (41mg). UPLC-MS: MS 363,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,86min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,55-0,71 (m, 2H); 0,88-1,02 (m, 2H); 1,35 (d, J=6,40 Hz, 3H); 1,87-2,05 (m, 1H); 2,99-3,17 (m, 2H); 3,79-3,97 (m, 2H); 4,17-4,31 (m, 2H); 4,55-4,71 (m, 1H); 5,01 (d, J=4,89 Hz, 1H); 7,09-7,25 (m, 2H); 7,25-7,39 (m, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,84-7,98 (m, 1H); 8,16 (br s, 1H).

Ví dụ tham khảo 130: 9-cyclopropyl-2-(4-(cyclopropyl(hydroxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



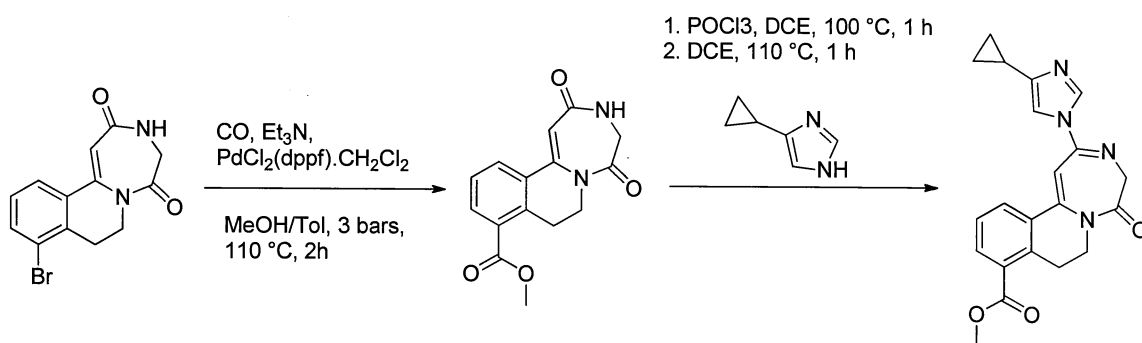
Làm lạnh dung dịch 1-(9-xyclopropyl-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-carbaldehyt (230mg, 0,66mmol, có thể thu được bằng cách tương tự với ví dụ 118) trong THF (35mL) đến 0°C và sau đó xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch cPrMgBr trong THF (1,39mL, 0,70mmol). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1h, rồi thêm dung dịch NH₄Cl bão hòa chứa nước vào. Chiết hỗn hợp bằng AcOEt, và làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO₂, AcOEt:MeOH 100:0 đến 90:10) và quá trình kết tinh trong AcOEt đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (66mg). UPLC-MS: MS 389,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,92min. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 0,21-0,46 (m, 4H); 0,58-0,70 (m, 2H); 0,91-1,00 (m, 2H); 1,08-1,25 (m, 1H); 1,91-2,04 (m, 1H); 3,01-3,17 (m, 2H); 3,88 (br s, 2H); 3,93-4,03 (m, 1H); 4,24 (br s, 2H); 4,96 (d, J=5,27 Hz, 1H); 7,12-7,25 (m, 2H); 7,25-7,35 (m, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,91 (d, J=8,03 Hz, 1H); 8,17 (s, 1H).

Ví dụ tham khảo 131: 9-xyclopropyl-2-(4-((triflometoxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



Xử lý dung dịch 9-xyclopropyl-2-(4-(hydroxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (135mg, 0,38mmol) trong CHCl_3 (50mL) trong điều kiện Ar, bằng 3,3-dimetyl-1-(triflometyl)-1,2-benziodoxol (245mg, 0,78mmol) và $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ (242mg, 0,39mmol). Khuấy hỗn hợp ở RT trong 16h, và sau đó xử lý lại bằng 3,3-dimetyl-1-(triflometyl)-1,2-benziodoxol (245mg, 0,78mmol) và $\text{Zn}(\text{NTf}_2)_2$ (242mg, 0,39mmol). Sau 24h, đổ hỗn hợp lên trên H_2O và chiết bằng DCM. Sau đó làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , DCM/MeOH 100:0 đến 95:5) và bằng phương pháp SFC (cột: PPU $5\mu\text{m}$, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: chế độ đẳng dòng 20% MeOH/ CO_2 trong 11min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (3mg). UPLC-MS: MS 417,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1,15min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0,56-0,71 (m, 2H); 0,93-1,05 (m, 2H); 1,91-2,04 (m, 1H); 3,14-3,20 (m, 2H); 3,89-4,01 (m, 2H); 4,34 (br s, 2H); 5,00 (s, 2H); 7,03 (s, 1H); 7,18-7,26 (m, 1H); 7,26-7,34 (m, 1H); 7,69-7,85 (m, 2H); 8,25 (s, 1H).

Ví dụ 132: metyl 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carboxylat.

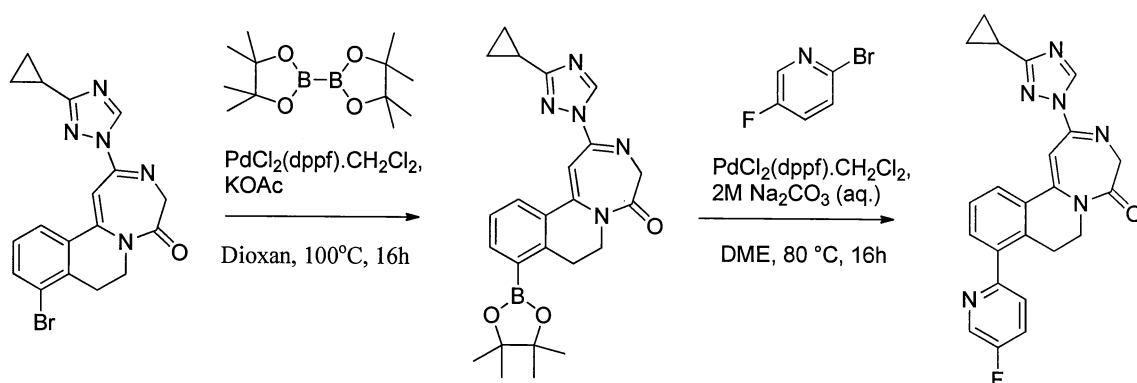


Bước 1: metyl 2,5-dioxo-2,3,4,5,7,8-hexahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carboxylat. 132-1. Sục khí CO vào dung dịch gồm 9-bromo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (600mg, 1,95mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (319mg, 0,39mmol) và Et_3N (1,4mL, 9,77mmol) trong MeOH/Toluen (30mL, 1:1), và sau đó đặt trong điều kiện môi trường khí CO ở RT (3,0bar). Sau đó khuấy hỗn hợp và làm nóng đến 110°C trong 2h. Sau đó lọc hỗn hợp

bằng xelit và cô đặc dịch lọc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , AcOEt/MeOH 100:0 đến 90:10) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (255mg). UPLC-MS: MS 287,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,65min

Bước 2: metyl 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carboxylat. Ví dụ 132. Xử lý dung dịch metyl 2,5-dioxo-2,3,4,5,7,8-hexahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carboxylat (225mg, 0,79mmol) trong DCE (20mL) bằng POCl_3 (0,37mL, 3,93mmol) và làm nóng hỗn hợp đến 100°C trong 1h. Sau đó làm nguội hỗn hợp đến RT, cô đặc trong chân không, rồi làm khô đồng sôi bằng toluen. Phần cặn thu được được hấp thụ trong DCE (40mL) và thêm 4-xyclopropyl-1H-imidazol (261mg, 2,41mmol) vào. Làm nóng hỗn hợp đến 100°C trong 1h rồi làm nguội đến RT, pha loãng với DCM và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , AcOEt/MeOH 100:0 đến 90:10) và quá trình kết tinh trong Et_2O /ete dầu hỏa đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (116mg). UPLC-MS: MS 377,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,88min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 0,54-0,73 (m, 2H); 0,73-0,88 (m, 2H); 1,74-1,89 (m, 1H); 3,25 (br s, 2H); 3,67-3,82 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 4,25 (br s, 2H); 7,13 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,48-7,57 (m, 1H); 7,96 (d, $J=7,65$ Hz, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,19 (d, $J=7,91$, 1H).

Ví dụ 133: 2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(5-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.

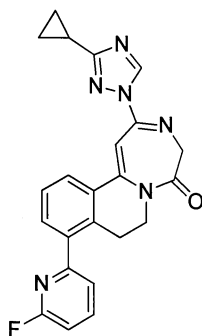


Bước 1: 2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 133-3. Xử lý dung dịch gồm 9-bromo-2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (120mg, 0,30mmol), bis pinacol este (153mg, 0,60mmol) và KOAc (89mg, 0,90mmol) trong dioxan (3mL) bằng $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (37mg, 0,045mmol). Khuấy hỗn hợp trong điều kiện N_2 ở 100°C trong 90min, và sau đó làm nguội đến RT. Lọc hỗn hợp trên Hyflo, và cô đặc dịch lọc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2 , AcOEt/heptan 88:12 đến 100:0) đã thu được hợp chất nêu trong đề mục này (97mg). UPLC-MS: MS 446,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1,27min.

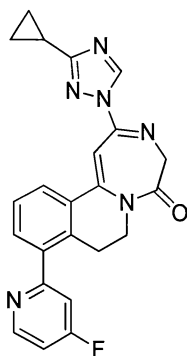
Bước 2: 2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(5-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 133. Xử lý huyền phù gồm 2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (95mg, 0,21mmol), 2-bromo-5-flopyridin (79mg, 0,45mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (17mg, 0,021mmol) trong DME (2,1mL) bằng dung dịch Na_2CO_3 chứa nước 2M (0,5mL, 1,06mmol). Làm nóng hỗn hợp đến 80°C trong 13h, làm nguội đến RT và đổ lên trên H_2O . Chiết hỗn hợp bằng DCM và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Quá trình tinh chế bằng phương pháp SFC (Cột: Silic đioxit $5\mu\text{m}$, 250 x 30 mm, Princeton; 5% MeOH/ CO_2 đẳng dòng trong 20min; lưu lượng 100mL/min) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (19mg). UPLC-MS: MS 415,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1,02min. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 0,71-0,90 (m, 2H); 0,90-1,00 (m, 2H); 1,91-2,09 (m, 1H); 2,91-3,09 (m, 2H); 3,73 (t, $J=6,24$ Hz, 2H); 4,33 (s, 2H); 7,06 (s, 1H); 7,40-7,56 (m, 1H); 7,66 (d, $J=7,70$ Hz, 1H); 7,73 (dd, $J=8,71, 4,68$ Hz, 1H); 7,83-8,01 (m, 2H); 8,73 (d, $J=2,75$ Hz, 1H); 9,03 (s, 1H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 133 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

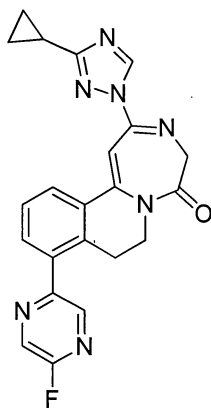
Ví dụ 134: 2-(3-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-fluoropyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,05min.



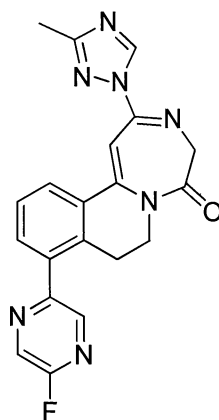
Ví dụ 135: 2-(3-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(4-fluoropyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415,2 ($M+H^+$); UPLC rt 1,00min.



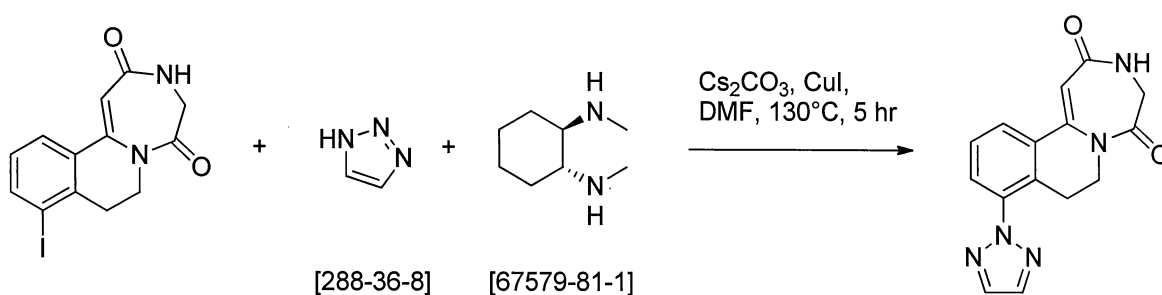
Ví dụ 136: 2-(3-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(5-fluoropyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 416,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,99min.



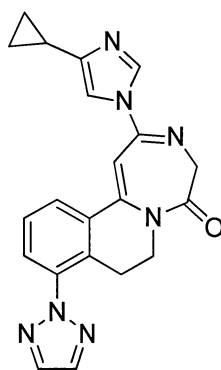
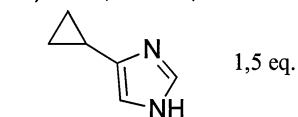
Ví dụ 137: 9-(5-flopyrazin-2-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 390,2 ($M+H^+$); UPLC rt 0,87min.



Ví dụ 138: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



1.) POCl₃, DCE, 100°C, 35 min
2.) DCE, 100°C, 2h



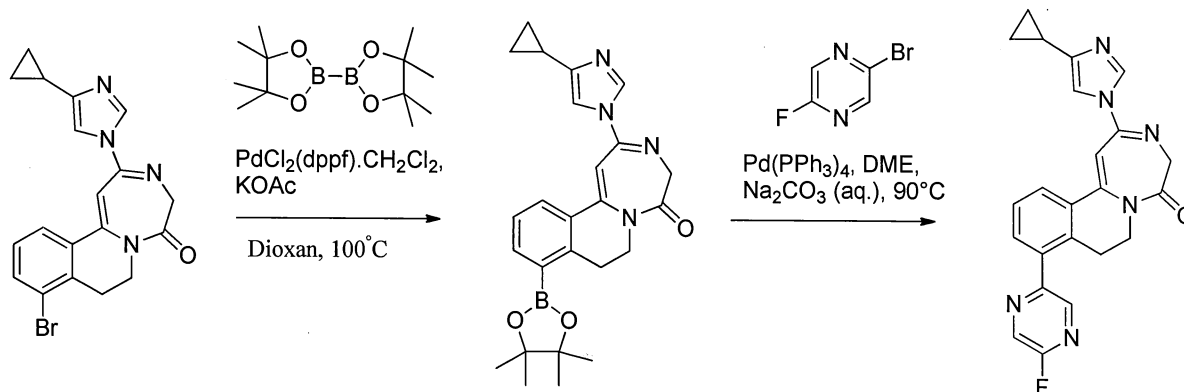
Bước 1: 9-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion. 136-1. Làm nóng hỗn hợp gồm 9-iodo-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (600mg, 1,69mmol), 1H-1,2,3-triazol (421mg, 6,10mmol), trans-N,N-dimethylxyclohexan-1,2-diamin (87mg, 0,61mmol), xesi cacbonat (1987mg, 6,10mmol) và CuI (323mg, 1,69mmol) trong DMF (6mL) trong điều kiện Ar ở 130°C trong lò vi sóng trong 5h. Làm nguội hỗn hợp đến RT. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng CH₂Cl₂ (2x). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri sulfat và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: DCM trong 4min, sau đó từ 0% MeOH trong DCM đến 5% MeOH trong DCM trong 26min, sau đó bằng 5% MeOH trong DCM trong 5min) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng dầu màu vàng (97mg). UPLC-MS: MS 296,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,63min.

Bước 2: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 136. Thêm POCl₃ vào dung dịch đã khuấy 9-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-3,4,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (97mg, 0,328mmol) trong 1,2-dicloetan (3mL) (0,061mL, 0,657mmol) ở RT và khuấy dung môi hình thành ở 100°C trong 35min. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Để loại bỏ hoàn toàn POCl₃, phần cặn được hấp thụ trong toluen và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô cặn trong điều kiện chân không cao ở RT.

Hòa tan chất trung gian clo hình thành trong 1,2-dicloetan (3mL), thêm 4-xyclopropyl-1H-imidazol (107mg, 0,985mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 2h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT và pha loãng với DCM. Thêm dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa vào và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: DCM tinh khiết trong 3min, sau đó từ 0% MeOH trong DCM đến 5% MeOH trong DCM trong 14min, 5% MeOH trong DCM trong 3min) để sinh ra bột màu vàng. Quá trình tinh chế thêm bằng phương pháp SFC (cột: 2-Etylpyridin 5μm, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 8%

MeOH/CO₂ trong 1min, sau đó từ 8% MeOH/CO₂ đến 13% MeOH/CO₂ trong 6min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng bột màu hơi vàng (21mg). UPLC-MS: MS 386,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,86min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,58 - 0,70 (m, 2 H), 0,74 - 0,82 (m, 2 H), 1,74 - 1,86 (m, 1 H), 2,91 (t, J=5,75 Hz, 2 H), 3,75 (t, J=5,87 Hz, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,76 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,14 - 8,21 (m, 3 H).

Ví dụ 139: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.

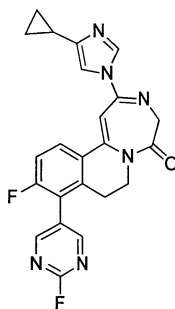


Bước 1: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 137-1. Xử lý dung dịch gồm 9-bromo-2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (500mg, 1,259mmol), bis pinacol este (484mg, 1,888mmol) và KOAc (371mg, 3,78mmol) trong dioxan (8mL) bằng PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (103mg, 0,126mmol). Khuấy hỗn hợp trong điều kiện N₂ ở 100°C trong 90min, sau đó làm nguội đến RT. Lọc hỗn hợp trên Hyflo, và cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 10% EtOAc trong heptan trong 2min, sau đó từ 10% EtOAc trong heptan đến 75% EtOAc trong heptan trong 13min, 75% EtOAc trong heptan trong 3min) để sinh ra hợp chất nêu trong đề mục (232mg). UPLC-MS: MS 445,4 (M+H⁺); UPLC rt 1,18min.

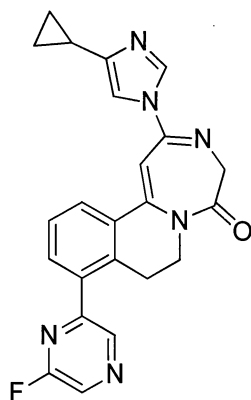
Bước 2: 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 137. Xử lý huyền phù gồm 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (100mg, 0,225mmol), 2-bromo-5-flopyrazin (90mg, 0,51mmol) và Pd(PPh₃)₄ (39mg, 0,034mmol) trong DME (2,8mL) bằng dung dịch Na₂CO₃ chứa nước 2M (0,6mL, 1,12mmol). Làm nóng hỗn hợp đến 90°C trong 2h, làm nguội đến RT và đổ lên trên H₂O. Chiết hỗn hợp bằng DCM và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 25% EtOAc trong heptan trong 2min, sau đó từ 25% EtOAc trong heptan đến 100% EtOAc trong heptan trong 10min, 100% EtOAc trong heptan trong 5min) để sinh ra chất rắn mà được kết tinh từ dietyl ete và thu được hợp chất nêu trong đề mục này (57mg). UPLC-MS: MS 415,2 (M+H⁺); UPLC rt 0,92min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,59 – 0,69 (m, 2 H), 0,72 – 0,82 (m, 2 H), 1,75 - 1,86 (m, 1 H), 2,97 (t, J=5,62 Hz, 2 H), 3,70 (t, J=6,11 Hz, 2 H), 4,24 (br. s., 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,54 (t, J=7,82 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 8,01 - 8,16 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,83 (d, J=8,31 Hz, 1 H).

Sau quy trình được mô tả ở trên đối với ví dụ 139 và thay thế các chất phản ứng thích hợp, nguyên liệu đầu vào và các phương pháp tinh chế đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này, các hợp chất dưới đây theo sáng chế được điều chế:

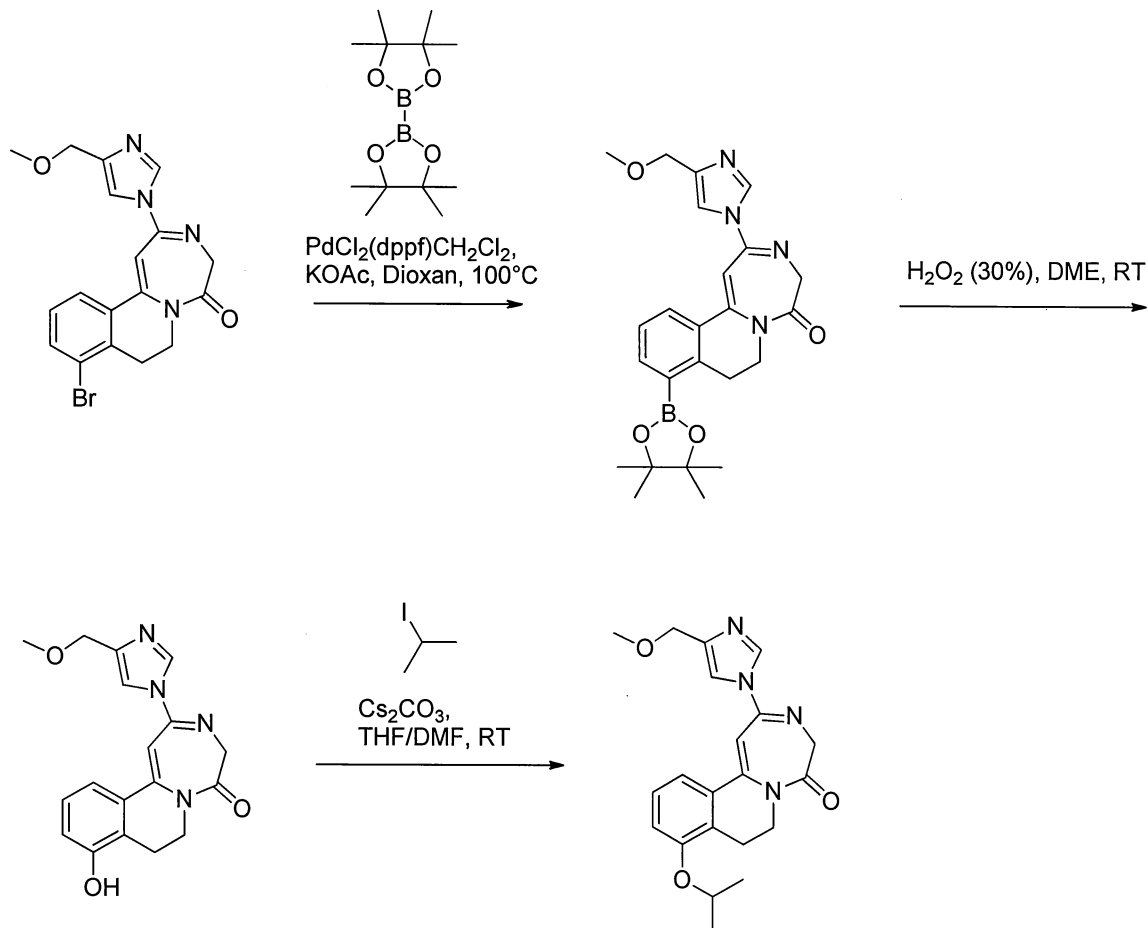
Ví dụ tham khảo 140 (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17a): 9-xyclopropyl-2-(4-(1-floxyclopropyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 433,3 (M+H⁺); UPLC rt 0,91min.



Ví dụ 141 (từ tiền chất được mô tả trong quy trình điều chế 17): 2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-fluoropyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. UPLC-MS: MS 415,3 (M+H⁺); UPLC rt 0,89min.



Ví dụ 142: 9-isopropoxy-2-(4-(methoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



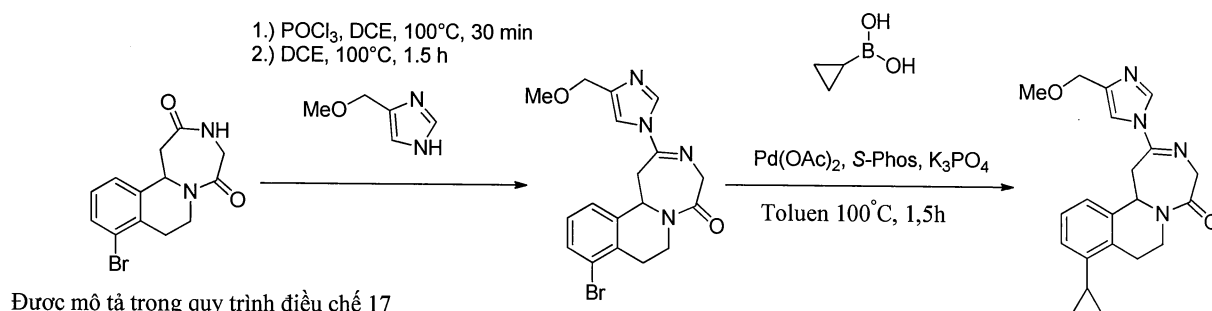
Bước 1: 2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 142-1. Xử lý dung dịch gồm 9-bromo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (369mg, 0,92mmol), bis pinacol este (354mg, 1,38mmol) và KOAc (271mg, 2,76mmol) trong dioxan (5,3mL) bằng $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (75mg, 0,092mmol). Khuấy hỗn hợp trong điều kiện N_2 ở 100°C trong 5h, và sau đó làm nguội đến RT. Lọc hỗn hợp trên Hyflo, và cô đặc dịch lọc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 1% MeOH trong DCM trong 3min, sau đó từ 1% MeOH trong DCM đến 5% MeOH trong DCM trong 27min, 5% MeOH trong DCM trong 5min) để tạo ra hợp chất nêu trong đề mục (418mg). UPLC-MS: MS 449,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 1,10min.

Bước 2: 9-hydroxy-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 142-2. Hòa tan 2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (413mg, 0,737mmol) trong DME (10mL) và thêm hydro peroxit (30%, 3,40mL, 33,3mmol) vào ở RT. Khuấy hỗn hợp qua đêm và lọc tinh thể tạo thành ra (62mg). UPLC-MS: MS 339,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,63min.

Bước 3: 9-isopropoxy-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 142. Thêm isopropyl iodua (55mg, 0,325mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 9-hydroxy-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (50mg, 0,148mmol) và xesi cacbonat (120mg, 0,369mmol) trong THF (1mL) và DMF (0,35mL). Khuấy hỗn hợp ở RT trong 17h và đổ lên trên H_2O . Chiết hỗn hợp bằng DCM và rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp SFC (cột: PPU $5\mu\text{m}$, $250 \times 30 \text{ mm}$, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 5% MeOH/ CO_2 chế độ đẳng dòng hoạt động trong 20min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm). Kết tinh phần cặn từ dietyl ete và đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng tinh thể màu trắng (27mg). UPLC-MS: MS 381,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,98min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,27 (d, $J=6,11 \text{ Hz}$, 6 H), 2,80 (t, $J=6,11 \text{ Hz}$, 2 H), 3,23 (s, 3 H),

3,82 (br. s., 2 H), 4,22 (br. s., 2 H), 4,27 (s, 2 H), 4,64 (dt, $J=12,04, 6,08$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=8,07$ Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,31 (t, $J=8,19$ Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,66 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H).

Ví dụ 143: 9-xyclopropyl-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-1,7,8,12b-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.



Bước 1: 9-bromo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-1,7,8,12b-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. 143-1. Thêm POCl_3 (0,28mL, 3,0mmol) vào dung dịch đã khuấy 9-bromo-1,3,4,7,8,12b-hexahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2,5-dion (0,464g, 1,5mmol) trong 1,2-dicloetan (15mL) ở RT và khuấy kết tủa tạo thành ở 100°C trong 60min. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến RT và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Để loại bỏ hoàn toàn POCl_3 , phần cặn được hấp thụ trong toluen và làm bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong điều kiện chân không cao ở RT.

Hòa tan chất trung gian clo hình thành (0,491g) trong 1,2-dicloetan (15mL), thêm 4-(metoxymetyl)-1H-imidazol (0,841g, 7,5mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 1,5h. Đưa hỗn hợp phản ứng về RT và pha loãng với DCM. Thêm nước và dung dịch NaHCO_3 chứa nước bão hòa vào và chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 1% MeOH trong DCM trong 3min, sau đó từ 1% MeOH trong DCM đến 4% MeOH trong DCM trong 25min, 4% MeOH trong DCM trong 5min) để sinh ra bột màu vàng (149mg). UPLC-MS: MS 403,1/405,1 ($\text{M}+\text{H}^+$); UPLC rt 0,82min.

Bước 2: 9-xyclopropyl-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-1,7,8,12b-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on. Ví dụ 143. Hòa tan 9-bromo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-1,7,8,12b-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on (148mg, 0,367mmol) trong toluen (3,6mL) và thêm S-Phos (49mg, 0,117mmol), axit xyclopropylboronic (66mg, 0,734mmol) và K_3PO_4 (164mg, 0,771mmol) vào. Khử khí huyền phù, thêm $Pd(OAc)_2$ (17mg, 0,073mmol) vào trong điều kiện Argon và làm nóng hỗn hợp ở $100^\circ C$ trong 1,5h. Đưa hỗn hợp về RT và lọc qua miếng đệm xelit rồi loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (Biotage Isolera Four, dung môi rửa giải: 1% MeOH trong DCM trong 3min, sau đó từ 1% MeOH trong DCM đến 4% MeOH trong DCM trong 12min, 4% MeOH trong DCM trong 3min) để sinh ra bột màu vàng. Quá trình tinh chế thêm bằng phương pháp SFC (cột: 2-Etylpyridin $5\mu m$, 250 x 30 mm, 60A, Princeton; dung môi rửa giải: 11% MeOH/ CO_2 trong 1min, sau đó từ 11% MeOH/ CO_2 đến 16% MeOH/ CO_2 trong 6min; lưu lượng 100mL/min; phát hiện UV ở 220nm) đã tạo ra hợp chất nêu trong đề mục dưới dạng bột màu trắng (30mg). UPLC-MS: MS 365,3 ($M+H^+$); UPLC rt 0,85min. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,51 - 0,66 (m, 2 H), 0,86 - 0,98 (m, 2 H), 1,86 - 2,00 (m, 1 H), 2,97 - 3,09 (m, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,67 - 3,77 (m, 1 H), 4,11 - 4,30 (m, 3 H), 5,26 (d, $J=15,31$ Hz, 1 H), 5,73 (dd, $J=9,91, 4,89$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H).

Thử nghiệm sinh học

1.1 Thử nghiệm in-vitro

Kiểm tra hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế bằng cách xác định ở mức độ nào thì ức chế sự gia tăng nồng độ canxi nội bào gây ra bởi glutamat trong các tế bào L(tk-) biểu hiện các thụ thể mGluR5a ở người (xem L. P. Daggett et al., Neuropharm. tập 34, trang 871-886, 1995) bằng cách sử dụng các phương pháp như được mô tả trong L. P. Daggett et al., Neuropharm. tập. 34, trang 871-886 (1995) và P. J. Flor et al., J. Neurochem. Tập. 67, trang 58-63 (1996) chẳng hạn.

Kiểm tra hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế liên quan đến sự đối kháng mGluR1 bằng khảo nghiệm dựa trên việc đo sự gia tăng canxi nội bào gây ra bởi L-glutamat bằng cách sử dụng máy đọc đĩa hình ảnh Flometric (FLIPR) dựa trên đĩa 96 giếng, và các tế bào CHO biểu hiện một cách ổn định mGluR1 ở người. Đáp ứng canxi mạnh mẽ gây ra bởi L-glutamat thông qua mGluR1 ở người phụ thuộc vào nồng độ và trong khoảng micromol.

Bảng dưới đây thể hiện giá trị IC_{50} của sự ức chế gia tăng nồng độ canxi nội bào gây ra bởi glutamat.

Ví dụ	mGluR5	mGluR1		Ví dụ	mGluR5	mGluR1
	IC_{50} (μ M)	IC_{50} (μ M)			IC_{50} (μ M)	IC_{50} (μ M)
1	0,327	6,4		88h	0,046	1,053
2	0,09	0,027		88i	0,340	>10
3	0,22	0,585		88j	0,056	1,857
4	0,18	0,15		88k	0,069	5,86
5	0,044	0,015		89	0,028	0,65
6	0,075	3,05		90	0,01	1,5
7	0,024	0,21		91	0,009	0,22
8	0,022	4,9		92	<0,001	0,636
9	0,6	>10		93	0,003	1,5
10	0,345	0,94		94	2,7	>10
11	0,17	0,69		95-1	0,02	10
12	0,046	1,3		95-2	0,011	>10
13	0,082	0,53		96-1	0,006	0,54
14	0,55	>10		96-2	0,002	0,289
15	42% ^a	44% ^a		97	0,037	5,9
16	2,2	3,5		98	0,014	2,4
17	2,2	>10		99	0,083	>2
18	4,1	>10		99a	0,077	>10
19	4,5	0,8		99b	41% ^b	>10

Ví dụ	mGluR5	mGluR1		Ví dụ	mGluR5	mGluR1
	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)			IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)
20	1,2	2,8		99c	31% ^b	>10
21	3,9	5,2		99d	0,347	>2
22	0,071	>10		99e	0,127	8,261
23	0,022	>10		99f	0,102	11,993
24	0,035	>10		99g	0,220	18,193
25	0,066	>10		99h	0,038	Không được thử nghiệm
26	0,235	>10		99i	0,016	0,687
27	0,437	>10		99j	0,007	3,206
28	0,08	4,8		99k	0,003	0,561
29	0,09	0,008		99l	0,002	0,702
30	0,15	1,4		99m	0,002	0,672
31	0,167	1,3		99n	0,006	2,079
32	0,01	0,035		99o	0,050	>10
33	0,013	1,4		99p	0,002	0,814
34	0,041	0,093		99q	0,088	>6
35	0,014	0,015		99r	0,136	>10
36	3,8	6,9		99s	0,153	>10
36a	5,5	1% ^a		100	0,019	0,56
37	0,077	2,2		101	0,026	>10
38	0,05	0,022		102	0,016	>10
39	0,61	1,6		103	0,018	>10
40	5,2	>10		104	0,007	1,3
41	0,032	>10		105	0,122	>10
42	0,032	3,4		106	0,182	>10
43	0,685	>10		106a	0,068	>10
44	1,6	>10		106b	0,168	7,333
45	0,7	>10		106c	1,090	>10

Ví dụ	mGluR5	mGluR1		Ví dụ	mGluR5	mGluR1
	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)			IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)
46	0,27	2,2		107	0,835	>10
47	0,071	3,4		108	0,018	3,3
48	0,035	2,3		108a	0,091	>10
49	1,3	>10		108b	0,023	1,919
50	0,046	>10		108c	0,115	>10
51	0,035	>10		109	0,01	1,8
52	0,066	>10		110	0,27	>10
53	0,007	>10		110a	0,328	>2
54	0,011	>10		110b	0,758	>10
55	4,9	>10		110c	72% ^b	>10
56	24% ^a	0% ^a		110d	57% ^b	>10
57	0,014	4,5		111	0,053	9,3
58	26% ^a	8,9		112	0,515	>10
59	23% ^a	6,5		113	0,12	2,3
60	27% ^a	15% ^a		114	1,6	>10
61	0,345	3,1		115	0,495	>10
62	0,595	1,6		116	0,41	>10
63	0,535	3,2		117	0,035	0,66
64	4,3	>10		118	0,018	>10
65	0,21	1,5		119	0,024	2,6
66	0,78	>10		120	0,007	0,89
67	0,715	1,4		121	0,014	0,49
68	1,7	>10		122	0,005	1,1
69	0,02	>10		123	0,003	7
70	0,049	>10		123a	0,012	>2
71	0,027	6,4		123b	0,001	2,342
72	0,275	>10		123c	0,008	0,226

Ví dụ	mGluR5	mGluR1		Ví dụ	mGluR5	mGluR1
	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)			IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)
73	3,5	>10		123d	0,011	0,511
74	0,022	1,2		123e	0,056	1,644
75	0,009	0,17		123f	0,108	>2
76	0,034	4,2		124	0,005	3,3
77	0,032	73% ^a		125	0,18	>2
78	0,54	>10		126	0,006	0,712
79	0,13	>10		127	0,007	1,195
80	0,145	>10		128	0,001	0,041
81	0,036	>10		129	0,002	1,5
82	0,072	>10		130	0,027	3,312
83	0,205	>10		131	0,046	>2
84	0,028	>10		132	0,061	2,068
85	0,039	1,6		133	0,215	>10
86	0,012	5,9		134	0,198	>10
87	0,148	56% ^a		135	0,829	>10
88	0,131	47% ^a		136	0,019	>2
88a	0,005	24% ^a		137	0,048	>10
88b	0,020	>2		138	0,079	1,485
88c	0,271	>10		139	0,017	1,103
88d	0,031	>2		140	0,093	>10
88e	0,034	3,881		141	0,026	0,402
88f	0,100	1,953		142	0,273	>2
88g	0,017	0,761		143	0,282	>10

^a % ức chế ở 10 μ M; ^b % ức chế ở 2 μ M

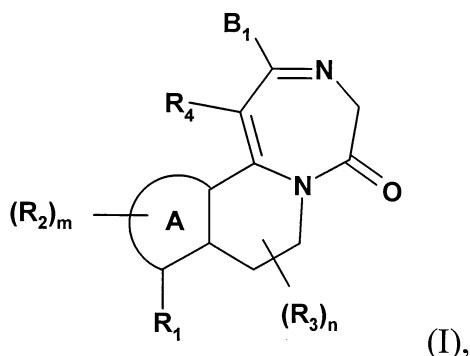
Hai hợp chất có công thức (I) dưới đây được thử nghiệm ở 10 μ M trong thử nghiệm đối kháng mGluR5a được mô tả ở trên và đã quan sát thấy khả năng ức chế thấp hơn 20%:

9-clo-2-(5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on; và,

2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối của nó, trong đó:

A là hệ vòng một vòng có năm đến bảy cạnh ngưng tụ mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

R₁ là halogen; xyano; nitro; hydroxy; amino; -C(O)H; -C(O)NH₂; -X₁-R₅; hoặc -X₂-B₂;

X₁ được chọn từ liên kết; cacbonyl; oxy; lưu huỳnh; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, mà có thể được thế bằng C₁₋₄alkyl; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; và -NHC(O)NH-;

R₅ là C₁₋₆alkyl; C₁₋₆halogenalkyl; C₁₋₆xyanoalkyl; C₁₋₆carboxyalkyl; C₁₋₆hydroxyalkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxycacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyloxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₆aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₆alkyl; aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonylamino-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆halogenalkenyl; C₂₋₆alkinyl; C₂₋₆halogenalkinyl;

X₂ là liên kết hoặc C₁₋₃alkylen, trong đó một nguyên tử cacbon của C₁₋₃alkylen này có thể được thế bằng nhóm được chọn từ cacbonyl; oxy; lưu huỳnh; -S(O)-; -S(O)₂-;

amino, mà có thể được thế bằng $C_{1-4}alkyl$; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; và $-NHC(O)NH-$;

B_2 là hệ vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}halogenalkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, hoặc $C_{1-4}halogenalkoxy$; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R_2 độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}halogenalkyl$; $C_{1-4}hydroxyalkyl$; $C_{1-4}aminoalkyl$; $C_{1-4}alkylamino-C_{1-4}alkyl$; $di-(C_{1-4}alkyl)amino-C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl$; $C_{2-4}alkenyl$; $C_{2-4}halogenalkenyl$; $C_{2-4}alkinyl$; $C_{2-4}halogenalkinyl$; $C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}halogenalkoxy$; $C_{1-4}alkyl-amino$; $di-(C_{1-4}alkyl)amino$ hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$, trong đó một nguyên tử cacbon của $C_{3-6}xycloalkyl$ có thể được thế bằng nguyên tử oxy và trong đó $C_{3-6}xycloalkyl$ có thể được gắn trực tiếp vào hệ vòng này hoặc thông qua $C_{1-2}alkylen$ hoặc oxy;

n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R_3 độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}halogenalkyl$; $C_{1-4}hydroxyalkyl$; $C_{1-4}aminoalkyl$; $C_{1-4}alkylamino-C_{1-4}alkyl$; $di-(C_{1-4}alkyl)amino-C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl$; $C_{2-4}alkenyl$; $C_{2-4}halogenalkenyl$; $C_{2-4}alkinyl$; $C_{2-4}halogenalkinyl$; $C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}halogenalkoxy$; $C_{1-4}alkyl-amino$; $di-(C_{1-4}alkyl)amino$ hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$, trong đó một nguyên tử cacbon của $C_{3-6}xycloalkyl$ này có thể được thế bằng nguyên tử oxy và trong đó $C_{3-6}xycloalkyl$ có thể được gắn trực tiếp vào hệ vòng này hoặc thông qua $C_{1-2}alkylen$ hoặc oxy;

R_4 là hydro, halogen, xyano, hydroxy, amino, $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}halogenalkyl$; $C_{1-4}hydroxyalkyl$; $C_{1-4}aminoalkyl$; $C_{1-4}alkylamino-C_{1-4}alkyl$; $di-(C_{1-4}alkyl)amino-C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl$; $C_{2-4}alkenyl$; $C_{2-4}halogenalkenyl$; $C_{2-4}alkinyl$; $C_{2-4}halogenalkinyl$; $C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}halogenalkoxy$; $C_{1-4}alkyl-amino$; $di-(C_{1-4}alkyl)amino$ hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$, trong đó một nguyên tử cacbon của $C_{3-6}xycloalkyl$ này có thể

được thế bằng nguyên tử oxy và trong đó $C_{3-6}xycloalkyl$ này có thể được gắn trực tiếp vào hệ vòng này hoặc thông qua $C_{1-2}alkylen$ hoặc oxy;

B_1 là hệ vòng thơm năm đến sáu cạnh, có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ;

mỗi R_7 độc lập là:

halogen, xyano, hydroxy, amino,

$C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}halogenalkyl$; $C_{1-4}hydroxyalkyl$; $C_{1-4}aminoalkyl$; $C_{1-4}alkylamino-C_{1-4}alkyl$; di- $(C_{1-4}alkyl)amino-C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkyl$;

$C_{2-4}alkenyl$; $C_{2-4}halogenalkenyl$; $C_{2-4}alkinyl$; $C_{2-4}halogenalkinyl$;

$C_{1-4}alkoxy$; $C_{1-4}alkoxy-C_{1-4}alkoxy$ $C_{1-4}halogenalkoxy$;

$C_{1-4}alkyl-amino$; di- $(C_{1-4}alkyl)amino$;

$C_{1-4}alkoxycacbonyl$;

hoặc hệ vòng một vòng ba đến bảy cạnh có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_8 ;

mỗi R_8 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}halogenalkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, hoặc $C_{1-4}halogenalkoxy$; hoặc hai R_8 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

hoặc hai R_7 trên các nguyên tử của vòng liền kề cùng với các nguyên tử của vòng nêu trên tạo thành hệ vòng không thơm không no một vòng có năm đến bảy cạnh ngưng tụ mà có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_9 ;

mỗi R_9 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}halogenalkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, hoặc $C_{1-4}halogenalkoxy$; hoặc hai R_9 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối của nó, trong đó A là phenyl.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc điểm 2, hoặc muối của nó, trong đó R_1 là $-X_2-B_2$, trong đó X_2 là liên kết; B_2 là C_{3-6} xycloalkyl mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

hoặc B_2 là hệ vòng thơm năm đến sáu cạnh mà có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ; mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy.

4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối của nó, trong đó:

m là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R_2 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl;

n là 0; và

R_4 là hydro.

5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối của nó, trong đó B_1 là hệ vòng thơm năm đến sáu cạnh, chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_7 ; và trong đó mỗi R_7 độc lập là halogen, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy hoặc C_{3-6} xycloalkyl.

6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, hoặc muối của nó, trong đó:

A là phenyl;

R_1 là $-X_2-B_2$, trong đó X_2 là liên kết;

B_2 là C_{3-6} xycloalkyl mà có thể được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

hoặc B₂ là hệ vòng thơm năm đến sáu cạnh có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆;

mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy;

m là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R₂ độc lập là halogen, C₁₋₄alkyl; C₁₋₄halogenalkyl; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄halogenalkoxy hoặc C₃₋₆cycloalkyl;

n là 0, 1 hoặc 2;

mỗi R₃ độc lập là halogen, C₁₋₄alkyl; C₁₋₄halogenalkyl; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄halogenalkoxy hoặc C₃₋₆cycloalkyl;

R₄ là hydro, halogen, C₁₋₄alkyl; C₁₋₄halogenalkyl; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄halogenalkoxy hoặc C₃₋₆cycloalkyl;

B₁ là hệ vòng thơm năm đến sáu cạnh, chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₇;

và trong đó mỗi R₇ độc lập là halogen, C₁₋₄alkyl; C₁₋₄halogenalkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy hoặc C₃₋₆cycloalkyl.

7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

9-methoxy-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(thiophen-2-yl)-9-(triflometyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxo-2-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxo-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-etylpyridin-4-yl)-9-metoxo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxo-2-(3-(2-metoxoetoxy)phenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-clo-9-metoxo-2-(3-metoxophenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

11-clo-9-metoxo-2-(3-metoxophenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-etoxyphenyl)-9-metoxo-7-metyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxo-2-(3-(triflometyl)phenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(5-methoxy-2-methylphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-fluoro-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-bromo-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-(dimethylamino)pyridin-4-yl)-9-methoxy-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-methoxypyridin-4-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(5-methylfuran-2-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(furan-2-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-bromo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(furan-3-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-etynyl-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

5-oxo-2-(thiophen-2-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carbonitril;

2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carbonitril;

2-(3-methoxyphenyl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-9-(1H-pyrazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-((dimethylamino)methyl)-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-((2-methoxyethoxy)methyl)-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(hydroxymethyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(hydroxymethyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(1-methoxyethyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-axetyl-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-methoxyphenyl)-9-phenyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-(pyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(furan-3-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(3-flopyridin-4-yl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-9-(2-methylpyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-metoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on,

(R)-2-(3-metoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(3-metoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxy-2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9,10-dimetoxi-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxy-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-metoxy-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-cacbonitril;

2-(4-(hydroxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

metyl 1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-carboxylat;

2-(2,4-dimetyl-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

ethyl 1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-carboxylat;

2-(4-xylobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1H-pyrazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xylobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(furan-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(2-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-metylthiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(2-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-flophenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-metyloxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-metyloxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(oxazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-9-propyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-etyl-2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-propyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclobutyl-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclobutyl-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

4-(6-flopyridin-3-yl)-11-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5,6-dihydro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naphtyridin-8(9H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2,6-diflopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(isoxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-etyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-metylisothiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-etylnyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(4-(oxazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-1-metyl-9-(3-metylisoxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-floxyclobutyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-flooxetan-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-axetyl-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-axetyl-2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(1-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-(1-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-(1-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(xyclopent-1-en-1-yl)-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xycllobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-propionyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on; và

9-(tert-butyl)-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(3-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(3-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metylthiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(2-metoxxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(etoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-metylthiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(etoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-hydroxypyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-metoxypyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclobutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-12-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-12-flo-2-(4-(1-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-11-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(flometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(1-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-flo-9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-10-flo-2-(3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(1-metoxycyclopropyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(oxazol-5-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(isoxazol-5-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-metoxy-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(pyridin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(hydroxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on ;

9-xyclopropyl-2-(4-(1-hydroxyxyclopropyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(2-hydroxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(1-hydroxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-((triflometoxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

metyl 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carboxylat;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(5-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(4-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(5-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(5-flopyrazin-2-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

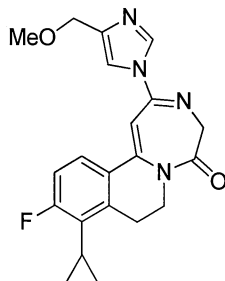
2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-isopropoxy-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isoquinolin-5(4H)-on;

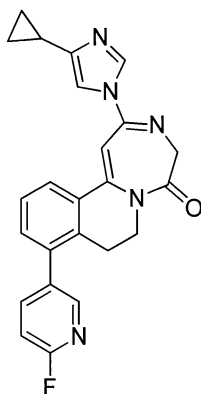
hoặc muối của các hợp chất này.

8. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này là 9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on có công thức sau:



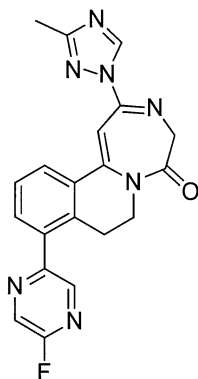
; hoặc muối của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này là 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on có công thức sau:



; hoặc muối của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này là 9-(5-flopyrazin-2-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on có công thức sau:

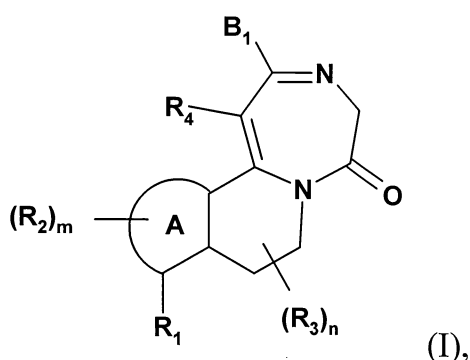


; hoặc muối của nó.

11. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối của nó, và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

12. Dược phẩm kết hợp chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối của nó, và một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế dopa decarboxylaza, chất ức chế catechol-O-metyl transferaza, chất chủ vận dopamin, chất ức chế monoamin oxidaza-B, chất gây tiết adrenalin, chất để điều trị rối loạn tắc nghẽn phổi, chất chẹn beta, chất đối kháng thụ thể alpha-adrenalin, chất đối kháng angiotensin II, chất kháng cholinergic, chất kháng cholinesteraza, chất chống suy nhược, chất kháng viêm, chất chống thấp khớp, chất chống đau nửa đầu, chất giải lo âu, barbiturat, dẫn xuất barbiturat, belladonna alkaloit, amin bậc ba và dẫn xuất benzothiazepin.

13. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

A là hệ vòng một vòng có năm đến bảy cạnh ngưng tụ mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

R₁ là halogen; xyano; nitro; hydroxy; amino; -C(O)H; -C(O)NH₂; -X₁-R₅; hoặc -X₂-B₂;

X₁ được chọn từ liên kết; cacbonyl; oxy; lưu huỳnh; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, mà có thể được thế bằng C₁₋₄alkyl; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; và -NHC(O)NH-;

R_5 là C_{1-6} alkyl; C_{1-6} halogenalkyl; C_{1-6} xyanoalkyl; C_{1-6} carboxyalkyl; C_{1-6} hydroxyalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcarbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxycarbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcarbonyloxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-6} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-6} alkyl; aminocarbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylaminocarbonyl- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)aminocarbonyl- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcarbonylamino- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylaminosulfonyl- C_{1-6} alkyl; di(C_{1-4} alkyl)aminosulfonyl- C_{1-6} alkyl; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} halogenalkenyl; C_{2-6} alkinyl; C_{2-6} halogenalkinyl;

X_2 là liên kết hoặc C_{1-3} alkylen, trong đó một nguyên tử cacbon của C_{1-3} alkylen này có thể được thế bằng nhóm được chọn từ carbonyl; oxy; lưu huỳnh; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, mà có thể được thế bằng C_{1-4} alkyl; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; và -NHC(O)NH-;

B_2 là hệ vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một hoặc nhiều lần bằng R_6 ;

mỗi R_6 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_6 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R_2 độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} hydroxyalkyl; C_{1-4} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-4} alkyl; di-(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkyl; C_{2-4} alkenyl; C_{2-4} halogenalkenyl; C_{2-4} alkinyl; C_{2-4} halogenalkinyl; C_{1-4} alkoxy; C_{1-4} halogenalkoxy; C_{1-4} alkyl-amino; di-(C_{1-4} alkyl)amino hoặc C_{3-6} xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon của C_{3-6} xycloalkyl có thể được thế bằng nguyên tử oxy và trong đó C_{3-6} xycloalkyl có thể được gắn trực tiếp vào hệ vòng này hoặc thông qua C_{1-2} alkylen hoặc oxy;

n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R_3 độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, C_{1-4} alkyl; C_{1-4} halogenalkyl; C_{1-4} hydroxyalkyl; C_{1-4} aminoalkyl; C_{1-4} alkylamino- C_{1-4} alkyl; di-(C_{1-4} alkyl)amino- C_{1-4} alkyl;

alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl; C₂₋₄alkenyl; C₂₋₄halogenalkenyl; C₂₋₄alkinyl; C₂₋₄halogenalkinyl; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄halogenalkoxy; C₁₋₄alkyl-amino; di-(C₁₋₄alkyl)amino hoặc C₃₋₆xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon của C₃₋₆xycloalkyl này có thể được thế bằng nguyên tử oxy và trong đó C₃₋₆xycloalkyl có thể được gắn trực tiếp vào hệ vòng này hoặc thông qua C₁₋₂alkylen hoặc oxy;

R₄ là hydro, halogen, xyano, hydroxy, amino, C₁₋₄alkyl; C₁₋₄halogenalkyl; C₁₋₄hydroxyalkyl; C₁₋₄aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₄alkyl; di-(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl; C₂₋₄alkenyl; C₂₋₄halogenalkenyl; C₂₋₄alkinyl; C₂₋₄halogenalkinyl; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄halogenalkoxy; C₁₋₄alkyl-amino; di-(C₁₋₄alkyl)amino hoặc C₃₋₆xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon của C₃₋₆xycloalkyl này có thể được thế bằng nguyên tử oxy và trong đó C₃₋₆xycloalkyl này có thể được gắn trực tiếp vào hệ vòng này hoặc thông qua C₁₋₂alkylen hoặc oxy;

B₁ là hệ vòng thom năm đến sáu cạnh, có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₇;

mỗi R₇ độc lập là:

halogen, xyano, hydroxy, amino,

C₁₋₄alkyl; C₁₋₄halogenalkyl; C₁₋₄hydroxyalkyl; C₁₋₄aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₄alkyl; di-(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl;

C₂₋₄alkenyl; C₂₋₄halogenalkenyl; C₂₋₄alkinyl; C₂₋₄halogenalkinyl;

C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy C₁₋₄halogenalkoxy;

C₁₋₄alkyl-amino; di-(C₁₋₄alkyl)amino;

C₁₋₄alkoxycacbonyl;

hoặc hệ vòng một vòng ba đến bảy cạnh có thể là thom, no hoặc không no không thom và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₈;

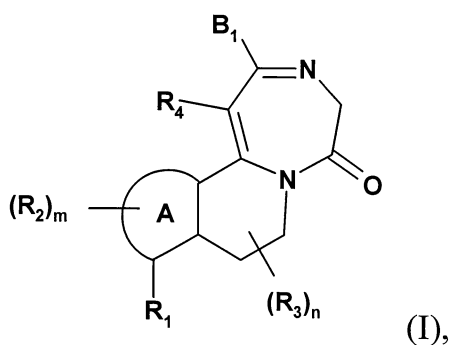
mỗi R_8 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_8 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

hoặc hai R_7 trên các nguyên tử của vòng liên kế cùng với các nguyên tử của vòng nêu trên tạo thành hệ vòng không thơm không no một vòng có năm đến bảy cạnh ngưng tụ mà có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_9 ;

mỗi R_9 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_9 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

trong đó, hợp chất này được sử dụng làm thuốc.

14. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối của nó, trong đó:

A là hệ vòng một vòng có năm đến bảy cạnh ngưng tụ mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

R_1 là halogen; xyano; nitro; hydroxy; amino; $-C(O)H$; $-C(O)NH_2$; $-X_1-R_5$; hoặc $-X_2-B_2$;

X_1 được chọn từ liên kết; cacbonyl; oxy; lưu huỳnh; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; amino, mà có thể được thế bằng C_{1-4} alkyl; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; và $-NHC(O)NH-$;

R_5 là C_{1-6} alkyl; C_{1-6} halogenalkyl; C_{1-6} xyanoalkyl; C_{1-6} carboxyalkyl; C_{1-6} hydroxyalkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkoxy- C_{1-4} alkoxy- C_{1-6} alkyl; C_{1-4} alkylcacbonyl- C_{1-6} alkyl;

C₁₋₄alkoxycacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonyl-oxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₆aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₆alkyl; aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminocacbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcacbonylamino-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆halogenalkenyl; C₂₋₆alkinyl; C₂₋₆halogenalkinyl;

X₂ là liên kết hoặc C₁₋₃alkylen, trong đó một nguyên tử cacbon của C₁₋₃alkylen này có thể được thế bằng nhóm được chọn từ cacbonyl; oxy; lưu huỳnh; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, mà có thể được thế bằng C₁₋₄alkyl; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; và -NHC(O)NH-;

B₂ là hệ vòng một vòng có ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một hoặc nhiều lần bằng R₆;

mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₆ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R₂ độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, C₁₋₄alkyl; C₁₋₄halogenalkyl; C₁₋₄hydroxyalkyl; C₁₋₄aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₄alkyl; di-(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl; C₂₋₄alkenyl; C₂₋₄halogenalkenyl; C₂₋₄alkinyl; C₂₋₄halogenalkinyl; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄halogenalkoxy; C₁₋₄alkyl-amino; di-(C₁₋₄alkyl)amino hoặc C₃₋₆xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon của C₃₋₆xycloalkyl có thể được thế bằng nguyên tử oxy và trong đó C₃₋₆xycloalkyl có thể được gắn trực tiếp vào hệ vòng này hoặc thông qua C₁₋₂alkylen hoặc oxy;

n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi R₃ độc lập là halogen, xyano, hydroxy, amino, C₁₋₄alkyl; C₁₋₄halogenalkyl; C₁₋₄hydroxyalkyl; C₁₋₄aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₄alkyl; di-(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl; C₂₋₄alkenyl; C₂₋₄halogenalkenyl; C₂₋₄alkinyl; C₂₋₄halogenalkinyl; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄halogenalkoxy; C₁₋₄alkyl-amino; di-(C₁₋₄alkyl)amino

hoặc C₃₋₆xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon của C₃₋₆xycloalkyl này có thể được thế bằng nguyên tử oxy và trong đó C₃₋₆xycloalkyl có thể được gắn trực tiếp vào hệ vòng này hoặc thông qua C₁₋₂alkylen hoặc oxy;

R₄ là hydro, halogen, xyano, hydroxy, amino, C₁₋₄alkyl; C₁₋₄halogenalkyl; C₁₋₄hydroxyalkyl; C₁₋₄aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₄alkyl; di-(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl; C₂₋₄alkenyl; C₂₋₄halogenalkenyl; C₂₋₄alkinyl; C₂₋₄halogenalkinyl; C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄halogenalkoxy; C₁₋₄alkyl-amino; di-(C₁₋₄alkyl)amino hoặc C₃₋₆xycloalkyl, trong đó một nguyên tử cacbon của C₃₋₆xycloalkyl này có thể được thế bằng nguyên tử oxy và trong đó C₃₋₆xycloalkyl này có thể được gắn trực tiếp vào hệ vòng này hoặc thông qua C₁₋₂alkylen hoặc oxy;

B₁ là hệ vòng thom năm đến sáu cạnh, có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₇;

mỗi R₇ độc lập là:

halogen, xyano, hydroxy, amino,

C₁₋₄alkyl; C₁₋₄halogenalkyl; C₁₋₄hydroxyalkyl; C₁₋₄aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₄alkyl; di-(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkyl;

C₂₋₄alkenyl; C₂₋₄halogenalkenyl; C₂₋₄alkinyl; C₂₋₄halogenalkinyl;

C₁₋₄alkoxy; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy C₁₋₄halogenalkoxy;

C₁₋₄alkyl-amino; di-(C₁₋₄alkyl)amino;

C₁₋₄alkoxycarbonyl;

hoặc hệ vòng một vòng ba đến bảy cạnh có thể là thom, no hoặc không no không thom và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₈;

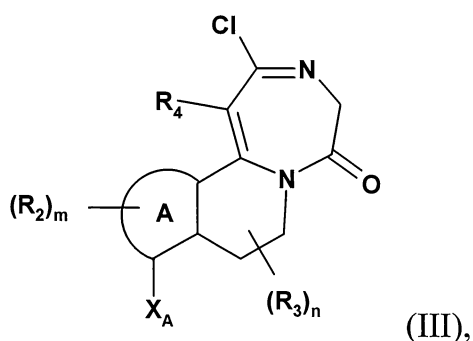
mỗi R₈ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₈ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

hoặc hai R_7 trên các nguyên tử của vòng liền kề cùng với các nguyên tử của vòng nêu trên tạo thành hệ vòng không thơm không no một vòng có năm đến bảy cạnh ngưng tụ mà có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R_9 ;

mỗi R_9 độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, C_{1-4} alkoxy, hoặc C_{1-4} halogenalkoxy; hoặc hai R_9 trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo;

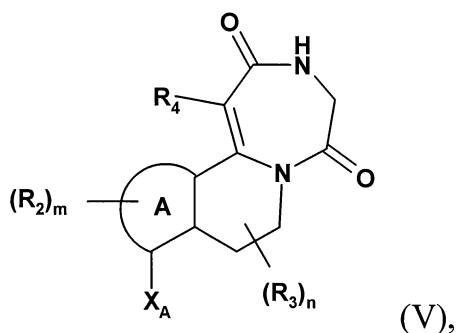
trong đó, hợp chất này được sử dụng để ngăn ngừa, điều trị hoặc làm chậm sự tiến triển của các rối loạn được chọn từ rối loạn vận động gây ra bởi L-dopa trong điều trị bệnh Parkinson (PD-LID), hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, rối loạn ám ảnh cưỡng chế và các rối loạn liên quan đến cơ chất.

15. Hợp chất có công thức (III):



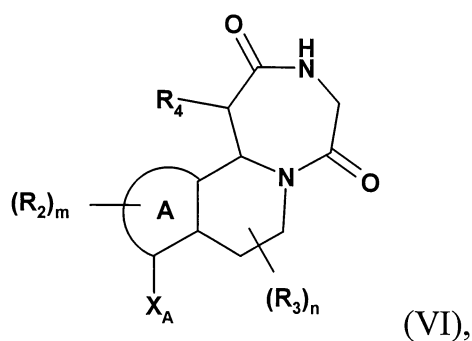
hoặc muối của nó, trong đó A, R_2 , m, R_3 , n và R_4 là như được xác định theo điểm 1, và X_A là halogen; hoặc

hợp chất có công thức (V):



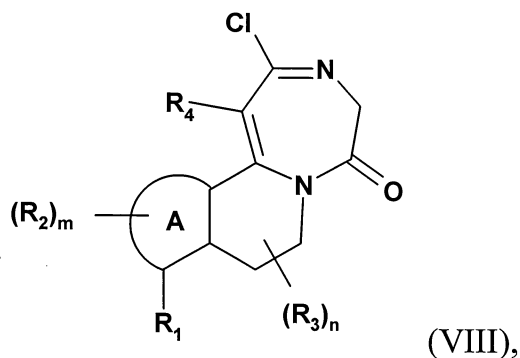
hoặc muối của nó, trong đó A, R_2 , m, R_3 , n và R_4 là như được xác định theo điểm 1, và X_A là halogen; hoặc

hợp chất có công thức (VI):



hoặc muối của nó, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo điểm 1, và X_A là halogen; hoặc

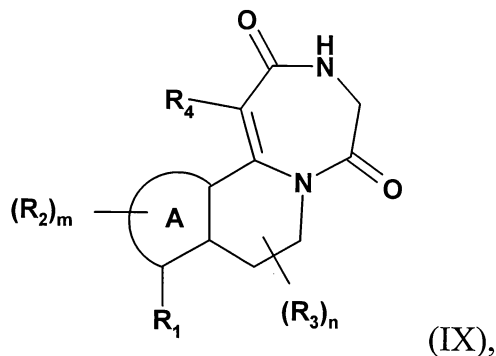
hợp chất có công thức (VIII):



hoặc muối của nó, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo điểm 1, và R₁ là C₁₋₆alkyl; C₁₋₆halogenalkyl; C₁₋₆xyanoalkyl; C₁₋₆carboxyalkyl; C₁₋₆hydroxyalkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcarbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxycarbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcarbonyloxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₆aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₆alkyl; aminocarbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminocarbonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcarbonylamino-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆halogenalkenyl; C₂₋₆alkinyl; C₂₋₆halogenalkinyl; hoặc hệ vòng một vòng ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này được gắn kết qua nguyên tử cacbon, và trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆; mỗi R₆

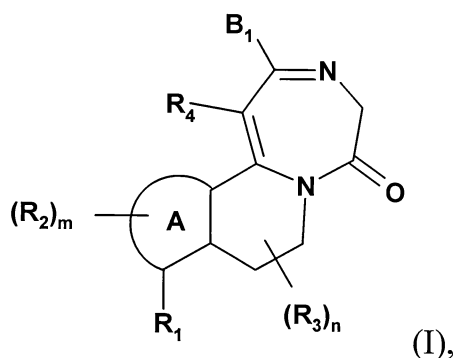
độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₆ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo; hoặc

hợp chất có công thức (IX):



hoặc muối của nó, trong đó A, R₂, m, R₃, n và R₄ là như được xác định theo điểm 1, và R₁ là C₁₋₆alkyl; C₁₋₆halogenalkyl; C₁₋₆xyanoalkyl; C₁₋₆carboxyalkyl; C₁₋₆hydroxyalkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxy-C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcarbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkoxycarbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcarbonyloxy-C₁₋₆alkyl; C₁₋₆aminoalkyl; C₁₋₄alkylamino-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)amino-C₁₋₆alkyl; aminocarbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminocarbonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminocarbonyl-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylcarbonylamino-C₁₋₆alkyl; C₁₋₄alkylaminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; di(C₁₋₄alkyl)aminosulfonyl-C₁₋₆alkyl; C₂₋₆alkenyl; C₂₋₆halogenalkenyl; C₂₋₆alkinyl; C₂₋₆halogenalkinyl; hoặc hệ vòng một vòng ba đến bảy cạnh mà có thể là thơm, no hoặc không no không thơm và có thể chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng này được gắn kết qua nguyên tử cacbon, và trong đó hệ vòng này có thể lần lượt được thế một lần hoặc nhiều lần bằng R₆; mỗi R₆ độc lập là halogen, hydroxy, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, C₁₋₄alkoxy, hoặc C₁₋₄halogenalkoxy; hoặc hai R₆ trên cùng nguyên tử của vòng đều là oxo.

16. Hợp chất có công thức (I):



trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

9-metoxy-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(thiophen-2-yl)-9-(triflometyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxy-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxy-2-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxy-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxy-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-etylpyridin-4-yl)-9-metoxy-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxo-2-(3-(2-metoxoetoxo)phenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-clo-9-metoxo-2-(3-metoxophenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

11-clo-9-metoxo-2-(3-metoxophenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-etoxophenyl)-9-metoxo-7-metyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxo-2-(3-(triflometyl)phenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxo-2-(4-metoxophenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxo-2-(5-metoxo-2-metylphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-flo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-bromo-2-(3-metoxophenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-(dimetylamino)pyridin-4-yl)-9-metoxo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(5-metylfuran-2-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(furan-2-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-bromo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(2-methoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(furan-3-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

- 9-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-etynyl-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 5-oxo-2-(thiophen-2-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-cacbonitril;
- 2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-cacbonitril;
- 2-(3-methoxyphenyl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-9-(1H-pyrazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-((dimethylamino)metyl)-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-((2-metoxyetoxy)metyl)-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-(hydroxymetyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-(hydroxymetyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-(1-metoxyetyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-axetyl-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(3-methoxyphenyl)-9-phenyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-(pyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(furan-3-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(3-flopyridin-4-yl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-9-(2-metylpyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-metoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on,

(R)-2-(3-metoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(3-metoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxy-2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9,10-dimetoxy-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-metoxy-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-metoxy-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-cacbonitril;

2-(4-(hydroxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

metyl 1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-carboxylat;

2-(2,4-dimetyl-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

etyl 1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-carboxylat;

2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1H-pyrazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(furan-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(methoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-methylthiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(methoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-flophenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-metyloxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

- 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-metyloxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-(oxazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-9-propyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-etyl-2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-propyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-xyclobutyl-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-xyclobutyl-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-xyclopropyl-2-(3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 4-(6-flopyridin-3-yl)-11-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5,6-dihydro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naphtyridin-8(9H)-on;
- 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-xyclopropyl-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2,6-diflopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(isoxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-etyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-metylisothiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-etylnyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(4-(oxazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-1-metyl-9-(3-metylisoxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-floxylobutyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-flooxetan-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-axetyl-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-axetyl-2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(1-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(cyclopent-1-en-1-il)-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-9-(prop-1-en-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-cyclopropyl-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-9-cyclopropyl-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-9-cyclopropyl-2-(4-(1-metoxietil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-cyclobutyl-1H-imidazol-1-il)-9-propionyl-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on; và

9-(tert-butyl)-2-(4-(metoximetil)-1H-imidazol-1-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(3-flopirazin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-il)-9-(3-flopyridin-2-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-il)-9-(thiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-il)-9-(2-metylthiazol-5-il)-7,8-dihidro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(2-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(etoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-metylthiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(etoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-hydroxypyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-metoxypyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyridin-4-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclobutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-12-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-12-flo-2-(4-(1-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-11-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(flometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-
a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(1-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-flo-9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-10-flo-2-(3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(1-metoxycyclopropyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(oxazol-5-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(isoxazol-5-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-metoxy-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(triflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(pyridin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(hydroxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on ;

9-xyclopropyl-2-(4-(1-hydroxyxyclopropyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(2-hydroxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(1-hydroxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-((triflometoxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

metyl 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carboxylat;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(5-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(4-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-cyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(5-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(5-flopyrazin-2-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

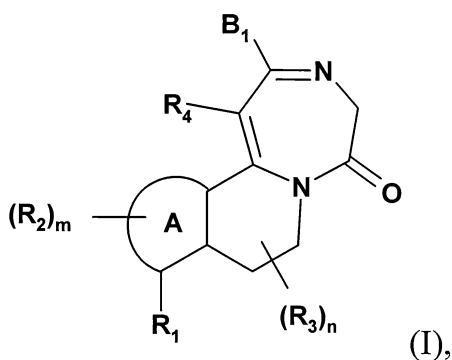
2-(4-cyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-isopropoxy-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

hoặc muối của các hợp chất này,

để sử dụng làm thuốc.

17. Hợp chất có công thức (I):



trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

9-metoxi-2-(3-metoxiphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
2-(thiophen-2-yl)-9-(triflometyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
9-metoxy-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
9-clo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
9-metoxy-2-(5-metylfuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
9-metoxy-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
9-metoxy-2-(6-metoxypyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
2-(2-ethylpyridin-4-yl)-9-metoxy-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
9-metoxy-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
9-metoxy-2-(3-(2-metoxyetoxy)phenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
10-clo-9-metoxy-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
11-clo-9-metoxy-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
2-(3-etoxyphenyl)-9-metoxy-7-metyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(5-methoxy-2-methylphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-fluoro-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-bromo-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-(dimethylamino)pyridin-4-yl)-9-methoxy-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-methoxypyridin-4-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(5-methylfuran-2-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(furan-2-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-bromo-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

- 9-iodo-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-iodo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-iodo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-iodo-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(furan-3-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-iodo-2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-iodo-2-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-metoxy-2-(4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-etyl-2-(3-metoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 9-etynyl-2-(thiophen-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 5-oxo-2-(thiophen-2-yl)-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-cacbonitril;
- 2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-cacbonitril;
- 2-(3-metoxyphenyl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;
- 2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-9-(1H-pyrazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-((dimethylamino)methyl)-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-((2-methoxyethoxy)methyl)-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(hydroxymethyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(hydroxymethyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(1-methoxyethyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-axetyl-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-methoxyphenyl)-9-phenyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-(pyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(furan-3-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(2-metoxypyridin-4-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(3-flopyridin-4-yl)-2-(2-metoxypyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-9-(2-methylpyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-methoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on,

(R)-2-(3-methoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(3-methoxyphenyl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9,10-dimethoxy-2-(3-methoxyphenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-methoxy-2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-methoxy-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-clo-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-iodo-2-(4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-carbonitril;

2-(4-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

methyl 1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-carboxylat;

2-(2,4-dimethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-iodo-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

ethyl 1-(9-iodo-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-2-yl)-1H-imidazol-4-carboxylat;

2-(4-cyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1H-pyrazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-cyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-morpholino-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(methoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(furan-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(2-methoxyethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(methoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-methylthiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-clo-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(2-metoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-vinyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-flophenyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xylopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-methylloxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xylopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-methylloxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(oxazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-9-propyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-ethyl-2-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-propyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xylobutyl-2-(4-(metoxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclobutyl-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

4-(6-flopyridin-3-yl)-11-(4-isopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5,6-dihydro-[1,4]diazepino[1,7-h][1,7]naphtyridin-8(9H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2,6-diflopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(isoxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-etyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-metylisothiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-etynyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(4-(oxazol-2-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-1-metyl-9-(3-metylisoxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(oxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphtyridin-5(4H)-on;

2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-etyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-(tert-butyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(tetrahydrofuran-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-floxyclobutyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-flooxetan-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-ethyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-axetyl-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-axetyl-2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(1-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-2-(4-(1-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-2-(4-(1-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(xyclopent-1-en-1-yl)-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(prop-1-en-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(S)-9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-2-(4-(1-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-propionyl-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on; và

9-(tert-butyl)-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(3-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(3-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metylthiazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(2-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(etoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-metylthiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-(etoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-9-(thiazol-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(4-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-hydroxypyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-metoxypyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(1H-pyrazol-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyrimidin-5-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-flopyridin-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclobutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-12-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-12-flo-2-(4-(1-metoxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-11-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(diflometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(flometyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

(R)-9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(1-metoxetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-flo-9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-10-flo-2-(3-(metoxymetyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

10-flo-9-(2-flopyridin-3-yl)-2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(1-metoxycyclopropyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(pyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(6-flopyridin-3-yl)-2-(4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclobutyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-metyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2-methyloxazol-4-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xylopropyl-2-(4-xylopropyl-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphthyridin-5(4H)-on;

9-xylopropyl-2-(3-xylopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphthyridin-5(4H)-on;

(R)-9-xylopropyl-2-(4-(1-methoxyethyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphthyridin-5(4H)-on;

9-xylopropyl-2-(4-(difluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a][2,6]naphthyridin-5(4H)-on;

9-xylopropyl-2-(4-(oxazol-5-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xylopropyl-2-(4-(isoxazol-5-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xylopropyl-2-(3-xylopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xylopropyl-2-(4-methoxy-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xylopropyl-2-(4-(trifluoromethyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xylopropyl-2-(4-(pyridin-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xylopropyl-2-(4-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on ;

9-xylopropyl-2-(4-(1-hydroxyxylopropyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(2-hydroxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(1-hydroxyetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-xyclopropyl-2-(4-((triflometoxy)metyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

metyl 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-5-oxo-4,5,7,8-tetrahydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-9-carboxylat;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(5-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(4-flopyridin-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(3-xyclopropyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-9-(5-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-(5-flopyrazin-2-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(5-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

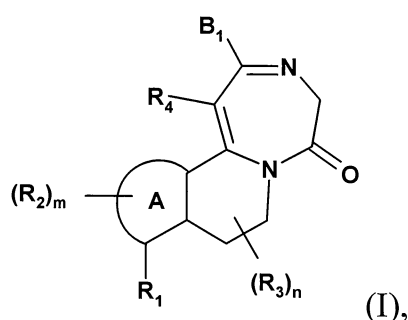
2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyrazin-2-yl)-7,8-dihydro-
[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

9-isopropoxy-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on;

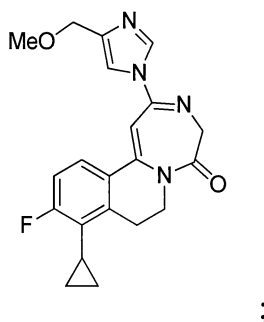
hoặc muối của các hợp chất này,

sử dụng để ngăn ngừa, điều trị hoặc làm chậm sự tiến triển của các rối loạn được chọn từ PD-L1D, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, rối loạn ám ảnh cưỡng chế và các rối loạn liên quan đến cơ chất.

18. Hợp chất có công thức (I):

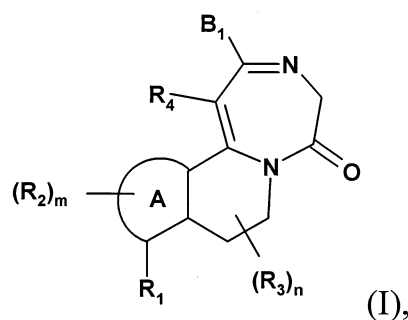


hợp chất này là 9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on có công thức sau:

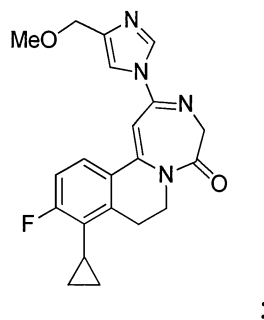


hoặc muối của nó, để sử dụng làm thuốc.

19. Hợp chất có công thức (I):

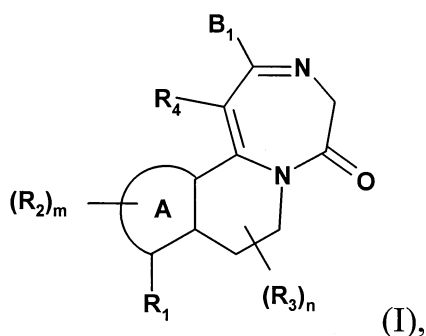


hợp chất này là 9-xyclopropyl-10-flo-2-(4-(metoxymetyl)-1H-imidazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on có công thức sau:

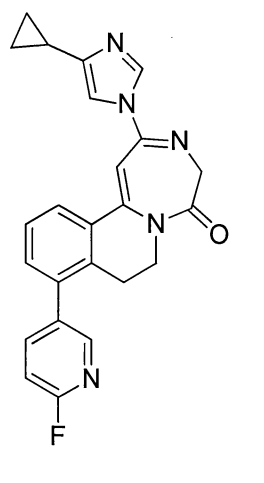


hoặc muối của nó sử dụng để ngăn ngừa, điều trị hoặc làm chậm sự tiến triển của các rối loạn được chọn từ PD-L1D, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, rối loạn ảnh hưởng chế và các rối loạn liên quan đến cơ chất.

20. Hợp chất có công thức (I):

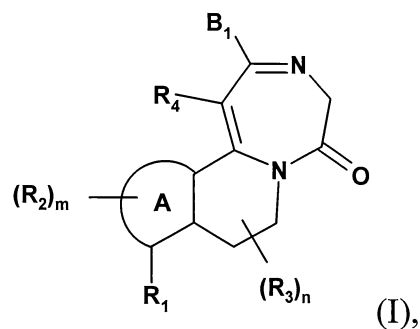


hợp chất này là 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on có công thức sau:

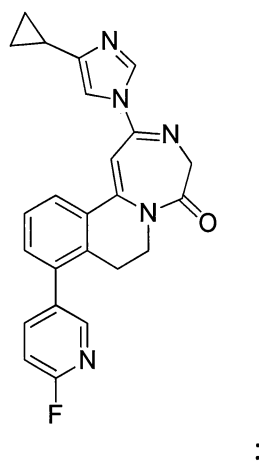


hoặc muối của nó, để sử dụng làm thuốc.

21. Hợp chất có công thức (I):

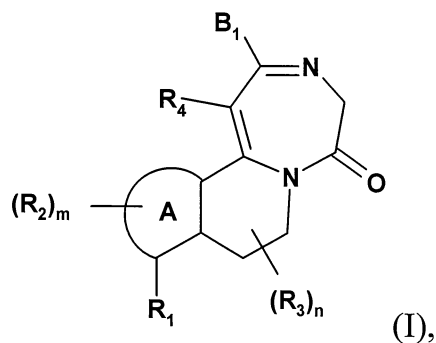


hợp chất này là 2-(4-xyclopropyl-1H-imidazol-1-yl)-9-(6-flopyridin-3-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on có công thức sau:

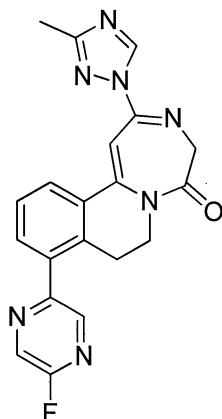


hoặc muối của nó sử dụng để ngăn ngừa, điều trị hoặc làm chậm sự tiến triển của các rối loạn được chọn từ PD-LID, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, rối loạn ám ảnh cưỡng chế và các rối loạn liên quan đến cơ chất.

22. Hợp chất có công thức (I):



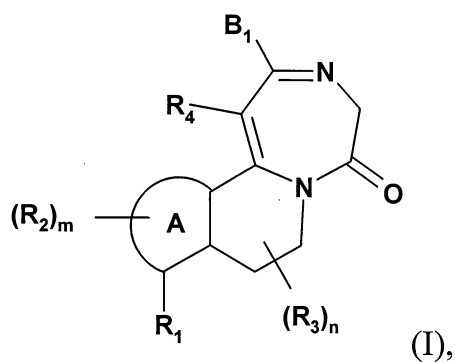
hợp chất này là 9-(5-flopyrazin-2-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on có công thức sau:



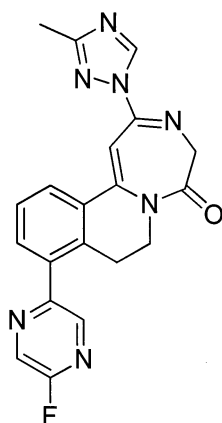
;

hoặc muối của nó, để sử dụng làm thuốc.

23. Hợp chất có công thức (I):



hợp chất này là 9-(5-flopyrazin-2-yl)-2-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7,8-dihydro-[1,4]diazepino[7,1-a]isoquinolin-5(4H)-on có công thức sau:



;

hoặc muối của nó, sử dụng để ngăn ngừa, điều trị hoặc làm chậm sự tiến triển của các rối loạn được chọn từ PD-LID, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, rối loạn ám ảnh cưỡng chế và các rối loạn liên quan đến cơ chất.