



(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)



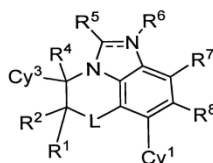
1-0025041

(51)⁷ C07D 471/06; A61K 31/5383; A61P 29/00; C07D 498/06; A61P 35/00; A61K 31/437; A61P 31/00 (13) B

- (21) 1-2015-03963 (22) 14/03/2014
(86) PCT/US2014/027872 14/03/2014 (87) WO2014/143768 18/09/2014
(30) 61/794,812 15/03/2013 US
(45) 25/08/2020 389 (43) 25/05/2016 338A
(73) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, United States of America
(72) COMBS, Andrew P. (US); SPARKS, Richard B. (US); MADUSKUIE, Thomas P. Jr. (US); RODGERS, James D. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT IMIDAZOL BA VÒNG CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ PROTEIN CHỨA BROMODOMAIN VÀ ĐẦU TẬN CÙNG TIẾP NỐI (BROMODOMAIN AND EXTRA-TERMINAL: BET) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng ba vòng có công thức (I) là chất ức chế của các protein BET như BRD2, BRD3, BRD4, và BRD-t và chất dị vòng này có tác dụng điều trị các bệnh như bệnh ung thư. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp ức chế protein BET in vitro dùng hợp chất này.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất chất dị vòng ba vòng là chất ức chế của các protein BET như BRD2, BRD3, BRD4, và BRD-t và chất dị vòng này có thể được dùng để điều trị các bệnh như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ gen của các sinh vật nhân chuẩn có tổ chức cao trong nhân của tế bào. ADN được gói trong cromatin bằng lớp bao xung quanh lõi của các protein histon để tạo ra thể nhân. Các thể nhân này được làm nhỏ gọn hơn nữa bằng cách kết tụ và gấp nếp để tạo ra cấu trúc cromatin ngưng tụ ở mức độ cao. Có thể có khoảng mức độ ngưng tụ khác nhau, và mức độ lèn chặt của cấu trúc này thay đổi trong chu kỳ tế bào, lèn chặt nhất trong quá trình phân chia tế bào. Cấu trúc cromatin đóng vai trò rất quan trọng trong việc điều biến quá trình phiên mã gen nhờ điều biến mức độ tiếp cận của protein đến ADN. Cấu trúc cromatin được kiểm soát bởi một loạt các cải biến sau dịch mã đối với các protein histon, chủ yếu trong phần đuôi của histon H3 và H4 mà kéo dài ra cả ngoài cấu trúc thể nhân của lõi. Các cải biến thuận nghịch này bao gồm việc axetyl hóa, metyl hóa, phosphoryl hóa, ubiquitin hóa và sumo hóa. Các dấu hiệu biểu sinh này được viết ra và xóa đi bằng các enzym đặc hiệu mà cải biến các gốc cụ thể trong đuôi histon, nhờ đó tạo ra mã biểu sinh. Các protein khác của nhân liên kết với các dấu hiệu này và tác động đến đầu ra được quy định bởi thông tin này thông qua việc điều chỉnh cấu trúc cromatin và quá trình phiên mã gen. Bằng chứng nhiều hơn kết nối các thay đổi về mặt di truyền với các gen ghi mã tác nhân cải biến biểu sinh và tác nhân điều biến dẫn đến các dấu hiệu histon khác thường ở các bệnh như các rối loạn thoái hóa thần kinh, các bệnh chuyển hóa, bệnh viêm và bệnh ung thư.

Quá trình axetyl hóa histon thường liên quan đến sự hoạt hóa quá trình phiên mã gen, vì sự cải biến này làm yếu đi tương tác giữa ADN và các protein histon, cho phép tiếp xúc nhiều hơn với ADN theo cơ chế phiên mã. Các protein đặc hiệu liên kết với các gốc lysin đã được axetyl hóa trong histon để "đọc" mã biểu sinh. Môđun protein bảo toàn ở mức độ cao, được gọi là bromodomain, liên kết với các gốc lysin đã được axetyl

hóa trên histon và các protein khác. Có nhiều hơn 60 protein chứa bromodomain trong hệ gen của người.

Họ BET (Bromodomain và Extra-Terminal) gồm các protein chứa bromodomain bao gồm 4 protein (BRD2, BRD3, BRD4 và BRD-t) có chung tổ chức cấu trúc bảo toàn chứa các bromodomain liên tiếp ở đầu tận cùng N có khả năng liên kết với các gốc lysin đã được axetyl hóa của histon và các protein khác. BRD2, BRD3 và BRD4 được biểu hiện ở mọi nơi trong khi BRD-t bị giới hạn ở các tế bào mầm. Các protein BRD đóng vai trò then chốt mà không trùng lặp trong việc điều biến quá trình phiên mã gen và kiểm soát sự sinh trưởng của tế bào. Các protein BET liên quan đến các phức protein lớn bao gồm Mediator, PAFc và phức siêu kéo dài mà điều tiết nhiều khía cạnh của quá trình phiên mã gen. Đã thấy rằng các protein BRD2 và BRD4 vẫn còn trong phức với nhiễm sắc thể trong quá trình gián phân và là cần thiết để thúc đẩy phiên mã các gen quan trọng, kể cả cyclin D và c-Myc mà bắt đầu chu kỳ của tế bào. Mochizuki et al., J. Biol. Chem. 2008, 283, 9040-9048. BRD4 là thiết yếu đối với việc tuyển phức chứa yếu tố B kéo dài dịch mã protein cho các chất khởi đầu của gen cảm ứng dẫn đến việc phosphoryl hóa polymeraza II của ARN và kích thích quá trình phiên mã và kéo dài gen năng suất. Jang et al., Mol. Cell, 2005, 19, 523-534. Trong một số trường hợp, hoạt tính của kinaza của BRD4 có thể phosphoryl hóa và hoạt hóa một cách trực tiếp polymeraza II của ARN. Devaiah et al., Proc. Nat. Acad. Sci., USA. 2012, 109, 6927-6932. Các tế bào không có BRD4 thể hiện tiến triển suy yếu thông qua chu kỳ tế bào. Đã có thông báo rằng BRD2 và BRD3 liên kết với histon cùng với gen đã được phiên mã một cách tích cực và có thể tham gia vào việc tạo điều kiện cho việc kéo dài phiên mã. Leroy et al., Mol. Cell, 2008, 30, 51-60. Ngoài histon đã được axetyl hóa, đã thấy rằng các protein BET liên kết một cách chọn lọc với các yếu tố phiên mã đã được axetyl hóa bao gồm cấu trúc siêu phân tử RelA của NF- κ B và GATA1 nhờ đó điều hòa một cách trực tiếp hoạt tính phiên mã của các protein này để kiểm soát sự biểu hiện của gen liên quan đến bệnh viêm và quá trình biệt hóa sinh huyết. Huang et al., Mol. Cell Biol., 2009, 29, 1375-1387; Lamonica et al., Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 2011, 108, E159-168.

Sự di chuyển hồi lưu bao gồm NUT (protein của nhân ở tinh hoàn) với BRD3 hoặc BRD4 để tạo ra gen dung hợp mới gây bệnh ung thư, BRD-NUT, được tìm thấy ở dạng ác tính ở mức độ cao của quá trình tạo u ở biểu mô. French et al., Cancer Res.,

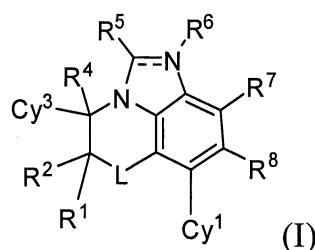
2003, 63, 304-307; French et al., J. Clin. Oncol., 2004, 22, 4135-4139. Việc cắt bỏ một cách chọn lọc gen gây bệnh ung thư này khôi phục quá trình biệt hóa bình thường của tế bào và đảo ngược kiểu hình tạo khối u. Filippakopoulos et al., Nature, 2010, 468, 1068-1073. Đã thấy rằng việc làm giảm về mặt di truyền BRD2, BRD3 và BRD4 thể hiện sự sinh trưởng và sức sống suy giảm của nhiều loại tế bào huyết học và tế bào u rắn. Zuber et al., Nature, 2011, 478, 524-528; Delmore et al., Cell, 2011, 146, 904-917. Ngoài vai trò ở bệnh ung thư, các protein BET điều tiết các đáp ứng viêm khi bị kích thích bởi vi khuẩn, và mẫu chuột ngấn chỉ dưới BRD2 thể hiện lượng xytokin viêm thấp hơn đáng kể và bảo vệ khỏi bệnh đái tháo đường do bệnh béo phì gây ra. Wang et al., Biochem. J., 2009, 425, 71-83; Belkina et al., J. Immunol. 102838, công bố trên mạng trước khi xuất bản, 18/02/2013. Ngoài ra, một số virus sử dụng các protein BET này cùng với hệ gen của chúng cho cromatin của tế bào chủ, là một phần của quy trình sao chép virus hoặc sử dụng các protein BET để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình phiên mã và quá trình kiểm chế gen của virus. You et al., Cell, 2004, 117, 349-60; Zhu et al., Cell Reports, 2012, 2, 807-816.

Do đó, có nhu cầu về các hợp chất điều biến hoạt tính của họ protein BET, kể cả BRD2, BRD3, và BRD4, các hợp chất này có thể được dùng để điều trị các bệnh liên quan đến protein BET như bệnh ung thư. Các hợp chất theo sáng chế giúp thỏa mãn nhu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đáp ứng các nhu cầu nêu trên.

Trong số nhiều đối tượng, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dùng của nó; trong đó các biến được xác định dưới đây.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, và ít nhất một chất mang được dùng.

Sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Chi tiết về một hoặc nhiều phương án được thể hiện trong phần mô tả chi tiết dưới đây. Các dấu hiệu, đối tượng, và ưu điểm khác sẽ trở nên rõ ràng dựa vào phần mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ.

Mô tả chi tiết sáng chế

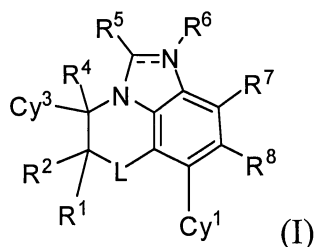
Các thuật ngữ "ví dụ" và "như", và các biến thể ngữ pháp tương đương của chúng, được hiểu là được tiếp nối bởi thuật ngữ "và không giới hạn", trừ khi có quy định rõ ràng khác.

Các dạng số ít bao gồm cả viện dẫn đến số nhiều, trừ khi có quy định rõ ràng khác.

Thuật ngữ "khoảng" có nghĩa là "gần đúng" (ví dụ, cộng hoặc trừ khoảng 10% trị số đã nêu).

I. Các hợp chất

Trong số nhiều đối tượng, sáng chế đề xuất hợp chất là chất ức chế protein BET có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

--- thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

L là CR⁹R^{9a}, O, S, SO, hoặc SO₂;

Cy¹ được chọn từ phenyl hoặc nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này của Cy¹ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹¹;

R^1 và R^2 được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này của R^1 và R^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

với điều kiện cả R^1 lẫn R^2 đều không là Cl, Br, I, CN, hoặc OH khi L là O hoặc S;

theo cách khác, R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào được kết hợp để tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

Cy^3 được chọn từ phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của Cy^3 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} , trong đó nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này hoặc nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này tùy ý được oxy hóa;

R^4 là H, $C(=O)NR^{14a}R^{14b}$, $C(=O)R^{14a}$, $C(=O)OR^{14a}$, hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, $NR^{14a}R^{14b}$, OR^{14a} , SR^{14a} , CN, $C(=O)R^{14a}$, $C(=O)NR^{14a}R^{14b}$, $C(=O)OR^{14a}$, $OC(=O)R^{14b}$, $OC(=O)NR^{14a}R^{14b}$, $NR^{14a}C(=O)R^{14b}$, $NR^{14a}C(=O)NR^{14a}R^{14b}$, $NR^{14a}C(=O)OR^{14b}$, $S(=O)R^{14a}$, $S(=O)NR^{14a}R^{14b}$, $S(=O)_2R^{14a}$, $NR^{14a}S(=O)_2R^{14b}$, và $S(=O)_2NR^{14a}R^{14b}$;

R^5 được chọn từ =O và =S nếu $C \equiv N$ là liên kết đơn,

theo cách khác, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, $NR^{15a}R^{15b}$, $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$, $-C(=O)OR^{15a}$, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4

nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của R⁵ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁵;

R⁶ được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, và C₁₋₆ haloalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl này của R⁶ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R¹⁶ được chọn độc lập;

theo cách khác, R⁶ được chọn từ C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R⁶ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R²⁰;

R⁷ được chọn từ H, halo, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b, C(=O)NR^cR^d, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R⁷ tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁷;

R⁸ được chọn từ H, C₁₋₃ alkyl, C₂₋₃ alkenyl, C₂₋₃ alkynyl, C₁₋₃ haloalkyl, halo, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b, và C(=O)NR^cR^d, trong đó C₁₋₃ alkyl này của R⁸ tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁸;

R⁹ và R^{9a} được chọn độc lập từ H, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, halo, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b, và C(=O)NR^cR^d;

R¹¹ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ haloalkyl, halo, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b, và C(=O)NR^cR^d, trong đó C₁₋₃ alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

R¹³ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, OR^{a3}, SR^{a3}, C(=O)R^{b3}, C(=O)NR^{c3}R^{d3}, C(=O)OR^{a3},

OC(=O)R^{b3} , $\text{OC(=O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(=O)R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(=O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(=O)OR}^{a3}$, S(=O)R^{b3} , $\text{S(=O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{S(=O)}_2\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{S(=O)}_2\text{R}^{b3}$ và $\text{S(=O)}_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này của R^{13} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , C(=O)R^{b3} , $\text{C(=O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, C(=O)OR^{a3} , OC(=O)R^{b3} , $\text{OC(=O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(=O)R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(=O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{NR}^{c3}\text{C(=O)OR}^{a3}$, S(=O)R^{b3} , $\text{S(=O)NR}^{c3}\text{R}^{d3}$, $\text{S(=O)}_2\text{R}^{b3}$, $\text{NR}^{c3}\text{S(=O)}_2\text{R}^{b3}$ và $\text{S(=O)}_2\text{NR}^{c3}\text{R}^{d3}$;

R^{15} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , C(=O)R^{b5} , $\text{C(=O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, C(=O)OR^{a5} , OC(=O)R^{b5} , $\text{OC(=O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=O)R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=O)OR}^{a5}$, S(=O)R^{b5} , $\text{S(=O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S(=O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(=O)}_2\text{R}^{b5}$, và $\text{S(=O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , C(=O)R^{b5} , $\text{C(=O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, C(=O)OR^{a5} , OC(=O)R^{b5} , $\text{OC(=O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=O)R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{NR}^{c5}\text{C(=O)OR}^{a5}$, S(=O)R^{b5} , $\text{S(=O)NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, $\text{S(=O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{NR}^{c5}\text{S(=O)}_2\text{R}^{b5}$, $\text{S(=O)}_2\text{NR}^{c5}\text{R}^{d5}$, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, và C_{3-7} xycloalkyl;

R^{14a} và R^{14b} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl này của R^{14a} và R^{14b} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

hoặc R^{14a} và R^{14b} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

R^{15a} và R^{15b} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl này của R^{15a} và R^{15b} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

hoặc R^{15a} và R^{15b} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

R^{16} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a6} , SR^{a6} , C(=O)R^{b6} , $\text{C(=O)NR}^{c6}\text{R}^{d6}$, C(=O)OR^{a6} , OC(=O)R^{b6} , $\text{OC(=O)NR}^{c6}\text{R}^{d6}$, $\text{NR}^{c6}\text{R}^{d6}$, $\text{NR}^{c6}\text{C(=O)R}^{b6}$, N-

$R^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)OR^{a6}$, $S(=O)R^{b6}$, $S(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(=O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(=O)_2R^{b6}$ và $S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^{16} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{17} và R^{18} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, CN, OR^a , NR^{cR^d} , SR^b , $C(=O)NR^{cR^d}$, $C(=O)OR^a$, và $NR^cC(=O)R^a$;

R^a , R^c , và R^d mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, $C(O)R^e$, $S(=O)_2R^f$, $C(=O)NR^gR^h$, và phenyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkoxy;

R^b mỗi lần xuất hiện là C_{1-6} alkyl;

R^e mỗi lần xuất hiện là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ phenyl, C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino;

R^f là C_{1-4} alkyl;

R^g và R^h mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-4} alkyl;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)OR^{a4}$, $OC(=O)R^{b4}$, $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$, $S(=O)R^{b4}$, $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ và $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và

C₂₋₆ alkynyl tạo ra R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} và R^{d4} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰;

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} và R^{d5} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh, và C₁₋₆ haloalkyl trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl tạo ra R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} và R^{d5} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰;

hoặc R^{c5} và R^{d5} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰;

R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₁₋₆ haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl tạo ra R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰;

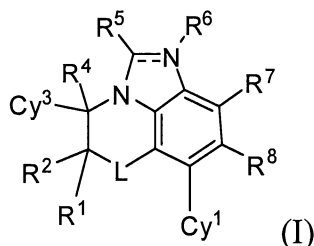
theo cách khác, R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon, nitơ, và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử bổ sung khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰;

R^{b6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰; và

R²⁰ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, OH, CN, amino, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ alkyl-C(=O)-, C₁₋₄ alkyl-C(=O)O-, C₁₋₄ alkyl-OC(=O)-, HOC(=O)-, H₂NC(=O)-, C₁₋₄ alkyl-NHC(=O)-, đi(C₁₋₄ alkyl)NC(=O)-, C₁₋₄ alkyl-C(=O)NH-, C₁₋₄ alkyl-O-C(=O)NH-, C₁₋₄ alkyl-S(=O)-, H₂NS(=O)-, C₁₋₄ alkyl-NHS(=O)-, đi(C₁₋₄

alkyl)NS(=O)-, C₁₋₄ alkyl-S(=O)₂-, C₁₋₄ alkyl-S(=O)₂NH-, H₂NS(=O)₂-, C₁₋₄ alkyl-NHS(=O)₂-, và di(C₁₋₄ alkyl)NS(=O)₂-.

Trong số nhiều đối tượng, sáng chế còn đề xuất hợp chất là chất ức chế protein BET có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

--- thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

L là CR⁹R^{9a}, O, S, SO, hoặc SO₂;

Cy¹ được chọn từ phenyl hoặc nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này của Cy¹ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹¹;

R^1 và R^2 được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này của R^1 và R^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

với điều kiện cả R¹ lẫn R² đều không là Cl, Br, I, CN, hoặc OH khi L là O hoặc S;

theo cách khác, R¹ và R² cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể được kết hợp để tạo thành nhóm C₃₋₇ xycloalkyl, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R²⁰;

Cy³ được chọn từ phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của Cy³ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹³, trong đó nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này hoặc nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này tùy ý được oxy hóa;

R⁴ là H hoặc C₁₋₆ alkyl;

R⁵ được chọn từ =O và =S nếu C $\equiv$ N là liên kết đơn,

theo cách khác, nếu C $\equiv$ N là liên kết đôi thì R⁵ được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, NR^{15a}R^{15b}, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R⁵ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁵;

R⁶ được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₁₋₆ haloalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl này của R⁶ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁶;

theo cách khác, R⁶ được chọn từ C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R⁶ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R²⁰ được chọn độc lập;

R⁷ được chọn từ H, halo, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b, C(=O)NR^cR^d, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử

khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{17} ;

R^8 được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$, trong đó C_{1-3} alkyl này của R^8 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{18} ;

R^9 và R^{9a} được chọn độc lập từ H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^{11} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^{13} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này của R^{13} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{15} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)R^{b5}$, $S(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$ và $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{15a} và R^{15b} được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó alkyl nêu trên của R^{15a} và R^{15b} tùy ý được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

R^{16} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(=O)R^{b6}$, $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=O)OR^{a6}$, $OC(=O)R^{b6}$, $OC(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)OR^{a6}$, $S(=O)R^{b6}$, $S(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(=O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(=O)_2R^{b6}$ và $S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S,

và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R¹⁶ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R²⁰;

R¹⁷ và R¹⁸ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OR^a, NR^cR^d, SR^b, và C(=O)NR^cR^d;

R^a, R^c, và R^d mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C₁₋₆ alkyl;

R^b mỗi lần xuất hiện là C₁₋₆ alkyl;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} và R^{d1} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₁₋₆ haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl tạo ra R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} và R^{d1} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰;

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} và R^{d3} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₁₋₆ haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl tạo ra R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} và R^{d3} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a4}, SR^{a4}, C(=O)R^{b4}, C(=O)NR^{c4}R^{d4}, C(=O)OR^{a4}, OC(=O)R^{b4}, OC(=O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=O)R^{b4}, NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=O)OR^{a4}, S(=O)R^{b4}, S(=O)NR^{c4}R^{d4}, S(=O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(=O)₂R^{b4} và S(=O)₂NR^{c4}R^{d4};

R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} và R^{d4} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₁₋₆ haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl tạo ra R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} và R^{d4} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰;

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} và R^{d5} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₁₋₆ haloalkyl trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl tạo ra R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} và R^{d5} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰;

R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₁₋₆ haloalkyl trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl

tạo ra R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

theo cách khác, R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể được kết hợp để tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon, nitơ, và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử bổ sung khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{b6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ; và

R^{20} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)O-, C_{1-4} alkyl-OC(=O)-, HOC(=O)-, $H_2NC(=O)-$, C_{1-4} alkyl-NHC(=O)-, đi(C_{1-4} alkyl)NC(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-, C_{1-4} alkyl-S(=O)-, $H_2NS(=O)-$, C_{1-4} alkyl-NHS(=O)-, đi(C_{1-4} alkyl)NS(=O)-, C_{1-4} alkyl-S(=O)₂-, C_{1-4} alkyl-S(=O)₂NH-, $H_2NS(=O)_2$ -, C_{1-4} alkyl-NHS(=O)₂-, và đi(C_{1-4} alkyl)NS(=O)₂-.

Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (I):

--- thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

L là CR^9R^{9a} , O, S, SO, hoặc SO₂;

Cy^1 được chọn từ phenyl hoặc nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này của Cy^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{11} ;

R^1 được chọn từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$,

OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)OR^{a1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} và S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl này của R¹ và R² tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)OR^{a1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} và S(=O)₂NR^{c1}R^{d1};

R² được chọn từ H, halo, CN, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkyl-O-, và C₁₋₆ haloalkyl-O-;

với điều kiện cả R¹ lẫn R² đều không là Cl, Br, I, CN, hoặc OH khi L là O hoặc S;

Cy³ được chọn từ phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của Cy³ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹³; ngoài ra, trong đó nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này hoặc nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này tùy ý được oxy hóa;

R⁴ là H hoặc C₁₋₆ alkyl;

R⁵ được chọn từ =O và =S nếu C⁼⁼N là liên kết đơn,

theo cách khác, nếu C⁼⁼N là liên kết đôi thì R⁵ được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, NR^{15a}R^{15b}, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R⁵ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁵;

R⁶ được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₁₋₆ haloalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl này của R⁶ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁶;

theo cách khác, R^6 được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^6 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^7 được chọn từ H, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , $C(=O)NR^cR^d$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{17} ;

R^8 được chọn từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkyl-O-, và C_{1-6} haloalkyl-O-;

R^9 và R^{9a} được chọn độc lập từ H và C_{1-3} alkyl;

R^{11} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^{13} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này R^{13} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{15} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$,

$\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$;

$\text{R}^{15\text{a}}$ và $\text{R}^{15\text{b}}$ được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó alkyl nêu trên của $\text{R}^{15\text{a}}$ và $\text{R}^{15\text{b}}$ tùy ý được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

R^{16} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OH, $\text{OR}^{\text{a}6}$, $\text{SR}^{\text{a}6}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl này có từ 4 đến 7 cạnh của R^{16} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{17} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OR^{a} , $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, SR^{b} , và $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$;

R^{a} , R^{c} , và R^{d} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl;

R^{b} mỗi lần xuất hiện là C_{1-6} alkyl;

$\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{c}1}$ và $\text{R}^{\text{d}1}$ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra $\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{c}1}$ và $\text{R}^{\text{d}1}$ này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

$\text{R}^{\text{a}3}$, $\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{R}^{\text{c}3}$ và $\text{R}^{\text{d}3}$ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra $\text{R}^{\text{a}3}$, $\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{R}^{\text{c}3}$ và $\text{R}^{\text{d}3}$ này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OH, $\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{SR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}4}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$;

$\text{R}^{\text{a}4}$, $\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{R}^{\text{c}4}$ và $\text{R}^{\text{d}4}$ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và

C₂₋₆ alkynyl tạo ra R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} và R^{d4} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰;

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} và R^{d5} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₁₋₆ haloalkyl trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl tạo ra R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} và R^{d5} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰;

R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, và C₁₋₆ haloalkyl trong đó mỗi nhóm C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl tạo ra R^{a6}, R^{c6} và R^{d6} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰;

theo cách khác, R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể được kết hợp để tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon, nitơ, và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử bổ sung khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰;

R^{b6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R²⁰; và

R²⁰ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, OH, CN, amino, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylamino, đi(C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ alkyl-C(=O)-, C₁₋₄ alkyl-C(=O)O-, C₁₋₄ alkyl-OC(=O)-, HOC(=O)-, H₂NC(=O)-, C₁₋₄ alkyl-NHC(=O)-, đi(C₁₋₄ alkyl)NC(=O)-, C₁₋₄ alkyl-C(=O)NH-, C₁₋₄ alkyl-S(=O)-, H₂NS(=O)-, C₁₋₄ alkyl-NHS(=O)-, đi(C₁₋₄ alkyl)NS(=O)-, C₁₋₄ alkyl-S(=O)₂-, C₁₋₄ alkyl-S(=O)₂NH-, H₂NS(=O)₂-, C₁₋₄ alkyl-NHS(=O)₂-, và đi(C₁₋₄ alkyl)NS(=O)₂-.

Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (I):

=== thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

L là O;

Cy¹ là nhóm heteroaryl có năm cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó heteroaryl năm cạnh này của Cy¹ tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R¹¹;

R¹ được chọn từ H, F, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)OR^{a1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} và S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}, trong đó C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, và C₂₋₆ alkynyl này của R¹ và R² tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, C(=O)OR^{a1}, OC(=O)R^{b1}, OC(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)R^{b1}, NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=O)OR^{a1}, S(=O)R^{b1}, S(=O)NR^{c1}R^{d1}, S(=O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(=O)₂R^{b1} và S(=O)₂NR^{c1}R^{d1};

R² được chọn từ H, F, và C₁₋₆ alkyl;

Cy³ được chọn từ phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của Cy³ tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹³; ngoài ra, trong đó nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này hoặc nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này tùy ý được oxy hóa;

R⁴ là H hoặc C₁₋₆ alkyl;

R⁵ được chọn từ =O và =S nếu C===N là liên kết đơn,

theo cách khác, nếu C===N là liên kết đôi thì R⁵ được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, NR^{15a}R^{15b}, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl

có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^5 tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} ;

R^6 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl này của R^6 tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{16} ;

R^7 được chọn từ H, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , $C(=O)NR^cR^d$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^7 tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{17} ;

R^8 được chọn từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkyl-O-, và C_{1-6} haloalkyl-O-;

R^{11} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^{13} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này của R^{13} tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{15} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)R^{b5}$, $S(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$ và $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{15a} và R^{15b} được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó alkyl nêu trên của R^{15a} và R^{15b} tùy ý được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

R^{16} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a6} , SR^{a6} , $C(=O)R^{b6}$, $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=O)OR^{a6}$, $OC(=O)R^{b6}$, $OC(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$, $N-R^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)OR^{a6}$, $S(=O)R^{b6}$, $S(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(=O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(=O)_2R^{b6}$ và $S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^{16} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{17} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^a , R^c , và R^d mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl;

R^b mỗi lần xuất hiện là C_{1-6} alkyl;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)OR^{a4}$, $OC(=O)R^{b4}$, $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$, $S(=O)R^{b4}$, $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ và $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

theo cách khác, R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể được kết hợp để tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{b6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ; và

R^{20} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)O-, C_{1-4} alkyl-OC(=O)-, HOC(=O)-, $H_2NC(=O)-$, C_{1-4} alkyl-NHC(=O)-, đi(C_{1-4} alkyl)NC(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-, C_{1-4} alkyl-S(=O)-, $H_2NS(=O)-$, C_{1-4} alkyl-NHS(=O)-, đi(C_{1-4} alkyl)NS(=O)-, C_{1-4} alkyl-S(=O)₂-, C_{1-4} alkyl-S(=O)₂NH-, $H_2NS(=O)_2$ -, C_{1-4} alkyl-NHS(=O)₂-, và đi(C_{1-4} alkyl)NS(=O)₂-.

Theo một số phương án:

--- thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

L là O;

Cy¹ là nhóm heteroaryl có năm cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó heteroaryl năm cạnh này của Cy¹ tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R¹¹;

R¹ được chọn từ H, F, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, OR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, và C(=O)OR^{a1};

R² được chọn từ H, F, và C₁₋₆ alkyl;

Cy³ được chọn từ phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của Cy³ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹³; ngoài ra, trong đó nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này hoặc nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này tùy ý được oxy hóa;

R⁴ là H hoặc C₁₋₆ alkyl;

R⁵ được chọn từ =O và =S nếu C $\equiv$ N là liên kết đơn,

theo cách khác, nếu C $\equiv$ N là liên kết đôi thì R⁵ được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, NR^{15a}R^{15b}, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R⁵ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁵;

R⁶ được chọn từ H và C₁₋₆ alkyl, trong đó alkyl nêu trên của R⁶ tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R¹⁶ được chọn độc lập;

R⁷ được chọn từ H, halo, CN, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, phenyl, và nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, phenyl, hoặc nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, này của R⁷ tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁷;

R^8 được chọn từ H, halo, CN, OH, và C_{1-6} alkyl;

R^{11} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^{13} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này của R^{13} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{15} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, OR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, và $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$;

R^{15a} và R^{15b} được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó alkyl nêu trên có R^{15a} và R^{15b} tùy ý được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

R^{16} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a6} , $C(=O)R^{b6}$, $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=O)OR^{a6}$, $OC(=O)R^{b6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^{16} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{17} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^a , R^c , và R^d mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl;

R^b mỗi lần xuất hiện là C_{1-6} alkyl;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tạo ra R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)OR^{a4}$, $OC(=O)R^{b4}$, $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$, $S(=O)R^{b4}$, $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ và $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tạo ra R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tạo ra R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

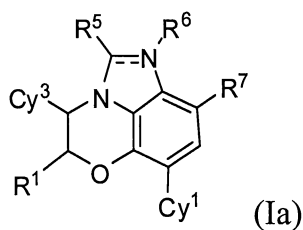
R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl;

theo cách khác, R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể được kết hợp để tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon, nitơ, và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử bổ sung khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{b6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; và

R^{20} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} alkyl- $C(=O)-$, C_{1-4} alkyl- $C(=O)O-$, C_{1-4} alkyl- $OC(=O)-$, $HOC(=O)-$, $H_2NC(=O)-$, C_{1-4} alkyl-NHC(=O)-, đi(C_{1-4} alkyl)NC(=O)-, C_{1-4} alkyl- $C(=O)NH-$, C_{1-4} alkyl-S(=O)-, $H_2NS(=O)-$, C_{1-4} alkyl-NHS(=O)-, đi(C_{1-4} alkyl)NS(=O)-, C_{1-4} alkyl-S(=O)₂-, C_{1-4} alkyl-S(=O)₂NH-, $H_2NS(=O)_2-$, C_{1-4} alkyl-NHS(=O)₂-, và đi(C_{1-4} alkyl)NS(=O)₂-.

Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (I), hợp chất này là hợp chất có công thức (Ia):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

--- thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

Cy¹ được chọn từ isoxazolyl và pyrazolyl, trong đó isoxazolyl và pyrazolyl này của Cy¹ tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R¹¹;

R¹ được chọn từ H, metyl, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)N(H)CH₂CH₃, -C(=O)N(H)-CH₂CH₂OH, và -C(=O)N(CH₃)₂;

Cy³ được chọn từ phenyl, pyridinyl, oxidopyridinyl, thiazolyl, xyclohexyl, dihydrobenzofuranyl và tetrahydrofuranyl, trong đó phenyl, pyridinyl, oxidopyridinyl, thiazolyl, xyclohexyl, dihydrobenzofuranyl và tetrahydrofuranyl này của Cy³ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹³;

R⁵ là =O nếu C==N là liên kết đơn,

theo cách khác, nếu C==N là liên kết đôi thì R⁵ là H, metyl, -CH=CH₂, -N(H)CH₃, -N(H)CH₂CH₃, -N(H)CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(H)CH₂CH₂OH, -N(H)CH(CH₃)CH₂OH, -N(H)CH₂CH(OH)CH₃, -N(H)C(CH₃)₂CH₂OH, -N(CH₃)CH₂CH₂OH, morpholinyl, pyrrolidinyl, hydroxypyrrolidinyl, piperidinyl, hydroxypiperidinyl, azetidiny, hydroxyazetidiny, piperazinyl, butoxy-cacbonylpiperazinyl, và phenyl;

R⁶ được chọn từ H, metyl, etyl, và propyl trong đó mỗi nhóm metyl, etyl, và propyl của R⁶ này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁶;

R⁷ được chọn từ H, F, Cl, Br, metyl, metoxy, etoxy, CN, phenyl, và pyridinyl;

R¹¹ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, metyl, etyl, clo, và metoxy;

R¹³ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, F, CN, metoxy, -CF₃, -OCH₂C(=O)OH, -OCH₂C(=O)N(H)CH₂CH₃, -OCH₂C(=O)N(H)CH₂CH₂OH, và -OCH₂C(=O)N(CH₃)₂; và

R^{16} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, morpholiny1, và piperidinyl.

Theo một số phương án về các hợp chất nêu trên, L là O.

Theo một số phương án, L là S.

Theo một số phương án, L là CR^9R^{9a} .

Theo một số phương án, L là CH_2 .

Theo một số phương án, Cy^1 là isoxazolyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{11} .

Theo một số phương án, Cy^1 là pyrazolyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{11} .

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, $-CH_2OH$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, và $-C(=O)N(CH_3)_2$.

Theo một số phương án, R^1 được chọn từ H, metyl, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, và $-C(=O)N(CH_3)_2$.

Theo một số phương án, R^1 là H.

Theo một số phương án, R^1 là metyl.

Theo một số phương án, R^1 là $-C(=O)OCH_2CH_3$.

Theo một số phương án, R^1 là $-C(=O)N(H)CH_2CH_3$.

Theo một số phương án, R^1 là $-C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$.

Theo một số phương án, R^1 là $-C(=O)N(CH_3)_2$.

Theo một số phương án, R^1 là $-C(=O)N(H)CH_3$.

Theo một số phương án, R^1 là $-C(=O)NH_2$.

Theo một số phương án, R^1 là $-CH_2OH$.

Theo một số phương án, R^2 là H.

Theo một số phương án, R^2 là metyl.

Theo một số phương án, Cy^3 được chọn từ phenyl, pyridinyl, oxidopyridinyl, thiazolyl, xyclohexyl, dihydrobenzofuranyl, tetrahydrofuranyl, và piperinyl, trong đó phenyl, pyridinyl, oxidopyridinyl, thiazolyl, xyclohexyl, dihydrobenzofuranyl, tetrahydrofuranyl, và piperidinyl này của Cy^3 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .

Theo một số phương án, Cy^3 được chọn từ phenyl, pyridinyl, oxidopyridinyl, thiazolyl, xyclohexyl, dihydrobenzofuranyl và tetrahydrofuranyl, trong đó phenyl, pyridinyl, oxidopyridinyl, thiazolyl, xyclohexyl, dihydrobenzofuranyl và tetrahydrofuranyl này của Cy^3 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .

Theo một số phương án, Cy^3 là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .

Theo một số phương án, Cy^3 là pyridinyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .

Theo một số phương án, Cy^3 là oxidopyridinyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .

Theo một số phương án, Cy^3 là thiazolyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .

Theo một số phương án, Cy^3 là xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .

Theo một số phương án, Cy^3 là dihydrobenzofuranyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .

Theo một số phương án, Cy^3 là tetrahydrofuranyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .

Theo một số phương án, Cy^3 là piperidinyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .

Theo một số phương án, R^4 là H, $-C(=O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(H)C(=O)CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-CH_2CH_3$, hoặc $-CH_3$.

Theo một số phương án, R^4 là H.

Theo một số phương án, R^5 là =O nếu $C \equiv N$ là liên kết đơn.

Theo một số phương án, R^5 là =S nếu $C \equiv N$ là liên kết đơn.

Theo một số phương án, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{NR}^{15a}\text{R}^{15b}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15a}\text{R}^{15b}$, phenyl, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .

Theo một số phương án, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{NR}^{15a}\text{R}^{15b}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15a}\text{R}^{15b}$, phenyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2,5-dihydro-1H-pyrolyl, 1,4-diazepanyl, morpholinyl, và octahydropyrol[1,2-a]pyrazinyl, trong đó C_{1-4} alkyl, phenyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2,5-dihydro-1H-pyrolyl, 1,4-diazepanyl, morpholinyl, và octahydropyrol[1,2-a]pyrazinyl này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .

Theo một số phương án, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 là H, metyl, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{C}-\text{H}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, morpholinyl, pyrrolidinyl, hydroxypyrrolidinyl, piperidinyl, hydroxypiperidinyl, azetidinyl, hydroxyazetidinyl, piperazinyl, butoxycarbonylpiperazinyl, hoặc phenyl.

Theo một số phương án, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 được chọn từ nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .

Theo một số phương án, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 là pyrrolidinyl, piperidinyl, azetidinyl, hoặc piperazinyl, trong đó pyrrolidinyl, piperidinyl, azetidinyl, hoặc piperazinyl này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .

Theo một số phương án, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 là pyrrolidinyl, trong đó pyrrolidinyl này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .

Theo một số phương án, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 là piperidinyl, trong đó piperidinyl này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .

Theo một số phương án, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 là azetidinyl, trong đó azetidinyl này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .

Theo một số phương án, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 là piperazinyl, trong đó piperazinyl này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .

Theo một số phương án, R^{15} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, CN, OR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$, và $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, trong đó C_{1-6} alkyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)R^{b5}$, $S(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$, $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, và C_{3-7} xycloalkyl.

Theo một số phương án, R^6 là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy.

Theo một số phương án, R^6 là H, methyl, hoặc metoxy.

Theo một số phương án, R^6 là H.

Theo một số phương án, R^7 được chọn từ H, halo, CN, NR^cR^d , C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, alkenyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh này của R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{17} .

Theo một số phương án, R^7 được chọn từ H, F, Cl, Br, CN, NR^cR^d , C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, và 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, và 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl này của R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{17} .

Theo một số phương án, R^7 được chọn từ H, halo, C_{1-4} alkyl, và CN.

Theo một số phương án, R^7 được chọn từ H, Br, methyl, và CN.

Theo một số phương án, R^7 là H.

Theo một số phương án, R^7 là Br.

Theo một số phương án, R^7 là methyl.

Theo một số phương án, R^7 là CN.

Theo một số phương án, R^8 được chọn từ H, halo, C_{1-4} alkyl, và CN.

Theo một số phương án, R^8 là H.

Cần phải hiểu rằng nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^6 không có mặt.

Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (I), hợp chất này được chọn từ các hợp chất sau:

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4R)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-methyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5-methyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

4-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]benzonitril;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(3-metoxypheyl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(2-metoxypheyl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(2,4-diflophenyl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-metyl-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(2-morpholin-4-yletyl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4R)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(1-oxidopyridin-2-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

4-xyclohexyl-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-2-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(5-flopyridin-2-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

etyl 7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxylat;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(1,3-thiazol-2-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

2-{2-[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]phenoxy}-N-ethylacetamid;

ethyl-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxylat;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-N-ethyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamid;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-N-isopropyl-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-N-methyl-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-N-ethyl-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-N,N-dimethyl-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

2-{[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}etanol;

2-{[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}propan-1-ol;

1-{[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}propan-2-ol;

2-{[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}-2-methylpropan-1-ol;

2-[[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl](methylamino)]etanol;

7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

9-bromo-7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

9-metyl-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4-benzoxazin-2(1H)-on;

7-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4-benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-2-piperazin-1-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2,4-diphenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-carbonitril;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4,9-diphenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

9-bromo-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-metyl-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N,N-dimetyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(4-flophenyl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

2-{2-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]phenoxy}-N-(2-hydroxyetyl)axetamit;

2-{2-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]phenoxy}-N,N-đimetylaxetamit;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-9-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-morpholin-4-yl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-2-pyrolidin-1-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-ol;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-2-piperidin-1-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-ol;

1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-3-ol;

1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-ol; và

4-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-carboxylat;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (I), hợp chất này được chọn từ các hợp chất sau:

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5,5-đimetyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5-(hydroxymetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-piperidin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on;

4-(1-axetyl)piperidin-2-yl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]metyl axetat;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(hydroxymetyl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-etyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N-metyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit;

N-{[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]metyl}axetamit;

4-(aminometyl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-5-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N-metyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-[1-(metylsulfonyl)piperidin-2-yl]-4,5-dihydroimi-
dazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

2-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]b-
enzoxazin-4-yl]-N-isopropylpiperidin-1-carboxamit;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-
4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

5-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimi-
dazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]-N,N-dimetylpyridin-2-carboxamit;

tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetra-
hydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-9-pyrimidin-5-yl-4,5-dihydroim-
idazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-pyridin-2-yl-
4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

etyl (2E)-3-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetra-
hydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]acrylat;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-9-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-
yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-vinyl-4,5-
dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(1R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-
dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]etan-1,2-diol;

1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de-
][1,4]benzoxazin-2-yl]etanol;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N,N-dimetyl-4-pyridin-2-yl-4,5-
dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carboxamit;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1-
,4]benzoxazin;

tert-butyl (4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carboxylat;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-N-methyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carboxamid;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carboxamid;

tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat;

tert-butyl 3-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat;

tert-butyl 5-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat;

tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-1-carboxylat;

tert-butyl 3-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-1-carboxylat;

tert-butyl 3-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-1-carboxylat;

(4S)-2-(1-acetylpiperidin-4-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-pyrolidin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-piperidin-3-yl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(1-axetypiperidin-4-yl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-[1-(xyclopropylcacbonyl)piperidin-4-yl]-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(1-axetylpyrolidin-3-yl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-[1-(xyclopropylcacbonyl)pyrolidin-3-yl]-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(1-axetyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(1-axetypiperidin-3-yl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-[1-(xyclopropylcacbonyl)piperidin-3-yl]-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]-quinolin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metoxo-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on;

7-[5-(hydroxymetyl)-3-metylisoxazol-4-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-[5-(flometyl)-3-metylisoxazol-4-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carbonitril;

3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxamit;

3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N-metylpyridin-2-carboxamit;

3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N,N-dimetylpyridin-2-carboxamit;

4-[2-(aminometyl)pyridin-3-yl]-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

N-({3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-yl}metyl)axetamit;

Metyl 3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxylat;

3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N-etylpyridin-2-carboxamit;

N-xyclopropyl-3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxamit;

3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N-(2-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit;

3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N-(2,2,2-trifloetyl)pyridin-2-carboxamit;

(4S)-9-(aminometyl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

N-{[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]metyl}axetamit;

N-{[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]metyl}-2-phenylaxetamit;

N-{[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]metyl}-2-metoxyaxetamit;

N-{[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]metyl}metansulfonamit;

N-{[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]metyl}-N'-isopropylure;

2-(dimetylamino)-N-{[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]metyl}axetamit;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-isopropylpyrolidin-3-carboxamit;

1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3-metylpyrolidin-3-ol;

4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-1,4-diazepan-1-sulfonamit;

(4S)-2-(4-axetyl-1,4-diazepan-1-yl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[4-(metylsulfonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-piperazin-1-yl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

2-{4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-yl}-N,N-dimetylaxetamit;

2-xyano-N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-yl}-N-metylaxetamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-yl}morpholin-4-carboxamit;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

metyl {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-yl}carbamit;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-flo-N,N-dimetyl-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

1-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-flo-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-ol;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N-etyl-9-flo-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

(3R)-1-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-ol;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-morpholin-4-yl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-pyrolidin-1-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-azetidin-1-yl-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-ol;

4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-1-metylpiperazin-2-on;

etyl 4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-carboxylat;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-ol;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-3-ol;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-3-ol;

1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N,N-dimetylpiperidin-4-amin;

4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-2-on;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-carbonitril;

{1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}metanol;

2-{4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-yl}etanol;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-methylpyrrolidin-3-amin;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-methylpyrrolidin-3-amin;

tert-butyl {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}carbamate;

tert-butyl {(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}carbamate;

(4S)-2-[4-(xyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

2-[[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl](methylamino)etanol;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-d-e][1,4]benzoxazin-2-amin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N,N-dimetyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-carboxamit;

1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-metyl-piperidin-4-carboxamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}axetamit;

2-{4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-yl}axetamit;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-etyl-piperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[(8aS)-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[(8aR)-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-4-metyl-piperidin-4-ol;

4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3-metyl-piperazin-2-on;

tert-butyl {1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetid-3-yl}carbamit;

tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-1,4-diazepan-1-carboxylat;

2-{[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}etanol;

tert-butyl (2-{[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}amino)ethyl)carbamate;

N-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]etan-1,2-diamine;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}acetamide;

N-{(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}acetamide;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-amine;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-amine;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}-2,2,2-trifluoroacetamide;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}-2-methoxyacetamide;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}cyclopropanecarboxamide;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}methanesulfonamide;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}propanamide;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}-2-methylpropanamide;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}cyclobutanecarboxamide;

2-cyano-N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}acetamide;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}propan-1-sulfonamit;

N'-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}-N,N-dimethylure;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}propan-2-sulfonamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}xyclopropansulfonamit;

metyl {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}metylcarbamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}-N-methylmetansulfonamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}-2-metoxi-N-metylaxetamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl}pyrrolidin-3-yl}-N-metylaxetamit;

(4S)-2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-(4-propionyl piperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-[4-(ethylsulfonyl)piperazin-1-yl]-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-2-[4-(2-oxo-2-pyrolidin-1-yletyl)piperazin-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-sulfonamit;

1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-amin;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}axetamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}propanamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}-2-metylpropanamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}-2-metoxyaxetamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}xyclopropancarboxamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}xyclobutancarboxamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}metansulfonamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}etansulfonamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}propan-2-sulfonamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}metansulfonamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}-2-metoxyaxetamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-trifloaxetamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}propanamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}propanamit;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-propionyl-1,4-diazepan-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[4-(etylsulfonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-metylpyrolidin-3-carboxamit;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-etylpyrolidin-3-carboxamit;

(3R)-N-xyclopropyl-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-carboxamit;

(4S)-8,9-diclo-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-[(isopropylamino)metyl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(hydroxymetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-thion;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(6-hydroxypyridin-3-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(2-hydroxypyridin-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(2-hydroxypyridin-3-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

9-(anilinometyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-{[(4-metoxibenzyl)amino]metyl}-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-flo-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

9-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

9-bromo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on; và

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-carbonitril;

hoặc muối được dụng của chúng.

Nếu các hợp chất liệt kê trên đây có tâm không đối xứng, thì các hợp chất có thể là chất đồng phân lập thể bất kỳ trong số các chất đồng phân lập thể có thể có. Trong các hợp chất có một tâm không đối xứng, thì hóa học lập thể của tâm không đối xứng có thể

là (R) hoặc (S). Trong các hợp chất có hai tâm không đối xứng, thì hóa học lập thể của các tâm không đối xứng có thể độc lập là (R) hoặc (S) nên cấu hình của các tâm không đối xứng có thể là (R) và (R), (R) và (S); (S) và (R), hoặc (S) và (S). Trong các hợp chất có ba tâm không đối xứng, thì hóa học lập thể mỗi tâm trong số ba tâm không đối xứng này có thể độc lập là (R) hoặc (S) nên cấu hình của các tâm không đối xứng có thể là (R), (R) và (R); (R), (R) và (S); (R), (S) và (R); (R), (S) và (S); (S), (R) và (R); (S), (R) và (S); (S), (S) và (R); hoặc (S), (S) và (S).

Cần phải hiểu được rằng một số dấu hiệu nhất định theo sáng chế, mà dễ rõ ràng, được bộc lộ trong phạm vi các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp thành một phương án. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau theo sáng chế mà, để ngắn gọn, đã được bộc lộ trong phạm vi của một phương án, cũng có thể được tách riêng hoặc kết hợp lại theo cách thích hợp.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nguyên tử hoặc nhóm bao gồm các nguyên tử chính thức thay thế hydro như một "phần tử thế" đã được gắn vào nhóm khác. Nguyên tử hydro chính thức được loại ra và thế bằng phần tử thế. Một phần tử thế hóa trị hai, ví dụ, oxo, có thể thế hai nguyên tử hydro. Thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là không được thế hoặc được thế. Các phần tử thế được chọn độc lập, và việc thế có thể ở vị trí bất kỳ có thể tiếp cận được về mặt hóa học. Cần phải hiểu rằng việc thế trên nguyên tử nhất định bị giới hạn bởi hóa trị. Trong toàn bộ các định nghĩa, thuật ngữ " C_{n-m} " biểu thị khoảng mà bao gồm các điểm cuối, trong đó n và m là các số nguyên và biểu thị số lượng nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm C_{1-4} , C_{1-6} , và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "có n cạnh", trong đó n là số nguyên, thường mô tả số lượng nguyên tử tạo thành vòng trong một gốc khi số lượng nguyên tử tạo thành vòng là N. Ví dụ, piperidinyl là ví dụ về vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh, pyrazolyl là ví dụ về vòng heteroaryl có 5 cạnh, pyridyl là ví dụ về vòng heteroaryl có 6 cạnh, và 1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphtalen là ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Thuật ngữ " C_{n-m} alkyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm hydrocacbon no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử

cacbon. Các ví dụ về gốc alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các nhóm hóa học như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *s*-butyl, và *t*-butyl.

Thuật ngữ " C_{n-m} alkoxy" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -O-alkyl, trong đó nhóm alkyl có từ *n* đến *m* nguyên tử cacbon. Các nhóm alkoxy làm ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, và propoxy (ví dụ, *n*-propoxy và isopropoxy). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkylen" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm liên kết alkyl hóa trị hai. Các ví dụ về các nhóm alkylen bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, etan-1, 2-diyl, propan-1, 3-diyl, propan-1, 2-diyl, butan-1,4-diyl, butan-1, 3-diyl, butan-1, 2-diyl, 2-metyl-propan-1, 3-diyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ " C_{n-m} alkenyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ *n* đến *m* nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, gốc alkenyl chứa từ 2 đến 6 hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ " C_{n-m} alkynyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon và có từ *n* đến *m* nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa từ 2 đến 6 hoặc từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ " C_{n-m} alkylamino" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -NH(alkyl), trong đó nhóm alkyl có từ *n* đến *m* nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "đi- C_{n-m} -alkylamino" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -N(alkyl)₂, trong đó mỗi nhóm

alkyl trong số hai nhóm alkyl này độc lập có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "thio" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -SH.

Thuật ngữ " C_{n-m} alkylthio" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -S-alkyl, trong đó nhóm alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ " C_{n-m} alkylsulfinyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -S(=O)-alkyl, trong đó nhóm alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ " C_{n-m} alkylsulfonyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -S(=O)₂-alkyl, trong đó nhóm alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "amino" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -NH₂.

Thuật ngữ "aryl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ hydrocacbon thơm một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ), như, nhưng không bị giới hạn ở, phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, anthracenyl, phenanthrenyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, aryl là C₆₋₁₀ aryl. Theo một số phương án, nhóm aryl là vòng naphtalen hoặc vòng phenyl. Theo một số phương án, nhóm aryl là phenyl.

Thuật ngữ "arylalkyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -alkylen-aryl. Theo một số phương án, arylalkyl là C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₃ alkyl. Theo một số phương án, arylalkyl là C₆₋₁₀ aryl-C₁₋₄ alkyl. Theo một số phương án, arylalkyl là benzyl.

Thuật ngữ "cacbonyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm -C(=O)-.

Thuật ngữ "carboxy" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -C(=O)OH .

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc hydrocacbon vòng không thơm, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen làm một phần của cấu trúc vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ). Định nghĩa về xycloalkyl còn bao gồm các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (tức là có liên kết chung với) với vòng xycloalkyl, ví dụ, các chất dẫn xuất benzo của xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan, và các nhóm tương tự. Một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể được oxy hóa để tạo ra liên kết cacbonyl. Theo một số phương án, xycloalkyl là C_{3-7} xycloalkyl, là một vòng hoặc hai vòng. Các nhóm xycloalkyl làm ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ "xycloalkylalkyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức $\text{-alkylen-xycloalkyl}$. Theo một số phương án, xycloalkylalkyl là C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-3} alkyl, trong đó phần xycloalkyl là một vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, xycloalkylalkyl là C_{3-7} xycloalkyl- C_{1-4} alkyl, trong đó phần xycloalkyl là một vòng hoặc hai vòng.

Thuật ngữ " C_{n-m} haloalkoxy" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -O-haloalkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Nhóm haloalkoxy làm ví dụ là OCF_3 . Ví dụ thêm về nhóm haloalkoxy là OCHF_2 . Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "halo" được dùng trong bản mô tả này được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, I hoặc Br. Theo một số phương án, "halo" để chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, các nhóm halo làm ví dụ là F.

Thuật ngữ " C_{n-m} haloalkyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl có từ một nguyên tử halogen đến $2s+1$ nguyên

tử halogen mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, trong đó "s" là số nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl có từ n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là flometyl, điflometyl, hoặc triflometyl. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là triflometyl. Theo một số phương án, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc hydrocacbon thơm một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ), có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroaryl là C₁₋₉ heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, là một vòng hoặc hai vòng và có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn độc lập từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Nếu nhóm heteroaryl này chứa nhiều hơn một nguyên tử trên vòng là nguyên tử khác loại, thì các nguyên tử khác loại này có thể giống nhau hoặc khác nhau. Các nguyên tử nitơ trên (các) vòng của nhóm heteroaryl này có thể được oxy hóa để tạo ra các N-oxit. Các nhóm heteroaryl làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, pyrol, pyrazol, azolyl, oxazol, thiazol, imidazol, furan, thiophen, quinolin, isoquinolin, indol, benzothiophen, benzofuran, benzisoxazol, imidazo[1,2-*b*]thiazol, purin, hoặc các nhóm tương tự.

Heteroaryl vòng có năm cạnh là nhóm heteroaryl có năm nguyên tử trên vòng chứa cacbon và một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử trên vòng được chọn độc lập từ N, O, và S. Các heteroaryl vòng có năm cạnh làm ví dụ là thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, và 1,3,4-oxadiazolyl.

Heteroaryl vòng có sáu cạnh là heteroaryl với vòng có sáu nguyên tử trên vòng, trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử trên vòng được chọn độc lập từ N, O, và S. Heteroaryl vòng có sáu cạnh làm ví dụ là pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl và pyridazinyl.

Thuật ngữ "heteroarylalkyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -alkylen-heteroaryl. Theo một số phương án, heteroarylalkyl là C₁₋₉ heteroaryl-C₁₋₃ alkyl, trong đó phần heteroaryl là một

vòng hoặc hai vòng và có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn độc lập từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroarylalkyl là C₁₋₉ heteroaryl-C₁₋₄ alkyl, trong đó phần heteroaryl là một vòng hoặc hai vòng và có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn độc lập từ nitơ, lưu huỳnh và oxy.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ hệ vòng không thơm, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen hoặc alkynylen là một phần của cấu trúc vòng, và có ít nhất một nguyên tử trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Nếu các nhóm heteroxycloalkyl chứa nhiều hơn một nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại có thể giống nhau hoặc khác nhau. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm các hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ), kể cả các hệ spiro. Định nghĩa này còn bao gồm cả các gốc heteroxycloalkyl có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (tức là có liên kết chung) với vòng không thơm, ví dụ, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolin, dihydrobenzofuran và các nhóm tương tự. Nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử khác loại trên (các) vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể được oxy hóa để tạo thành nhóm cacbonyl, hoặc sulfonyl (hoặc liên kết oxy hóa khác) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl là C₂₋₉ heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, là một vòng hoặc hai vòng và có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn độc lập từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Các ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm 1, 2, 3, 4-tetrahydro-quinolin, dihydrobenzofuran, azetidín, azepan, pyrrolidín, piperidín, piperazin, morpholin, thiomorpholin, và pyran.

Thuật ngữ "heteroxycloalkylalkyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -alkylen-heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, heteroxycloalkylalkyl là C₂₋₉ heteroxycloalkyl-C₁₋₃ alkyl, trong đó phần heteroxycloalkyl là một vòng hoặc hai vòng và có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn độc lập từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, heteroxycloalkylalkyl là C₂₋₉ heteroxycloalkyl-C₁₋₄ alkyl, trong đó phần heteroxycloalkyl là một vòng hoặc hai vòng và có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn độc lập từ nitơ, lưu huỳnh và oxy.

Các hợp chất theo sáng chế có thể là không đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm không đối xứng). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang, được dự tính trừ khi có quy định khác. Các hợp chất theo sáng chế mà chứa nguyên tử cacbon được thể không đối xứng có thể được phân tách thành dạng quay quang hoặc dạng triệt quang. Các phương pháp điều chế các dạng quay quang từ các nguyên liệu ban đầu không quay quang là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như bằng cách phân giải các hỗn hợp triệt quang hoặc bằng cách tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều chất đồng phân hình học của olefin, liên kết đôi C=N, và dạng tương tự cũng có thể có mặt trong các hợp chất theo sáng chế, và tất cả các dạng ổn định đó được bao hàm trong sáng chế. Các chất đồng phân hình học *cis* và *trans* của các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ và có thể được tách ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân hoặc ở các dạng chất đồng phân riêng biệt.

Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang của các hợp chất có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp làm ví dụ bao gồm phương pháp kết tinh lại phân đoạn bằng cách sử dụng axit phân giải không đối xứng là axit hữu cơ quay quang, tạo muối. Các tác nhân phân giải thích hợp đối với các phương pháp kết tinh lại phân đoạn, ví dụ, là các axit quay quang, như dạng D và dạng L của axit tartric, axit điaxetyltartric, axit đibenzoyltartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic quay quang khác nhau như axit β -camphorsulfonic. Các tác nhân phân giải khác thích hợp đối với các phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của α -metylbenzylamin (ví dụ, dạng S và dạng R, hoặc dạng tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, N-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-điaminoxyclohexan, và các nhóm tương tự.

Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang còn có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột nạp tác nhân phân giải quay quang (ví dụ, đinitrobenzoylphenylglyxin). Chế phẩm dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng hữ biến. Các dạng hữ biến tạo ra sự trao đổi liên kết đơn với liên kết đôi liên kề cùng với việc đồng thời di chuyển proton. Các dạng hữ biến bao gồm các chất hữ biến dị biến proton là các trạng thái

proton hóa đồng phân có cùng công thức tổng quát và tổng điện tích. Các chất hỗ biến dị biến proton làm ví dụ bao gồm cặp keton - enol, cặp amit - axit imidic, cặp lactam – lactim, cặp amit - axit imidic, cặp enamin – imin, và các dạng vòng mà một proton có thể chiếm hai hoặc nhiều vị trí của hệ dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imidazol, 1H-, 2H- và 4H-1,2,4-triazol, 1H- và 2H- isoindol, và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng hỗ biến có thể cân bằng nhau hoặc được chốt về mặt không gian thành một dạng bằng cách thể thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử xuất hiện ở các chất trung gian hoặc các hợp chất cuối cùng. Các đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khác về số khối.

Thuật ngữ "hợp chất" được dùng trong bản mô tả này nhằm để bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hình học, các chất hỗ biến, và các đồng vị có cấu trúc đã được mô tả. Các hợp chất theo sáng chế xác định được theo tên hoặc cấu trúc ở dạng hỗ biến cụ thể được dự định bao gồm các dạng hỗ biến khác trừ khi có quy định khác (ví dụ, trong trường hợp của các vòng purin, trừ khi có quy định cụ thể khác, khi tên hoặc cấu trúc của hợp chất này có chất hỗ biến 9H, thì cần phải hiểu rằng chất hỗ biến 7H cũng được bao hàm).

Tất cả các hợp chất, và muối được dụng của nó, có thể được tìm thấy cùng với các chất khác như nước và dung môi (ví dụ, hydrat và solvat) hoặc có thể được phân tách.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, cơ bản được tách. Thuật ngữ "cơ bản được tách" có nghĩa là hợp chất này ít nhất một phần hoặc hầu như được tách ra khỏi môi trường nơi nó được tạo ra hoặc được phát hiện. Tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm giàu các hợp chất theo sáng chế. Cơ bản được tách có thể bao gồm các dược phẩm chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% trọng lượng của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của nó. Các phương pháp tách các hợp chất và muối của chúng là thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "dược dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, dược phẩm, và/hoặc dạng liều mà, nằm trong phạm vi đánh giá y học hợp lý, là thích hợp để tiếp xúc với mô của người và động vật mà không quá mức độc tính,

kích ứng, phản ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, phù hợp với tỷ lệ hợp lý giữa lợi ích và nguy cơ.

Các thuật ngữ "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng" được dùng trong bản mô tả này, được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, và thường chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ của phản ứng, là khoảng nhiệt độ gần bằng nhiệt độ trong phòng trong đó phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Sáng chế còn bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ "các muối dược dụng" dùng trong bản mô tả này để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất đã được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc gốc bazơ hiện có thành dạng muối của nó. Các ví dụ về muối dược dụng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các muối của axit hữu cơ hoặc vô cơ của các gốc kiềm như amin; các muối kiềm hoặc các muối hữu cơ của các gốc axit như axit carboxylic; và các nhóm tương tự. Các muối dược dụng của sáng chế bao gồm các muối không độc thông thường của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Các muối dược dụng của sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc bazơ hoặc gốc axit theo các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc các dạng bazơ của các hợp chất này phản ứng với với lượng tỷ lệ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai hợp chất này; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (MeCN) được ưu tiên. Danh mục các muối thích hợp được tìm thấy trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19, và trong tài liệu: Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế bao gồm dạng N-oxit.

Các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng trong bản mô tả này: AcOH (axit axetic); Ac₂O (axetic anhydrit); aq. (trong nước); atm. (khí quyển); Boc (*t*-butoxycarbonyl); br (rộng); Cbz (carboxybenzyl); calc. (theo tính toán); d (vạch đôi); dd (vạch đôi của vạch đôi); DCM (điclorometan); DEAD (diethyl azodicarboxylat); DIAD (N,N'-diisopropyl azodicarboxylat); DIPEA (N,N-diisopropyletylamin); DMF (N,N-dimetylformamit);

Et (etyl); EtOAc (etyl axetat); g (gam); h (giờ); HATU (N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uronium hexaflophosphat); HCl (axit clohydric); HPLC (sắc ký lỏng cao áp); Hz (hertz); J (hằng số liên hợp); LCMS (sắc ký lỏng – phép đo phổ khối); m (đa vạch); M (mol); mCPBA (axit 3-cloperoxybenzoic); MgSO₄ (magie sulfat); MS (phổ khối); Me (metyl); MeCN (axetonitril); MeOH (metanol); mg (miligam); min. (phút); ml (mililit); mmol (milimol); N (đương lượng); NaHCO₃ (natri bicacbonat); NaOH (natri hydroxit); Na₂SO₄ (natri sulfat); NH₄Cl (amoni clorua); NH₄OH (amoni hydroxit); nM (nanomol); NMR (phổ cộng hưởng từ hạt nhân); OTf (triflometansulfonat); Pd (paladi); Ph (phenyl); pM (picomol); POCl₃ (phosphoryl clorua); RP-HPLC (sắc ký lỏng cao áp pha đảo); s (vạch đơn); t (vạch ba hoặc bậc ba); TBS (tert-butylđimetylsilyl); tert (bậc ba); tt (vạch ba của vạch ba); t-Bu (tert-butyl); TFA (axit trifloaxetic); THF (tetrahydrofuran); µg (microgam); µl (microlit); µM (micromol); % trọng lượng (phần trăm trọng lượng).

II. Quy trình tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế, kể cả các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách áp dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo quy trình tổng hợp khả thi bất kỳ trong số nhiều quy trình.

Các phản ứng điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp mà có thể dễ dàng được chọn bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp có thể hầu như không có hoạt tính phản ứng với các nguyên liệu ban đầu (các chất phản ứng), chất trung gian, hoặc sản phẩm ở nhiệt độ thực hiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ đóng băng của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng nhất định có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp gồm nhiều dung môi. Tùy theo bước phản ứng cụ thể, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng có thể chọn các dung môi thích hợp đối với bước phản ứng cụ thể.

Việc điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm việc bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm hóa học khác nhau. Nhu cầu về việc bảo vệ và khử bảo vệ, và chọn lọc các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Hóa học về các nhóm bảo vệ được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Groups*

Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry", J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; và Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006).

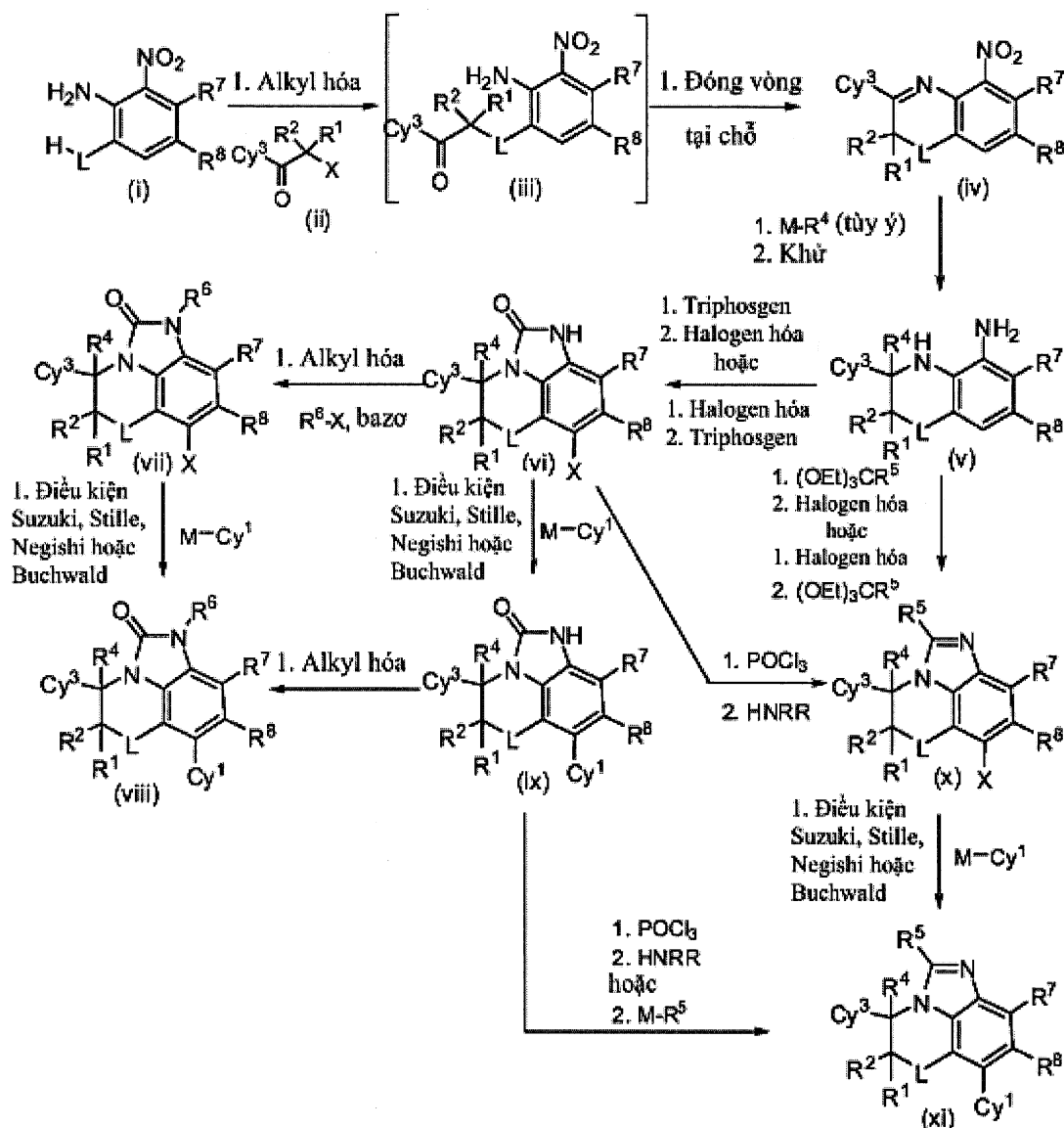
Các phản ứng có thể được theo dõi bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, việc tạo ra sản phẩm có thể được theo dõi bằng quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^1H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, phép đo quang kế (ví dụ, cực tím nhìn thấy được), phép đo phổ khối, hoặc theo phương pháp sắc ký như phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC), sắc ký lỏng-phổ khối (LCMS), hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC). Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng có thể tinh chế các hợp chất theo nhiều phương pháp khác nhau, kể cả phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) ("Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Comb. Chem. 2004, 6(6), 874-883) và sắc ký trên silic oxit pha thường.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ I. Thiol ($\text{L} = \text{S}$) hoặc phenol ($\text{L} = \text{O}$) (i) có thể được alkyl hóa bằng cách áp dụng các điều kiện alkyl hóa chuẩn ($\text{Cy}^3\text{COC}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{-X}$) (ii), X = nhóm rời chuyển, như halo (Br , Cl , I hoặc mesylat) hoặc các điều kiện Mitsunobu (ví dụ, $\text{Cy}^3\text{COC}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{-X}$, khi $\text{X} = \text{OH}$ (ii), DEAD, Ph_3P) để lần lượt tạo ra thioete hoặc các chất dẫn xuất ete (iii). Đóng vòng tại chỗ hoặc khi làm nóng có thể tạo ra imin (iv) mà khi xử lý bằng chất phản ứng Grignard có công thức $\text{R}^4\text{-MgX}^1$ ($\text{X}^1 = \text{halo}$) và khử nhóm nitro (ví dụ, H_2 Pd/C hoặc Fe) để tạo ra amin (v). Các hợp chất (v) có thể được cho phản ứng với cacbonyldiamidazol hoặc phosgen để tạo ra ure và sau đó được halogen hóa với *N*-closuxinimit, *N*-bromosuxinimit hoặc *N*-iodosuxinimit để tạo ra halogenua ba vòng (vi), trong đó $\text{X} = \text{Cl}$, Br hoặc I hoặc trước hết được halogen hóa và sau đó được cho phản ứng với cacbonyldiamidazol hoặc phosgen để tạo ra ure và tạo ra halogenua ba vòng (vi). Hợp chất (vi) có thể được alkyl hóa (ví dụ, $\text{R}^6\text{-X}$, khi $\text{X} = \text{halo}$ ($\text{X} = \text{Br}$, Cl , hoặc I) và bazơ, như trietylamin, NaH hoặc Na_2CO_3 ; hoặc trong các điều kiện Mitsunobu) để tạo ra ure được thế bốn lần (vii). Cuối cùng, nhóm halo của hợp chất (vii) có thể được liên kết với M-Cy^1 , khi M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, $\text{Cy}^1\text{-M}$ là $\text{Cy}^1\text{-B}(\text{OH})_2$, $\text{Cy}^1\text{-Sn}(\text{Bu})_4$, hoặc Zn-Cy^1), trong các điều kiện Suzuki chuẩn

hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (I) (viii), trong đó R^5 là =O. Theo cách khác, M-Cy¹ có thể là amin chứa dị vòng (trong đó M là H và gắn vào nguyên tử nitơ của nhóm amin của dị vòng Cy¹) liên kết với hợp chất (vii) được thực hiện bằng cách làm nóng bằng bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra dẫn xuất có công thức (I) (viii). Theo cách khác, ure (vi) có thể được liên kết với M-Cy¹, khi M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thể một cách thích hợp (ví dụ, Cy¹-M là Cy¹-B(OH)₂, Cy¹-Sn(Bu)₄, hoặc Zn-Cy¹), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra chất dẫn xuất có công thức (I) (ix) mà có thể được alkyl hóa (ví dụ, R⁶-X, khi X = halo (X = Br, Cl, hoặc I) và bazơ, như trietylamin, NaH hoặc Na₂CO₃; hoặc trong các điều kiện Mitsunobu) để tạo ra ure đã được thể bốn lần có công thức (I) (viii). Theo cách khác, ure (vi) có thể được chuyển hóa thành 2-halo-imidazol, như Cl khi xử lý bằng POCl₃, và sau đó được xử lý bằng amin (HNRR) để tạo ra benzoimidazol (x), trong đó R^5 = NRR. Sau đó, benzoimidazol (x) có thể được liên kết với M-Cy¹, khi M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thể một cách thích hợp (ví dụ, Cy¹-M là Cy¹-B(OH)₂, Cy¹-Sn(Bu)₄, hoặc Zn-Cy¹), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra dẫn xuất có công thức (I) (xi). M-Cy¹ có thể là amin chứa dị vòng (trong đó M là H và gắn vào nguyên tử nitơ của nhóm amin của dị vòng Cy¹) liên kết với hợp chất (x) được thực hiện bằng cách làm nóng bằng bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra dẫn xuất có công thức (I) (xi). Theo cách khác, ure (ix) có thể được chuyển hóa thành 2-halo-

imidazol, như Cl khi xử lý bằng POCl_3 , và sau đó được xử lý bằng amin (HNRR) để tạo ra benzimidazol (xi), trong đó $\text{R}^5 = \text{NRR}$ hoặc dẫn xuất clorua có thể được liên kết với M-R^5 , khi M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thể một cách thích hợp (ví dụ, $\text{R}^5\text{-M}$ là $\text{R}^5\text{-B(OH)}_2$, $\text{R}^5\text{-Sn(Bu)}_4$, hoặc Zn-R^5), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra dẫn xuất có công thức (I) (xi). M-Cy^1 có thể là amin chứa dị vòng (trong đó M là H và gắn vào nguyên tử nitơ của nhóm amin của dị vòng Cy^1) liên kết với nhóm halogenua của hợp chất (ix) được thực hiện bằng cách làm nóng bằng bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra dẫn xuất có công thức (I) (xi). Hợp chất amino (v) có thể được xử lý bằng ortho-este, như $\text{R}^5\text{C(OEt)}_3$, hoặc aldehyt R^5CHO và NaHSO_3 để tạo ra benzimidazol mà có thể được halogen hóa với *N*-closucxinimit, *N*-bromosucxinimit hoặc *N*-iodosucxinimit để tạo ra halo-benzimidazol (x), khi $\text{X} = \text{Cl}$, Br , hoặc I , hoặc hai bước này có thể được thực hiện theo trình tự ngược lại để tạo ra cùng benzimidazol (x) mà có thể được chuyển hóa tiếp thành các hợp chất có công thức (I) (xi) như đã nêu trên.

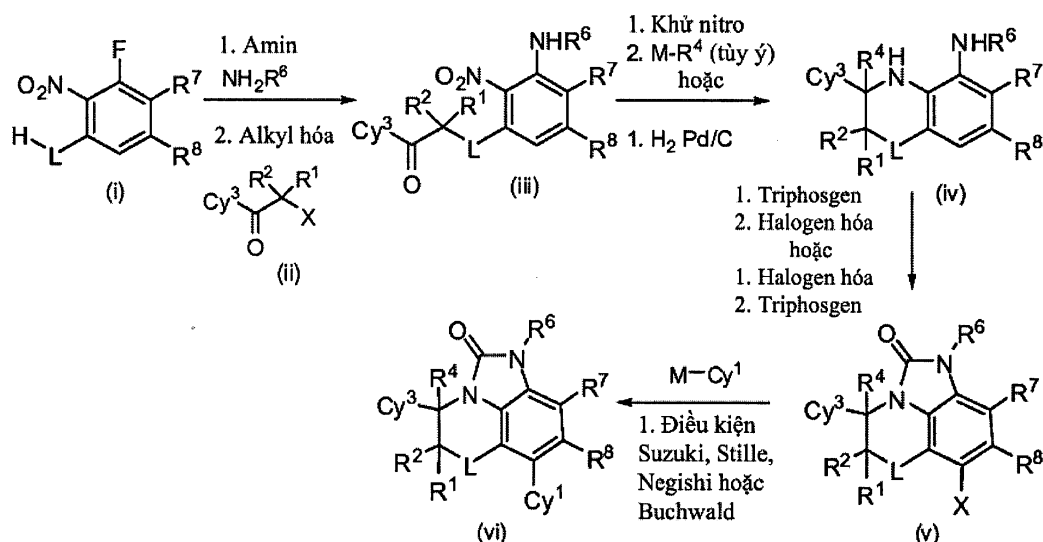
Sơ đồ I



Các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ II. Nitro-halogenua (i) có thể được phản ứng với amin, như HNR^6 , để tạo ra dẫn xuất amino mà có thể được alkyl hóa bằng $(\text{Cy}^3\text{COC}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{-X})$ (ii) bằng cách áp dụng các điều kiện alkyl hóa chuẩn, X = nhóm rời chuyển, như halo (Br , Cl , I) hoặc mesylat) hoặc các điều kiện Mitsunobu (ví dụ, $\text{Cy}^3\text{COC}(\text{R}^1\text{R}^2)\text{-X}$, trong đó $\text{X} = \text{OH}$ (ii), DEAD , Ph_3P) để lần lượt tạo ra thioete hoặc các dẫn xuất ete (iii). Bước khử nhóm nitro bao gồm (iii) trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, Fe hoặc Zn) có thể tạo ra hợp chất amino mà có thể đóng vòng tại chỗ hoặc khi làm nóng để tạo ra imin mà khi xử lý bằng chất phản ứng Grignard có công thức $\text{R}^4\text{-MgX}^1$ ($\text{X}^1 = \text{halo}$) tạo ra amin (iv) hoặc (iii) có thể được khử bằng H_2

trên Pd/C để tạo ra amin có công thức (iv), trong đó $R^4 = H$. Các hợp chất (iv) có thể được phản ứng với cacbonylđiimidazol hoặc phosgen để tạo ra ure và sau đó được halogen hóa với *N*-closucxinimit, *N*-bromosucxinimit hoặc *N*-iodosucxinimit để tạo ra halogenua ba vòng (v), trong đó $X = Cl, Br$ hoặc I hoặc trước hết được halogen hóa và sau đó phản ứng với cacbonylđiimidazol hoặc phosgen để tạo ra ure và tạo ra halogenua ba vòng (v). Cuối cùng, nhóm halo của hợp chất (v) có thể được liên kết với $M-Cy^1$, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thể một cách thích hợp (ví dụ, Cy^1-M là $Cy^1-B(OH)_2$, $Cy^1-Sn(Bu)_4$, hoặc $Zn-Cy^1$), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra dẫn xuất có công thức (I) (vi). $M-Cy^1$ có thể là amin chứa dị vòng (trong đó M là H và gắn vào nguyên tử nitơ của nhóm amin của dị vòng Cy^1) liên kết với hợp chất có công thức (v) được thực hiện bằng cách làm nóng bằng bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra dẫn xuất có công thức (I) (vi).

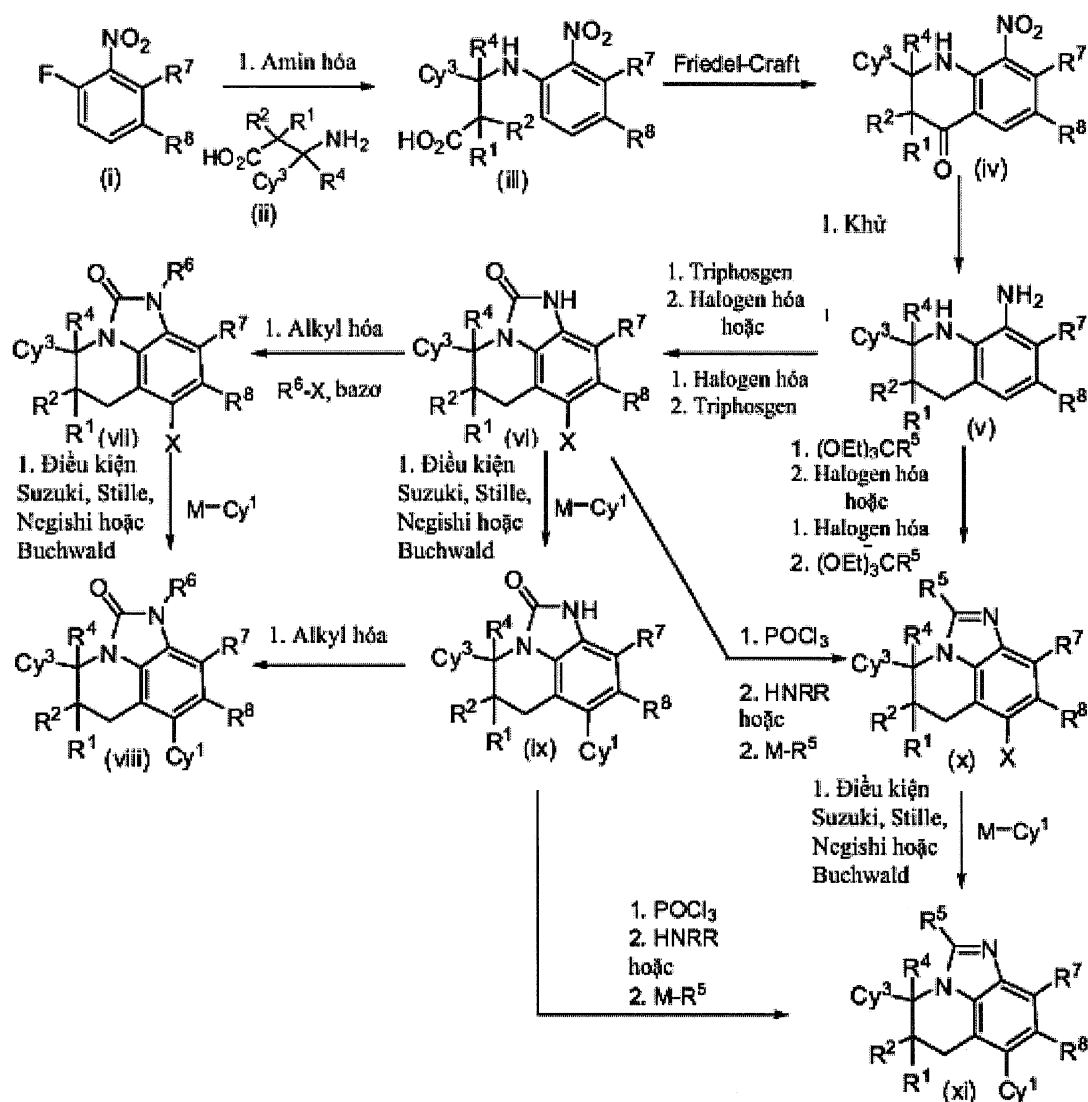
Sơ đồ II



Các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ III. Nitro-halogenua (i) có thể được phản ứng với amin có công thức $HO_2CC(R^1R^2)C(Cy^3R^4)-NH_2$, để tạo ra dẫn xuất axit carboxylic (iii). Bước chuyển hóa axit carboxylic (iii)

thành axyl-halogenua, như axyl-clorua bằng cách xử lý bằng oxalyl-clorua, có thể tác động đến sự đóng vòng nội phân tử Friedel-Crafts để tạo ra keton (iv). Khử nhóm keton và nhóm nitro của hợp chất (iv) trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, H₂ trên Pd/C hoặc phản ứng Wolff-Kishner (NH₂NH₂, KOH), tiếp theo là khử nhóm nitro bằng Fe) có thể tạo ra dẫn xuất diamin (v). Sau đó, diamin (v) có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (I) (trong đó L = CH₂) bằng các phương pháp tương tự như đối với diamin (v) được thể hiện trên Sơ đồ I.

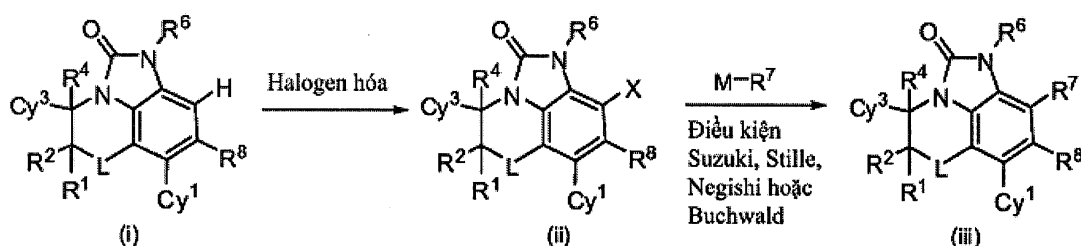
Sơ đồ III



Các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ IV. Các hợp chất (i) có thể được halogen hóa với N-closuxinimit, N-bromosuxinimit hoặc N-iodosuxinimit để tạo ra halogenua ba vòng có công thức (v), trong đó X = Cl, Br

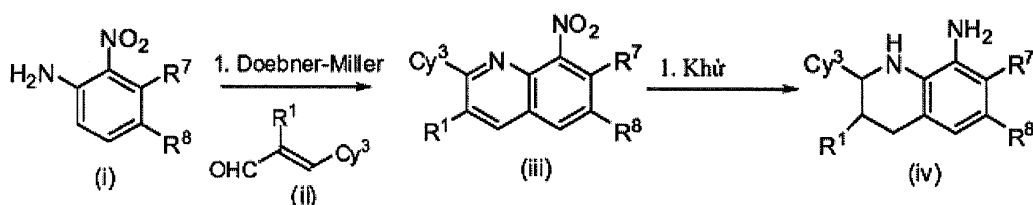
hoặc I và nhóm halo của hợp chất (ii) có thể được liên kết với $M-R^7$, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thể một cách thích hợp (ví dụ, R^7-M là $R^7-B(OH)_2$, $R^7-Sn(Bu)_4$, hoặc $Zn-R^7$), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra dẫn xuất có công thức (I) (vi). $M-R^7$ có thể là amin chứa dị vòng (trong đó M là H và gắn vào nguyên tử nitơ của nhóm amin của dị vòng R^7) liên kết với hợp chất (ii) được thực hiện bằng cách làm nóng bằng bazơ hoặc trong các điều kiện Buchwald (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bazơ alkoxit)) để tạo ra dẫn xuất có công thức (I) (iii).

Sơ đồ IV



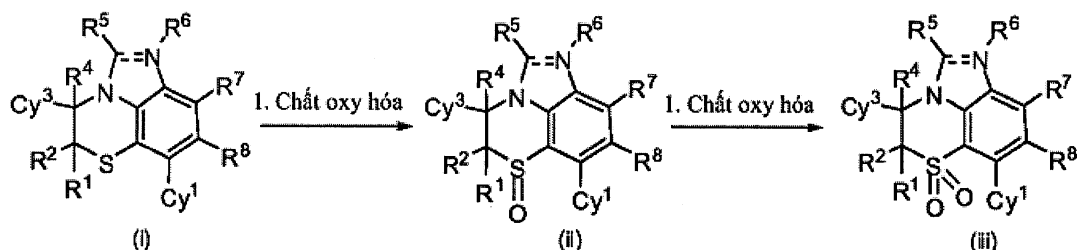
Các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ V. Nitro-anilin (i) có thể được phản ứng với aldehyt có công thức $OHCC(R^1)=CHCy^3$ (ii), để tạo ra các dẫn xuất quinolon có công thức (iii). Bước khử nhóm quinolin và nhóm nitro của hợp chất (iii) trong các điều kiện chuẩn (ví dụ, H_2 trên Pd/C có thể tạo ra dẫn xuất điamin có công thức (iv). Sau đó, điamin (iv) có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (I) (trong đó $L = CH_2$) bằng các phương pháp tương tự như đối với điamin (v) được thể hiện trên Sơ đồ I.

Sơ đồ V



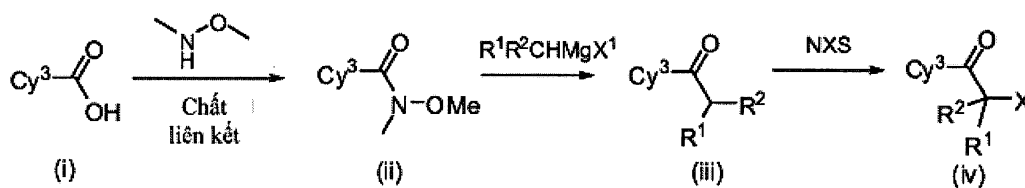
Các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ VI. Sulfua (i) có thể được phản ứng với chất oxy hóa, như *m*CPBA hoặc H₂O₂ hoặc dioxiran, để tạo ra sulfoxit (ii) mà có thể được oxy hóa tiếp bằng chất oxy hóa, như *m*CPBA hoặc H₂O₂ hoặc dioxiran, để tạo ra sulfon (iii).

Sơ đồ VI



Các chất trung gian halo-ke-ton (ii) theo Sơ đồ I và Sơ đồ II có thể được tổng hợp như được thể hiện trên Sơ đồ VII. Axit carboxylic (i) có thể được hoạt hóa bằng chất liên kết (ví dụ, HBTU, HATU hoặc EDC) và sau đó phản ứng với N,O-dimetylhydroxylamin để tạo ra dẫn xuất N-metoxi-N-metylcarboxamid (ii). Sau đó, amit (ii) có thể được phản ứng với chất phản ứng Grignard có công thức R¹R²-CH-MgX¹ (X¹ = halo) để tạo ra ke-ton (iii) mà có thể được halogen hóa với Br₂ hoặc NXS (X = Br, Cl hoặc I) để tạo ra halo-ke-ton (iv). Halo-ke-ton (iv) có thể được biến đổi bằng cách áp dụng các phương pháp tương tự như được thể hiện trên Sơ đồ I và Sơ đồ II để tạo ra các hợp chất có công thức (I).

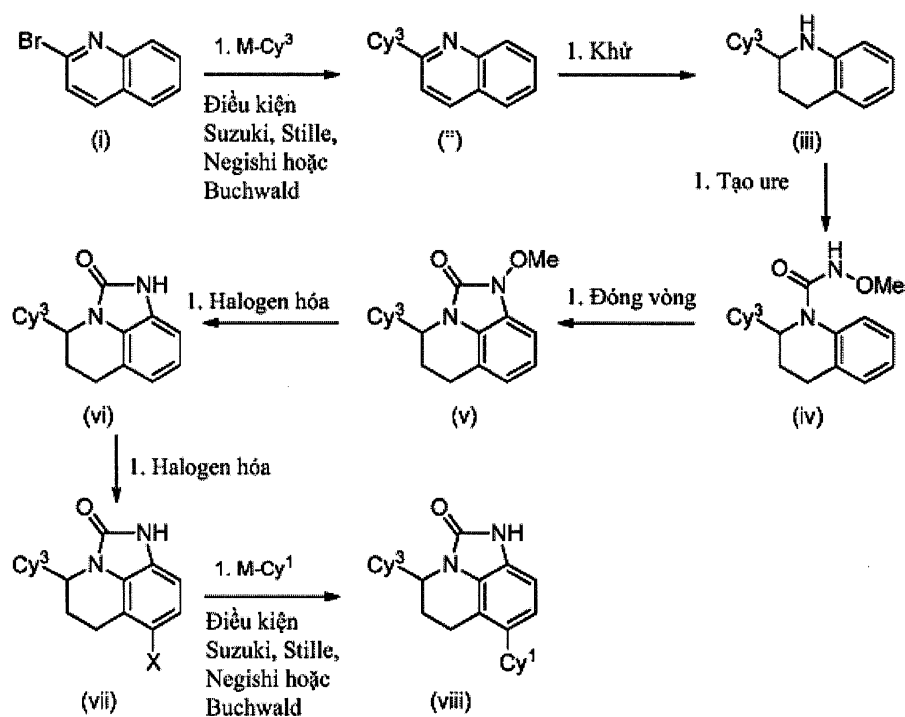
Sơ đồ VII



Các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra như được thể hiện trên Sơ đồ VIII. 2-Bromoquinolin (i) có thể được liên kết với M-Cy³, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thể một cách thích hợp (ví dụ, Cy¹-M là Cy¹-B(OH)₂, Cy¹-Sn(Bu)₄, hoặc Zn-Cy¹), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0),

như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra hợp chất (ii). Hợp chất (ii) có thể được khử (ví dụ, bằng boran/pyridin hoặc 1,4-đihydro-3,5-đicarbetoxy-2,6-dimethylpyridin/diphenyl hydrophosphat) để tạo ra hợp chất (iii). Hợp chất (iii) có thể được chuyển hóa thành hợp chất (iv) bằng cách sử dụng triphosgen/metoxylamin hoặc 4-nitrophenyl metoxycarbamat. Việc đóng vòng hợp chất (iv) có thể được thực hiện bằng [I,I-bis(trifloaxetoxy)iđo]benzen để tạo ra hợp chất (v). Nhóm metoxy của hợp chất (v) có thể được loại bỏ bằng cách hydro hóa (Pd/C) để tạo ra hợp chất (vi). Hợp chất (vi) có thể được halogen hóa với N-closucxinimit, N-bromosucxinimit hoặc N-iđosucxinimit để tạo ra halogenua ba vòng (vii), trong đó X = Cl, Br hoặc I. Cuối cùng, nhóm halo của hợp chất (vii) có thể được kết hợp với M-Cy¹, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, Cy¹-M là Cy¹-B(OH)₂, Cy¹-Sn(Bu)₄, hoặc Zn-Cy¹), trong các điều kiện Suzuki chuẩn hoặc các điều kiện Stille chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) và bazơ (ví dụ, bicacbonat bazơ hoặc cacbonat bazơ) hoặc các điều kiện Negishi chuẩn (ví dụ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0), như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), để tạo ra dẫn xuất có công thức (I) (viii).

Sơ đồ VIII



Đối với quy trình tổng hợp các hợp chất cụ thể, các sơ đồ chung nêu trên có thể được cải biến. Ví dụ, các sản phẩm hoặc chất trung gian có thể được cải biến để đưa nhóm chức cụ thể vào. Theo cách khác, các phản tử thể có thể được cải biến ở bước bất kỳ của toàn bộ quy trình tổng hợp theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng đã biết, ví dụ, như đã được bộc lộ bởi Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* (Wiley, 1999); và Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996).

Các nguyên liệu ban đầu, chất phản ứng và chất trung gian mà quy trình tổng hợp chúng không được bộc lộ trong bản mô tả này, vốn được bán trên thị trường, đã được bộc lộ trong các tài liệu kỹ thuật, hoặc có thể điều chế được theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng đã biết.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng hiểu được rằng các quy trình được bộc lộ này không phải là toàn bộ các cách để có thể tổng hợp các hợp chất theo sáng chế và nhiều cách khác gồm các phản ứng tổng hợp hữu cơ sẵn có để có thể được áp dụng trong việc tổng hợp các hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng biết cách lựa chọn và áp dụng các quy trình tổng hợp thích hợp. Các phương pháp tổng hợp thích hợp đối với các nguyên liệu ban đầu, chất trung gian và sản phẩm có thể được xác định bằng cách tham khảo tài liệu kỹ thuật, kể cả các nguồn tham chiếu như: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1964-2012); Carreira, et al. (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) và *Knowledge Updates* KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, et al. (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky et al. (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky et al. (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky et al., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost et al. (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

III. Sử dụng hợp chất

Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế protein BET và, do đó, có tác dụng để điều trị các bệnh và các rối loạn liên quan đến hoạt tính của các protein BET. Đối với các ứng dụng được bộc lộ trong bản mô tả này, hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, kể cả phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, có thể được sử dụng.

Các hợp chất có công thức (I) có thể ức chế một hoặc nhiều protein BET BRD2, BRD3, BRD4, và BRD-t. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế ức chế chọn lọc một hoặc nhiều protein BET so với các protein BET còn lại. Thuật ngữ "chọn lọc" có nghĩa là hợp chất này liên kết với hoặc ức chế protein BET có ái lực hoặc hiệu lực cao hơn, so với tham chiếu, như protein BET khác. Ví dụ, các hợp chất có thể có tính chọn lọc đối với BRD2 hơn so với BRD3, BRD4 và BRD-t, chọn lọc đối với BRD3 hơn so với BRD2, BRD4 và BRD-t, chọn lọc đối với BRD4 hơn so với BRD2, BRD3 và BRD-t, hoặc chọn lọc đối với BRD-t hơn so với BRD2, BRD3 và BRD4. Theo một số phương án, các hợp chất ức chế hai hoặc nhiều protein BET, hoặc toàn bộ các protein BET. Nói chung, mức độ chọn lọc có thể là ít nhất khoảng 5 lần, ít nhất khoảng 10 lần, ít nhất khoảng 20 lần, ít nhất khoảng 50 lần, ít nhất khoảng 100 lần, ít nhất khoảng 200 lần, ít nhất khoảng 500 lần hoặc ít nhất khoảng 1000 lần.

Do đó, các hợp chất có công thức (I) có tác dụng điều trị các rối loạn gián tiếp do protein BET gây ra. Thuật ngữ "gián tiếp do BET gây ra" được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ, trong đó một hoặc nhiều protein BET, như BRD2, BRD3, BRD4 và/hoặc BRD-t, hoặc thể đột biến của chúng, có vai trò quan trọng, hoặc trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh lý này liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của một hoặc nhiều protein BET. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị hoặc làm giảm mức độ nặng của các bệnh và tình trạng bệnh lý trong đó các protein BET, như BRD2, BRD3, BRD4, và/hoặc BRD-t, hoặc thể đột biến của chúng, đã biết là có vai trò quan trọng.

Bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất có công thức (I) bao gồm bệnh ung thư và các rối loạn tăng sinh khác, bệnh tự miễn, các bệnh viêm mạn tính, các bệnh viêm cấp tính, nhiễm trùng, và nhiễm virus. Các bệnh có thể điều trị được bằng cách cho cá thể (ví dụ, bệnh nhân) có nhu cầu điều trị dùng lượng

hoặc liệu hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, hoặc được phẩm chứa chúng. Sáng chế này còn đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, hoặc được phẩm chứa chúng, để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn gián tiếp do BET gây ra. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, hoặc được phẩm chứa chúng, để bào chế thuốc nhằm điều trị bệnh hoặc rối loạn gián tiếp do BET gây ra.

Các bệnh mà có thể điều trị được bằng các hợp chất có công thức (I) bao gồm các bệnh ung thư. Các bệnh ung thư có thể bao gồm bệnh ung thư tuyến thượng thận, bệnh ung thư biểu mô tế bào viêm tuyến nang, u thần kinh thính giác, u hắc tố đỉnh nốt ruồi son, nốt lớn từ các tế bào đáy tạo thành trong da không nối với biểu bì, bệnh bạch cầu tế bào ưa eosin cấp tính, bệnh bạch cầu erythroit cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào nhân khổng lồ cấp tính, bệnh bạch cầu đơn nhân to cấp tính, bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính, bệnh ung thư tuyến, bệnh ung thư biểu mô nang dạng tuyến, u tuyến, u mọc răng dạng u tuyến, bệnh ung thư biểu mô tuyến tế bào biểu mô có vảy, khối u tân tạo ở mô chứa mỡ, bệnh ung thư biểu mô vỏ thượng thận, bệnh bạch cầu/u bạch huyết tế bào T ở người lớn, tế bào bệnh bạch cầu NK xâm chiếm, u bạch huyết liên quan đến AIDS, sacôm cơ vân phế nang, sacôm phần mềm phế nang, u xơ nguyên bào tạo men, u bạch huyết tế bào lớn tự ghép, bệnh ung thư tuyến giáp tự ghép, u bạch huyết tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch, bướu mỡ cơ mạch, sacôm mạch, u tế bào hình sao, u thể dạng que sinh quái thai không điển hình, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính ở tế bào B, bệnh bạch cầu tiền tế bào lympho ở tế bào B, u bạch huyết tế bào B, bệnh ung thư tế bào đáy, bệnh ung thư tuyến mật, bệnh ung thư bàng quang, u nguyên bào, bệnh ung thư xương, u Brenner, u Brown, u bạch huyết Burkitt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư não, bệnh ung thư biểu mô, bệnh ung thư biểu mô tại chỗ, ung thư biểu mô-sacôm, khối u sụn, u xương răng, sacôm dạng tủy, bướu sụn, u nguyên sống, bệnh ung thư biểu mô nhau thai, u nhú đám rối màng mạch, sacôm tế bào sáng của thận, u sọ hầu, u bạch huyết tế bào T ở da, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết tràng, bệnh Degos, u tế bào tròn nhỏ tạo sợi dính, u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa, u biểu mô thần kinh loạn sản phôi, u loạn phát tế bào mầm, bệnh ung thư biểu mô bào thai, khối u tân tạo tuyến nội tiết, u xoang nội bì, u bạch huyết tế bào T kết hợp bệnh ruột, bệnh ung thư thực quản, thai trong thai, u xơ, sacôm sợi, u bạch huyết nang, bệnh ung

thư tuyến giáp có nang, u hạch thần kinh, bệnh ung thư dạ dày-ruột, u tế bào mầm, bệnh ung thư biểu mô nhau thai trong thời kỳ thai nghén, u nguyên bào sợi tế bào khổng lồ, u tế bào khổng lồ ở xương, u mô đệm, u nguyên bào đệm đa hình, u thần kinh đệm, tăng sinh thần kinh đệm ở não, u tiết glucagon, u nguyên bào sinh dục, u tế bào hạt, u nguyên bào lưỡng tính, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày, bệnh bạch cầu tế bào lông tóc, u nguyên bào mạch máu, bệnh ung thư đầu và cổ, u tế bào quanh mao mạch, khối u máu ác tính, u nguyên bào gan, u bạch huyết tế bào T vùng gan lách, u bạch huyết Hodgkin, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin, bệnh ung thư biểu mô tiểu thùy xâm lấn, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thanh quản, nốt ruồi ác tính, bệnh ung thư biểu mô đường giữa gây tử vong, bệnh bạch cầu, u tế bào Leydig, sacôm mỡ, bệnh ung thư phổi, u mạch bạch huyết, sacôm bạch huyết, u lympho biểu mô, u bạch huyết, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, u bạch huyết mô dạng lympho liên quan đến niêm mạc (MALT: Mucosa-associated lymphoid tissue), u mô bào sợi ác tính, u vỏ thần kinh ngoại biên ác tính, u triton ác tính, u bạch huyết tế bào vỏ, u bạch huyết tế bào B vùng rìa, bệnh bạch cầu dưỡng bào, u tế bào mầm trung thất, bệnh ung thư biểu mô thể tủy ở vú, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, u nguyên bào tủy, u hắc tố, u màng não, bệnh ung thư tế bào merkel, u trung biểu mô, bệnh ung thư biểu mô di căn ở đường tiết niệu, u Mullerian hỗn hợp, khối u nhày, đa u tủy, khối u tân tạo ở mô cơ, bệnh u sùi dạng nấm, sacôm mỡ màng nhầy, u niêm, sacôm niêm, bệnh ung thư biểu mô mũi hầu, u thần kinh, u nguyên bào thần kinh, u xơ thần kinh, u dây thần kinh, u hắc tố cục nhỏ, bệnh ung thư mắt, u tế bào hình sao ít nhánh, u tế bào thần kinh đệm ít nhánh, u tế bào hạt tuyến mang tai, u màng não bao dây thần kinh thị giác, u thần kinh thị giác, bệnh ung thư miệng, sacôm xương, bệnh ung thư buồng trứng, u Pancoast, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, u cận hạch, u nguyên bào tuyến tủy, u tuyến tủy, u tuyến yên, u dạng tuyến của tuyến yên, khối u tuyến yên, u tương bào, u nguyên bào nuôi, u bạch huyết nguyên bào lympho T tiền chất, u bạch huyết nguyên phát ở hệ thần kinh trung ương, u bạch huyết tràn dịch nguyên phát, bệnh ung thư màng bụng nguyên phát, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư cổ họng, u giả nhầy phúc mạc, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư biểu mô thể tủy ở thận, u nguyên bào võng mạc, u cơ vân, sacôm cơ vân, biến nạp Richter, bệnh ung thư trực tràng, sacôm, u bao sợi xơ thần kinh, u tinh

hoàn, u tế bào Sertoli, u đệm tuyến sinh dục, bệnh ung thư biểu mô tế bào nhẵn, bệnh ung thư da, các khối u tế bào tròn nhỏ màu xanh, bệnh ung thư biểu mô tế bào nhỏ, sacôm mô mềm, u sản sinh somatostatin, mụn cóc dạng ung thư do bờ hóng, u cột sống, u bạch huyết vùng mép của lách, bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy, sacôm hoạt dịch, bệnh Sezary, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư biểu mô có vảy, bệnh ung thư dạ dày, u bạch huyết tế bào T, bệnh ung thư tinh hoàn, u tế bào áo buồng trứng, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư cổ họng, bệnh ung thư ống niệu rốn, bệnh ung thư niệu sinh dục, bệnh ung thư biểu mô ở đường tiết niệu, u hắc tố màng bồ đào, bệnh ung thư dạ con, bệnh ung thư biểu mô mụn cơm, u thần kinh đệm đường thị giác, bệnh ung thư âm hộ, bệnh ung thư âm đạo, bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom, u Warthin, và u Wilms. Theo một số phương án, bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư tuyến, bệnh bạch cầu/u bạch huyết tế bào T ở người lớn, bệnh ung thư bàng quang, u nguyên bào, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư não, bệnh ung thư biểu mô, sacôm dạng tủy, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày-ruột, u nguyên bào đệm đa hình, u thần kinh đệm, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đầu và cổ, u bạch huyết Hodgkin, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin, bệnh ung thư ruột, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thanh quản, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư phổi, u bạch huyết, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, u trung biểu mô, đa u tủy, bệnh ung thư mắt, u thần kinh thị giác, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, u tuyến yên, u bạch huyết nguyên phát ở hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư hầu họng, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư trực tràng, sacôm, bệnh ung thư da, u cột sống, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư dạ dày, u bạch huyết tế bào T, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư cổ họng, bệnh ung thư niệu-sinh dục, bệnh ung thư biểu mô ở đường tiết niệu, bệnh ung thư dạ con, bệnh ung thư âm đạo, hoặc u Wilms.

Các bệnh điều trị được bằng cách sử dụng các hợp chất có công thức (I) còn bao gồm các bệnh ung thư phụ thuộc MYC, trong đó bệnh ung thư liên quan đến ít nhất một trong số sự biểu hiện ARN myc hoặc sự biểu hiện protein MYC. Bệnh nhân có thể được xác định đối với điều trị này bằng cách xác định sự biểu hiện ARN myc hoặc sự biểu hiện protein MYC ở mô ung thư hoặc tế bào ung thư.

Các bệnh mà có thể được điều trị bằng các hợp chất có công thức (I) còn bao gồm rối loạn tăng sinh không gây bệnh ung thư. Các ví dụ về rối loạn tăng sinh mà có thể điều trị được bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, khối u mô mềm lành tính, khối u xương, khối u não và cột sống, khối u ở mí mắt và khối u ở ổ mắt, u hạt, u mỡ, u màng não, nhiều khối u nội tiết, polyp mũi, khối u tuyến yên, khối u tuyến yên tiết ra prolactin, giả u, keratoza tăng tiết bã nhờn, polyp dạ dày, bướu nhỏ ở tuyến giáp, khối u nang tân tạo ở tụy, u mạch, bướu nhỏ, polyp và u nang ở dây thanh âm, bệnh Castleman, bệnh có lông mạn tính, u xơ da, nang lông, u hạt sinh mủ, và hội chứng polyp ở tuổi vị thành niên.

Các bệnh và tình trạng bệnh lý mà có thể được xử lý bằng các hợp chất có công thức (I) còn bao gồm các tình trạng bệnh lý viêm và tự miễn mạn tính. Các ví dụ về các tình trạng bệnh lý viêm và tự miễn mạn tính mà có thể điều trị được bao gồm đào thải cấp tính, siêu cấp tính hoặc mãn tính đối với cơ quan cấy ghép, bệnh gut cấp tính, các đáp ứng viêm cấp tính (như hội chứng suy hô hấp cấp tính và tổn thương do thiếu máu cục bộ/tái truyền máu), bệnh Addison, chứng không có gamma globulin huyết, bệnh viêm mũi dị ứng, dị ứng, tình trạng hói, bệnh Alzheimer, bệnh viêm ruột thừa, chứng xơ vữa động mạch, bệnh hen, bệnh viêm xương khớp mãn tính, bệnh viêm khớp dạng thấp tuổi trẻ, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm da cơ địa, tình trạng hói tự miễn, trạng thái tiêu huyết và trạng thái giảm tiểu cầu tự miễn, chứng giảm năng tuyến yên tự miễn, bệnh đa tuyến tự miễn, bệnh Behcet, bệnh da bóng rộp, bệnh viêm túi mật, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát mạn tính, bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), bệnh xơ gan, bệnh thoái hóa khớp, chứng trầm cảm, chứng viêm da, bệnh viêm da-cơ, bệnh eczema, bệnh viêm ruột non, bệnh viêm não, bệnh viêm dạ dày bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, hội chứng Goodpasture, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm nướu răng, bệnh Graves, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm gan, bệnh viêm tuyến yên, bệnh viêm ruột (bệnh Crohn và bệnh viêm ruột kết gây loét), bệnh viêm xương chậu, hội chứng ruột kích thích, bệnh Kawasaki, sốc nội độc tố do LPS gây ra, bệnh viêm màng não, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm cơ tim, chứng nhược cơ nặng, bệnh u sùi dạng nấm, bệnh viêm cơ, chứng viêm thận, bệnh viêm tủy xương, bệnh viêm tụy, bệnh Parkinson, bệnh viêm màng ngoài tim, bệnh thiếu máu ác tính, bệnh viêm phổi, bệnh viêm ống dẫn mật xơ cứng mật nguyên phát, bệnh viêm đa động mạch nút, bệnh

vảy nến, bệnh viêm vồng mạc, bệnh viêm củng mạc nông và sâu, bệnh lý đặc biệt ở củng mạc (scleracierma), bệnh cứng bì, bệnh viêm xoang, bệnh Sjogren, hiện tượng nhiễm trùng, sốc nhiễm trùng, bỏng nắng, bệnh ban đỏ toàn thân, đào thải mô cấy ghép, bệnh viêm tuyến giáp, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm niệu đạo, bệnh viêm màng mạch nhỏ, chứng viêm mạch, chứng viêm mạch bao gồm bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, chứng viêm mạch với sự tham gia của cơ quan như bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận, bệnh bạch biến, chứng macroglobulin huyết Waldenstrom và bệnh u hạt Wegener.

Các bệnh và tình trạng bệnh lý mà có thể được điều trị bằng các hợp chất có công thức (I) còn bao gồm các bệnh và tình trạng bệnh lý mà bao gồm các đáp ứng viêm đối với nhiễm trùng vi khuẩn, virus, nấm mốc, vật ký sinh hoặc các độc tố của chúng, như hiện tượng nhiễm trùng, hội chứng nhiễm trùng, sốc nhiễm trùng, nhiễm độc huyết do nội độc tố xuất hiện trong máu, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (systemic inflammatory response syndrome - SIRS), hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan, hội chứng sốc vì độc, tổn thương phổi cấp tính, ARDS (hội chứng suy hô hấp ở người lớn), suy thận cấp tính, bệnh viêm gan phát đột ngột, bỏng, bệnh viêm tụy cấp tính, hội chứng hậu phẫu, bệnh sáo, các phản ứng Herxheimer, bệnh viêm não, bệnh viêm cột sống, bệnh viêm màng não, bệnh sốt rét, SIRS kèm theo nhiễm virus như cúm, bệnh viêm cấp tính với những mụn nước tập hợp theo sự chi phối của dây thần kinh da, bệnh mụn rộp do virus ecpet và coronavirut.

Các bệnh mà các hợp chất có công thức (I) được chỉ định còn bao gồm các bệnh liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm hệ thống, như nhiễm trùng, bỏng, bệnh viêm tụy, chấn thương nặng, chứng xuất huyết và thiếu máu cục bộ. Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng để làm giảm tỷ lệ: SIRS, bắt đầu sốc, hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan, mà bao gồm sự khởi phát tổn thương phổi cấp tính, ARDS, tổn thương cấp tính ở thận, gan, tim và dạ dày-ruột và tử vong. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trước khi phẫu thuật hoặc các quy trình khác liên quan đến nguy cơ bị nhiễm trùng, xuất huyết, tổn hại mô rộng khắp, SIRS hoặc MODS ở mức độ cao.

Các bệnh khác mà có thể được điều trị bằng các hợp chất có công thức (I) bao gồm cả bệnh do nhiễm virus. Các ví dụ về bệnh nhiễm virus mà có thể điều trị được bao gồm virus Epstein-Barr, virus gây bệnh viêm gan B, virus gây bệnh viêm gan C, virus

ecpet, virus gây suy giảm miễn dịch ở người, virus gây bệnh u nhú ở người, adenovirus, virus truyền bệnh đậu mùa và virus khác của ADN trên cơ sở thể bổ sung. Do đó, các hợp chất này có thể được dùng để điều trị bệnh và các tình trạng bệnh lý như nhiễm và kích hoạt lại virus ecpet gây bệnh mụn rộp, bệnh ecpet môi, nhiễm và kích hoạt lại bệnh viêm cấp tính với những mụn nước tập hợp theo sự chi phối của dây thần kinh da, bệnh thủy đậu, bệnh zona, virus gây bệnh u nhú ở người, sự tạo u ở cổ tử cung, nhiễm adenovirus, kể cả bệnh hô hấp cấp tính, và nhiễm virus truyền bệnh đậu mùa như bệnh đậu mùa ở súc vật và bệnh đậu mùa và virus gây sốt ở lợn châu Phi. Theo một phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I) được chỉ định để điều trị nhiễm virus gây bệnh u nhú ở người tại lớp tế bào biểu bì da hoặc cổ tử cung.

Các bệnh và tình trạng bệnh lý mà có thể được điều trị bằng các hợp chất có công thức (I) còn bao gồm các tình trạng bệnh lý mà liên quan đến tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái cấp máu. Các ví dụ về các tình trạng bệnh lý này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các tình trạng bệnh lý như chứng nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ mạch máu não (đột quỵ), hội chứng mạch vành cấp tính, tổn thương thận do tái cấp máu, cấy ghép cơ quan, ghép tất động mạch vành, các quy trình nối tất tim-phổi và tắc mạch ở phổi, thận, gan, dạ dày-ruột mạch ngoại biên ở chi.

Các hợp chất có công thức (I) còn có tác dụng điều trị các rối loạn chuyển hóa lipid thông qua việc điều chỉnh APO-A1 như tăng cholesterol trong máu, chứng xơ vữa động mạch và bệnh Alzheimer.

Các hợp chất có công thức (I) cũng có tác dụng điều trị các bệnh xơ hóa như chứng xơ hóa phổi tự phát, chứng xơ hóa ở thận, hẹp sau phẫu thuật, sự tạo sẹo lồi, bệnh cứng bì và chứng xơ hóa ở tim.

Các hợp chất có công thức (I) cũng có thể được dùng để điều trị các chỉ định trong nhãn khoa như bệnh khô mắt.

Thuật ngữ "cho tiếp xúc" được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc đưa các gốc được chỉ định lại với nhau trong hệ in vitro hoặc hệ in vivo. Ví dụ, việc cho protein BET "tiếp xúc" với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có protein BET, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm tinh khiết chứa protein BET.

Thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân" được dùng thay thế nhau trong bản mô tả này để chỉ động vật bất kỳ, kể cả các động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột cống, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc các động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất mà thể hiện đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng điều trị mà nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ điều trị hoặc thầy thuốc mong muốn đạt được ở mô, hệ cơ quan, động vật, cá thể hoặc người.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" được dùng trong bản mô tả này để chỉ một hoặc nhiều mục đích (1) phòng bệnh; ví dụ, phòng bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể đã từng có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn nhưng không mắc hoặc biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh; (2) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là ngăn chặn sự phát triển tiếp của bệnh lý và/hoặc triệu chứng); và (3) làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là làm đảo ngược bệnh lý và/hoặc triệu chứng) như làm giảm mức độ nặng của bệnh.

Điều trị kết hợp

Các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng trong các phép điều trị kết hợp, trong đó hợp chất theo sáng chế được dùng kết hợp với phép điều trị khác như việc dùng một hoặc nhiều tác nhân điều trị bệnh bổ sung. Các tác nhân điều trị bệnh bổ sung thường là tác nhân thường được dùng để điều trị tình trạng bệnh lý cụ thể cần được điều trị. Các tác nhân điều trị bệnh bổ sung có thể bao gồm, ví dụ, tác nhân hóa trị liệu, tác nhân chống viêm, steroid, chất ức chế miễn dịch, cũng như chất ức chế Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, và JAK kinaza để điều trị các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến protein BET. Một hoặc nhiều dược chất bổ sung có thể được dùng đồng thời hoặc lần lượt cho bệnh nhân.

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân điều trị bệnh mà hướng đích đến chất điều tiết biểu sinh. Các ví dụ về chất điều tiết biểu sinh bao gồm histon lysin methyltransferaza, histon arginin methyl

transferaza, histon demetylaza, histon deaxetylaza, histon axetylaza, và ADN metyltransferaza. Các chất ức chế histon deaxetylaza bao gồm vorinostat chẳng hạn.

Để điều trị bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu, hoặc các tác nhân chống tăng sinh khác. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với việc điều trị y học như phẫu thuật hoặc phép điều trị bằng tia X, ví dụ, bức xạ gama, phép điều trị bằng chùm tia neutron, phép điều trị bằng chùm điện tử, điều trị bằng proton, liệu pháp tia phóng xạ để gần, và các đồng vị phóng xạ toàn thân. Các ví dụ về tác nhân hóa trị liệu thích hợp bao gồm tác nhân bất kỳ trong số: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsen trioxit, asparaginaza, azaxitidin, bevacizumab, bexaroten, bleomycin, bortezomibi, bortezomib, busulfan dùng qua đường tĩnh mạch, busulfan dùng qua đường miệng, calusteron, capexitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, clorambuxil, cisplatin, cladribin, clofarabin, xyclophosphamid, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, daunorubicin, dexitabin, denileukin, denileukin diftitox, dexrazoxan, doxetaxel, doxorubicin, dromostanolon propionat, eculizumab, epirubicin, erlotinib, estramustin, etoposit phosphat, etoposit, exemestan, filgrastim, floxuridin, fludarabin, flouxaxil, fulvestrant, gefitinib, gemxitabin, gentuzumab ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosylat, lenalidomit, letrozol, leucovorin, leuprolit axetat, levamisol, lomustin, meclorethamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, metotrexat, methoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetxed dinatri, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazin, quinacrine, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomit, teniposit, testolacton, thalidomit, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, uraxil mù tạt, valrubicin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat, và zoledronat.

Để điều trị bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh khác, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng kết hợp với ruxolitinib.

Để điều trị các tình trạng bệnh lý tự miễn hoặc viêm, hợp chất có công thức (I) có thể được dùng kết hợp với corticosteroid như triamxinolon, dexamethason, fluoxinolon, cortison, prednisolon, hoặc flumetholon.

Để điều trị các tình trạng bệnh lý tự miễn hoặc viêm, hợp chất có công thức (I) có thể được dùng kết hợp với tác nhân chặn miễn dịch như fluoxinolon axetonit (Retisert®), rimexolon (AL-2178, Vexol, Alcon), hoặc xyclosporin (Restasis®).

Để điều trị các tình trạng bệnh lý tự miễn hoặc viêm, hợp chất có công thức (I) có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được chọn từ Dehydrex™ (Holles Labs), Civamit (Opko), natri hyaluronat (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), xyclosporin (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosteron, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet natri (Senju-Ista), gefarnat (Santen), axit 15-(S)-hydroxyeicosatetraenoic (15(S)-HETE), xevilemin, doxyxycyclin (ALTY-0501, Alacrity), minoxycyclin, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), xyclosporin A (Nova22007, Novagali), oxytetraxycyclin (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,-3S,4R,5R)-3,4-di-hydroxy-5-[6-[(3-iodophenyl)methylamino]purin-9-yl]-N-methyl-oxolan-2-carbamyl, Can-Fite Biopharma), voclosporin (LX212 hoặc LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (chất tương tự resolvin tổng hợp, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazon (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipide (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania and Temple University), pilocarpin, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), loteprednol etabonat, rituximab, diquafosol tetranatri (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehydroepiandrosteron, anakinra, efalizumab, mycophenolat natri, etanercept (Embrel®), hydroxycloquin, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), hoặc thalidomit.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ các tác nhân kháng sinh, kháng virus, diệt nấm, gây mê, chống viêm bao gồm chống viêm steroid và không steroid, và tác nhân chống dị ứng. Các ví dụ về được phẩm thích hợp bao gồm các aminoglycosit như amikaxin, gentamycin, tobramycin, streptomycin, netilmycin, và kanamycin; floquinolon như xiprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, và

enoxacin; naphtyridin; sulfonamit; polymyxin; cloramphenicol; neomycin; paramomycin; colistimethat; baxitracin; vancomycin; tetracyclin; rifampin và các dẫn xuất của chúng ("rifampin"); xycloserin; beta-lactam; xephalosporin; amphotericin; fluconazol; fluxytosin; natamycin; miconazol; ketoconazol; corticosteroid; diclofenac; flurbiprofen; ketorolac; suprofen; cromolyn; lodoxamit; levocabastin; naphazolin; antazolin; pheniramin; hoặc kháng sinh azalit.

Các ví dụ khác về các tác nhân, mà còn có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), bao gồm: tác nhân để điều trị bệnh Alzheimer như donepezil và rivastigmin; tác nhân điều trị bệnh Parkinson như L-DOPA/carbidopa, entacapone, ropinirol, pramipexol, bromocriptin, pergolide, trihexyphenidyl, và amantadin; tác nhân để điều trị bệnh xơ cứng rải rác (multiple sclerosis: MS) như beta interferon (ví dụ, Avonex® và Rebif®), glatiramer acetat, và mitoxantron; tác nhân để điều trị bệnh hen như albuterol và montelukast; tác nhân để điều trị bệnh tâm thần phân liệt như ziprexa, risperdal, seroquel, và haloperidol; tác nhân chống viêm như corticosteroid, như dexamethason hoặc prednison, tác nhân phong bế TNF, IL-1 RA, azathioprin, xyclophosphamid, và sulfasalazin; tác nhân điều biến miễn dịch, kể cả các chất ức chế miễn dịch, như xyclosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolat mofetil, interferon, corticosteroid, xyclophosphamid, azathioprin, và sulfasalazin; tác nhân hướng thần kinh như chất ức chế axetylcholinesteraza, chất ức chế MAO, interferon, tác nhân chống co giật, tác nhân phong bế kênh ion, riluzol, hoặc tác nhân chống bệnh Parkinson; tác nhân để điều trị bệnh tim mạch như chất chẹn beta, chất ức chế ACE, chất lợi tiểu, nitrat, chất chẹn kênh canxi, hoặc statin; tác nhân để điều trị bệnh gan như corticosteroid, cholestyramin, interferon, và tác nhân chống virus; tác nhân để điều trị các rối loạn về máu như corticosteroid, tác nhân chống bệnh bạch cầu, hoặc yếu tố sinh trưởng; hoặc tác nhân để điều trị các rối loạn suy giảm miễn dịch như gamma globulin.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bệnh được chọn từ: các chất ức chế Janus kinaza (ví dụ, ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib, CYT387, GLPG0634, lestaurtinib, pacritinib, TG101348), chất ức chế Pim kinaza, chất ức chế PI3 kinaza (bao gồm chất ức chế chọn lọc đối với PI3K-delta và chất ức chế PI3K phổ rộng), chất ức chế MEK, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, chất ức chế b-RAF, chất ức chế mTOR, chất ức chế proteasom

(ví dụ, bortezomib, carfilzomib), chất ức chế HDAC (ví dụ, panobinostat, vorinostat), chất ức chế ADN methyl transferaza, dexamethason, melphalan, và chất điều biến miễn dịch như lenolidomit và pomalidomit. Theo một số phương án, chất ức chế Janus kinaza có tính chọn lọc đối với JAK1. Theo một số phương án, chất ức chế Janus kinaza có tính chọn lọc đối với JAK1 và JAK2.

IV. Dạng bào chế, dạng liều và cách dùng

Khi được dùng làm dược phẩm, các hợp chất có công thức (I) có thể được dùng ở dạng dược phẩm. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược, và có thể được dùng qua nhiều đường khác nhau, tùy theo mong muốn điều trị cục bộ hay điều trị toàn thân và tùy theo vùng cần được điều trị. Có thể dùng khu trú (bao gồm qua da, biểu bì, mắt và vào màng nhầy kể cả trong mũi, âm đạo và phân phối qua đường trực tràng), phổi (ví dụ, bằng cách xông hoặc bơm bột hoặc sol khí vào, kể cả bằng máy khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi), qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng qua đường tĩnh mạch, dùng trong động mạch, dùng dưới da, tiêm trong khoang màng bụng, tiêm bắp hoặc tiêm hoặc truyền; hoặc trong sọ, ví dụ, nội tủy mạc hoặc trong não thất. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng một liều cao đơn nhất, hoặc có thể là, ví dụ, bằng bơm truyền liên tục. Các dược phẩm và các dạng bào chế để dùng khu trú có thể bao gồm các miếng dán qua da, các loại dầu bôi, các loại thuốc xức, các loại kem bôi, các loại gel, thuốc nhỏ giọt, viên đặt hậu môn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Chất mang thông thường dùng cho dược phẩm, trong nước, nền bột hoặc nền dầu, chất làm đặc và chất mang tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế còn bao gồm các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng (các tá dược). Theo một số phương án, dược phẩm này là thích hợp để dùng khu trú. Trong quá trình bào chế các dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất thường được trộn với tá dược, pha loãng bằng tá dược hoặc được bao trong chất mang đó ở dạng, ví dụ, viên nang, gói nhỏ, gói giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược làm chất pha loãng, nó có thể là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, đóng vai trò làm chất dẫn, chất mang hoặc môi trường cho hoạt chất. Do đó, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên ngậm, gói nhỏ, viên con nhộng, cồn ngọt, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, siro, sol khí (ở dạng

rắn hoặc trong môi trường lỏng), dầu bôi chứa, ví dụ, đến 10% trọng lượng hoạt chất, viên nang gelatin mềm và cứng, viên đặt hậu môn, dung dịch vô trùng để tiêm truyền, và bột được đóng gói vô trùng.

Trong quá trình bào chế dược phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để tạo ra cỡ hạt phù hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hoạt chất hầu như không hòa tan, thì nó có thể được nghiền đến cỡ hạt nhỏ hơn 200 mesh. Nếu hoạt chất hầu như hòa tan trong nước, cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra sự phân bố hầu như đồng đều trong chế phẩm, ví dụ, khoảng 40 mesh.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được nghiền bằng cách sử dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt để đạt được cỡ hạt thích hợp đối với việc bào chế viên nén và cho các dạng bào chế khác. Các chế phẩm đã được nghiền mịn (hạt có kích thước nano) chứa các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, xem công bố đơn quốc tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, siro, và metyl xenluloza. Các dạng bào chế có thể còn bao gồm: tác nhân làm trơn như bột talc, magie stearat, và dầu khoáng; tác nhân thấm ướt; tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù; chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; chất tạo ngọt; và tác nhân tạo vị. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để giải phóng hoạt chất nhanh, từ từ hoặc chậm sau khi cho bệnh nhân dùng bằng cách áp dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dược phẩm có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 1000mg (1g), thường nằm trong khoảng từ 100mg đến 500mg. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" được dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn nhất cho đối tượng là người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng hoạt chất định trước đã được tính để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp.

Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế chứa khoảng từ 5mg đến 50mg hoạt chất. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng biết rằng phương án này bao gồm các hợp chất hoặc dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm

trong khoảng từ 5mg đến 10mg, khoảng từ 10mg đến 15mg, khoảng từ 15mg đến 20mg, khoảng từ 20mg đến 25mg, khoảng từ 25mg đến 30mg, khoảng từ 30mg đến 35mg, khoảng từ 35mg đến 40mg, khoảng từ 40mg đến 45mg, hoặc khoảng từ 45mg đến 50mg.

Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 50mg đến 500mg. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng biết rằng phương án này bao gồm các hợp chất hoặc dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 50mg đến 100mg, khoảng từ 100mg đến 150mg, khoảng từ 150mg đến 200mg, khoảng từ 200mg đến 250mg, khoảng từ 250mg đến 300mg, khoảng từ 350mg đến 400mg, hoặc khoảng từ 450mg đến 500mg.

Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 500mg đến 1000mg hoạt chất. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng biết rằng phương án này bao gồm các hợp chất hoặc dược phẩm chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 500mg đến 550mg, khoảng từ 550mg đến 600mg, khoảng từ 600mg đến 650mg, khoảng từ 650mg đến 700mg, khoảng từ 700mg đến 750mg, khoảng từ 750mg đến 800mg, khoảng từ 800mg đến 850mg, khoảng từ 850mg đến 900mg, khoảng từ 900mg đến 950mg, hoặc khoảng từ 950mg đến 1000mg.

Hoạt chất có thể có tác dụng trong khoảng liều lượng rộng và thường được dùng với lượng có hiệu quả điều trị bệnh. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng lượng hợp chất này được dùng trên thực tế thường sẽ do thầy thuốc quyết định, theo tình huống cụ thể, bao gồm tình trạng cần được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất cụ thể được dùng, độ tuổi, thể trọng, và đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nặng của các triệu chứng của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Để bào chế dược phẩm rắn như viên nén, hoạt chất chính được trộn với tá dược để tạo ra dược phẩm rắn sơ chế chứa hỗn hợp đồng nhất gồm hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến dược phẩm sơ chế này ở dạng đồng nhất, hoạt chất thường được phân tán đều trong toàn bộ dược phẩm này sao cho dược phẩm này có thể dễ dàng được phân chia nhỏ thành các dạng liều đơn vị có hiệu quả bằng nhau như các viên nén, viên tròn và viên nang. Sau đó, chế phẩm sơ chế rắn này được phân chia nhỏ các thành dạng liều đơn vị thuộc các loại nêu trên chứa hoạt chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,1mg đến 1000mg.

Các viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc được trộn theo cách khác để tạo ra dạng liều có ưu điểm là tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần liều bên ngoài ở dạng lớp bao lên thành phần liều bên trong. Hai thành phần này có thể được tách bằng lớp bao tan trong ruột có tác dụng chống lại quá trình phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua ở trạng thái nguyên vẹn đến tá tràng hoặc được giải phóng chậm. Nhiều loại nguyên liệu có thể được sử dụng cho các lớp bọc hoặc bao tan trong ruột như vậy, các nguyên liệu này bao gồm nhiều axit polyme và hỗn hợp gồm các axit polyme với các nguyên liệu như senlac, rượu xetylic, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng trong đó các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp vào để dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm dung dịch nước, siro được tạo vị một cách thích hợp, các huyền phù trong nước hoặc trong dầu, và nhũ tương đã được tạo vị với các loại dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt và các chất dẫn được dùng tương tự.

Các dược phẩm để xông hoặc bơm bao gồm dung dịch và huyền phù trong các dung môi nước hoặc hữu cơ được dùng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Các dược phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược được dùng thích hợp như được mô tả ở trên. Theo một số phương án, các dược phẩm được dùng qua đường miệng hoặc đường hô hấp trên là mũi nhằm tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các dược phẩm có thể được khí dung bằng cách sử dụng các khí trơ. Dung dịch khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị khí dung hoặc thiết bị khí dung có thể được gắn vào nút gạc trên mặt nạ, hoặc máy thở áp suất dương không liên tục. Dược phẩm dạng dung dịch, huyền phù, hoặc bột có thể được dùng qua đường miệng hoặc qua đường mũi nhờ các dụng cụ phân phối được phẩm theo cách thích hợp.

Các dược phẩm dùng khu trú có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, dầu bôi có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, ví dụ, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vaselin trắng, và các chất tương tự. Thành phần chất mang của các loại kem bôi có thể trên cơ sở nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ, glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyllic. Gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropylic và nước, kết hợp một cách thích hợp với các

thành phần khác, ví dụ, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza, và các chất tương tự. Theo một số phương án, các dạng bào chế dùng khu trú chứa hợp chất theo sáng chế với lượng bằng ít nhất khoảng 0,1%, ít nhất khoảng 0,25%, ít nhất khoảng 0,5%, ít nhất khoảng 1%, ít nhất khoảng 2%, hoặc ít nhất khoảng 5% trọng lượng. Các dạng bào chế dùng khu trú có thể được bao gói một cách thích hợp trong các ống nghiệm chứa, ví dụ, 100g mà tùy ý kèm theo hướng dẫn điều trị chỉ định chọn lọc, ví dụ, bệnh vẩy nến hoặc tình trạng bệnh lý khác ở da.

Lượng hợp chất hoặc dược phẩm được dùng cho bệnh nhân thay đổi tùy theo chất được dùng, mục đích của việc dùng thuốc, như phòng ngừa hoặc điều trị, trạng thái của bệnh nhân, cách dùng thuốc, và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị, các dược phẩm có thể được dùng cho bệnh nhân đã mắc bệnh với lượng đủ để chữa hoặc ít nhất là kìm hãm một phần các triệu chứng của bệnh và các biến chứng của nó. Lượng hiệu quả sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị cũng như theo quyết định của bác sỹ điều trị tùy theo các yếu tố như mức độ nặng của bệnh, độ tuổi, thể trọng và tình trạng chung của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Dược phẩm được dùng cho bệnh nhân có thể ở dạng các dược phẩm nêu trên. Các dược phẩm này có thể được tiệt trùng theo các kỹ thuật tiệt trùng thông thường, hoặc có thể được lọc tiệt trùng. Dung dịch nước có thể được bao gói để sử dụng nguyên dạng, hoặc được sấy khô ở nhiệt độ thấp, chế phẩm sấy khô ở nhiệt độ thấp được kết hợp với chất mang vô trùng trong nước trước khi dùng. Độ pH của các chế phẩm chứa hợp chất này thường nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn nữa là từ 5 đến 9 và tốt nhất là từ 7 đến 8. Cần phải hiểu rằng việc sử dụng một số tác nhân nhất định trong số các tá dược, chất mang, hoặc chất làm ổn định nêu trên sẽ tạo ra các muối dược dụng.

Liều điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi tùy theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể mà việc điều trị đó được áp dụng, cách dùng hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và quyết định của thầy thuốc kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi phụ thuộc nhiều yếu tố bao gồm liều lượng, các tính chất hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào dung dịch nước đệm sinh lý chứa khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng thông thường nằm trong khoảng từ 1µg/kg đến 1g/kg thể trọng mỗi

ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 100mg/kg thể trọng mỗi ngày. Liều lượng có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ tiến triển của bệnh này hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần của tá dược, và đường dùng của nó. Lượng hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong liều lượng-đáp ứng thu được từ *in vitro* hoặc thử nghiệm trên hệ mẫu động vật.

Các dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm một hoặc nhiều dược chất bổ sung như tác nhân hóa trị liệu, steroid, chất chống viêm, hoặc chất ức chế miễn dịch, các ví dụ về chúng đã được liệt kê trên đây.

V. Hợp chất được đánh dấu và phương pháp thử nghiệm

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất được đánh dấu có công thức (I) (được đánh dấu bằng phóng xạ, đánh dấu bằng huỳnh quang, v.v.) mà có thể là hữu dụng không chỉ trong các kỹ thuật hiện hình ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để định vị và định lượng các protein BET trong các mẫu mô, kể cả người, và để xác định các phối tử protein BET bằng cách ức chế liên kết của hợp chất được đánh dấu. Do đó, sáng chế đề xuất các thử nghiệm protein BET chứa các hợp chất được đánh dấu này.

Hợp chất được đánh dấu "về mặt đồng vị" hoặc "được đánh dấu bằng phóng xạ" là hợp chất theo sáng chế, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay hoặc được thế bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối khác với nguyên tử lượng hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên (tức là, có trong tự nhiên). Các đồng vị phóng xạ thích hợp mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ^3H (còn được viết là T cho triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I và ^{131}I . Đồng vị phóng xạ mà được kết hợp vào các hợp chất được đánh dấu bằng phóng xạ này sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất được đánh dấu bằng phóng xạ đó. Ví dụ, đối với các thử nghiệm cạnh tranh và đánh dấu protein BET *in vitro*, các hợp chất mà kết hợp ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S thường là hữu dụng nhất. Đối với các ứng dụng hiện hình ảnh phóng xạ, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br hoặc ^{77}Br thường là hữu dụng nhất.

Cần phải hiểu rằng hợp chất đã "được đánh dấu bằng phóng xạ" hoặc "hợp chất được đánh dấu" là hợp chất mà đã kết hợp ít nhất một đồng vị phóng xạ. Theo một số

phương án, đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S và ^{82}Br . Theo một số phương án, hợp chất này kết hợp 1, 2, hoặc 3 nguyên tử đơteri. Các phương pháp tổng hợp để kết hợp đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Sáng chế có thể còn bao gồm các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng dễ dàng nhận biết các phương pháp áp dụng được cho các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được dùng trong thử nghiệm sàng lọc để xác định/đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc xác định (tức là, hợp chất thử nghiệm) mà được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng liên kết của nó với protein BET bằng cách theo dõi sự biến thiên nồng độ của nó khi cho tiếp xúc với protein BET, bằng cách tìm vết đánh dấu. Ví dụ, hợp chất thử nghiệm (đã được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng của nó trong việc làm giảm mức độ liên kết của hợp chất khác mà đã biết là liên kết với protein BET (tức là, chất chuẩn). Do đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với chất chuẩn để liên kết với protein BET liên quan trực tiếp đến ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, chất chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Do đó, nồng độ của chất chuẩn đã đánh dấu được theo dõi để đánh giá mức độ cạnh tranh giữa chất chuẩn và hợp chất thử nghiệm, và ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách đó.

VI. Kit

Sáng chế còn đề xuất các kit được dụng, ví dụ, để điều trị hoặc phòng các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến protein BET, như bệnh ung thư, bao gồm một hoặc nhiều vật chứa mà chứa được phẩm gồm lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng. Nếu muốn, các kit này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều thành phần kit được dụng thông thường khác nhau, ví dụ như, vật chứa với một hoặc nhiều chất mang được dụng, vật chứa bổ sung, v.v., như dễ được nhận thấy đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng. Hướng dẫn (sử dụng) ở dạng cài xen hoặc ở dạng nhãn hiệu, lượng chỉ định

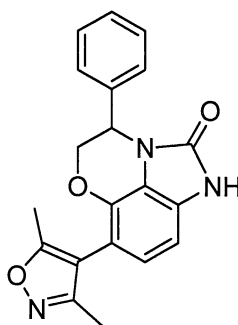
của các thành phần được dùng, hướng dẫn cách dùng, và/hoặc hướng dẫn cách trộn các thành phần, cũng có thể bao gồm trong kit này.

Sáng chế sẽ được được mô tả một cách chi tiết dựa vào các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau được bộc lộ chỉ nhằm mục đích minh họa, và không làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng dễ dàng nhận biết nhiều loại thông số không quan trọng mà có thể được thay đổi hoặc được cải biến để tạo ra các kết quả về bản chất là tương đương. Các hợp chất theo các ví dụ được thấy là chất ức chế của một hoặc nhiều protein BET như được mô tả dưới đây.

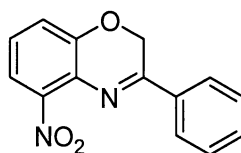
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



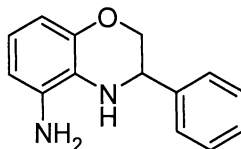
Bước 1. 5-Nitro-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin



2-bromaxetophenon (3,9g, 19mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 115835] được bổ sung từng phần vào huyền phù được khuấy chứa 2-amino-3-nitrophenol (2,5g, 16mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 297003] và K_2CO_3 (3,4g, 24mmol) trong MeCN (100ml) ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được theo dõi theo phương pháp LC/MS. Sau khi khuấy trong thời gian 3 giờ, phản ứng đã hoàn thành và sau đó EtOAc được bổ sung vào và dung dịch được lọc để loại bỏ các chất rắn và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch HCl 1N, nước muối,

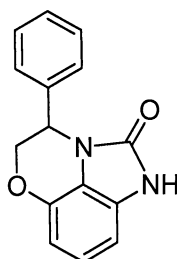
làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô để tạo ra 5-nitro-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin ở dạng dầu màu tối (4,1g, 100%). LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 255,3$; theo thử nghiệm: 255,1.

Bước 2. 3-Phenyl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin



Dầu 5-nitro-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin được đưa vào MeOH (50ml) trong bình lắc Parr, đã được khử oxy bằng nitơ, chất xúc tác 10% Pd trên cacbon (0,25g) được bổ sung vào, bình phản ứng được nạp hydro đến áp suất 55psi (379,21kPa) và được lắc. Sau 2 giờ, phản ứng hoàn thành theo phương pháp LC/MS. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ chất xúc tác và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 3-phenyl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin ở dạng dầu màu tối. (3,5g, 97%). LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 227,1$; theo thử nghiệm: 227,1. ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,35 (dd, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,21 (dd, $J = 7,8$, 1,0 Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,44 (dd, $J = 4,9$, 2,6 Hz, 1H), 4,21 – 4,13 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 10,4$, 7,7 Hz, 1H).

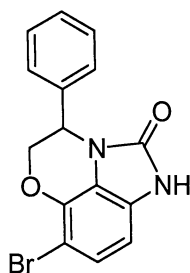
Bước 3. 4-Phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



3-phenyl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin (0,95g, 4,2mmol) được hòa tan trong THF (30ml) và DIPEA (1,5ml, 8,4mmol) ở nhiệt độ trong phòng (nhiệt độ trong phòng). N,N-cacbonyldiimidazol (0,82g, 5,0mmol) được bổ sung từng phần vào trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến 70°C trong thời gian 1 giờ và được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó hỗn hợp này được rửa bằng nước, natri bicacbonat

nước và nước muối, sau đó được làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu màu tối. Dầu này được nghiền cùng với etyl ete để tạo ra chất kết tủa. Các chất rắn được nghiền hai lần với etyl ete và sau đó các chất rắn được gom và làm khô trong không khí để tạo ra 4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on ở dạng rắn màu nâu (0,51g, 48%). LCMS theo tính toán cho $C_{15}H_{13}N_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 253,1$; theo thử nghiệm: 253,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,88 (s, 1H), 7,39 – 7,22 (m, 3H), 7,15 – 7,04 (m, 2H), 6,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,54 (dd, J = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,6, 3,0 Hz, 1H).

Bước 4. 7-bromo-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Hỗn hợp gồm 4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (400mg, 2mmol) và N-bromosuccinimide (310mg, 1,7mmol) trong AcOH (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và cô để loại bỏ AcOH. Cặn được đưa vào EtOAc và rửa bằng nước dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh trên hệ Biotage rửa giải bằng hexan: EtOAc gradien (0% đến 40%) để tạo ra 7-bromo-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on ở dạng dầu màu hổ phách (0,30g, 60%). LCMS theo tính toán cho $C_{15}H_{12}BrN_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 331,1$, 333,1; theo thử nghiệm: 331,0, 333,0. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7,42 – 7,23 (m, 3H), 7,23 – 7,09 (m, 3H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,46 (dd, J = 2,6 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H).

Bước 5. 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

7-bromo-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (200mg, 0,6mmol) và 3,5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)isoxazol (160mg, 0,72mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 643882] được hòa tan trong 1,4-đioxan (20ml) và kali cacbonat (200mg, 1mmol) trong nước (8ml). Hỗn hợp phản ứng này được khử oxy bằng nitơ và chất xúc tác [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II) đã được tạo phức với DCM (theo tỷ lệ 1:1) (20mg, 0,03mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khử oxy bằng nitơ và làm nóng ở nhiệt độ 100°C. Sau khi làm nóng trong thời gian 2 giờ, phản ứng hoàn thành theo phương pháp LCMS. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, EtOAc được bổ sung vào và hỗn hợp này được rửa bằng nước, nước muối, sau đó được làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế trên sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN đã được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on ở dạng rắn màu trắng (0,10g, 50%). LCMS theo tính toán cho $C_{20}H_{18}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 348,1$; theo thử nghiệm: 348,1. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,57 (dd, J = 11,6, 2,2 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ví dụ 1A

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân đối ảnh 1)

Ví dụ 1B

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân đối ảnh 2)

Các chất đồng phân đối ảnh được tách ra khỏi 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on triệt quang ở Ví dụ 1, Bước 5 theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng lỏng cao áp bằng cách sử dụng cột Phenomenex Lux Cellulose-4, 5 micron, 21,2 x 250mm, rửa giải 30% etanol trong hexan

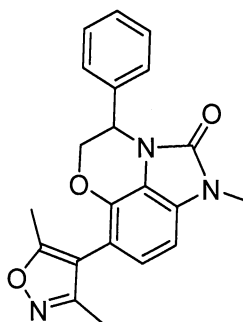
với lưu tốc = 18ml/phút, tải khoảng 36mg mỗi lần nạp với UV, dò ở 220nm để tạo ra đỉnh 1 ở: 14,32 phút và đỉnh 2 ở: 18,89 phút.

Chất đồng phân đối ảnh 1: đỉnh 1: Ví dụ 1A (chất đồng phân đối ảnh có hoạt tính mạnh hơn), LCMS theo tính toán cho $C_{20}H_{18}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 348,1$; theo thử nghiệm: 348,1. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,57 (dd, $J = 11,6, 2,2$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 11,6, 3,1$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Chất đồng phân đối ảnh 1: đỉnh 2: Ví dụ 1B (chất đồng phân đối ảnh có hoạt tính kém hơn), LCMS theo tính toán cho $C_{20}H_{18}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 348,1$; theo thử nghiệm: 348,1. ¹H NMR (500MHz, DMSO- d₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,57 (dd, $J = 11,6, 2,2$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 11,6, 3,1$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ví dụ 2

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

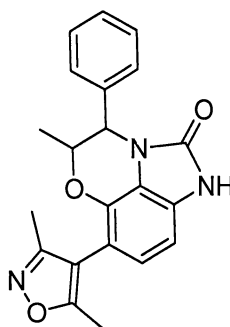


Natri hydrua trong dầu khoáng 60% (3,2mg, 0,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (0,040g, 0,10mmol) ở Ví dụ 1, bước 5 trong DMF (3ml) đã được làm mát trong bể nước đá. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 15 phút và methyl iodua (8 μ l, 0,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút và phản ứng hoàn thành theo phương pháp LCMS. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được cô và tinh chế trên sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được

đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn sản phẩm rắn (0,015g, 37%). LCMS theo tính toán cho $C_{21}H_{20}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 362,1$; theo thử nghiệm: 362,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 – 7,24 (m, 5H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 4,59 (dd, J = 9,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Ví dụ 3

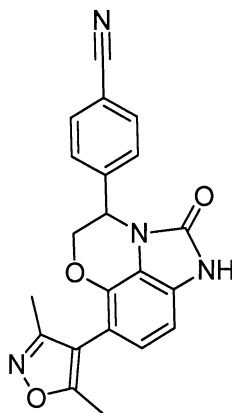
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5-metyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 2-bromo-1-phenylpropan-1-on [do Alfa Aesar cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # A10661] ở bước 1. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,015g, 37%). LCMS theo tính toán cho $C_{21}H_{20}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 362,1$; theo thử nghiệm: 362,1. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 7,06 – 7,01 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,54 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ví dụ 4

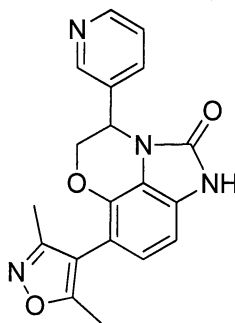
4-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]benzonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 4-(2-bromaxetyl)benzonitril [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 539392] ở bước 1. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,021g, 52%). LCMS theo tính toán cho $C_{21}H_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 373,1$; theo thử nghiệm: 373,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,60 (dd, $J = 11,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 11,7, 3,1$ Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ví dụ 5

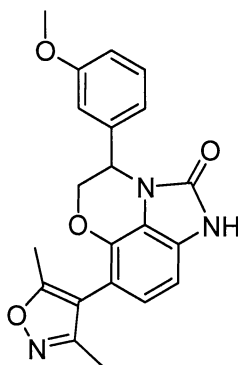
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 2-bromo-1-(pyridin-3-yl)etanon [do Oakwood cung cấp, số danh mục sản phẩm # 005885] ở bước 1. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,010g, 25%). LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 349,1; theo thử nghiệm: 349,1. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆ + TFA) δ 11,09 (s, 1H), 8,94 (bs, 2H), 8,37 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,65 (dd, J = 11,7, 3,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Ví dụ 6

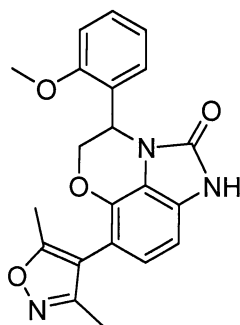
7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-(3-metoxyphenyl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 2-bromo-1-(3-metoxyphenyl)etanon [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 115673] ở bước 1 và bằng cách sử dụng đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin-(2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi làm chất xúc tác ở bước 5. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,015g, 37%). LCMS theo tính toán cho $C_{21}H_{20}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 378,1; theo thử nghiệm: 378,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 6,77 – 6,71 (m, 2H), 6,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 11,6, 2,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

Ví dụ 7

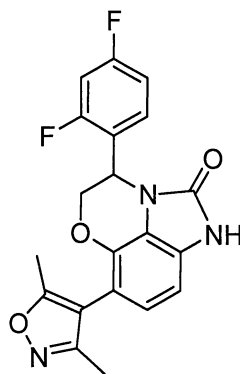
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(2-metoxyphenyl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 2-bromo-1-(2-metoxyphenyl)etanon [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 100854] ở bước 1 và bằng cách sử dụng đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin-(2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi làm chất xúc tác ở bước 5. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,010g, 25%). LCMS theo tính toán cho $C_{21}H_{20}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 378,1$; theo thử nghiệm: 378,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,74 (m, 3H), 6,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,49 (dd, J = 11,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ví dụ 8

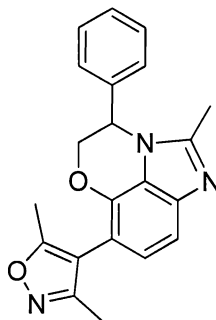
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(2,4-điflophenyl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 2-bromo-1-(2,4-diflophenyl)etanon [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 595152] ở bước 1 và bằng cách sử dụng đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin-(2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi làm chất xúc tác ở bước 5. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,018g, 45%). LCMS theo tính toán cho $C_{20}H_{16}F_2N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 384,1; theo thử nghiệm: 384,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 1H), 7,09 – 6,97 (m, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,54 – 4,36 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Ví dụ 9

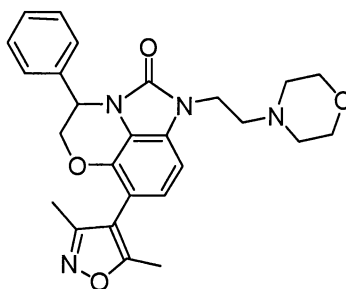
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-metyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin



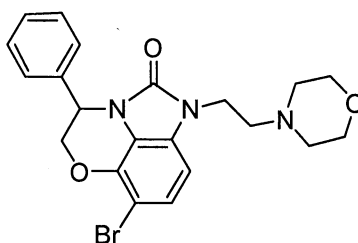
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 1,1,1-trimetoxyetan [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 237876] ở bước 3. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,003g, 7%). LCMS theo tính toán cho $C_{21}H_{20}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 346,1; theo thử nghiệm: 346,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 – 7,36 (m, 4H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,72 (dd, J = 11,8, 3,9 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,7, 3,3 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ví dụ 10

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(2-morpholin-4-yletyl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Bước 1. 7-bromo-1-(2-morpholin-4-yletyl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



NaH trong dầu khoáng (0,048g, 1,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C gồm 7-bromo-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (0,065g, 0,20mmol) ở Ví dụ 1, bước 4 và 4-(2-cloetyl)morpholin hydroclorua (0,12g, 0,63mmol) trong DMF (1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong suốt hai ngày. EtOAc và nước được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô để tạo ra dầu màu vàng. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp LCMS (cột C18 rửa giải bằng gradien MeCN/H₂O chứa dung dịch NH₄OH 0,15% ở 5ml/phút) và tạo ra chất rắn màu trắng (7,7mg, hiệu suất 9%). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ 7,31 (3H, m); 7,18 (3H, m); 6,65 (1H, d); 5,19 (1H, m); 4,61 (1H, m); 4,43 (1H, m); 3,99 (2H, m); 3,6 (4H, m); 2,65 (2H, m); 2,51 (4H, m). LCMS theo tính toán cho C₂₆H₂₉N₄O₄ (M+H)⁺: m/z = ; theo thử nghiệm: 444,1, 446,1.

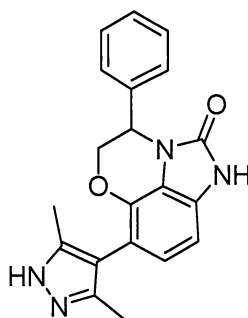
Bước 2. 7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(2-morpholin-4-yletyl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

Dung dịch đã được khử oxy chứa 7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-(2-morpholin-4-yletyl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (7,0mg,

0,015mmol), 3,5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)isoxazol (4,6mg, 0,021mmol), đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin-(2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (theo tỷ lệ 1:1) (0,0017g, 0,0022mmol) và kali phosphat (0,013g, 0,061mmol) trong 1,4-đioxan (0,2ml) và nước (0,08ml) được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó các chất phản ứng bổ sung (3,5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)isoxazol (4,6mg), kali phosphat (12mg) và chất xúc tác (2,7mg)) được bổ sung vào. Hỗn hợp dung dịch này được khử oxy và sau đó được hồi lưu trong thời gian 2,3 giờ. EtOAc và nước được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó được cô để tạo ra thủy tinh/dầu màu vàng nhạt (22mg). Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp LCMS (cột C18 rửa giải bằng gradien MeCN/H₂O chứa dung dịch NH₄OH 0,15% ở 5ml/phút) và tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn màu trắng (7,6mg, hiệu suất 95%). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 7,35 (3H, m); 7,18 (2H, m); 7,0 (1H, m); 6,95 (1H, m); 5,55 (1H, m); 4,61 (1H, m); 4,42 (1H, m); 3,99 (2H, m); 3,5 (4H, m); 2,63 (2H, m); 2,42 (4H, m); 2,23 (3H, s); 2,08 (3H, s). LCMS theo tính toán cho C₂₁H₂₃BrN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 460,2; theo thử nghiệm: 460,2.

Ví dụ 11

7-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

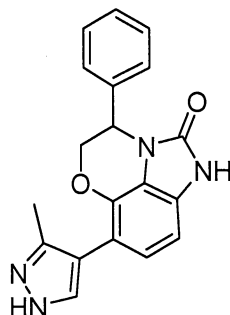


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 3,5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 636010] được bổ sung vào ở bước 5. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,018g,

45%). LCMS theo tính toán cho $C_{20}H_{19}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 347,1$; theo thử nghiệm: 347,2.

Ví dụ 12

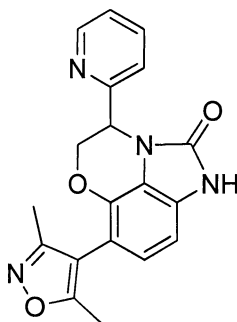
7-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng được bổ sung 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 706078] ở bước 5. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,018g, 45%). LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{17}N_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 333,1$; theo thử nghiệm: 333,2.

Ví dụ 13

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 2-bromo-1-(pyridin-2-yl)etanon HBr [Maybridge

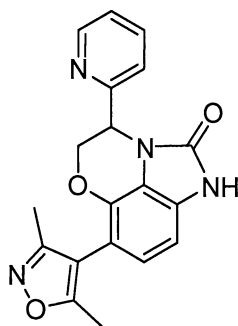
CC04005DA] ở bước 1. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,015g, 30%). LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 349,1$; theo thử nghiệm: 349,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,5, 4,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,44 (dd, $J = 11,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ví dụ 14

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (Chất đồng phân đối ảnh 1)

Ví dụ 15

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (Chất đồng phân đối ảnh 2)



Các chất đồng phân đối ảnh được điều chế từ 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on triệt quang từ Ví dụ 13, theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng lỏng cao áp bằng cách sử dụng cột Phenomenex Lux Cellulose-C4, 5 micron, 21,2 x 250mm, rửa giải bằng etanol 60% trong hexan với lưu tốc = 18ml/phút, tải khoảng 36mg mỗi lần nạp với dò UV (220nm) để tạo ra đỉnh 1 ở: 7,51 phút và đỉnh 2 ở: 12,92 phút.

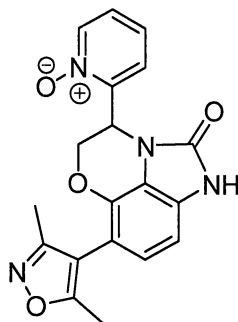
Chất đồng phân đối ảnh 2. Đỉnh 1: Ví dụ 15. LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 349,1$; theo thử nghiệm: 349,1. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,5, 4,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,52 (s, 1H),

4,76 (dd, 1H), 4,44 (dd, $J = 11,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). Chất đồng phân đối ảnh này được tin là có cấu hình S trên cơ sở dữ liệu tinh thể học tia X.

Chất đồng phân đối ảnh 1. Đỉnh 2: Ví dụ 14. LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{17}N_4O_3 (M+H)^+$: $m/z = 349,1$; theo thử nghiệm: 349,1. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,5, 4,9$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,76 (dd, 1H), 4,44 (dd, $J = 11,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ví dụ 16

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(1-oxìdopyrìđin-2-yl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on

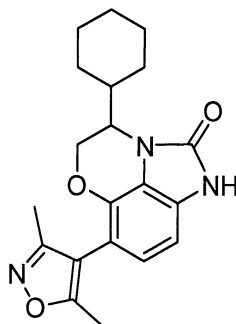


Metyltrioxorheni (VII) (2mg, 0,008mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyrìđin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (20mg, 0,06mmol) ở Ví dụ 15, trong tetrahydrofuran (2ml) ở nhiệt độ trong phòng và sau đó hydro peroxit 3,0M trong nước (0,04ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến 80°C trong thời gian 20 phút rồi để nguội và pha loãng bằng nước và EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đậm đến độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,007g, 30%). LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{17}N_4O_4 (M+H)^+$: $m/z = 365,1$; theo thử nghiệm: 365,1. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,39 (td, $J = 7,2, 6,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,25 (td, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1H), 5,84 (d,

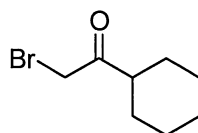
$J = 2,2$ Hz, 1H), 4,78 (dd, $J = 11,6, 1,3$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 11,6, 3,4$ Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Ví dụ 17

4-Xyclohexyl-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Bước 1. 2-bromo-1-xyclohexyletanon



Xyclohexyl metyl keton (0,30ml, 2,4mmol) [do Alfa Aesar cung cấp, theo danh mục sản phẩm số # L05501] được hòa tan trong metanol (3,0ml, 74mmol) đã được làm mát trong bể nước đá và brom (0,38g, 2,4mmol) được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ và sau đó nước (3,0ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được để khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc:hexan (theo tỷ lệ 3:1). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước kali cacbonat bão hòa, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra 2-bromo-1-xyclohexyletanon ở dạng dầu trong (0,49g, 100%). ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 3,96 (s, 2H), 2,86 – 2,55 (m, 1H), 2,24 – 1,08 (m, 10H).

Bước 2.

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1 nhưng bằng cách sử dụng 2-bromo-1-xyclohexyletanon thu được theo bước 1 nêu trên. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,010g, 30%). LCMS

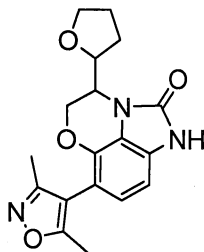
theo tính toán cho $C_{20}H_{24}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 354,1$; theo thử nghiệm: 354,2. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,86 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 11,8, 2,9$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,82 – 1,51 (m, 6H), 1,13 (d, $J = 18,1$ Hz, 5H).

Ví dụ 18A

7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-2-yl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4-]benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân không đối quang 1)

Ví dụ 18B

7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-2-yl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4-]benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân không đối quang 2)



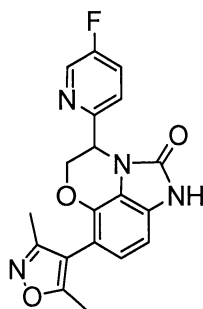
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1, nhưng bằng cách sử dụng 2-bromo-1-(furan-2-yl)etanon ở bước 1 và furan được khử thành tetrahydrofuran ở bước 2. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hai chất đồng phân không đối quang đã được phân tách

Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh 1. Ví dụ 18A. Cặn rắn. LCMS theo tính toán cho $C_{18}H_{20}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 342,1$; theo thử nghiệm: 342,1.

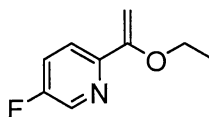
Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh 2. Ví dụ 18B. Cặn rắn. LCMS theo tính toán cho $C_{18}H_{20}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 342,1$; theo thử nghiệm: 342,1.

Ví dụ 19

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-(5-flopyridin-2-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

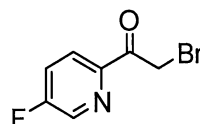


Bước 1. 2-(1-etoxyvinyl)-5-flopyridin



Hỗn hợp gồm 2-bromo-5-flopyridin (200mg, 1mmol), tributyl(1-etoxyvinyl) thiếc (500mg, 1mmol), đồng(I) iotua (20mg, 0,1mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (50mg, 0,07mmol) trong MeCN (5ml) được làm nóng đến 80°C trong thời gian 30 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng NH₄OH 5%, nước muối, làm khô trên MgSO₄, lọc và cô để tạo ra dầu thô. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan; EtOAc (0% đến 30%) để tạo ra 2-(1-etoxyvinyl)-5-flopyridin ở dạng dầu trong (0,2g, 90%). LCMS theo tính toán cho C₉H₁₁FNO (M+H)⁺: m/z = 168,1; theo thử nghiệm: 168,2.

Bước 2. 2-bromo-1-(5-flopyridin-2-yl)etanon



N-bromosuccinimide (200mg, 1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2-(1-etoxyvinyl)-5-flopyridin (200mg, 1mmol) trong THF (6ml) và nước (2ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng MgSO₄,

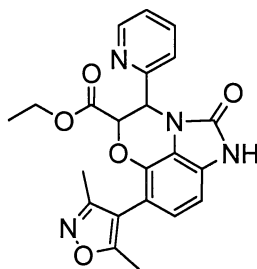
lọc và cô để tạo ra 2-bromo-1-(5-flopyridin-2-yl)etanon ở dạng dầu trong, mà được sử dụng ở bước tiếp đó.

Bước 3. 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(5-flopyridin-2-yl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

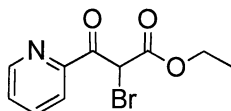
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1, nhưng bằng cách sử dụng 2-bromo-1-(5-flopyridin-2-yl)etanon như đã nêu trên, ở bước 1. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng cặn rắn. LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{16}FN_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 367,1; theo thử nghiệm: 367,1.

Ví dụ 20

Etyl 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxylat



Bước 1. Etyl 2-bromo-3-oxo-3-pyridin-2-ylpropanoat hydrobromua



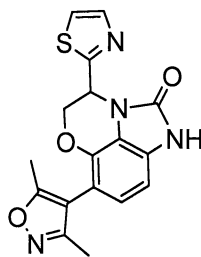
Brom (0,83g, 5,2mmol) trong clorofom (2ml) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa etyl 3-oxo-3-pyridin-2-ylpropanoat (1,0g, 5,2mmol) và clorofom (25,0ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra muối hydrobromua 1 etyl 2-bromo-3-oxo-3-pyridin-2-ylpropanoat ở dạng dầu màu hổ phách (1,8g, 100%). LCMS theo tính toán cho $C_{10}H_{11}BrNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 272,0, 274,0; theo thử nghiệm: 272,0, 274,0.

Bước 2. Ethyl 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxylat

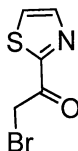
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1, nhưng bằng cách sử dụng 2-bromo-3-oxo-3-pyridin-2-ylpropanoat như đã nêu trên, ở bước 1. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradient nước:MeCN được đệm đến độ pH=10 để tạo ra hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng cặn rắn. LCMS theo tính toán cho $C_{22}H_{21}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 421,1; theo thử nghiệm: 421,1.

Ví dụ 21

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(1,3-thiazol-2-yl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Bước 1. 2-bromo-1-(1,3-thiazol-2-yl)etanon



Brom (70μl, 1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-(1,3-thiazol-2-yl)etanon (200mg, 2mmol) trong AcOH (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 30 phút. và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-bromo-1-(1,3-thiazol-2-yl)etanon ở dạng dầu (100%) được dùng ở dạng thô.

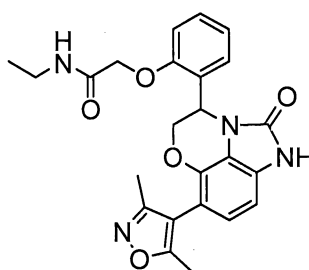
Bước 2. 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(1,3-thiazol-2-yl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazin-2(1H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự Ví dụ 1, nhưng bằng cách sử dụng 2-bromo-1-(1,3-thiazol-2-yl)etanon từ bước 1 nêu trên. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột

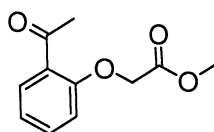
C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đậm đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng cặn rắn. LCMS theo tính toán cho $C_{17}H_{15}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 355,1; theo thử nghiệm: 355,1. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 7,78 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 11,6, 2,9 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ví dụ 22

2-{2-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]phenoxy}-N-etylaxetamit

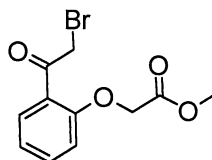


Bước 1. Metyl (2-axetylphenoxy)axetat



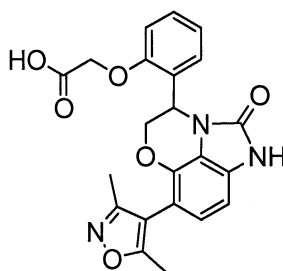
1-(2-hydroxyphenyl)etanon (1,0g, 7,3mmol) và metyl bromoaxetat (0,70ml, 7,3mmol) được kết hợp trong axeton (20,0ml) với kali cacbonat (2,0g, 15mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 18 giờ, pha loãng bằng EtOAc và lọc để loại bỏ các chất rắn. Lớp hữu cơ được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng dầu trong (1,5g, 100%). LCMS theo tính toán cho $C_{11}H_{13}O_4$ (M+H)⁺: m/z = 209,1; theo thử nghiệm: 209,1.

Bước 2. Metyl [2-(bromoaxetyl)phenoxy]axetat



Brom (1,2g, 7,2mmol) trong clorofom (5ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa methyl (2-axetylphenoxy)axetat (1,5g, 7,2mmol) trong clorofom (45ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng natri bicacbonat nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng dầu mà hóa rắn (2,1g, 100%). LCMS theo tính toán cho $C_{11}H_{12}BrO_4$ (M+H)⁺: m/z = 287,0, 289,0; theo thử nghiệm: 287,0, 289,0.

Bước 3. Axit {2-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]phenoxy}axetic



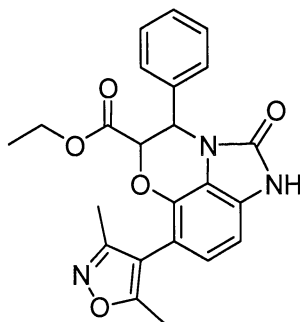
Hợp chất trung gian được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 1, nhưng bằng cách sử dụng methyl [2-(bromoaxetyl)phenoxy]axetat từ bước 1 nêu trên và este được thấy xà phòng hóa ở bước 5 để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng cặn rắn. LCMS theo tính toán cho $C_{22}H_{20}N_3O_6$ (M+H)⁺: m/z = 422,1; theo thử nghiệm: 422,1.

Bước 4. 2-{2-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]phenoxy}-N-etylxetamit

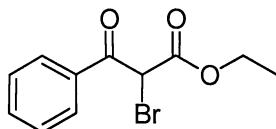
Hỗn hợp gồm axit {2-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]phenoxy}axetic (0,03g, 0,07mmol) trong DMF (2,0ml) với DIPEA (0,025ml, 0,14mmol) và HATU (0,027g, 0,071mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và etylamin (0,0064g, 0,14mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ và sản phẩm này được tinh chế mà không xử lý theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng đục. LCMS theo tính toán cho $C_{24}H_{25}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 449,1; theo thử nghiệm: 449,2.

Ví dụ 23

Etyl 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxylat



Bước 1. Etyl 2-bromo-3-oxo-3-phenylpropanoat



Etyl benzoylaxetat (0,27ml, 1,6mmol) [do Fluka cung cấp, số danh mục sản phẩm # 12990] được hòa tan trong đimetyl sulfoxit (5,0ml) ở nhiệt độ trong phòng và N-bromosuccinimit (0,30g, 1,7mmol) được bổ sung từng phần vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 3 giờ và EtOAc được bổ sung vào và rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra etyl 2-bromo-3-oxo-3-phenylpropanoat (0,40g, 95%) ở dạng dầu (%). LCMS theo tính toán cho $C_{11}H_{12}BrO_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 271,0, 273,0$; theo thử nghiệm: 271,0, 273,0.

Bước 2. Etyl 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự Ví dụ 1, nhưng bằng cách sử dụng etyl 2-bromo-3-oxo-3-phenylpropanoat từ Bước 1 nêu trên. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,012g, 25%). LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{22}N_3O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z = 320,1$; theo thử nghiệm: 320,2. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 3H), 7,14 – 6,94 (m, 2H), 6,94 – 6,65 (m, 2H), 5,70

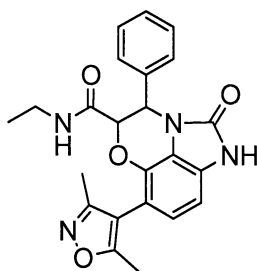
(s, 0,4H), 5,54 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 3,3 Hz, 0,6H), 3,99 (dq, J = 14,2, 7,1 Hz, 2H), 2,29 (s, 1,8H), 2,19 (s, 1,2H), 2,14 (s, 1,8H), 2,02 (s, 1,2H), 0,99 (dt, J = 9,8, 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 24A

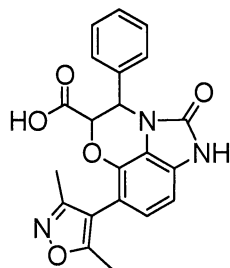
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-etyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit (chất đồng phân không đối quang 1).

Ví dụ 24B

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-etyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit (chất đồng phân không đối quang 2).



Bước 1. Axit 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxylic



Etyl 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxylat(0,150g, 0,358mmol) ở Ví dụ 23 được hòa tan trong MeOH (3,0ml) và lithi hydroxit, monohydrat (0,030g, 0,72mmol) được hòa tan trong nước (1,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang của hợp chất nêu ở đề mục này ở

dạng cặn rắn (0,145g, 100%). LCMS theo tính toán cho $C_{21}H_{18}N_3O_5$ (M+H)⁺: m/z = 392,1; theo thử nghiệm: 392,1.

Bước 2. 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-etyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit

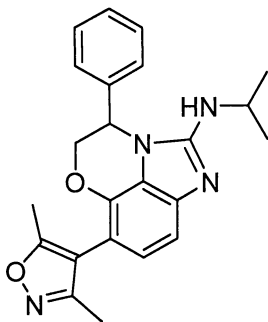
Axit 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxylic (0,04g, 0,1mmol) được hòa tan trong DMF (2,0ml) với DIPEA (0,036ml, 0,20mmol) ở nhiệt độ trong phòng. HATU (0,054g, 0,14mmol) được bổ sung vào và sau đó etylamin 2,0M trong THF (0,20ml, 0,41mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ và pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1N, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra chất rắn. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đậm đến độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hai chất đồng phân không đối quang đã được phân tách.

Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh 1. Ví dụ 24A. Cặn rắn (0,010g, 25%). LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{23}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 419,1; theo thử nghiệm: 419,1.

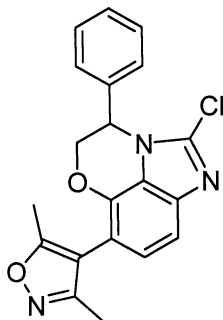
Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh 2. Ví dụ 24B. Cặn rắn (0,008g, 20%). LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{23}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 419,1; theo thử nghiệm: 419,1.

Ví dụ 25

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-isopropyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin



Bước 1. 2-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin



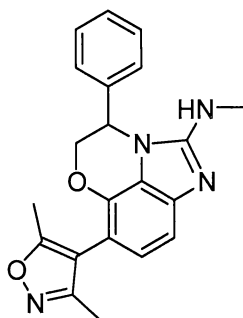
Phosphoryl clorua (1,5ml, 16mmol) được bổ sung vào 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on(40,0mg, 0,115mmol) trong bình, và hỗn hợp này được làm nóng ở nhiệt độ 95°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm bay hơi và chiết bằng EtOAc. Các chiết phẩm được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối và làm khô trên natri sulfat. Lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất mong muốn (42mg, 100%). LCMS theo tính toán cho $C_{20}H_{17}ClN_3O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 366,1$; theo thử nghiệm: 366,1.

Bước 2. 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-isopropyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin

Trietylamin (10 μ l, 0,075mmol) và 2-propanamin (21,2 μ l, 0,25mmol) được bổ sung vào 2-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (9,1mg, 0,025mmol) trong N-metylpyrrolidinon (0,40ml), và hỗn hợp này được làm nóng ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (độ pH =10) để tạo ra hợp chất mong muốn (2,8mg, 29%). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 7,29 (3H, m); 6,92 (3H, m); 6,78 (1H, m); 6,55 (1H, m); 5,80 (1H, s); 4,68 (1H, m); 4,45 (1H, m); 4,00 (1H, m); 2,20 (3H, s); 2,02 (3H, s); 1,20 (3H, m); 1,09 (3H, m). LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{25}N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 389,2$; theo thử nghiệm: 389,2.

Ví dụ 26

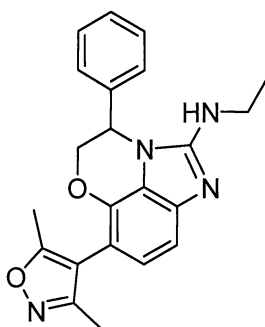
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-metyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự Ví dụ 25, nhưng bằng cách sử dụng metylamin ở bước 2. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng amoni hydroxit đến độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,1mg, 13%). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): d 7,29 (3H, m); 6,93 (3H, m); 6,83 (1H, m); 6,79 (1H, m); 5,70 (1H, s); 4,61 (1H, m); 4,43 (1H, m); 2,87 (3H, m); 2,11 (3H, s); 2,03 (3H, s); 1,49 (1H, m). LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 361,2; theo thử nghiệm: 361,2.

Ví dụ 27

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-etyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin

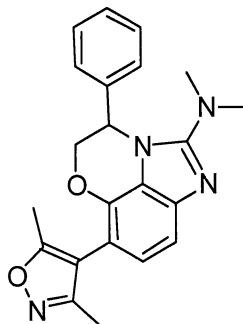


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 25, nhưng bằng cách sử dụng etyl amin ở bước 2. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng amoni hydroxit đến độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề

mục này (6,0mg, 42%). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 7,29 (3H, m); 6,93 (3H, m); 6,87 (1H, m); 6,78 (1H, m); 5,78 (1H, s); 4,63 (1H, m); 4,43 (1H, m); 3,32 (2H, m); 2,20 (3H, s); 2,02 (3H, s); 1,12 (3H, m). LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 375,2$; theo thử nghiệm: 375,2.

Ví dụ 28

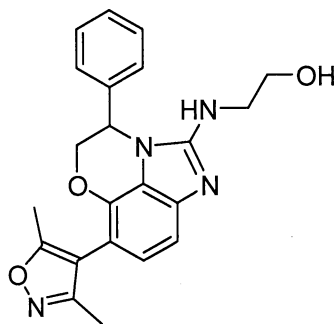
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N,N-đimetyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 25, nhưng bằng cách sử dụng đimetylamin ở bước 2. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng amoni hydroxit đến độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,7mg, 72%). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 7,29 (3H, m); 7,00 (1H, m); 6,85 (3H, m); 6,11 (1H, s); 4,52 (2H, m); 2,99 (6H, s); 2,20 (3H, s); 2,02 (3H, s). LCMS theo tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 375,2$; theo thử nghiệm: 375,2

Ví dụ 29

2-{[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}etanol



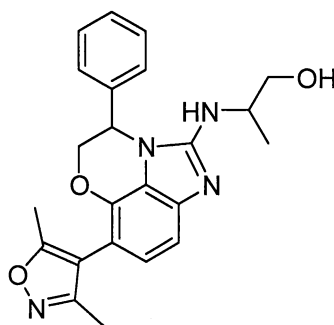
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự Ví dụ 25, nhưng bằng cách sử dụng etanolamin [do Aldrich cung cấp, số danh mục sản phẩm #411000] ở bước 2. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng amoni hydroxit đến độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,5mg, 40%). LCMS theo tính toán cho $C_{22}H_{23}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 391,2; theo thử nghiệm: 391,2.

Ví dụ 30

2-{[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}propan-1-ol (chất đồng phân không đối quang 1)

Ví dụ 31

2-{[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}propan-1-ol (chất đồng phân không đối quang 2)



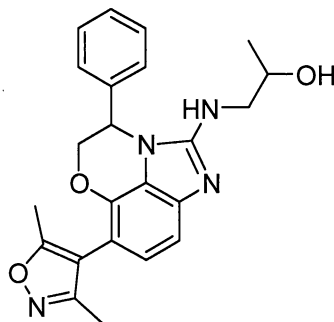
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự Ví dụ 25, nhưng bằng cách sử dụng DL-alaninol [do Aldrich cung cấp, số danh mục sản phẩm #192171] ở bước 2. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng amoni hydroxit đến độ pH=10 để tạo ra hai chất đồng phân không đối quang triệt quang của hợp chất nêu ở đề mục này.

Chất đồng phân không đối quang 1. Đỉnh I. Ví dụ 30 (3,9mg, 27%). ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 7,30 (4H, m); 6,92 (3H, m); 6,79 (1H, m); 6,53 (1H, m); 5,82 (1H, s); 4,76 (1H, m); 4,68 (1H, m); 4,43 (1H, m); 3,92 (1H, m); 3,45 (1H, m); 3,20 (1H, m); 2,20 (3H, s); 2,03 (3H, s); 1,19 (3H, m). LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{25}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; theo thử nghiệm: 405,2.

Chất đồng phân không đối quang 2. Đỉnh 2. Ví dụ 31. LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{25}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; theo thử nghiệm: 405,2.

Ví dụ 32

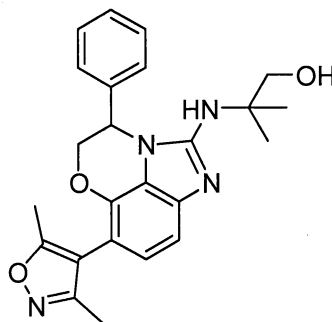
1-{[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}propan-2-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự Ví dụ 25, nhưng bằng cách sử dụng 1-amino-2-propanol [do Aldrich cung cấp, số danh mục sản phẩm #110248] ở bước 2. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng amoni hydroxit đến độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,3mg, 37%) ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{25}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; theo thử nghiệm: 405,2.

Ví dụ 33

2-{[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}-2-metylpropan-1-ol

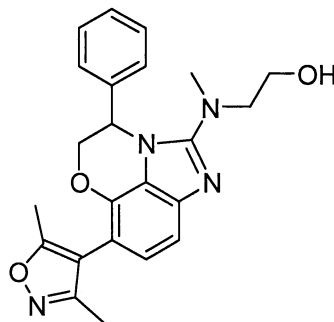


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự Ví dụ 25, nhưng bằng cách sử dụng 2-amino-2-metyl-1-propanol [do Aldrich cung cấp, số danh

mục sản phẩm #A65182] ở bước 2. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng amoni hydroxit đến độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,5mg, 10%). LCMS theo tính toán cho $C_{24}H_{27}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 419,2; theo thử nghiệm: 419,2.

Ví dụ 34

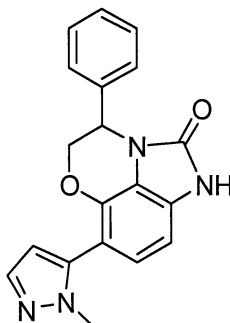
2-[[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl](metyl)amino]etanol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự Ví dụ 25, nhưng bằng cách sử dụng 2-(methylamino)etanol [do Aldrich cung cấp, số danh mục sản phẩm #471445] ở bước 2. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm bằng amoni hydroxit đến độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,6mg, 18%). LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{25}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 405,2; theo thử nghiệm: 405,2.

Ví dụ 35

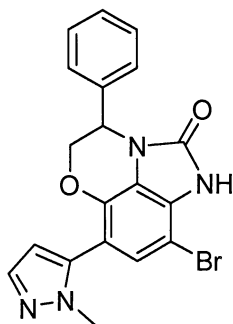
7-(1-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



7-bromo-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (100mg, 0,3mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,4ml). Dung dịch chứa 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (94mg, 0,45mmol) và kali phosphat (100mg, 0,6mmol) trong nước (0,60ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khử oxy bằng nitơ. Dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin-(2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (theo tỷ lệ 1:1) (7mg, 0,009mmol) được bổ sung vào và được khử oxy bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế trên silic đioxit bằng cách sử dụng EtOAc/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (61mg). LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{17}N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 333,1$; theo thử nghiệm: 333,2. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 7,40 (s, 1H); 7,31 (m, 3H); 7,13 (m, 2H); 6,92 (m, 1H); 6,79 (m, 1H); 6,22 (s, 1H); 5,49 (s, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 3,60 (s, 3H).

Ví dụ 36

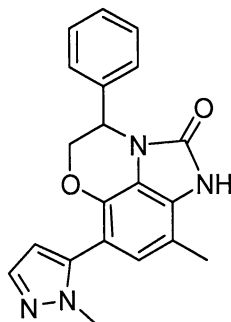
9-bromo-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



N-bromosuccinimit (19mg, 0,10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (32mg, 0,096mmol) trong THF (0,7ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc/hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, 24mg. LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{16}BrN_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 411,0$, 413,0; theo thử nghiệm: 411,1, 413,1. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 7,40 (s, 1H); 7,31 (m, 3H); 7,13 (m, 2H); 7,08 (s, 1H); 6,30 (s, 1H); 5,50 (s, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 3,60 (s, 3H).

Ví dụ 37

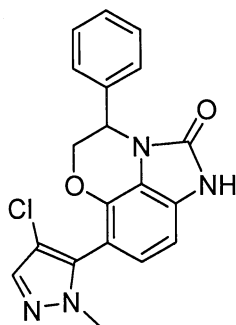
9-Metyl-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



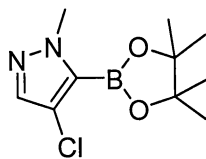
Hỗn hợp phản ứng 9-bromo-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (17mg, 0,04mmol), dung dịch chứa metyl kẽm clorua 2,0M trong THF (0,10ml) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2mg, 0,002mmol) trong THF (0,5ml) trong khí quyển nitơ được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 5 phút. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10. LCMS theo tính toán cho $C_{20}H_{19}N_4O_2 (M+H)^+$: $m/z = 347,1$; theo thử nghiệm: 347,2.

Ví dụ 38

7-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Bước 1. 4-clo-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



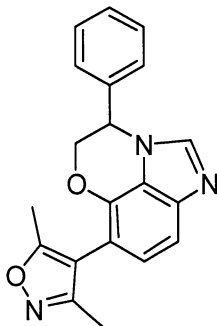
Hỗn hợp gồm 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,3g, 6,3mmol), N-closucinimit (0,93g, 7,0mmol) và THF (6,6ml) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, làm khô và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hợp chất nêu ở tiêu đề mục này được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc 40% trong hexan tạo ra hợp chất mong muốn, 1,456g, 95%.

Bước 2. 7-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp tương tự Ví dụ 35, nhưng bằng cách sử dụng 4-clo-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:MeCN được đệm ở độ pH=2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{16}ClN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 367,1; theo thử nghiệm: 367,1.

Ví dụ 39

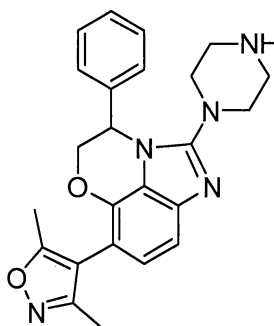
7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin



Hỗn hợp phản ứng gồm 2-clo-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (15mg, 0,041mmol), bromo(propyl)kẽm 0,5M trong THF (0,5ml) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2mg, 0,002mmol) trong THF (0,4ml) trong khí quyển nitơ được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 5 phút. Tinh chế sản phẩm theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho $C_{20}H_{17}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 332,1; theo thử nghiệm: 332,2.

Ví dụ 40

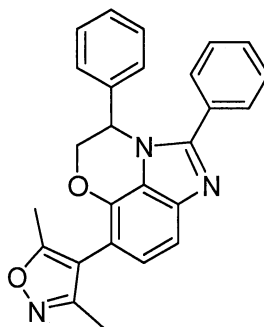
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-2-piperazin-1-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin



4-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-carboxylat (theo Ví dụ 60) được khuấy trong dung dịch HCl 4N trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế ở độ pH=10 tạo ra hợp chất mong muốn mà được phân tách ở dạng muối đihydroclorua. LCMS theo tính toán cho $C_{24}H_{26}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 416,2; theo thử nghiệm: 416,2.

Ví dụ 41

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2,4-điphenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin



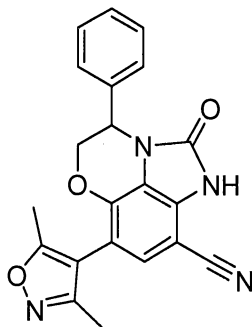
Hỗn hợp gồm 2-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (14mg, 0,039mmol), axit phenylboronic (5,6mg, 0,046mmol), [1, 1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II), phức với DCM (theo tỷ lệ 1:1) (2mg, 0,002mmol) và kali cacbonat (16mg, 0,12mmol) trong 1,4-đioxan (0,2ml), và nước (0,1ml). Hỗn hợp thu được được làm nóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế

trên LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất mong muốn.

LCMS theo tính toán cho $C_{26}H_{22}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 408,2$; theo thử nghiệm: 408,2.

Ví dụ 42

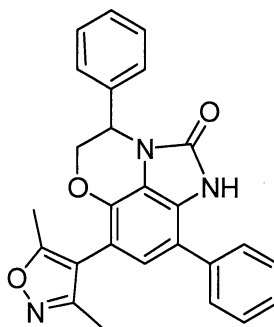
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-carbonitril



9-bromo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (6,9mg, 0,016mmol), kẽm xyanua (19mg, 0,16mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2,8mg, 0,0024mmol) được hòa tan trong DMF (1,6ml) và dung dịch này được khử oxy. Hỗn hợp phản ứng đã khuấy được làm nóng ở nhiệt độ 150°C trong lò vi sóng trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho $C_{21}H_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 373,1$; theo thử nghiệm: 373,2.

Ví dụ 43

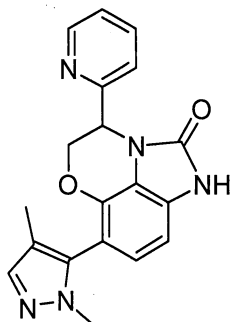
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4,9-điphenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



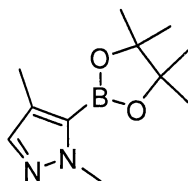
Hỗn hợp gồm 9-bromo-7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (9,0mg, 0,021mmol), axit phenylboronic (3,1mg, 0,025mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopalađi(II), phức với DCM (theo tỷ lệ 1:1) (0,9mg, 0,001mmol) và kali cacbonat (8,8mg, 0,063mmol) trong 1,4-đioxan (0,1ml), và nước (0,07ml) được làm nóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế trên theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho $C_{26}H_{22}N_3O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 424,2$; theo thử nghiệm: 424,0.

Ví dụ 44

7-(1,4-đimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Bước 1. 1,4-đimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



1,4-đimetyl-1H-pyrazol (50mg, 0,5mmol) được khuấy trong THF (2ml) và làm lạnh đến 0°C. Dung dịch chứa n-butyllithi 1,6M trong hexan (390ml) được bổ sung từng giọt bằng xiranh và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (110ml, 0,52mmol) được bổ sung từng giọt bằng xiranh. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút và ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước muối,

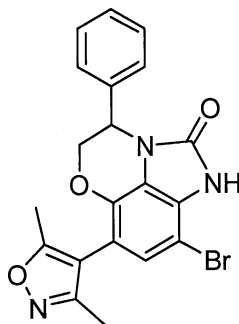
làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Bước tinh chế theo phương pháp sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng EtOAc trong hexan tạo ra hợp chất nêu ở tiểu đề mục này. LCMS theo tính toán cho $C_{11}H_{20}BN_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 223,2$; theo thử nghiệm: 223,0.

Bước 2. 7-(1,4-đimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

7-bromo-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (28mg, 0,084mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,67ml). 1,4-đimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (28mg, 0,13mmol) và kali phosphat (40mg, 0,2mmol) trong nước (0,17ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khử oxy bằng nitơ. Đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin-(2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo)paladi (theo tỷ lệ 1:1) (2mg, 0,002mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này lại được khử oxy bằng nitơ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong khí quyển nitơ trong thời gian 2 giờ. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sử dụng LCMS điều chế (độ pH = 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{17}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 348,1$; theo thử nghiệm: 348,0.

Ví dụ 45

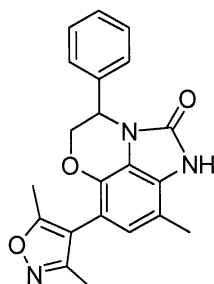
9-bromo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 36, nhưng bằng cách sử dụng 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on. LCMS theo tính toán cho $C_{20}H_{17}BrN_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 426,0$; theo thử nghiệm: 426,0.

Ví dụ 46

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-metyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

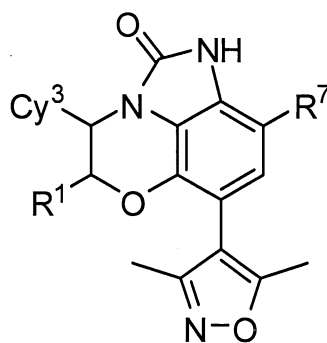


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 37, nhưng bằng cách sử dụng 9-bromo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on. LCMS theo tính toán cho $C_{21}H_{20}N_3O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 362,1$; theo thử nghiệm: 362,2.

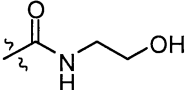
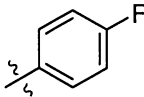
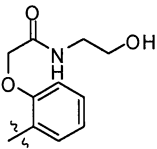
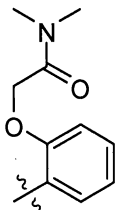
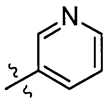
Các ví dụ từ ví dụ 47A đến ví dụ 52

Các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất theo các ví dụ từ ví dụ 47A đến ví dụ 52 được tổng kết trong Bảng 1 dưới đây. Hợp chất theo Ví dụ 47A và hợp chất theo ví dụ 47B và hợp chất theo ví dụ 48A và hợp chất theo ví dụ 48B là các cặp chất đồng phân không đối quang mà được tách theo sắc ký bằng phương pháp tương tự các phương pháp tách nêu trên.

Bảng 1



Ví dụ số	Tên	R ¹	R ⁷	Cy ³	Quy trình ¹
47A	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)- <i>N,N</i> -đimetyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4- <i>de</i>][1,4]benzoxazin-5-carboxamit (chất đồng phân không đối quang 1)		H	Ph	23
47B	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)- <i>N,N</i> -đimetyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4- <i>de</i>][1,4]benzoxazin-5-carboxamit (chất đồng phân không đối quang 2)		H	Ph	23
48A	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)- <i>N</i> -(2-hydroxyetyl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4- <i>de</i>][1,4]benzoxazin-5-carboxamit (chất đồng phân không đối quang 1)		H	Ph	23

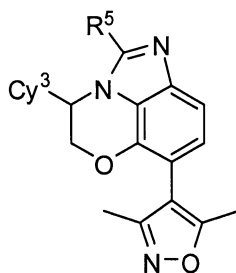
Ví dụ số	Tên	R ¹	R ⁷	Cy ³	Quy trình ¹
48B	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4- <i>de</i>][1,4]benzoxazin-5-carboxamit (chất đồng phân không đối quang 2)		H	Ph	23
49	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(4-flophenyl)-4,5-điimidazo[1,5,4- <i>de</i>][1,4]benzoxazin-2(1 <i>H</i>)-on	H	H		1
50	2-{2-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4- <i>de</i>][1,4]benzoxazin-4-yl]phenoxy}-N-(2-hydroxyetyl)axetamit	H	H		23
51	2-{2-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4- <i>de</i>][1,4]benzoxazin-4-yl]phenoxy}-N,N-đimetylaxetamit	H	H		23
52	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-9-pyridin-3-yl-4,5-điimidazo[1,5,4- <i>de</i>][1,4]benzoxazin-2(1 <i>H</i>)-on	H		Ph	43

¹Tổng hợp được theo quy trình thử nghiệm tương tự quy trình được áp dụng để tổng hợp hợp chất được làm ví dụ đã nêu.

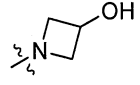
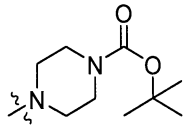
Các ví dụ từ ví dụ 53 đến ví dụ 60

Các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất theo các ví dụ từ 53 đến 61 được tổng kết trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2



Ví dụ số	Tên	R ⁵	Cy ³	Quy trình ¹
53	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-morpholin-4-yl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		Ph	25
54	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-2-pyrrolidin-1-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		Ph	25
55	1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-ol		Ph	25
56	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-2-piperidin-1-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		Ph	25
57	1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-ol		Ph	25
58	1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-3-ol		Ph	25

Ví dụ số	Tên	R ⁵	Cy ³	Quy trình ¹
59	1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-ol		Ph	25
60	4-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-carboxylat		Ph	25

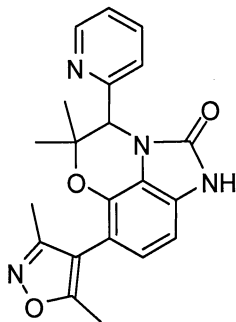
¹Tổng hợp được theo quy trình thử nghiệm đối với hợp chất được liệt kê;

Ví dụ 61A

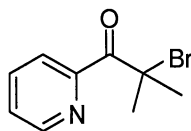
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5,5-đimetyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân không đối quang 1)

Ví dụ 61B

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5,5-đimetyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân không đối quang 2)



Bước 1. 2-bromo-2-metyl-1-(pyridin-2-yl)propan-1-on



Brom (2,1g, 13,4mmol) được hòa tan trong axit axetic (1ml) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp gồm 2-metyl-(1-pyridin-2-yl)propan-1-on (2,0g, 13mmol) trong axit axetic (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến 105°C

trong thời gian 3 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và cô trong điều kiện chân không để tạo ra chất bán rắn màu tối. Sản phẩm thô được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra 2-bromo-2-metyl-1-(pyridin-2-yl)propan-1-on ở dạng dầu màu rất tối (3,0g, 98%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_9H_{11}BrNO$ ($M+H$)⁺: $m/z = 227,9, 229,9$; theo thử nghiệm: 228,1, 230,1.

Bước 2. 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5,5-đimetyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 13, nhưng bằng cách sử dụng 2-bromo-2-metyl-1-(pyridin-2-yl)propan-1-on ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải gradient nước:axetonitril được đệm ở độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân được tách theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng điều chế bằng cách áp dụng các điều kiện sau: cột: Phenomenex Lux Cellulose C-2 5 μm , 21, 2x250mm, pha động: 45% EtOH/hexan, điều kiện gradient: đẳng dung môi ở 18ml/phút, nạp: 13,0mg trong 900 μl , thời gian chạy: 18 phút, pic: 9,0 phút, và 12,0 phút.

Chất đồng phân không đối quang 1, đỉnh 1 ở dạng cặn rắn. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{21}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 377,1$; theo thử nghiệm: 377,1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,87 (s, 1H), 8,41 (dt, $J = 4,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,74 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,27 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

Chất đồng phân không đối quang, đỉnh 2 ở dạng cặn rắn. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{21}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 377,1$; theo thử nghiệm: 377,1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,87 (s, 1H), 8,41 (dt, $J = 4,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,74 (td, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,27 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

Ví dụ 62A

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5-(hydroxymetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-
đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân không đối quang 1)

Ví dụ 62B

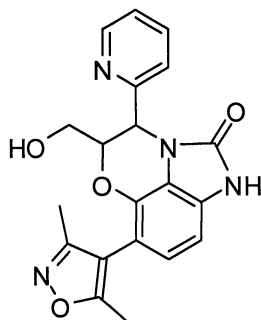
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5-(hydroxymetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-
đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân không đối quang 2)

Ví dụ 62C

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5-(hydroxymetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-
đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân không đối quang 3)

Ví dụ 62D

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5-(hydroxymetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-
đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân không đối quang 4)



Lithi tetrahydroborat (1,6mg, 0,071mmol) được bổ sung vào etyl 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxylat (20mg, 0,05mmol), từ Ví dụ 20, trong tetrahydrofuran (3ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 3 giờ, sau đó được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được cô và sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan:etyl axetat để thu được sản phẩm ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân được tách theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng điều chế bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Cột: Phenomenex Lux Cellulose C-2 5µm, 21, 2x250mm, Pha động: 45% EtOH/hexan, điều kiện gradien: đẳng dung môi ở 18ml/phút, nạp: 13,5mg trong 900µl, thời gian chạy: 18 phút, thời gian đỉnh: 9,0, 12,1, 24,2 và 15,0 phút.

Chất đồng phân không đối quang 1, đỉnh 1 ở dạng cặn rắn. Tính theo phương

pháp LCMS cho $C_{20}H_{19}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 379,1$; theo thử nghiệm: 379,1.

Chất đồng phân không đối quang 2, đỉnh 2 ở dạng cặn rắn. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{19}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 379,1$; theo thử nghiệm: 379,1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,79 – 7,65 (m, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,0, 5,2$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,22 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,71 – 4,57 (m, 1H), 3,45 (q, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Chất đồng phân không đối quang 3, đỉnh 3 ở dạng cặn rắn. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{19}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 379,1$; theo thử nghiệm: 379,1.

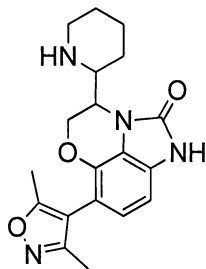
Chất đồng phân không đối quang 4, đỉnh 4 ở dạng cặn rắn. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{19}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 379,1$; theo thử nghiệm: 379,1.

Ví dụ 63A

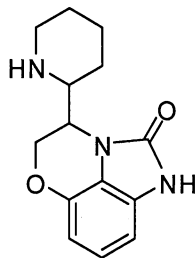
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-piperidin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat (chất đồng phân không đối quang 1)

Ví dụ 63B

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-piperidin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat (chất đồng phân không đối quang 2)



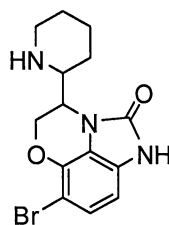
Bước 1.4-Piperidin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Chất trung gian ba vòng, 4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-

de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (0,25g, 0,98mmol) ở Ví dụ 13, được hòa tan một phần trong metanol (50,0ml) và dung dịch nước hydroclorua 12,0M (1,0ml, 12mmol) trong bình Parr. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng nitơ, tiếp đó là bổ sung paladi (10% trên cacbon), và bình phản ứng được nạp hydro đến áp suất 55 PSI (379,21kPa) và được lắc trong thời gian 6 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ chất xúc tác và cô trong điều kiện chân không để tạo ra 4-piperidin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on ở dạng dầu màu tối (0,21g, 82%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{18}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 260,1$; theo thử nghiệm: 260,1.

Bước 2. 7-bromo-4-piperidin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



4-piperidin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (0,20g, 0,77mmol) ở Bước 1 được hòa tan trong axit axetic (10,0ml, 176mmol) ở nhiệt độ trong phòng và N-bromosuccinimide (0,14g, 0,77mmol) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ và cô trong điều kiện chân không để tạo ra cặn. Cặn được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước kali cacbonat, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra 7-bromo-4-piperidin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on ở dạng dầu màu tối (0,22g, 85%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{17}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 338,0$, 340,0; theo thử nghiệm: 338,0, 340,0.

Bước 3. 7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-piperidin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat

7-bromo-4-piperidin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (0,025g, 0,074mmol) ở Bước 2 được kết hợp với axit (3,5-dimetylisoxazol-4-yl)boronic (0,016g, 0,11mmol) trong 1,4-dioxan (3,0ml) với kali cacbonat (0,02g, 0,15mmol) trong nước (0,38ml) và loại khí bằng nitơ. Phức hợp [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) xúc tác với diclometan (theo tỷ lệ 1:1)

(0,006g, 0,007mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm nóng trong ống nghiệm đã bịt kín đến 100°C. Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu màu tối. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:axetonitril được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-piperidin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on thành hai phân đoạn.

Chất đồng phân không đối quang 1, đỉnh 1 ở dạng cặn rắn (0,008g, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{19}H_{23}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 355,1$; theo thử nghiệm: 355,1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,13 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 12,3, 2,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,26 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,64 – 1,52 (m, 1H), 1,47 (s, 1H).

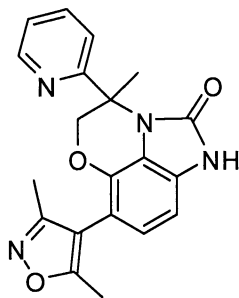
Chất đồng phân không đối quang 2, đỉnh 2 ở dạng cặn rắn (0,007g, 27%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{19}H_{23}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 355,1$; theo thử nghiệm: 355,1.

Ví dụ 69A

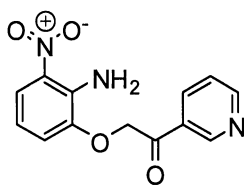
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân không đối quang 1)

Ví dụ 69B

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân không đối quang 2)

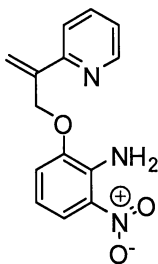


Bước 1. 2-(2-amino-3-nitrophenoxy)-1-pyridin-3-yletanon



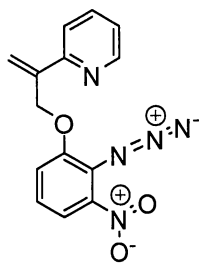
2-bromo-1-(pyridin-3-yl)etanon hydrobromua (600mg, 2mmol) (muối của HBr) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2-amino-3-nitrophenol (300mg, 2mmol) và kali cacbonat (400mg, 3mmol) trong axeton (30ml, 400mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, pha loãng bằng nước, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 2-(2-amino-3-nitrophenoxy)-1-pyridin-3-yletanon thô (0,35g, 60%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{13}H_{12}N_3O_4$ (M+H)⁺: m/z = 274,1; theo thử nghiệm: 274,1.

Bước 2. 2-Nitro-6-[(2-pyridin-2-ylprop-2-en-1-yl)oxy]anilin



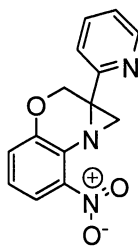
Kali tert-butoxit (1,10g, 9,9mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa metyl triphenylphosphoni bromua (3,0g, 8mmol) trong tetrahydrofuran (30ml) trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, tiếp đó là bổ sung 2-(2-amino-3-nitrophenoxy)-1-pyridin-2-yletanon (2g, 8mmol) vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 3 giờ, và sau đó được phân bố giữa nước và etyl ete. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan:etyl axetat để tạo ra 2-nitro-6-[(2-pyridin-2-ylprop-2-en-1-yl)oxy]anilin ở dạng rắn màu nâu sáng (0,5g, 20%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{14}N_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 272,1; theo thử nghiệm: 272,1.

Bước 3. 2-{1-[(2-azido-3-nitrophenoxy)methyl]vinyl}pyridin



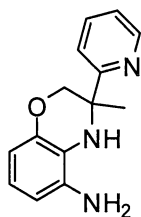
Natri nitrit (100mg, 2mmol) trong nước (4ml, 60mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-nitro-6-[(2-pyridin-2-ylprop-2-en-1-yl)oxy]anilin (350mg, 1,3mmol) trong hydroclorua 4,0M trong nước (4ml, 10mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 5 phút và sau đó được trung hòa đến độ pH từ 6 đến 7 bằng natri bicacbonat rắn. Natri azit (80mg, 1mmol) trong nước (2ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này, tiếp đó khuấy trong thời gian 30 phút, sau thời gian này hỗn hợp phản ứng trở thành huyền phù đặc. Hỗn hợp thu được được lọc và làm khô để tạo ra 2-{1-[(2-azido-3-nitrophenoxy)methyl]vinyl}pyridin ở dạng rắn màu vàng sẫm (0,25g, 83%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{12}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 298,1$; theo thử nghiệm: 298,1.

Bước 4. 7-Nitro-1a-pyridin-2-yl-1a,2-dihydro-1H-azireno[2,1-c][1,4]benzoxazin



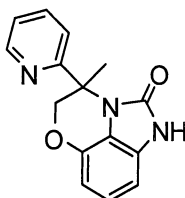
Hỗn hợp gồm 2-{1-[(2-azido-3-nitrophenoxy)methyl]vinyl}pyridin (250mg, 0,84mmol) trong benzen (15ml) được hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan:etyl axetat để tạo ra 7-nitro-1a-pyridin-2-yl-1a,2-dihydro-1H-azireno[2,1-c][1,4]benzoxazin ở dạng rắn (0,225g, 90%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{12}N_3O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 270,1$; theo thử nghiệm: 270,1.

Bước 5. 3-Metyl-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin



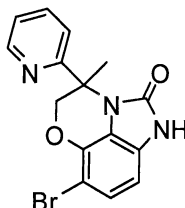
Hỗn hợp gồm 7-nitro-1a-pyridin-2-yl-1a,2-dihydro-1H-azireno[2,1-c][1,4]benzoxazin (100mg, 0,4mmol) trong metanol (6ml) và tetrahydrofuran (2ml) được loại khí bằng nitơ trong bình Parr tiếp đó là bổ sung paladi (10% trên cacbon) (30mg, 0,28mmol). Phản ứng được nạp hydro đến 40psi (275,79kPa) và được lắc trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô để tạo ra 3-metyl-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin thô (0,030g, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{16}N_3O$ (M+H)⁺: m/z = 242,1; theo thử nghiệm: 242,1.

Bước 6. 4-Metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Triphosgen (40mg, 0,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-metyl-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin (90mg, 0,4mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) và N,N-diisopropyletylamin (100μl) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ và sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 4-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on thô ở dạng bán rắn (0,10g, 90%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{14}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 268,1; theo thử nghiệm: 268,0.

Bước 7. 7-bromo-4-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



N-bromosuccinimide (60mg, 0,3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-methyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (90mg, 0,3mmol), axit axetic (6ml) và axetonitril (6ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, được làm nguội bằng nước, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được hòa tan trong ethyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra dầu màu tối. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan:ethyl axetat chứa etanol 20% để tạo ra 7-bromo-4-methyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on ở dạng rắn màu trắng đục (0,090g, 80%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{13}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 346,1, 348,1; theo thử nghiệm: 345,9, 347,9.

Bước 8. 7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-methyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

7-bromo-4-methyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (80mg, 0,2mmol) được kết hợp trong 1,4-dioxan (10ml) với kali (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)(triflo)borat (0,070g, 0,35mmol) và kali cacbonat (60mg, 0,5mmol) trong nước (5ml), và loại khí bằng nitơ. Chất xúc tác [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) phức với diclometan (theo tỷ lệ 1:1) (30mg, 0,04mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa nước và ethyl axetat. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan:ethyl axetat chứa etanol 20% để tạo ra 7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-methyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on ở dạng dầu trong. Các chất đồng phân đối ảnh được tách trên cột không đối xứng bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5µm, 21x2x250mm; pha động: etanol 45% trong hexan gradien: 18ml/phút đẳng dung môi; Thời gian chạy: 11 phút; nạp: 4mg trong 900µl; thời gian đỉnh: 7,1 & 8,8 phút.

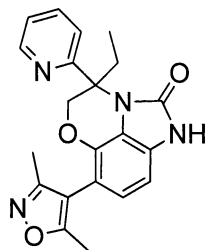
Chất đồng phân không đối quang 1, đỉnh 1, ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,010g, 10%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{19}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 363,1;

theo thử nghiệm: 363,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,83 – 7,69 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

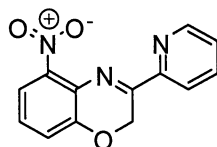
Chất đồng phân không đối quang 2, đỉnh 2, ở dạng rắn vô định hình màu trắng (0,010g. 10%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 363,1; theo thử nghiệm: 363,1.

Ví dụ 70

7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-4-etyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat

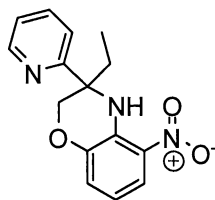


Bước 1. 5-Nitro-3-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin



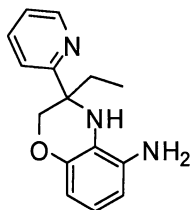
Hỗn hợp gồm 5-nitro-3-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin và 5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-ol (chất trung gian, Ví dụ 13) (200mg, 0,7mmol) được hòa tan trong axetonitril (0,2ml) và axit axetic (0,8ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng axetonitril (15ml) và cô ở nhiệt độ trong phòng để loại bỏ axit axetic còn dư để tạo ra 5-nitro-3-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin ở dạng rắn màu xanh nhạt (0,20g, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 256,1; theo thử nghiệm: 255,9.

Bước 2. 3-etyl-5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin



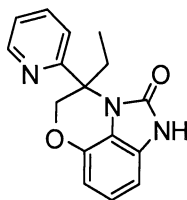
Etyl lithi 0,5M trong benzen-xyclohexan (1,8ml, 0,88mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 5-nitro-3-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin (0,025g, 0,88mmol) trong tetrahydrofuran (4ml), làm lạnh đến -78°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C và sau đó được làm nguội bằng metanol. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan:etyl axetat để tạo ra 3-etyl-5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin ở dạng rắn (0,021g, 84%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: $m/z = 286,1$; theo thử nghiệm: 286,0.

Bước 3. 3-etyl-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin



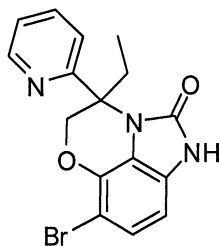
3-etyl-5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (10mg, 0,3mmol) được hòa tan trong metanol (10ml) trong bình Parr, đã được loại khí bằng nitơ, và paladi (10% trên cacbon) (10mg) được bổ sung vào. Bình phản ứng này được nạp hydro đến áp suất 50psi (344,74kPa) và được lắc trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô để tạo ra 3-etyl-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin thô (0,005g, 40%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$: $m/z = 256,1$; theo thử nghiệm: 256,0.

Bước 4. 4-etyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Triphosgen (40mg, 0,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-ethyl-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin (80mg, 0,3mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) và N,N-diisopropyletylamin (0,1ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 4-ethyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on thô (0,060g, 60%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{16}H_{16}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 282,1; theo thử nghiệm: 282,0.

Bước 5. 7-bromo-4-ethyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



N-bromosuccinimit (70mg, 0,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-ethyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (80mg, 0,4mmol) trong axetonitril (5ml) và axit axetic (10ml) đã được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 30 phút, cô để loại bỏ axit axetic còn dư, và cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 7-bromo-4-ethyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on thô (0,07g, 80%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{16}H_{15}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 360,1, 362,1; theo thử nghiệm: 359,8, 361,8.

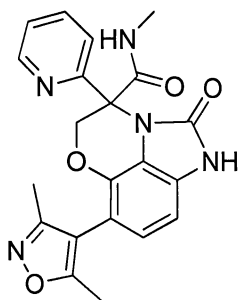
Bước 6. 7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-ethyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat

7-bromo-4-ethyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-

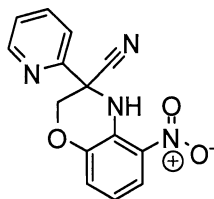
2(1H)-on (50mg, 0,1mmol) được kết hợp trong 1,4-dioxan (6ml) với kali (3,5-đimetylisoxazol-4-yl)(triflo)borat (42mg, 0,21mmol) và kali cacbonat (40mg, 0,3mmol) trong nước (3ml) và loại khí bằng nitơ. Chất xúc tác [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (20mg, 0,02mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế trên sắc ký lỏng cao áp điều chế bằng cách sử dụng cột rửa giải C-18 gradien nước:axetonitril được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-etyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on ở dạng rắn màu trắng (0,005g, 10%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{21}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 377,1; theo thử nghiệm: 377,0. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,58 – 8,47 (m, 1H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 6,6, 4,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,71 – 2,51 (m, 1H), 2,37 – 2,21 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ví dụ 71

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-metyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

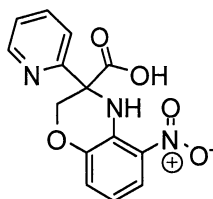


Bước 1. 5-Nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carbonitril



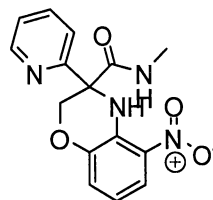
Kali xyanua (500mg, 7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-nitro-3-pyridin-2-yl-2H-1,4-benzoxazin (1g, 4mmol) (theo Ví dụ 70, Bước 1), trong axetonitril (20ml), và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được kết tinh ra khỏi metylen clorua để tạo ra 5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carbonitril ở dạng bột màu vàng sẫm (0,60g, 60%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{11}N_4O_3 (M+H)^+$: $m/z = 283,1$; theo thử nghiệm: 282,9

Bước 2. Axit 5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxylic



5-Nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carbonitril (80mg, 0,3mmol) được hòa tan trong axit clohydric đậm đặc (3ml, 100mmol) và được làm nóng đến 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước, và độ pH được điều chỉnh đến độ pH=7 bằng natri bicacbonat. Sau đó, dung dịch đã được trung hòa này được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra axit 5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxylic thô ở dạng rắn (0,025g, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{12}N_3O_5(M+H)^+$: $m/z = 302,1$; theo thử nghiệm: 301,9.

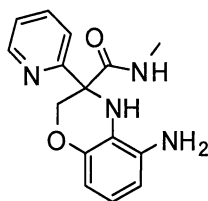
Bước 3. N-Metyl-5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxamit



Axit 5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxylic (0,044g, 0,15mmol) trong N,N-đimetylformamit (3ml) được kết hợp với N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uron hexaflophosphat [do Oakwood cung cấp, số danh mục sản

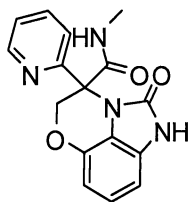
phẩm #: 023926] (160mg, 0,42mmol) và N,N-diisopropyletylamin (100μl, 0,6mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Metylamin 3,0M trong etanol (0,2ml, 0,6mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp này được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1N, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra N-metyl-5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxamit thô rắn (0,020g, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{15}N_4O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 315,1$; theo thử nghiệm: 315,0.

Bước 4. 5-amino-N-metyl-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxamit



N-metyl-5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxamit (25mg, 0,080mmol) được hòa tan trong metanol (5ml) trong bình Parr và được loại khí bằng nitơ, tiếp đó là bổ sung paladi (10% trên cacbon) (5mg, 0,05mmol). Bình phản ứng này được nạp hydro đến áp suất 50psi (344,74kPa) và được lắc trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô trong điều kiện chân không để tạo ra 5-amino-N-metyl-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxamit thô (0,005g, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{17}N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 285,1$; theo thử nghiệm: 285,0.

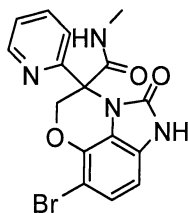
Bước 5. N-metyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit



Triphosgen (10mg, 0,04mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-amino-N-metyl-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxamit (30mg, 0,1mmol) trong tetrahydrofuran (3ml) và N,N-diisopropyletylamin (40μl, 0,2mmol) ở nhiệt độ

trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra N-metyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit thô ở dạng bán rắn (0,031g, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{16}H_{15}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 311,1$; theo thử nghiệm: 311,1.

Bước 6. 7-bromo-N-metyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit



N-metyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit (20mg, 0,1mmol) được hòa tan trong axetonitril (3ml) và axit axetic (2ml), và làm lạnh đến 0°C, tiếp đó là bổ sung N-bromosuccinimide (20mg, 0,1mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ và sau đó được cô để tạo ra cặn thô. Cặn này được hòa tan trong etyl axetat, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 7-bromo-N-metyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit thô (0,020g, 50%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{16}H_{14}BrN_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 389,1, 391,1$; theo thử nghiệm: 388,9, 390,9.

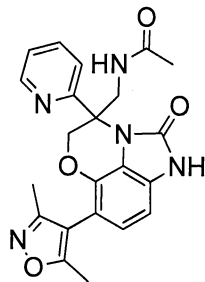
Bước 7. 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-metyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

7-bromo-N-metyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit (20mg, 0,05mmol) được kết hợp với 1,4-dioxan (2ml), kali (3,5-đimetylisoxazol-4-yl)(triflo)borat (16mg, 0,077mmol) và kali cacbonat (10mg, 0,1mmol) trong nước (1ml, 60mmol) và loại khí bằng nitơ. Chất xúc tác [1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (7mg, 0,008mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước

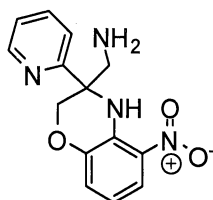
muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế trên sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải gradient nước:axetonitril được đệm bằng TFA ở độ pH=2 để tạo ra 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-metyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit ở dạng rắn màu trắng đục (0,007g, 30%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{20}N_5O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 406,1$; theo thử nghiệm: 405,9. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,57 – 8,45 (m, 1H), 8,19 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,82 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 7,6, 4,8, 1,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,72 – 2,60 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ví dụ 72

N-{[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]metyl}axetamit 2,2,2-trifloaxetat



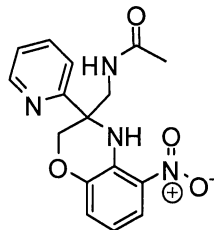
Bước 1. 1-(5-Nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)metanamin



Diisobutylnhôm hydrua 1,0M trong toluen (200 μ l, 0,2mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carbonitril (50mg, 0,2mmol) (theo Ví dụ 71, bước 1), trong toluen (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 10 phút, sau đó được làm nguội bằng metanol. Hỗn hợp thu được được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 1-(5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)metanamin thô ở dạng rắn (0,05g. 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho

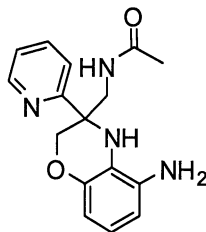
$C_{14}H_{15}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 287,1; theo thử nghiệm: 287,1.

Bước 2. N-[(5-Nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)metyl]axetamit



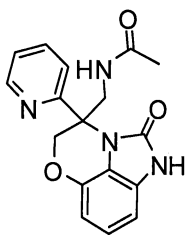
Axetyl clorua (15μl, 0,21mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 1-(5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)metanamin (50mg, 0,2mmol) trong metylen clorua (3ml), N,N-diisopropyletylamin (60μl) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra N-[(5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)metyl]axetamit thô (0,040g, 70%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{16}H_{17}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 329,1; theo thử nghiệm: 329,0

Bước 3. N-[(5-amino-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)metyl]axetamit



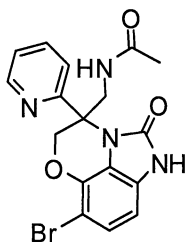
N-[(5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)metyl]axetamit (0,040g, 0,122mmol) được hòa tan trong ethanol (5ml) trong bình Parr và được loại khí bằng nitơ, tiếp đó là bổ sung chất xúc tác paladi (10% trên cacbon) (10mg, 0,09mmol). Bình phản ứng này được nạp hydro đến áp suất 50psi (344,74kPa), và được lắc trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và cô để tạo ra N-[(5-amino-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)metyl]axetamit thô (0,040g, 80%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{16}H_{19}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 299,1; theo thử nghiệm: 299,0.

Bước 4. N-[(2-Oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)metyl]axetamit



Triphosgen (20mg, 0,07mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm N-[(5-amino-3-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)methyl]acetamid (50mg, 0,2mmol), tetrahydrofuran (5ml) và N,N-diisopropyletylamin (60μl) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra N-[(2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)methyl]acetamid thô (0,040g, 70%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{17}H_{17}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 325,1$; theo thử nghiệm: 325,1.

Bước 5. N-[(7-bromo-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)methyl]acetamid



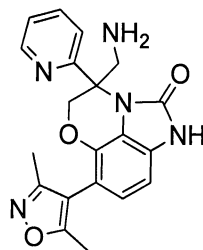
N-bromosuccinimit (40mg, 0,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm N-[(2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)methyl]acetamid trong axetonitril (5ml) và axit axetic (3ml), và làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ, cô để loại bỏ axit axetic còn dư, và phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra N-[(7-bromo-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)methyl]acetamid thô (0,040g, 60%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{17}H_{16}BrN_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 403,1, 405,1$; theo thử nghiệm: 402,9, 405,0.

Bước 6. N-{[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)methyl}acetamid 2,2,2-trifloaxetat

N-[(7-bromo-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)methyl]axetamit (20mg, 0,05mmol) được kết hợp trong 1,4-dioxan (2ml) với kali (3,5-đimetylisoxazol-4-yl)(triflo)borat (16mg, 0,077mmol) và kali cacbonat (10mg, 0,1mmol) trong nước (1ml) và loại khí bằng nitơ. Chất xúc tác [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) phức với diclometan (theo tỷ lệ 1:1) (7mg, 0,008mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, tại thời điểm đó nó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:axetonitril được đậm bằng TFA ở độ pH=2 để tạo ra N-{[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)methyl}axetamit ở dạng rắn màu trắng đục (0,010g, 50%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{22}N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 420,1; theo thử nghiệm: 420,1.

Ví dụ 73

4-(aminometyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on bis(2,2,2-trifloaxetat)

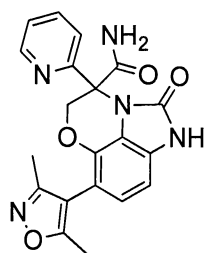


N-{[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)methyl}axetamit (10mg, 0,02mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1ml) và dung dịch axit clohydric đậm đặc (200μl, 6mmol) trong nước (800μl). Hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến 100°C trong thời gian 4 giờ và sau đó được tinh chế mà không cần được xử lý theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:axetonitril được đậm bằng TFA ở độ pH=2 để tạo ra 4-(aminometyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on ở dạng rắn màu trắng đục

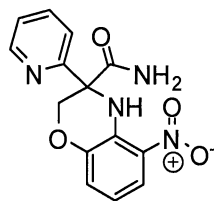
(0,0045g, 40%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{20}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 378,1$; theo thử nghiệm: 378,1. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,68 – 8,58 (m, 1H), 8,20 (bs, 2H), 7,84 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 1H), 3,75 – 3,58 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Ví dụ 74

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat

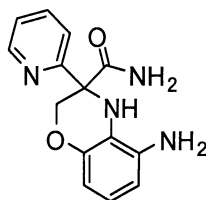


Bước 1. 5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxamit



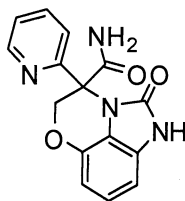
5-Nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carbonitril (100mg, 0,4mmol) được bổ sung vào hỗn hợp đang được khuấy mạnh gồm nhôm oxit (100mg, 1mmol) và axit metansulfonic (2ml, 30mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm nóng đến 120°C trong thời gian 20 phút, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp FCC trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan:etyl axetat để tạo ra 5-nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxamit ở dạng dầu trong (0,040g, 40%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{13}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 301,1$; theo thử nghiệm: 301,1.

Bước 2. 5-amino-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxamit



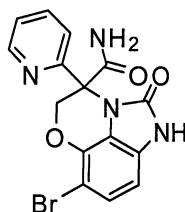
5-Nitro-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxamit (0,040g, 0,13mmol) được hòa tan trong metanol (5ml) trong bình Parr và được loại khí bằng nitơ, tiếp đó là bổ sung paladi (10% trên cacbon) (20mg, 0,2mmol). Bình phản ứng này được nạp hydro đến áp suất 50psi (344,74kPa) và được lắc trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô để tạo ra 5-amino-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxamit thô ở dạng thủy tinh (0,040g, 100%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{15}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 271,1; theo thử nghiệm: 271,1.

Bước 3. 2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit



Triphosgen (20mg, 0,07mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-amino-3-pyridin-2-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-carboxamit (40mg, 0,2mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) và N,N-điisopropyletylamin (60μl, 0,3mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ và sau đó được phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit thô (0,040g, 80%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{13}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 297,1; theo thử nghiệm: 297,1.

Bước 4. 7-bromo-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit



N-bromosucxinimit (40mg, 0,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamid, axetonitril (5ml) và axit axetic (3ml) và làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ và sau đó được cô để loại bỏ axit axetic còn dư. Cặn thu được được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra 7-bromo-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamid thô (0,040g, 60%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{12}BrN_4O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 375,1, 377,1$; theo thử nghiệm: 375,0, 376,9.

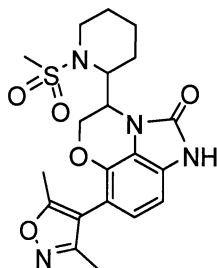
Bước 5. 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamid 2,2,2-trifloaxetat

7-bromo-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamid (20mg, 0,05mmol) được kết hợp trong 1,4-dioxan (2ml) với kali (3,5-đimetylisoxazol-4-yl)(triflo)borat (16mg, 0,077mmol) và kali cacbonat (10mg, 0,1mmol) trong nước (1ml) được loại khí bằng nitơ. Chất xúc tác [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (7mg, 0,008mmol) được bổ sung vào và được loại khí bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 5 giờ, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:axetonitril được đệm đến độ pH=2 để tạo ra 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamid ở dạng rắn màu trắng đục (0,010g, 50%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{18}N_5O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 392,1$; theo thử nghiệm: 392,1. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,56 – 8,48 (m, 1H), 7,83 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,52 (d,

$J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 6,74 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 4,76 (d, $J = 11,2 \text{ Hz}$, 1H), 4,71 (d, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

Ví dụ 79

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-[1-(metylsulfonyl)piperidin-2-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Amin 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-piperidin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (0,05g, 0,14mmol) (theo Ví dụ 63) được hòa tan trong metylen clorua (2,0ml) và N,N-điisopropyletylamin (0,049ml, 0,28mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển nitơ. Metansulfonyl clorua (0,010ml, 0,14mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên magie sulfat và cô để tạo ra sản phẩm thô ở dạng dầu màu tối. Sản phẩm này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế trên cột C-18 rửa giải bằng gradien nước:axetonitril được đệm bằng TFA đến độ pH=2 để tạo ra 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-[1-(metylsulfonyl)piperidin-2-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on thành hai phân đoạn:

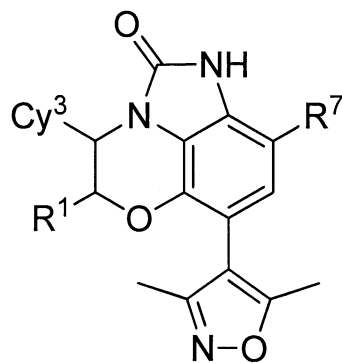
Ví dụ 79, đỉnh 1 ở dạng cặn rắn (0,015g, 26%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 433,1$; theo thử nghiệm: 433,2. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 6,65 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 4,89 – 4,65 (m, 3H), 4,4-3,9 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,73 – 1,51 (m, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,1 (m, 1H).

Ví dụ 79, đỉnh 2 ở dạng cặn rắn (0,010g, 18%). Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 433,1$; theo thử nghiệm: 433,2.

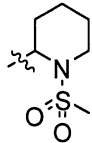
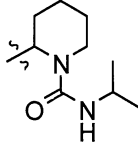
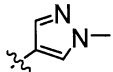
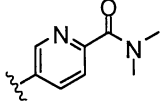
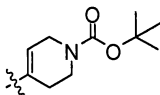
Các ví dụ từ ví dụ 75 đến ví dụ 87

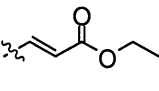
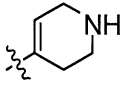
Các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất theo các ví dụ từ ví dụ 75 đến ví dụ 87 được tổng kết trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3



Ví dụ số	Tên	R ¹	R ⁷	Cy ³	Muối	Quy trình*
75	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on	Me	H			13
76	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-metyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat		H		TFA	24
77	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit 2,2,2-trifloaxetat		H		TFA	24
78	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on	H	H			5

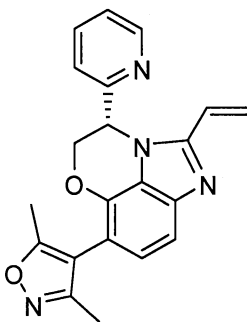
Ví dụ số	Tên	R ¹	R ⁷	Cy ³	Muối	Quy trình*
79	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-[1-(metylsulfonyl)-piperidin-2-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on	H	H			79
80	2-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazin-4-yl]-N-isopropylpiperidin-1-carboxamit	H	H			79
81	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat	H			TFA	43
82	5-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]-N,N-đimetylpyridin-2-carboxamit 2,2,2-bis(trifloaxetat)	H			2TFA	43
83	tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]-3,6-đihydropyridin-1(2H)-carboxylat 2,2,2-trifloaxetat	H			TFA	43
84	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-9-pyrimidin-5-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat	H			TFA	43

Ví dụ số	Tên	R ¹	R ⁷	Cy ³	Muối	Quy trình*
85	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on 2,2,2-trifloaxetat	H			TFA	43
86	etyl (2E)-3-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]acrylat 2,2,2-trifloaxetat	H			TFA	43
87	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-9-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on bis(2,2,2-trifloaxetat)	H			2TFA	43

*Tổng hợp được theo quy trình thử nghiệm nêu trong Ví dụ số đã nêu.

Ví dụ 88

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-vinyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin

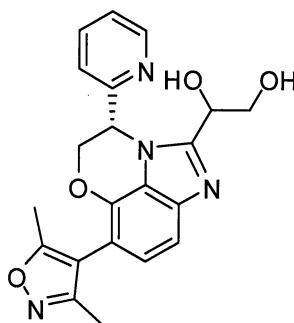


(4S)-2-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (277mg, 0,755mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-đioxaborolan (0,19ml, 1,1mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 633348], và kali phosphat (0,3g, 2mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # P5629], được hòa tan trong nước (2,4ml) và 1,4-đioxan (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khử oxy bằng nitơ và đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin-(2'-aminobiphenyl-

2-yl)(clo)paladi (theo tỷ lệ 1:1) (0,03g, 0,04mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 741825] được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khử oxy bằng nitơ và làm nóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Ethyl axetat được bổ sung vào, và hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được làm khô trên natri sulfat và cô. Cặn thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh rửa giải ethyl axetat trong hexan (từ 75% đến 100%, ethyl axetat chứa MeOH 20%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,21g, 78%). LCMS đối với $C_{21}H_{19}O_2N_4$ (M+H)⁺: theo tính toán m/z = 359,2; theo thử nghiệm 359,3; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,61 – 8,53 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 17,5, 1,0 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 2,5 Hz, 2H), 5,68 (dd, J = 11,4, 1,0 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 11,6, 2,1 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ví dụ 89

(1R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]etan-1,2-điol

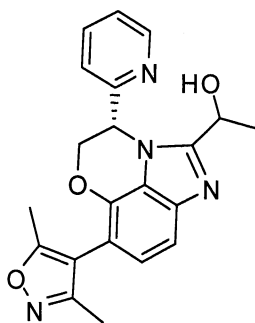


(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-vinyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (40mg, 0,1mmol) được hòa tan trong rượu tert-butylic (4ml) và nước (4ml). Hỗn hợp gồm A-D mixβ (300mg, 0,7mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 392766] được bổ sung vào dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được này được khuấy qua đêm. Dung dịch nước natri sulfit bão hòa (2ml) được bổ sung vào và huyền phù được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng điclorometan. Các chiết phẩm hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18,

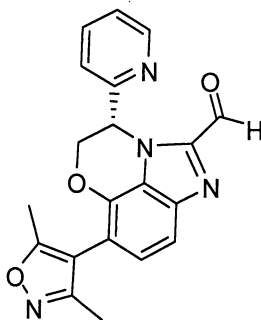
rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (0,021g, 50%). LCMS đối với $C_{21}H_{21}O_4N_4$ (M+H)⁺: theo tính toán $m/z = 393,2$; theo thử nghiệm 393,2.

Ví dụ 90

1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]etanol



Bước 1. (4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazin-2-carbaldehyt



(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-vinyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (0,05g, 0,1mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (1,7ml). Dung dịch thu được được làm lạnh đến 0°C, sau đó dung dịch chứa osmi tetraoxit 0,16M trong nước (0,3ml, 0,04mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 251755] và natri metaperiodat (140mg, 0,66mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # S1878] trong nước (0,1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng dung dịch nước natri sulfit bão hòa (10ml) trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc qua nút xelit và nút này được rửa bằng điclorometan. Lớp hữu cơ được cô trong điều

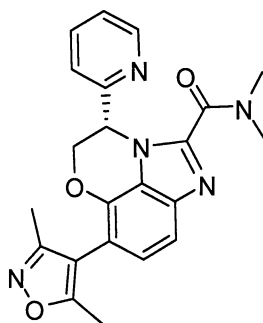
kiện chân không. Cặn thu được được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh rửa giải bằng ethyl axetat trong hexan (từ 75% đến 100%, ethyl axetat chứa MeOH 20%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,053g, 100%). LCMS đối với $C_{20}H_{17}O_3N_4$ ($M+H$)⁺: theo tính toán $m/z = 361,1$; theo thử nghiệm 361,2.

Bước 2. 1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]etanol

Metylmagie clorua 3,0M trong THF (0,01ml, 0,04mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 189901] được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa (4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carbaldehyt (8mg, 0,02mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi tiếp tục khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung từng giọt dung dịch nước amoni clorua bão hòa (0,5ml). Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng ethyl axetat/nước muối (theo tỷ lệ 3:1), và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng ethyl axetat. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong điều kiện chân không. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (4mg, 50%). LCMS đối với $C_{21}H_{21}O_3N_4$ ($M+H$)⁺: theo tính toán $m/z = 377,2$, theo thử nghiệm 377,1.

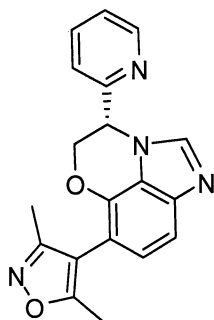
Ví dụ 91

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N,N-đimetyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carboxamit



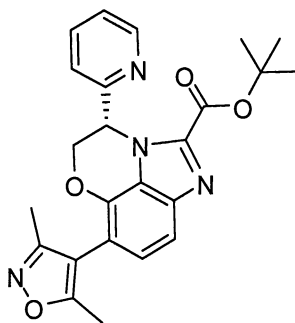
Ví dụ 92

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin



Ví dụ 93

tert-butyl (4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carboxylat



(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carbalđehyt (15mg, 0,042mmol) và đimetylamin hydroclorua (0,0041g, 0,050mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 126365] được hòa tan trong axetonitril (1,5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Đồng(II) sulfat pentahyđrat (0,0005g, 0,002mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 209198], canxi cacbonat (0,0046g, 0,046mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # C6763] và tert-butyl hydroperoxit 6,0M trong decan (0,0076ml, 0,046mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 416665] được bổ sung vào hỗn hợp thu được. Bình phản ứng này được đậy nắp, được loại khí, và để khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 10 giờ. Sau khi lọc qua xelit, dung dịch này được cô và cạn thu được được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien

axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra ba hợp chất dưới đây:

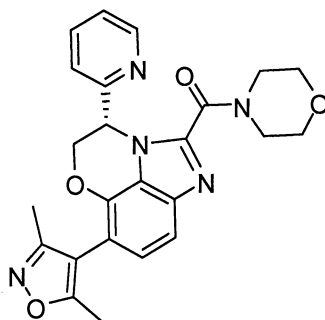
Ví dụ 91 (7,2mg, 43%) LCMS đối với $C_{22}H_{22}O_3N_5$ (M+H)⁺: theo tính toán m/z = 404,2; theo thử nghiệm 404,2. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,79 (dd, J = 11,8, 3,9 Hz, 2H), 4,70 (dd, J = 11,7, 3,2 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ví dụ 92 (2,4mg, 17%) LCMS đối với $C_{19}H_{17}O_2N_4$ (M+H)⁺: theo tính toán m/z = 333,1; theo thử nghiệm 333,2 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,61 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,82 – 4,74 (m, 2H), 4,74 – 4,67 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ví dụ 93 (3,2mg, 18%) LCMS đối với $C_{24}H_{25}O_4N_4$ (M+H)⁺: theo tính toán m/z = 433,2, theo thử nghiệm 433,2; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,00 (dd, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 11,8, 3,1 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Ví dụ 94

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin

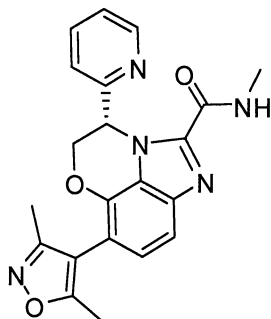


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 91, bằng cách sử dụng morpholin [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 252360] làm ái nhân. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa

giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS đối với $C_{24}H_{24}O_4N_5$ ($M+H$)⁺: theo tính toán m/z = 446,2, theo thử nghiệm 446,1; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,1, 5,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,81 (dd, J = 11,8, 3,7 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 11,7, 3,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,83 – 3,69 (m, 2H), 3,59 (t, J = 8,1 Hz, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ví dụ 95

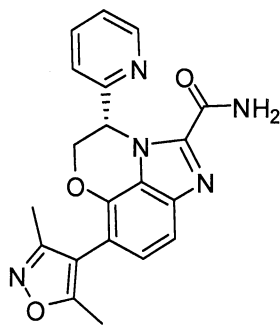
(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazin-2-carboxamit



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 91, bằng cách sử dụng metylamin 2,0M trong tetrahydrofuran [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 395056] làm ái nhân. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS đối với $C_{21}H_{20}O_3N_5$ ($M+H$)⁺: theo tính toán $m/z = 390,2$, theo thử nghiệm 390,2; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 6,9, 4,9$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,56 – 6,50 (m, 1H), 4,96 (dd, $J = 11,7, 3,1$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J = 11,7, 3,0$ Hz, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ví dụ 96

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carboxamit

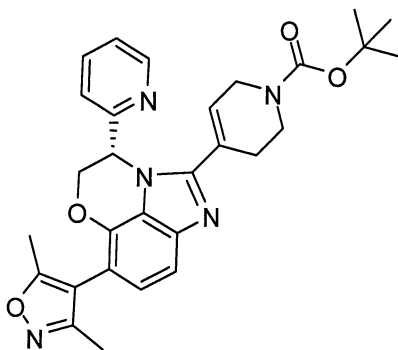


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 91, bằng cách sử dụng hydroxylamin hydroclorua [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 159417] làm ái nhân. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS đối với $C_{20}H_{18}O_3N_5$ ($M+H$)⁺: theo tính toán $m/z = 376,1$, theo thử nghiệm 376,2; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,20(s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 6,9, 4,9$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,33 (m, 1H), 4,96 (dd, $J = 11,7, 3,1$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J = 11,7, 3,0$ Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

Ví dụ 97

tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-

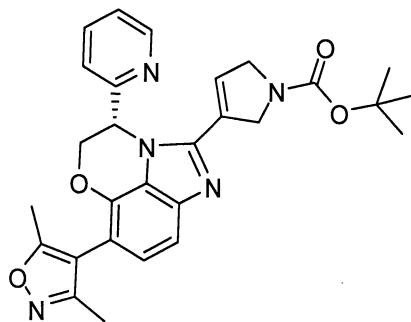
de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



(4S)-2-clo-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (80mg, 0,2mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (100mg, 0,4mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # CDS015890], và kali phosphat (0,09g, 0,4mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # P5629] được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (0,70ml). Hỗn hợp thu được loại khí bằng nitơ trong thời gian 10 phút và đixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin-(2'-aminobiphenyl-2-yl)(clo) paladi (theo tỷ lệ 1:1) (0,008g, 0,01mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 741825] được bổ sung vào, tiếp đó thêm 10 phút loại khí. Hỗn hợp phản ứng này được bịt kín và làm nóng ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi làm để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng điclorometan. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh rửa giải etyl axetat trong hexan (từ 75% đến 100%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (98mg, 90%). LCMS đối với C₂₉H₃₂O₄N₅ (M+H)⁺: theo tính toán m/z = 514,2, theo thử nghiệm 514,2; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8,54 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,44 – 7,27 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,07 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 11,6, 2,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 4,11 – 3,72 (m, 2H), 3,51 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Ví dụ 98

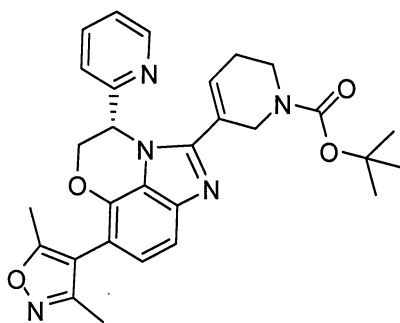
tert-butyl 3-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 97, bằng cách sử dụng tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat [do Combi-Blocks cung cấp, theo danh mục sản phẩm số # FM2879] làm chất phản ứng kết hợp Suzuki. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh với etyl axetat trong hexan (từ 75% đến 100%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS đối với $C_{28}H_{30}O_4N_5$ ($M+H$) $^+$: theo tính toán $m/z = 500,2$, theo thử nghiệm 500,4; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,64 – 8,52 (m, 1H), 7,78 – 7,67 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,95 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,63 (dd, $J = 11,6, 3,1$ Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,32 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,48 (s, 3H).

Ví dụ 99

tert-butyl 5-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

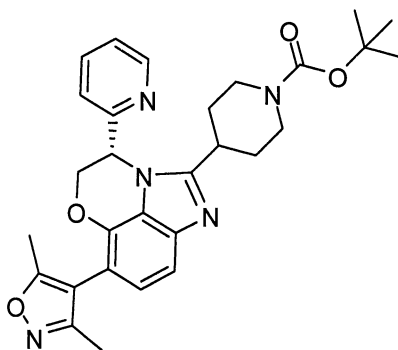


Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 97, bằng cách sử dụng tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat [do Anisyn cung cấp, theo danh mục sản phẩm số #

CT603191] làm chất phản ứng liên hợp Suzuki. Sản phẩm thô được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh rửa giải etyl axetat trong hexan (từ 75% đến 100%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS đối với $C_{29}H_{32}O_4N_5$ ($M+H$)⁺: theo tính toán $m/z = 514,2$, theo thử nghiệm 514,2; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,56 (m, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 6,9, 5,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,08 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,81 (dd, $J = 11,6, 2,9$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 11,6, 3,1$ Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,14 – 4,02 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Ví dụ 100

Tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-1-carboxylat



(Tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3,6-đihydropyridin-1(2H)-carboxylat (80mg, 0,2mmol) được hòa tan trong metanol (6ml), và hỗn hợp này được loại khí bằng nitơ trong thời gian 15 phút, tiếp đó là bổ sung paladi trên cacbon (30mg, 0,02mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 130108]. Sau ba chu kỳ chân không/ nạp lại khí nitơ, khí hydro được nạp vào hỗn hợp này đến 1atm bằng quả bóng. Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được lọc qua xelit và tiếp theo bộ lọc này được rửa bằng metanol (30ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh rửa giải etyl axetat trong hexan (từ 75% đến 100%) để tạo ra sản phẩm mong muốn (48mg, 60%). LCMS đối với $C_{29}H_{34}O_4N_5$ ($M+H$)⁺: theo tính toán $m/z = 516,3$, theo thử nghiệm 516,2; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,59 – 8,49 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,00 (m,

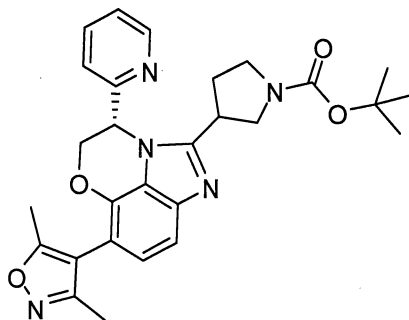
1H), 4,89 (dd, J = 11,7, 3,1 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,95 (ddd, J = 11,8, 8,3, 3,6 Hz, 1H), 2,88 – 2,51 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 1H), 1,92 – 1,66 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Ví dụ 101A

Tert-butyl 3-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang 1)

Ví dụ 101B

Tert-butyl 3-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat (chất đồng phân không đối quang 2)



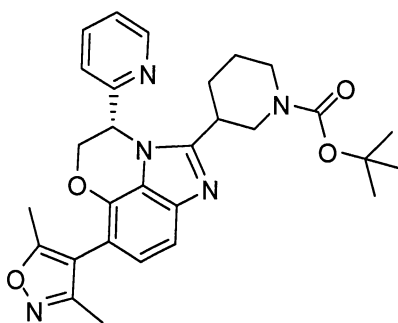
Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 99, bằng cách sử dụng tert-butyl 3-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-2,5-đihydro-1H-pyrrol-1-carboxylat làm nguyên liệu ban đầu. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradient axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hai chất đồng phân không đối quang.

Chất đồng phân không đối quang 1. LCMS điều chế đỉnh I. LCMS đối với $C_{28}H_{32}O_4N_5 (M+H)^+$: theo tính toán $m/z = 502,2$; theo thử nghiệm 502,1; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 – 6,77 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,96 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,7, 2,9 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

Chất đồng phân không đối quang 2. LCMS điều chế đỉnh II. LCMS đối với $C_{28}H_{32}O_4N_5$ ($M+H$)⁺: theo tính toán $m/z = 502,2$; theo thử nghiệm 502,1; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,91 – 6,73 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,93 (dd, $J = 11,7, 2,0$ Hz, 2H), 4,64 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,96 – 3,82 (m, 1H), 3,80 – 3,49 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 – 1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ví dụ 102

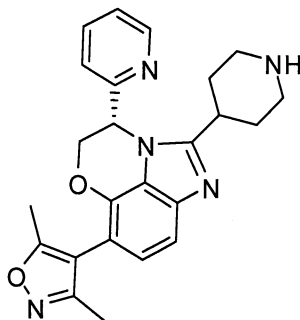
Tert-butyl 3-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 100, bằng cách sử dụng tert-butyl 5-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3,6-đihydropyridin-1(2H)-carboxylat làm nguyên liệu ban đầu. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS đối với $C_{29}H_{34}O_4N_5$ ($M+H$)⁺: theo tính toán $m/z = 516,3$, theo thử nghiệm 516,2.

Ví dụ 103

(4S)-2-(1-axetypiperidin-4-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin

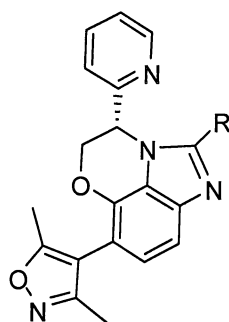


Tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3,6-đihydropyridin-1(2H)-carboxylat (3mg, 0,006mmol) được hòa tan trong metanol (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó là bổ sung dung dịch hydroclorua 4,0M trong đioxan (0,5ml, 2mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 345547] vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Các dung môi được loại bỏ trong dòng khí nitơ. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,8mg, 70%). LCMS đối với $C_{24}H_{26}O_2N_5$ (M+H)⁺: theo tính toán m/z = 416,2, theo thử nghiệm 416,2.

Các ví dụ từ ví dụ 104 đến ví dụ 108

Các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất theo các ví dụ từ ví dụ 104 đến ví dụ 108 trong Bảng 4 là tương tự các quy trình được áp dụng để tổng hợp hợp chất Ví dụ 103.

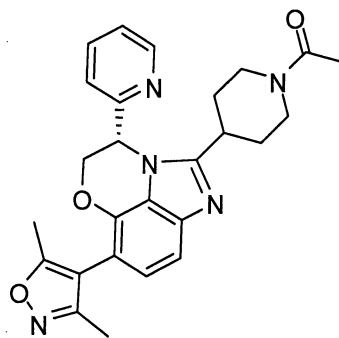
Bảng 4



Ví dụ số	Tên	R
104	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin	
105	(4S)-2-(2,5-đihydro-1H-pyrol-3-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin	
106A	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-pyrrolidin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (chất đồng phân không đối quang 1)	
106B	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-pyrrolidin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (chất đồng phân không đối quang 2)	
107	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin	
108	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-piperidin-3-yl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang)	

Ví dụ 109

(4S)-2-(1-axetypiperidin-4-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin

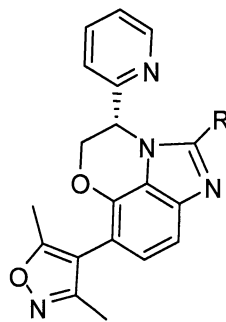


Dung dịch hydroclorua 4,0M trong dioxan (1ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-1-carboxylat (8,8mg, 0,017mmol) trong metanol (1ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Sau đó, các dung môi này được làm bay hơi trong hơi nitơ. Triethylamin (0,23ml, 1,7mmol) được bổ sung vào cặn thu được, tiếp đó là axetyl clorua (0,029ml, 0,41mmol). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó là loại bỏ các dung môi và các chất phản ứng còn dư. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,3mg, 81%). LCMS đối với $C_{26}H_{28}O_3N_5$ (M+H)⁺: theo tính toán $m/z = 458,2$, theo thử nghiệm 458,2.

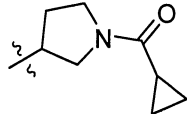
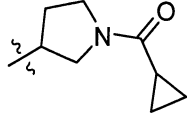
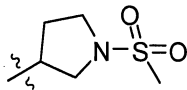
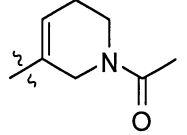
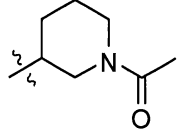
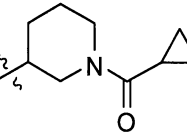
Các ví dụ từ ví dụ 110 đến ví dụ 121

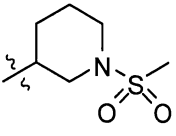
Các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất theo các ví dụ từ ví dụ 110 đến ví dụ 121 trong Bảng 5 là tương tự các quy trình đã được áp dụng để tổng hợp hợp chất theo Ví dụ 109.

Bảng 5



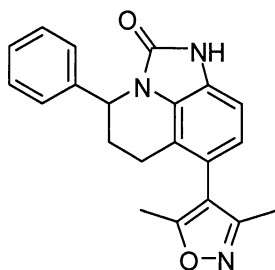
Ví dụ số	Tên	R	Nhiệt độ phản ứng
110	(4S)-2-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		23°C
111	(4S)-2-[1-(xyclopropylcacbonyl)pipe-riđin-4-yl]-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		23°C
112	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-[1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin		0°C
113A	(4S)-2-(1-axetylpyroliđin-3-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (chất đồng phân không đối quang 1)		23°C
113B	(4S)-2-(1-axetylpyroliđin-3-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (chất đồng phân không đối quang 2)		23°C

Ví dụ số	Tên	R	Nhiệt độ phản ứng
114A	(4S)-2-[1-(xyclopropylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl]-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazin (chất đồng phân không đối quang 1)		23°C
114B	(4S)-2-[1-(xyclopropylcarbonyl)pyrrolidin-3-yl]-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (chất đồng phân không đối quang 2)		23°C
115	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-[1-(metylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang)		0°C
116	(4S)-2-(1-axetyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		23°C
117	(4S)-2-(1-axetyl-piperidin-3-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang)		23°C
118	(4S)-2-[1-(xyclopropylcarbonyl)piperidin-3-yl]-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang)		23°C

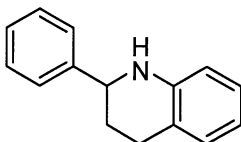
Ví dụ số	Tên	R	Nhiệt độ phản ứng
119	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-[1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin (hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang)		0°C

Ví dụ 120

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-5,6-đihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on

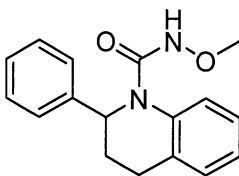


Bước 1. 2-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin



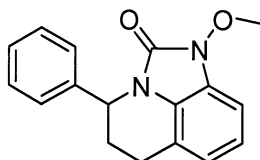
Dung dịch chứa 2-phenylquinolin, (0,248g, 1,21mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 299650] trong axit axetic (6,0ml) được xử lý bằng boran-pyridin phức (0,605ml, 5,99mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (50ml) và rửa bằng dung dịch natri hydroxit 3M (70ml), nước (20ml), và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra dầu thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% hexan đến 25% etyl axetat/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn (0,247g, 98%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{16}N$ $(M+H)^+$: $m/z = 210,1$; theo thử nghiệm: 210,1.

Bước 2. N-metoxy-2-phenyl-3,4-dihiđroquinolin-1(2H)-carboxamit



Dung dịch chứa 2-phenyl-1,2,3,4-tetrahiđroquinolin (2,13g, 10,2mmol) và trietylamin (4,26ml, 30,5mmol) trong tetrahiđrofuran (30,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa triphosgen (3,20g, 10,8mmol) trong tetrahiđrofuran (38,0ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, xử lý bằng metoxylamin hiđroclorua (1,70g, 20,3mmol) và trietylamin (4,26ml, 30,5mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 19 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (200ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 100ml). Các chiết phẩm hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra dầu thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% hexan đến 70% etyl axetat/hexan, etyl axetat chứa metanol 5%) tạo ra sản phẩm mong muốn (2,25g, 78%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{17}H_{19}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 283,1; theo thử nghiệm: 283,1.

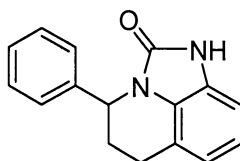
Bước 3. 1-Metoxy-4-phenyl-5,6-dihiđro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on



Dung dịch chứa N-metoxy-2-phenyl-3,4-dihiđroquinolin-1(2H)-carboxamit (0,869g, 3,08mmol) trong clorofom (23,2ml) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng [I,I-bis-(trifloaxetoxy)iodo]benzen (1,59g, 3,69mmol) thành bốn phần trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (40ml) và chiết bằng điclorometan (50ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra dầu thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% hexan đến 70% etyl axetat/hexan, etyl axetat chứa metanol 5%) tạo ra sản phẩm mong muốn (0,576g, 66%) ở

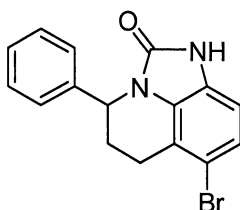
dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{17}H_{17}N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 281,1$; theo thử nghiệm: 281,1.

Bước 4. 4-phenyl-5,6-đihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on



Huyền phù chứa 1-metoxi-4-phenyl-5,6-đihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on (0,575g, 2,05mmol) trong etanol (35,9ml, 615mmol) được làm nóng để hòa tan cặn rắn còn dư và dung dịch thu được được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được xử lý bằng axit axetic (0,233ml, 4,10mmol), đã được loại khí bằng nitơ, xử lý bằng chất xúc tác paladi (0,575g, 100% trọng lượng) (10% Pd trên cacbon, loại degussa) và được hydro hóa trong thời gian 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và chất xúc tác được rửa bằng etanol và metanol. Sau đó, dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,436g, 85%) ở dạng hỗn hợp triệt quang mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{16}H_{15}N_2O$ $(M+H)^+$: $m/z = 251,1$; theo thử nghiệm: 251,1.

Bước 5. 7-Bromo-4-phenyl-5,6-đihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on



Huyền phù chứa 4-phenyl-5,6-đihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on (0,200g, 0,799mmol) trong axetonitril (10,0ml) và axit axetic (2,42ml) được làm nóng để hòa tan cặn rắn còn dư và dung dịch thu được được làm lạnh đến $0^{\circ}C$. Dung dịch thu được được xử lý bằng dung dịch chứa N-bromosuccinimide (0,144g, 0,807mmol) trong axetonitril (3,0ml), được bổ sung từng giọt vào, ở nhiệt độ $0^{\circ}C$ và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ $0^{\circ}C$ trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến cặn mà được hòa tan trong clorofom (50ml) và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (40ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra chất rắn thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% hexan đến 50% etyl

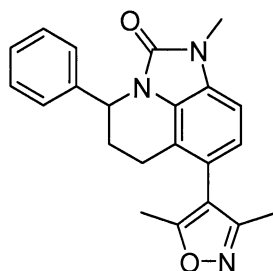
axetat/hexan, etyl axetat chứa metanol 5%) tạo ra sản phẩm mong muốn (0,177g, 67%) ở dạng hỗn hợp triệt quang cùng với chất đồng phân khác nữa đã được brom hóa, 8-bromo-4-phenyl-5,6-đihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on (mà không được tách) theo tỷ lệ 4,4:1. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{16}H_{14}BrN_2O$ ($M+H$)⁺: m/z = 329,0, 331,0; theo thử nghiệm: 329,0, 331,0.

Bước 6. 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-5,6-đihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on

Hỗn hợp gồm 7-bromo-4-phenyl-5,6-đihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on (0,050g, 0,15mmol) (hỗn hợp tỷ lệ 4,4:1 gồm các chất đồng phân với 8-bromo-4-phenyl-5,6-đihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on là chất đồng phân phụ), axit (3,5-đimetylisoxazol-4-yl) boronic (10,7mg, 0,0759mmol), và xezi cacbonat (99,0mg, 0,304mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (1,21ml) và nước (0,303ml) được loại khí bằng nitơ trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng PEPPSI-IPr (5,2mg, 0,0076mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 669032], đã được loại khí bằng nitơ trong thời gian 5 phút, và làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (25ml) và nước (20ml). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra cặn thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (14,7mg, 28%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 10,00 (s, 1H), 7,34 – 7,20 (m, 3H), 7,08 – 6,95 (m, 3H), 6,88 – 6,76 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 2,45 – 1,96 (m, 10H); tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{20}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 346,2; theo thử nghiệm: 346,1.

Ví dụ 121

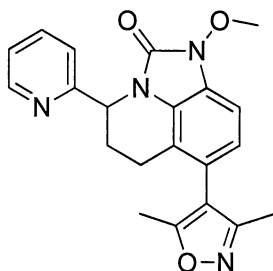
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-phenyl-5,6-đihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on



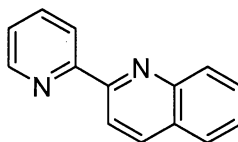
Dung dịch chứa 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-5,6-đihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on (10,7g, 0,031mmol) trong N,N-đimetylformamit (0,50ml) được xử lý bằng xêzi cacbonat (20,2g, 0,062mmol), tiếp đó là metyl iôđua (2,9μl, 46,5μmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 16 giờ. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (8,2mg, 74%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,20 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,48 – 2,11 (m, 7H), 2,09 – 1,84 (m, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 360,2$; theo thử nghiệm: 360,1.

Ví dụ 122

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-metoxi-4-pyridin-2-yl-5,6-đihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]-quinolin-2(1H)-on trifloaxetat

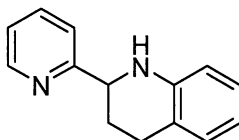


Bước 1. 2-pyridin-2-ylquinolin



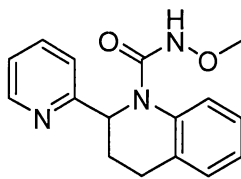
Dung dịch chứa 2-bromoquinolin (1,00g, 4,81mmol) [do Aldrich cung cấp, sản phẩm theo danh mục số # 716278] trong N,N-đimetylformamit (10,0ml) (đã được loại khí bằng nitơ) được xử lý bằng 2-(tributylstannyl)pyridin (1,83ml, 4,81mmol) và bis(tri-phenylphosphin)paladi(II) clorua (0,337g, 0,481mmol). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng nitơ trong thời gian 5 phút và làm nóng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 17 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (50ml) và ete (50ml) và lọc qua xelit. Các chất rắn được rửa bằng một lượng ete bổ sung (150ml). Dịch lọc được rửa bằng nước (150ml) và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra chất rắn thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% hexan đến 70% etyl axetat/hexan, etyl axetat chứa metanol 5%) tạo ra sản phẩm mong muốn (0,771g, 78%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{11}N_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 207,1$; theo thử nghiệm: 207,1.

Bước 2. 2-pyridin-2-yl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin



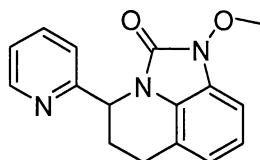
Huyền phù chứa 2-pyridin-2-ylquinolin (0,767g, 3,72mmol), 1,4-đihydro-3,5-đicarbetoxy-2,6-dimetylpyridin (2,17g, 8,55mmol), và điphenyl hydrophosphat (0,0093g, 0,037mmol) trong benzen (18,6ml) được làm nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng 2-phenylquinolin (0,305g, 1,49mmol) và làm nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô thành chất rắn thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% hexan đến 50% etyl axetat/hexan [etyl axetat chứa metanol 5%]) tạo ra sản phẩm mong muốn (0,735g, 94%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{15}N_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 211,1$; theo thử nghiệm: 211,1.

Bước 3. N-metoxy-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxamit



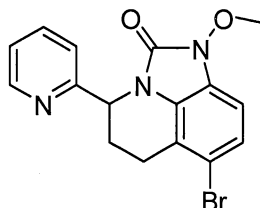
Dung dịch chứa 2-pyridin-2-yl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin (0,723g, 3,44mmol) trong metylen clorua (10,3ml) được xử lý bằng 4-nitrophenyl metoxycarbamat (0,948g, 4,47mmol) (Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 109-116), tiếp đó là bổ sung từng giọt N, N-diisopropyletylamin vào (1,20ml, 6,88mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được rót lên nước (25ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (25ml) và chiết bằng điclorometan (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra dầu thô rắn. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% hexan đến 20% etyl axetat/hexan [etyl axetat chứa metanol 5%]) tạo ra sản phẩm mong muốn (0,923g, 95%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{16}H_{18}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 284,1; theo thử nghiệm: 284,0.

Bước 4. 1-metoxy-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 120, bước 3, bằng cách sử dụng N-metoxy-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxamit làm nguyên liệu ban đầu. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{16}H_{16}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 282,1; theo thử nghiệm: 282,0.

Bước 5. 7-bromo-1-metoxy-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on



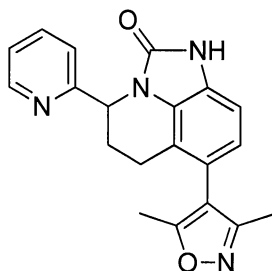
Hợp chất này được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 120, bước 5, bằng cách sử dụng 1-metoxi-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on làm nguyên liệu ban đầu. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{16}H_{15}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 360,0, 362,0$; theo thử nghiệm: 359,9, 361,9.

Bước 6. 7-(3,5-Đimetylisoxazol-4-yl)-1-metoxi-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on trifloaxetat

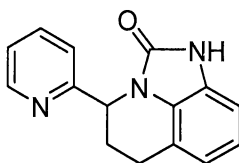
Huyền phù chứa 7-bromo-1-metoxi-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on (0,132g, 0,367mmol) (ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân đã được bromua hóa), và xezi florua (0,195g, 1,29mmol) trong rượu tert-butylic (1,22ml) và nước (0,612ml) đã được loại khí bằng nitơ trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng axit (3,5-đimetylisoxazol-4-yl)boronic (0,0518g, 0,367mmol), tiếp đó là bổ sung 4-(đi-tert-butylphosphino)-N,N-đimetylanilin-điclopaladi vào (theo tỷ lệ 2:1) (5,2mg, 7,35 μ mol). Hỗn hợp này được loại khí bằng nitơ trong thời gian 5 phút nữa, và làm nóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng xezi florua (0,0558g, 0,367mmol), axit (3,5-đimetylisoxazol-4-yl)boronic (0,104g, 0,735mmol), và 4-(đi-tert-butylphosphino)-N,N-đimetylanilin-điclopaladi (theo tỷ lệ 2:1) (5,20mg, 0,00735mmol), đã được loại khí bằng nitơ, và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat (40ml) và nước (20ml). Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô để tạo ra cặn thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% hexan đến 20% etyl axetat/hexan, etyl axetat chứa metanol 5%) tạo ra sản phẩm thô. Việc tinh chế tiếp theo được thực hiện thông qua phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (95mg, 53%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 – 6,90 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,54 – 2,46 (m, 3H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,29 – 2,16 (m, 2H), 2,08 (d, J = 25,9 Hz, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{21}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 377,2$; theo thử nghiệm: 377,0.

Ví dụ 123

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on trifloaxetat

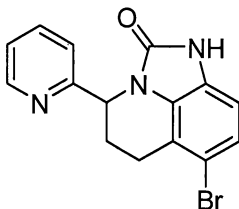


Bước 1. 4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 120, bước 4, bằng cách sử dụng 1-metoxi-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on làm nguyên liệu ban đầu. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{14}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 252,1$; theo thử nghiệm: 252,1.

Bước 2. 7-bromo-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on



Hợp chất này được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 120, bước 5, bằng cách sử dụng 4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on làm nguyên liệu ban đầu. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{13}BrN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 330,0, 332,0$; theo thử nghiệm: 329,9, 331,9.

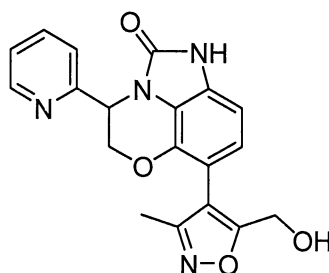
Bước 3. 7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on trifloaxetat

Hợp chất này được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 120, bước 6, bằng cách sử dụng 7-bromo-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-

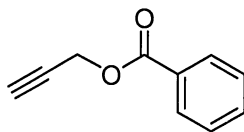
on làm nguyên liệu ban đầu. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,31 (m, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 – 6,72 (m, 1H), 5,41 (s, 1H), 2,55 – 2,28 (m, 5H), 2,27 – 1,89 (m, 5H); tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 347,1; theo thử nghiệm: 347,1.

Ví dụ 124

7-[5-(hydroxymetyl)-3-metylisoxazol-4-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

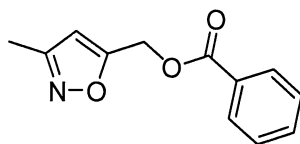


Bước 1. Prop-2-yn-1-yl benzoat



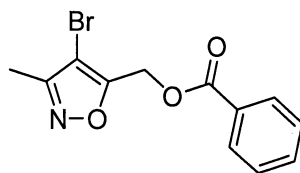
Dung dịch chứa 2-propyn-1-ol (10,0ml, 172mmol) trong metylen clorua (496ml) và trietylamin (47,9ml, 344mmol) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng benzoyl clorua (20,0ml, 172mmol), được bổ sung trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, tiếp đó khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước (300ml). Lớp nước được tách và chiết bằng điclorometan (2 x 200ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 200ml) và nước muối (100ml), được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (27g, 98%) mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 161,1; theo thử nghiệm: 161,0.

Bước 2. (3-metylisoxazol-5-yl)metyl benzoat



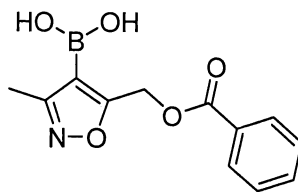
Dung dịch chứa prop-2-yn-1-yl benzoat (26,0g, 162mmol) trong clorofom (598ml) được xử lý bằng triethylamin (11,3ml, 81,2mmol) và axetaldoxim (14,4g, 244mmol). Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C, được xử lý bằng natri hypoclorit (551ml, 487mmol) (loại thương phẩm ~5% trong nước), và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng điclometan (2 x 200ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% hexan đến 30% etyl axetat/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn (20,1g, 57%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{12}H_{12}NO_3$ (M+H)⁺: m/z = 218,1; theo thử nghiệm: 218,1.

Bước 3. (4-bromo-3-metylisoxazol-5-yl)metyl benzoat



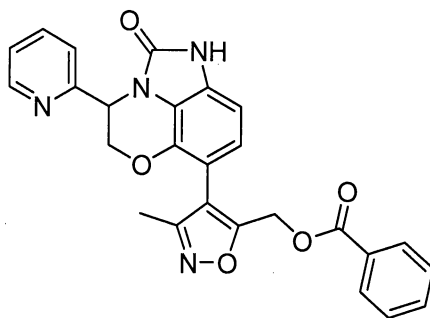
Dung dịch chứa (3-metylisoxazol-5-yl)metyl benzoat (20,1g, 92,4mmol) trong axit axetic (77,3ml) được xử lý bằng N-bromosuccinimit (19,7g, 111mmol) và làm nóng trong ống nghiệm đã bịt kín ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước muối và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% hexan đến 20% etyl axetat/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn (21,6g, 79%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{12}H_{11}BrNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 296,0, 298,0; theo thử nghiệm: 296,0, 298,0.

Bước 4. Axit {5-[(benzoyloxy)methyl]-3-metylisoxazol-4-yl}boronic



Bình chứa bis(axetonitril)paladi(II) clorua (0,40g, 1,6mmol) và 2'-(điisoclohexylphosphino)-N,N-đimetylbiphenyl-2-amin (2,10g, 5,34mmol) được tháo rỗng và được nạp lại nitơ (lặp lại trong ba chu kỳ). Việc bổ sung (4-bromo-3-metylisoxazol-5-yl)metyl benzoat (14,9g, 50,4mmol) (ở dạng dung dịch trong 1,4-đioxan (32ml)), tiếp đó là bổ sung 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan 1,0M trong tetrahydrofuran (85,7ml), và triethylamin (21,1ml, 151mmol). Hỗn hợp thu được được sục nitơ trong thời gian 5 phút và sau đó được làm nóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra boronat este thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% hexan đến 40% etyl axetat/hexan) tạo ra chất trung gian boronat este. Boronat este đã được tinh chế được hòa tan trong tetrahydrofuran (110ml), pha loãng bằng nước (50ml), và xử lý bằng natri periodat (20,3g, 94,7mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy kỹ trong thời gian 15 phút, được xử lý bằng dung dịch nước hydroclorua 1,0M (64,0ml), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat (3 x 60ml), được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra thô axit boronic. Kết tinh lại ra khỏi etyl axetat/hexan tạo ra sản phẩm mong muốn (2,2g). Dịch lọc được cô và cặn thu được được rửa bằng hexan để tạo ra sản phẩm bổ sung (4,85g) (tổng cộng 7,05g, hiệu suất kết hợp 54%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{12}H_{13}BNO_5$ ($M+H$)⁺: $m/z = 262,1$; theo thử nghiệm: 262,1.

Bước 5. [3-metyl-4-(2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-7-yl)isoxazol-5-yl]metyl benzoat



Dung dịch chứa 7-bromo-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (687mg, 2,07mmol) và axit {5-[(benzoyloxy)metyl]-3-metylisoxazol-4-yl} boronic (1,08g, 4,14mmol) trong 1,4-dioxan (15,7ml) và nước (4ml) được loại khí bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopalađi(II), phức với diclometan (theo tỷ lệ 1:1) (253mg, 0,310mmol), đã được loại khí bằng nitơ, và làm nóng trong ống nghiệm đã bịt kín ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng axit {5-[(benzoyloxy)metyl]-3-metylisoxazol-4-yl}boronic (1,08g, 4,14mmol) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopalađi(II), phức với diclometan (theo tỷ lệ 1:1) (10mg, 12,2μmol), đã được loại khí bằng nitơ và làm nóng ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút nữa. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (30% etyl axetat/hexan đến 100% etyl axetat [etyl axetat chứa metanol 5%]) tạo ra sản phẩm mong muốn (0,589g, 58%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{26}H_{21}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 469,1; theo thử nghiệm: 469,1.

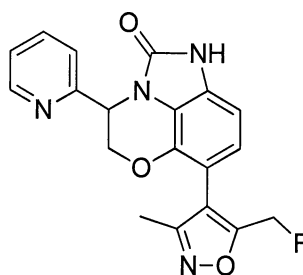
Bước 6. 7-[5-(hydroxymetyl)-3-metylisoxazol-4-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

Dung dịch chứa [3-metyl-4-(2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-7-yl)isoxazol-5-yl]metyl benzoat (15,0mg, 0,0320mmol) trong tetrahydrofuran (1,0ml) và metanol (1,0ml) được xử lý bằng lithi hydroxit 2,0M trong nước (0,10ml, 0,20mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch hydroclorua 6N trong nước (đến độ pH ~

2) và sau đó được cô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 30ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (8mg, 69%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,77 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 7,4, 4,9$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,77 (dd, $J = 11,4, 1,8$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 11,4, 3,1$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,06 (s, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 365,1$; theo thử nghiệm: 365,1.

Ví dụ 125

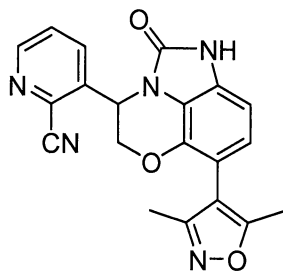
7-[5-(flometyl)-3-metylisoxazol-4-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on trifloaxetat



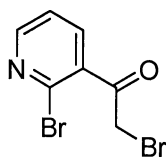
Dung dịch chứa 7-[5-(hydroxymetyl)-3-metylisoxazol-4-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (15,0mg, 0,0412mmol) trong metylen clorua (0,30ml) được làm lạnh xuống -78°C , được xử lý bằng dimetylaminosulfua triflorua (6,03mg, 0,0453mmol) và để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra cặn thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, với lưu tốc 30ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (8mg, 40%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8,59 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 7,8, 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,5, 5,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,60 (dd, $J = 2,7, 2,7$ Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,82 (dd, $J = 11,5, 2,6$ Hz, 1H), 4,52 (dd, $J = 11,5, 3,2$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 367,1$; theo thử nghiệm: 367,1.

Ví dụ 126

3-[7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carbonitril

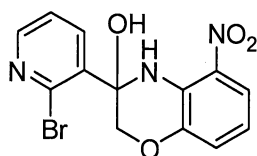


Bước 1. 2-bromo-1-(2-bromopyridin-3-yl)etanon



Dung dịch chứa 1-(2-bromopyridin-3-yl)etanon (2,10g, 10,5mmol) trong axit axetic (28,0ml) được xử lý bằng brom (595μl, 11,5mmol) và làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat. Lớp nước được tách và được chiết tiếp bằng etyl axetat (2 x 80ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (10% etyl axetat/hexan đến 30% etyl axetat/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn (2,15g, 73%). Tính theo phương pháp LCMS cho $C_7H_6Br_2NO$ ($M+H$)⁺: m/z = 277,9, 279,9, 281,9; theo thử nghiệm: 277,7, 279,7, 281,8.

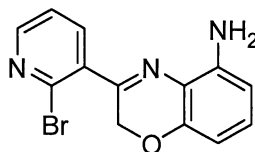
Bước 2. 3-(2-bromopyridin-3-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-ol



Dung dịch chứa 2-bromo-1-(2-bromopyridin-3-yl)etanon (2,15g, 7,71mmol) trong metylen clorua (77,1ml) và nước (19,3ml) được xử lý bằng kali cacbonat (2,13g, 15,4mmol), tetra-N-butylamoni bromua (500mg, 1,50mmol), và 2-amino-3-nitrophenol (1,31g, 8,48mmol), và được đun nóng ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước muối. Lớp nước được tách và chiết bằng điclorometan (2 x 100ml). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước và nước

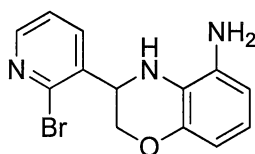
muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (100% hexan đến 35% etyl axetat/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn (2,45g, 90%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{13}H_{11}BrN_3O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 352,0, 354,0$; theo thử nghiệm: 351,7, 353,8.

Bước 3. 3-(2-bromopyridin-3-yl)-2H-1,4-benzoxazin-5-amin



Huyền phù chứa sắt (1,71g, 30,7mmol) (<10 micron) trong ethanol (33,5ml) được xử lý bằng hydroclorua 1,0M trong nước (3,1ml, 3,1mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến 60°C và xử lý bằng amoni clorua 5,0M trong nước (5,3ml, 26,4mmol), tiếp đó là bổ sung 3-(2-bromopyridin-3-yl)-5-nitro-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-ol (2,16g, 6,13mmol, rửa bằng 5ml ethanol). Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 65°C trong thời gian 2 giờ. Huyền phù này được pha loãng bằng axetonitril đến 100ml và lọc qua xelit. Chất rắn được rửa bằng một lượng bổ sung axetonitril và dịch lọc được cô thành chất rắn. Chất rắn này được hòa tan trong etyl axetat mà sau đó được làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,85g, 99%), sử dụng không cần tinh chế thêm. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{13}H_{11}BrN_3O$ $(M+H)^+$: $m/z = 304,0, 306,0$; theo thử nghiệm: 304,0, 306,0.

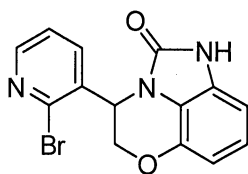
Bước 4. 3-(2-bromopyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin tris-trifloaxetat



Huyền phù chứa 3-(2-bromopyridin-3-yl)-2H-1,4-benzoxazin-5-amin (1,85g, 6,08mmol) trong ethanol (20,0ml) và nước (4,0ml) được xử lý bằng natri tetrahydroborat (460mg, 12,2mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tại thời điểm đó hỗn hợp này được xử lý bằng lượng bổ sung natri tetrahydroborat (200mg, 5,3mmol) và làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng axit

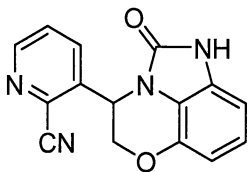
axetic và pha loãng bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được tách và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (1,69g, 66%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{13}H_{13}BrN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 306,0, 308,0$; theo thử nghiệm: 305,9, 307,9.

Bước 5. 4-(2-bromopyridin-3-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Dung dịch chứa 3-(2-bromopyridin-3-yl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin tris-trifloaxetat (1,69g, 4,01mmol) trong etyl axetat (17,8ml) ở nhiệt độ 50°C được xử lý bằng N,N-cacbonyldiimidazol (0,78g, 4,8mmol) và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh đến 0°C. Chất kết tủa thu được được gom bằng cách lọc và rửa bằng ete. Dịch lọc được cô để tạo ra chất rắn thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 30ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn mà được kết hợp với nguyên liệu kết tủa (tổng cộng 0,970g, hiệu suất kết hợp 73%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{14}H_{11}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 332,0, 334,0$; theo thử nghiệm: 331,8, 333,8.

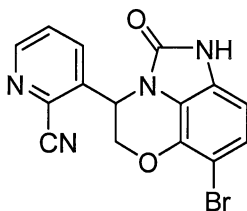
Bước 6. 3-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)pyridin-2-carbonitril



Huyền phù chứa 4-(2-bromopyridin-3-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (964mg, 2,90mmol), kẽm xyanua (1,00g, 8,70mmol) và tetrakis-

(triphenylphosphin)paladi(0) (335mg, 0,290mmol) trong N,N-đimetylformamit (20,4ml) được loại khí và làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tạo huyền phù trong etyl axetat nóng và pha loãng bằng hexan đến hai lần thể tích, để làm kết tủa chất rắn. Chất rắn được gom bằng cách lọc và rửa bằng etyl axetat để tạo ra sản phẩm mong muốn (656mg). Dịch lọc được cô đến cạn mà được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) để tạo ra sản phẩm mong muốn mà được kết hợp với nguyên liệu kết tủa (tổng cộng 0,709g, hiệu suất kết hợp 88%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{11}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 279,1; theo thử nghiệm: 278,9.

Bước 7. 3-(7-bromo-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)pyridin-2-carbonitril



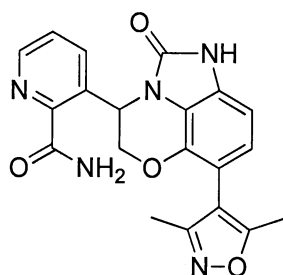
Dung dịch chứa 3-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)pyridin-2-carbonitril (709mg, 2,548mmol) trong N,N-đimetylformamit (25,0ml) được xử lý bằng N-bromosuccinimit (630mg, 3,54mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (0,44g, 48%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{15}H_{10}BrN_4O_2$ (M+H)⁺: m/z = 357,0, 359,0; theo thử nghiệm: 356,8, 358,8.

Bước 8. 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carbonitril

Ống nghiệm đầy kín chứa 4-(đi-tert-butylphosphino)-N,N-đimetylanilin - điclopaladi (theo tỷ lệ 2:1) (11,5mg, 0,0162mmol), xezi florua (574mg, 3,78mmol), 3-(7-bromo-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl)pyridin-2-carbonitril (386mg, 1,01mmol) và axit (3,5-đimetylisoxazol-4-yl) boronic (533mg, 3,78mmol) được đặt trong điều kiện chân không và được nạp lại nitơ (lặp lại 3 lần (3x)). Ống nghiệm đầy kín này được nạp 1-butanol (4,92ml) và nước (1,2ml) và hỗn hợp này được loại khí bằng cách sục nitơ trong thời gian 15 phút và làm nóng ở 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (342mg, 85%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11,00 (br s, 1H), 8,81 – 8,66 (m, 1H), 7,80 – 7,62 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,74 – 5,51 (m, 1H), 4,58 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H) $^+$: m/z = 374,1; theo thử nghiệm: 374,1.

Ví dụ 127

3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxamit trifloaxetat

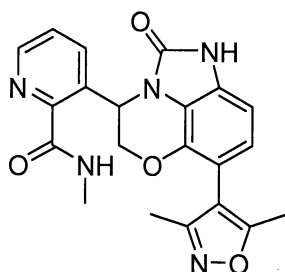


Dung dịch chứa 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carbonitril (12,0mg, 0,0321mmol) trong đimetyl sulfoxit (120 μ l) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng hydro peroxit (5,36 μ l, 0,0524mmol) (dung dịch 30%), tiếp đó là kali cacbonat (1mg, 0,008mmol) và khuấy qua

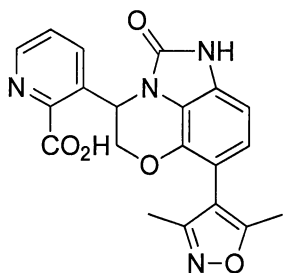
đem ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, với lưu tốc 30ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (10mg, 62%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,73 – 8,49 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 – 6,41 (m, 1H), 4,53 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 392,1; theo thử nghiệm: 392,1.

Ví dụ 128

3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N-metylpyridin-2-carboxamit



Bước 1. Hydroclorua của axit 3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxylic



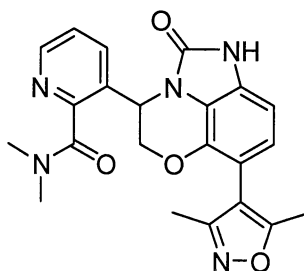
Dung dịch chứa 3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carbonitril (342mg, 0,916mmol) trong hydroclorua 6,0M trong nước (32,6ml, 196mmol) được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (357mg, 91%) ở dạng hỗn hợp triệt quang mà được sử dụng không cần tinh chế thêm. Tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 393,1; theo thử nghiệm: 392,9.

Bước 2. 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N-metylpyridin-2-carboxamit

Dung dịch chứa axit 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxylic (10,0mg, 0,026mmol) trong N,N-đimetylformamit (0,50ml) được xử lý bằng metylamoni clorua (4,30mg, 0,064mmol), tiếp đó là N,N-điisopropyletylamin (22,2μl, 0,127mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamin)phosphoni hexaflophosphat [do Aldrich cung cấp, số danh mục sản phẩm #: 226084] (16,9mg, 0,038mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (5mg, 48%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9,06 – 8,91 (m, 1H), 8,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,74 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,65 – 4,37 (m, 2H), 2,62 (d, J = 10,1 Hz, 6H), 2,24 (s, 1,5H), 2,07 (s, 1,5H); tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 406,1; theo thử nghiệm: 406,1.

Ví dụ 129

3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N,N-đimetylpyridin-2-carboxamit

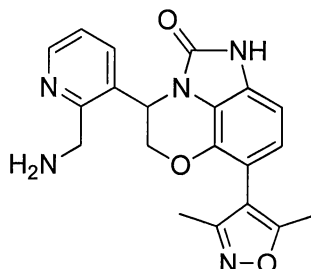


Hợp chất nêu ở đề mục này được tổng hợp theo quy trình nêu trong Ví dụ 128, bước 2, thay thế đimetylamin làm nguyên liệu ban đầu. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 3,3, 3,3 Hz, 1H), 4,47 – 4,28 (m, 2H), 3,04 (s, 1,5H), 2,86 (s, 1,5H), 2,62 (d, J = 10,1 Hz, 6H), 2,27 (s,

1,5H), 2,10 (s, 1,5H); tính theo phương pháp LCMS cho $C_{22}H_{22}N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 420,2; theo thử nghiệm: 420,1.

Ví dụ 130

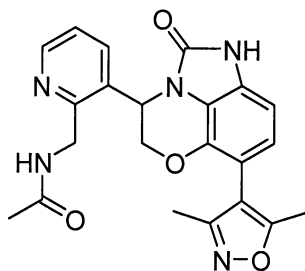
4-[2-(aminometyl)pyridin-3-yl]-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on bis(trifloaxetat)



Dung dịch chứa 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carbonitril (50,0mg, 0,134mmol) trong metanol (25,0ml) và hydroclorua 6,0M trong nước (0,250ml, 1,50mmol) trong bình Parr được sục nitơ và xử lý bằng chất xúc tác paladi (28,5mg, 0,013mmol) (10% Pd trên cacbon, loại degussa). Bình phản ứng này được nạp hydro đến áp suất 50psi (344,74kPa) và được lắc trong thời gian 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được lọc trên xelit. Các chất rắn được rửa bằng một lượng bổ sung metanol (150ml) và dịch lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (39mg, 48%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 8,48 – 8,23 (m, 2H), 7,54 – 7,28 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,80 – 5,54 (m, 1H), 4,85 – 4,30 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{20}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 378,2; theo thử nghiệm: 378,1.

Ví dụ 131

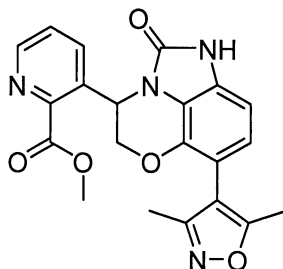
N-(3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-yl)metyl)axetamit



Dung dịch chứa 4-[2-(aminometyl)pyridin-3-yl]-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on bis(trifloaxetat) (35,0mg, 0,058mmol) trong metylen clorua (2,0ml) được xử lý bằng N,N-điisopropyletylamin (50,3μl, 0,289mmol) và khuấy. Sau khi nguyên liệu ban đầu được hòa tan hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng axetyl clorua (49,3μl, 0,069mmol) (được bổ sung vào ở dạng dung dịch 10% trong điclometan) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng metanol và dung môi được cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (18mg, 74%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10,98 (br s, 1H), 8,50 – 8,47 (m, 1H), 8,44 (dd, J = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 3,1, 3,1 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 15,1, 6,1 Hz, 1H), 4,55 – 4,47 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,88 (s, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 420,2; theo thử nghiệm: 420,1.

Ví dụ 132

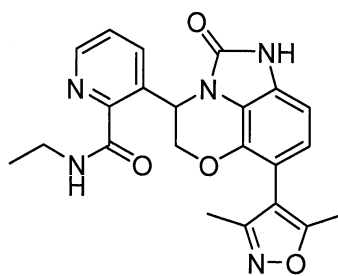
Metyl 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxylat



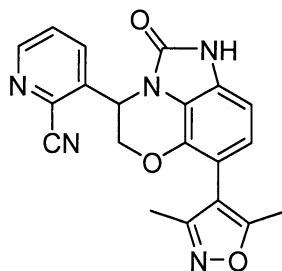
Dung dịch chứa axit 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxylic (294mg, 0,7493mmol) trong metanol (60,0ml) được xử lý bằng một giọt axit sulfuric đậm đặc và được làm nóng trong ống nghiệm đã bịt kín qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô thành cặn thô. Cặn này được pha loãng bằng etyl axetat (100ml) và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi hòa tan, lớp nước được tách và chiết bằng etyl axetat (2x). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (300mg, 99%) ở dạng hỗn hợp triệt quang. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,1, 4,6$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,00 (dd, $J = 2,9, 2,9$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 407,1$; theo thử nghiệm: 407,0.

Ví dụ 133

Một chất đồng phân đối ảnh duy nhất của 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N-ethylpyridin-2-carboxamit

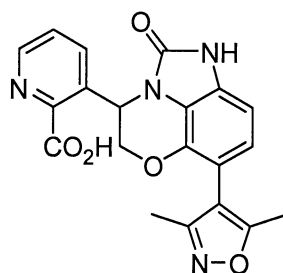


Bước 1. Tách các chất đồng phân của 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carbonitril



Hỗn hợp triệt quang 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carbonitril được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (cột Phenomenex Lux Cellulose C2, 21,2 x 250mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng etanol 60% trong hexan ở 18ml/phút, 90mg mỗi lần nạp) để tạo ra đỉnh 1 (thời gian lưu (RT) = 9,2 phút) và đỉnh 2 (thời gian lưu (RT) = 15,9 phút). Đỉnh 1 được xác định là có hoạt tính hơn và được sử dụng cho quy trình tổng hợp các chất tương tự tiếp theo.

Bước 2. Chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ của axit 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Dung dịch chứa 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carbonitril (2,23g, 5,97mmol) (đỉnh 1 thu được theo bước 1) trong hydroclorua 6,0M trong nước (50ml, 300mmol) được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (1,41g, 60%) ở dạng một chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{17}N_4O_5$ (M+H)⁺: m/z = 393,1; theo thử nghiệm: 393,1.

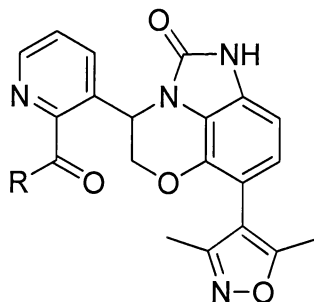
Bước 3. 3-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N-ethylpyridin-2-carboxamit

Dung dịch chứa axit 3-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxylic (30,0mg, 0,0764mmol) (ở Bước 2) trong N,N-đimetylformamit (1,0ml) được xử lý bằng etylamin (10,8μl, 0,191mmol), tiếp đó là N,N-diiso propyletylamin (66,6μl, 0,382mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng tiếp theo được xử lý bằng benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexa flophosphat [do Aldrich cung cấp, số danh mục sản phẩm #: 226084] (50,7mg, 0,115mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (23mg, 71%) ở dạng một chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 – 6,41 (m, 1H), 4,64 – 4,45 (m, 2H), 3,43 – 3,24 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho C₂₂H₂₂N₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 420,2; theo thử nghiệm: 420,2.

Các ví dụ từ ví dụ 134 đến ví dụ 136

Các hợp chất theo các ví dụ từ ví dụ 134 đến ví dụ 136 liệt kê trong Bảng 6 được tổng hợp ở dạng các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ theo quy trình nêu trong Ví dụ 133.

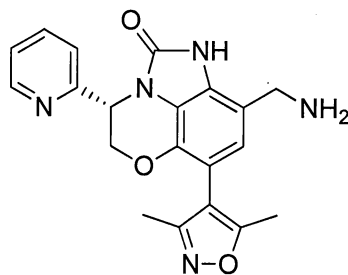
Bảng 6



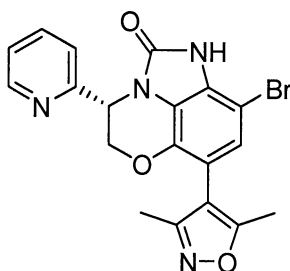
Ví dụ số	Tên	R
134	N-xyclopropyl-3-[7-(3,5-đimetylisoaxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxamit	
135	3-[7-(3,5-đimetylisoaxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N-(2-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit	
136	3-[7-(3,5-đimetylisoaxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N-(2,2,2-trifloetyl)pyridin-2-carboxamit	

Ví dụ 137

(4S)-9-(aminometyl)-7-(3,5-đimetylisoaxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on bis(trifloaxetat)

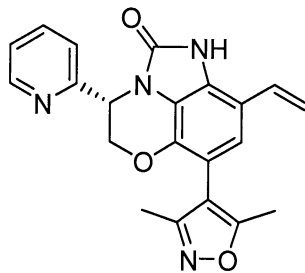


Bước 1. (4S)-9-bromo-7-(3,5-đimetylisoaxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



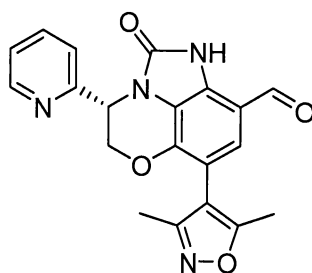
Dung dịch chứa (4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (2,50g, 7,18mmol) trong tetrahydrofuran (47ml) được xử lý bằng N-bromosuccinimit (1,40g, 7,89mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng lượng bổ sung N-bromosuccinimit (0,70g, 3,93mmol) và khuấy ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (50% etyl axetat/hexan đến 100% etyl axetat) tạo ra sản phẩm mong muốn (3,0g, 98%) ở dạng một chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{19}H_{16}BrN_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 427,1, 429,1; theo thử nghiệm: 426,8, 428,8.

Bước 2. (4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-9-vinyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



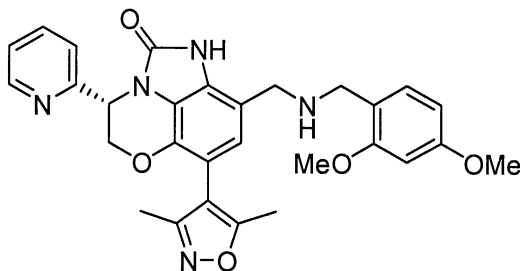
Hỗn hợp gồm (4S)-9-bromo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (3,00g, 7,02mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (2,14ml, 12,6mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (570mg, 0,70mmol) và kali cacbonat (2,90g, 21mmol) trong 1,4-đioxan (40ml) và nước (20ml) được làm nóng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được rót lên nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (40% etyl axetat/hexan đến 90% etyl axetat/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn (1,69g, 64%) ở dạng một chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{19}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 375,1; theo thử nghiệm: 375,1.

Bước 3. (4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-carbalđehyt



Hỗn hợp gồm (4*S*)-7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-9-vinyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (1690mg, 4,51mmol) trong nước (7,8ml) và tetrahydrofuran (104ml) được xử lý bằng natri metaperiodat (2,90g, 13,5mmol) và làm nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (50% etyl axetat/hexan đến 100% etyl axetat/hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn (0,797g, 47%) ở dạng một chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{17}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 377,1; theo thử nghiệm: 376,9.

Bước 4. (4*S*)-9-{[(2,4-đimethoxybenzyl)amino]metyl}-7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Dung dịch (4*S*)-7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-carbaldehyt (250mg, 0,664mmol) trong etanol (12,5ml) được xử lý bằng 1-(2,4-đimethoxyphenyl)metanamin [do Aldrich cung cấp, số danh mục sản phẩm #: 432725] (150μl, 0,996mmol) và axit axetic (20,0μl, 0,352mmol) và làm nóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được xử lý bằng natri xyanobohyđrua (210mg, 3,3mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng axit axetic (1ml) và pha loãng bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,40g, 97%) ở dạng một chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ mà được

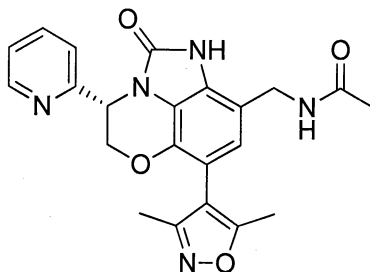
sử dụng không cần tinh chế thêm. Tính theo phương pháp LCMS cho $C_{29}H_{30}N_5O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z = 528,2$; theo thử nghiệm: 528,0.

Bước 5. (4*S*)-9-(Aminometyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1*H*)-on bis(trifloaxetat)

Dung dịch chứa (4*S*)-9-{[(2,4-đimethoxybenzyl)amino]metyl}-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1*H*)-on (70,0mg, 0,133mmol) trong axit trifloaxetic (5ml) và nước (30μl) được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra cặn thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (66mg, 82%) ở dạng một chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ. ¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,28 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (br s, 2H), 7,80 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,1, 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,89 – 4,73 (m, 1H), 4,44 (dd, *J* = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho $C_{20}H_{20}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 378,2$; theo thử nghiệm: 378,0.

Ví dụ 138

N-{[(4*S*)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]metyl}axetamit trifloaxetat



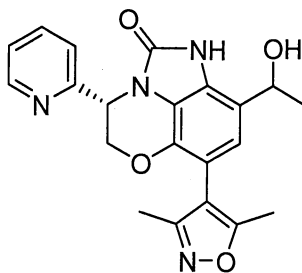
Dung dịch chứa (4*S*)-9-(aminometyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1*H*)-on bis(trifloaxetat) (10,0mg, 0,0265mmol) trong metylen clorua (1,00ml) được xử lý bằng N,N-điisopropyletylamin (13,8μl, 0,0795mmol), tiếp đó là axetyl clorua (2,26μl, 0,0318mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô để tạo ra cặn thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa axit trifloaxetic 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn (9mg, 81%) ở dạng một chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ. ¹H NMR (500MHz,

Ví dụ 144A

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân không đối quang 1)

Ví dụ 144B

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (chất đồng phân không đối quang 2)



Dung dịch chứa (4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-carbaldehyt (1,30g, 3,45mmol) (một chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ từ Ví dụ 137, bước 3) trong tetrahydrofuran (30,0ml) được xử lý bằng metylmagie iodua 3,0M trong diethyl ete (4,03ml, 12,1mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng ethyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat, lọc, và cô để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (cột XBridge C18, rửa giải bằng gradien axetonitril/nước chứa amoni hydroxit 0,1%, với lưu tốc 60ml/phút) tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân không đối quang được tách theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp không đối xứng (cột Chiracel AD-H, 20 x 250mm, cỡ hạt 5 micron, rửa giải bằng ethanol 50% trong hexan ở 12ml/phút, 45mg mỗi lần nạp) để tạo ra đỉnh 1 (chất đồng phân không đối quang 1, thời gian lưu = 10,2 phút) và đỉnh 2 (chất đồng phân không đối quang 2, thời gian lưu = 12,6 phút).

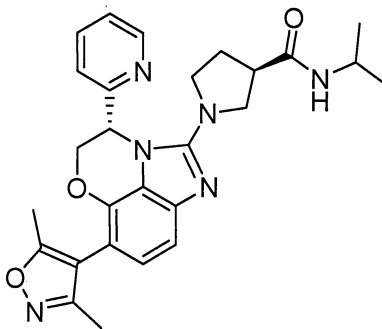
Chất đồng phân không đối quang 1, đỉnh 1: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (br s, 1H), 8,51 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,78 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 7,3, 5,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,21 (br s, 1H), 4,95 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,76 (dd, $J = 11,4, 1,5$ Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 11,4, 3,0$ Hz, 1H),

2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{21}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 393,2$; theo thử nghiệm: 393,0.

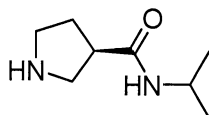
Chất đồng phân không đối quang 2, đỉnh 2: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (br s, 1H), 8,52 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,78 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,4, 4,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,92 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,75 (dd, $J = 11,4, 1,7$ Hz, 1H), 4,39 (dd, $J = 11,4, 3,0$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); tính theo phương pháp LCMS cho $C_{21}H_{21}N_4O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 393,2$; theo thử nghiệm: 393,1.

Ví dụ 145

(3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazin-2-yl]-*N*-isopropylpyrrolidin-3-carboxamit



Bước 1. (3*R*)-*N*-Isopropylpyrrolidin-3-carboxamit



N,N-điisopropyletylamin (0,25ml, 1,4mmol) và 1-hydroxybenzotriazol (94mg, 0,70mmol) được bổ sung vào axit (3*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-carboxylic (150mg, 0,70mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (3,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút, tiếp đó là bổ sung *N*-(3-đimethylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua (150mg, 0,77mmol) vào. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút. 2-Propanamin (59 μ l, 0,69mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lọc nước được tách và chiết bằng etyl axetat bổ sung. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên

magie sulfat, cô, và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=2 để tạo ra chất trung gian mong muốn đã được bảo vệ bằng boc. Các phân đoạn sản phẩm được cô và xử lý bằng hydroclorua 4,0M trong 1,4-dioxan (2,0ml) trong thời gian 30 phút, tại thời điểm đó hỗn hợp này được cô và hòa tan trong DCM/MeOH và xử lý bằng nhựa Trisamine (do Silicycle cung cấp) trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp thu được được lọc và các dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất mong muốn (63mg, 58%) mà được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS theo tính toán cho $C_8H_{17}N_2O$ (M+H)⁺: m/z = 157,1; theo thử nghiệm: 157,2.

Bước 2. (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-isopropylpyrrolidin-3-carboxamit

Triethylamin (110μl, 0,79mmol) và (3R)-N-isopropylpyrrolidin-3-carboxamit (120mg, 0,74mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (4S)-2-clo-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (66,0mg, 0,18mmol) trong N-methylpyrrolidinon (1,5ml), và hỗn hợp thu được được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế hai lần theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, (8,9mg, 10%). LCMS theo tính toán cho $C_{27}H_{31}N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 487,2; theo thử nghiệm: 487,3. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,54 (dd, J = 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 6,8, 4,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,09 (t, 1H), 4,82 (dd, J = 11,4, 1,3 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 3,85 – 3,71 (m, 3H), 3,43 (dd, J = 9,6, 7,6 Hz, 1H), 3,39 – 3,32 (m, 1H), 2,90 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,01 (dd, J = 10,1, 6,6 Hz, 6H).

Ví dụ 146A

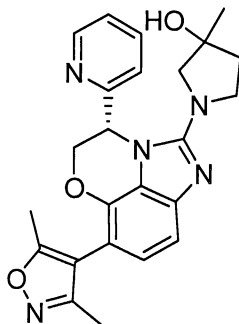
1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol (chất đồng phân không đối quang 1)

Ví dụ 146B

1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3-methylpyrrolidin-3-ol (chất đồng phân không đối quang 2)

Ví dụ 146C

1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3-metylpyrrolidin-3-ol (Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang)



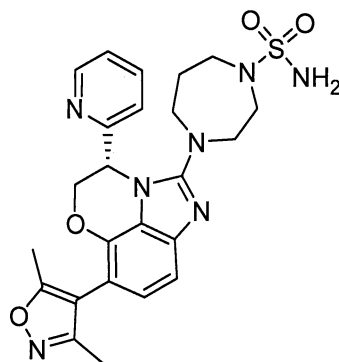
Trietylamin (0,76ml, 5,5mmol) và 3-metylpyrrolidin-3-ol hydroclorua (563mg, 4,09mmol) được bổ sung vào (4S)-2-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (100mg, 0,27mmol) trong N-metylpyrrolidinon (3ml) và hỗn hợp thu được được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 20 phút. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế ở dung dịch đệm có độ pH=2, tiếp đó là LCMC điều chế ở dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (47,1mg, 40%). LCMS theo tính toán cho $C_{24}H_{26}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 432,2; theo thử nghiệm: 432,2. Các chất đồng phân được tách theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng điều chế: Cột: Phenomenex Lux Cellulose C-2 5μm, 21, 2x250mm, pha động: EtOH 20%/hexan, điều kiện gradien: đẳng dung môi ở 18ml/phút, thời gian chạy: 30 phút, thời gian đỉnh: 23,0 và 25,7 phút.

Ví dụ 146A, đỉnh 1, 12,6mg, 11%, LCMS theo tính toán cho $C_{24}H_{26}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 432,2; theo thử nghiệm: 432,2.

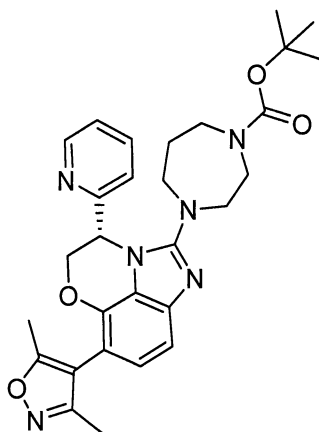
Ví dụ 146B, đỉnh 2, 12,6mg, 11%, LCMS theo tính toán cho $C_{24}H_{26}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 432,2; theo thử nghiệm: 432,2.

Ví dụ 147

4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-1,4-diazepan-1-sulfonamit

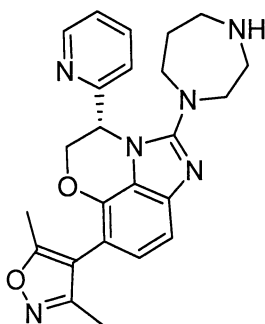


Bước 1. Tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-1,4-điazepan-1-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 146, thay thế bằng tert-butyl 1,4-điazepan-1-carboxylat. Hỗn hợp này được cô và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (63mg, 36%). LCMS theo tính toán cho $C_{29}H_{35}N_6O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 531,3$; theo thử nghiệm: 531,3.

Bước 2. (4S)-2-(1,4-điazepan-1-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin



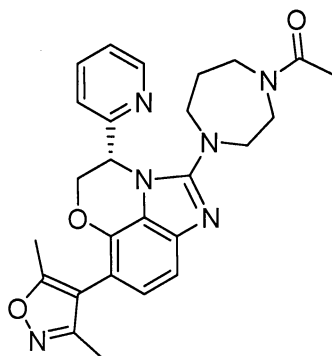
Tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-1,4-diazepan-1-carboxylat (53mg, 0,10mmol) được xử lý bằng dung dịch chứa hydroclorua 4,0M trong 1,4-dioxan (2,0ml) trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp này được cô và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (28,5mg, 66%). LCMS theo tính toán cho $C_{24}H_{27}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 431,2; theo thử nghiệm: 431,3.

Bước 3. 4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-1,4-diazepan-1-sulfonamit

(4S)-2-(1,4-diazepan-1-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (5,8mg, 0,013mmol) và sulfamit (7,8mg, 0,081mmol) được hòa tan trong pyridin (0,71ml) và dung dịch được làm nóng ở nhiệt độ 120°C trong 3 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,1mg, 74%). LCMS theo tính toán cho $C_{24}H_{27}N_7O_4S$ ($M+H$)⁺: m/z = 510,2; theo thử nghiệm: 509,7.

Ví dụ 148

(4S)-2-(4-Axetyl-1,4-diazepan-1-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin

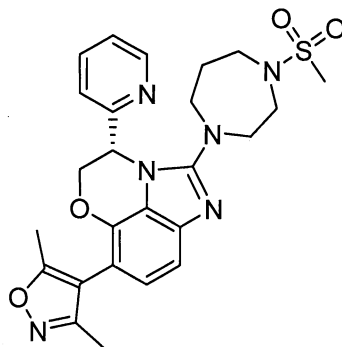


Triethylamin (8,1μl, 0,058mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (4S)-2-(1,4-diazepan-1-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (5,0mg, 0,012mmol) trong metylen clorua (0,44ml), tiếp đó là axetyl clorua (1,6μl, 0,023mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5 phút. Sau đó,

hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,5mg, 64%). LCMS theo tính toán cho $C_{26}H_{29}N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 473,2; theo thử nghiệm: 473,3.

Ví dụ 149

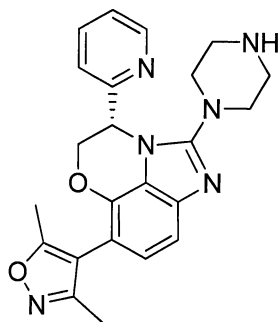
(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-[4-(metylsulfonyl)-1,4-điazepan-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin



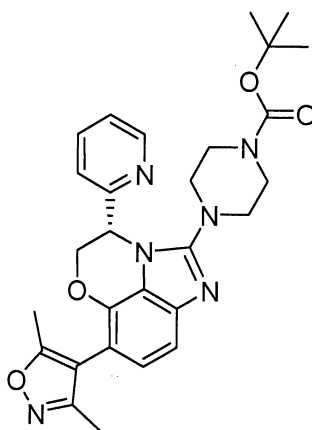
Triethylamin (8,1μl, 0,058mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (4S)-2-(1,4-điazepan-1-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (5,0mg, 0,012mmol) trong metylen clorua (0,44ml), và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. Sau đó, metansulfonyl clorua (1,8μl, 0,023mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,8mg, 64%). LCMS theo tính toán cho $C_{25}H_{29}N_6O_4S$ (M+H)⁺: m/z = 509,2; theo thử nghiệm: 509,2.

Ví dụ 150

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-piperazin-1-yl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin trihydroclorua



Bước 1. Tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-carboxylat



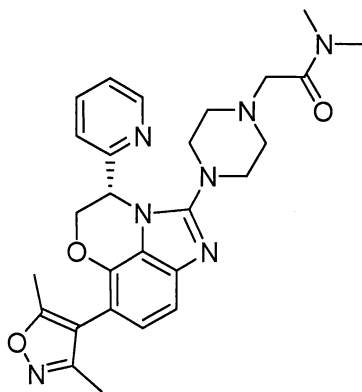
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 146, thay thế tert-butyl piperazin-1-carboxylat. Hỗn hợp này được cô và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra sản phẩm. LCMS theo tính toán cho $C_{28}H_{33}N_6O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 517,3$; theo thử nghiệm: 517,4.

Bước 2. (4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-piperazin-1-yl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin trihydroclorua

Tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-carboxylat (45mg, 0,087mmol) được khuấy trong dung dịch HCl 4N trong đioxan (3ml) và metanol (2ml) trong thời gian 30 phút, tại thời điểm đó dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (45mg, 92%). LCMS theo tính toán cho $C_{27}H_{32}N_7O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 417,2$; theo thử nghiệm: 417,3.

Ví dụ 151

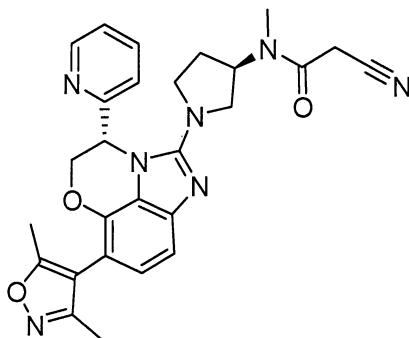
2-{4-[(4*S*)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-yl}-*N,N*-đimetylaxetamit



Kali cacbonat (18mg, 0,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (4*S*)-7-(3,5-đimetyl isoxazol-4-yl)-2-piperazin-1-yl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazin trihydroclorua (10mg, 0,03mmol) trong metylen clorua (1,0ml), tiếp đó đến 2-clo-*N,N*-đimetylaxetamit (2,7μl, 0,026mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5 phút. Sau đó, hỗn hợp này được làm nóng ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này, (3,7mg, 30%). LCMS theo tính toán cho $C_{27}H_{32}N_7O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 502,2$; theo thử nghiệm: 502,3.

Ví dụ 152

2-xyano-*N*-{(3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-*de*][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}-*N*-metylaxetamit

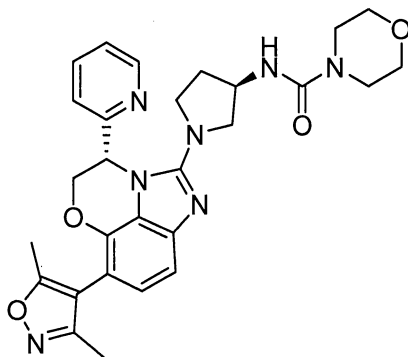


Trietylamin (8,2μl, 0,059mmol) và etanol (1,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa (3*R*)-1-[(4*S*)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-

đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-methylpyrrolidin-3-amin (8,5mg, 0,020mmol) trong metylen clorua (0,50ml), tiếp đó là bổ sung 3-[(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)oxy]-3-oxopropannitril (7,2mg, 0,039mmol) vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,4mg, 14%). LCMS theo tính toán cho $C_{27}H_{28}N_7O_3$ $(M+H)^+$: $m/z = 498,2$; theo thử nghiệm: 498,3.

Ví dụ 153

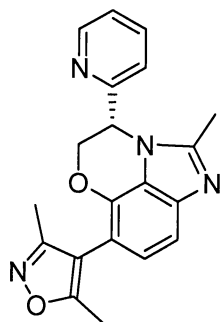
N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}morpholin-4-carboxamit



Triethylamin (18μl, 0,13mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-amin trihydroclorua (35mg, 0,068mmol) trong metylen clorua (1,0ml), tiếp đó là morpholin-4-carbamoyl clorua (10μl, 0,1mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,1mg, 30%). LCMS theo tính toán cho $C_{28}H_{32}N_7O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 530,2$; theo thử nghiệm: 530,3.

Ví dụ 154

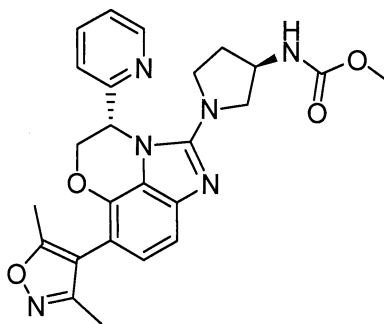
7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin



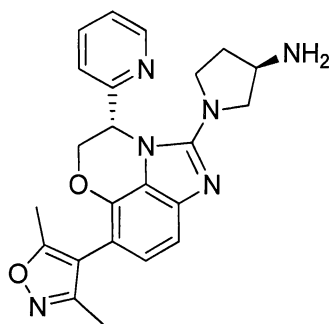
Hỗn hợp gồm 2-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (45mg, 0,12mmol), metyl kẽm clorua 2,0M trong THF (310 μ l), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (7mg, 0,006mmol) trong THF (2ml) trong khí quyển nitơ được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 5 phút. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (21mg, 49%). LCMS theo tính toán cho $C_{20}H_{19}N_4O_2 (M+H)^+$: $m/z = 347,1$; theo thử nghiệm: 347,2. ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,69 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,1, 5,3$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,55 (dd, $J = 11,5, 2,8$ Hz, 2H), 4,29 – 4,09 (m, 1H), 4,00 – 3,71 (m, 2H), 3,63 – 3,50 (m, 3H), 3,40 (dd, $J = 9,8, 4,6$ Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,98 – 1,83 (m, 1H).

Ví dụ 155

Metyl {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}carbamát



Bước 1. (3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-amin trihydroclorua



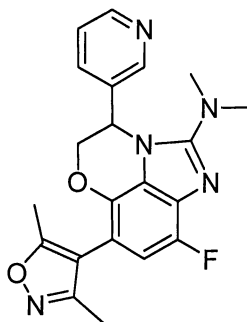
(4S)-2-clo-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (300mg, 0,8mmol) tert-butyl (3R)-pyrrolidin-3-ylcarbamate (4,57g, 24,5mmol) và triethylamin (570 μ l, 4,1mmol) được khuấy trong N-methylpyrrolidinon (10ml) và được làm nóng đến 150°C trong lò vi sóng trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (độ pH = 10) tạo ra chất trung gian mong muốn đã được bảo vệ bằng boc. Chất này được xử lý bằng dung dịch HCl 4N trong dioxan/metanol và tiếp đó làm bay hơi các dung môi tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (36mg, 100%). LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{25}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 417,2; theo thử nghiệm: 417,3.

Bước 2. Metyl {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}carbamate

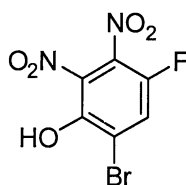
(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-amin trihydroclorua (35mg, 0,068mmol) được khuấy trong metylen clorua (1,0ml) với triethylamin (47 μ l, 0,34mmol), tiếp đó là bổ sung metyl clorofomat (10 μ l, 0,14mmol) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và cô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (24mg, 75%). LCMS theo tính toán cho $C_{25}H_{27}N_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 475,2; theo thử nghiệm: 475,3. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,1, 5,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 2H), 4,29 – 4,09 (m, 1H), 4,00 – 3,71 (m, 2H), 3,63 – 3,50 (m, 3H), 3,40 (dd, J = 9,8, 4,6 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,98 – 1,83 (m, 1H).

Ví dụ 155

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-fluoro-N,N-đimetyl-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin

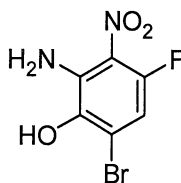


Bước 1. 6-bromo-4-fluoro-2,3-đinitrophenol



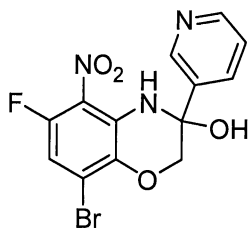
Axit nitric 2,0M trong DCM (25ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-bromo-4-fluoro-5-nitrophenol (4,0g, 17mmol) trong metylen clorua (29,5ml), và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được rót lên nước lạnh và chiết bằng metylen clorua để tạo ra sản phẩm.

Bước 2. 2-amino-6-bromo-4-fluoro-3-nitrophenol



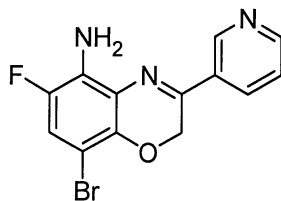
6-bromo-4-fluoro-2,3-đinitrophenol (4,4g, 16mmol) được khuấy trong metanol (88ml) và hydroclorua 12,0M trong nước (40ml), tiếp đó là bổ sung thiếc clorua đihydrat (11g, 47mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách và cô. Tinh chế trên silicagel rửa giải etyl axetat trong hexan tạo ra sản phẩm amin.

Bước 3. 8-bromo-6-fluoro-5-nitro-3-pyridin-3-yl-3,4-đihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-ol



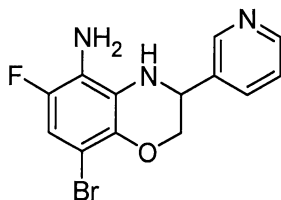
2-amino-6-bromo-4-fluoro-3-nitrophenol (500mg, 2,0mmol) và kali cacbonat (780mg, 5,7mmol) được khuấy trong axeton (8ml) trong thời gian 15 phút tiếp đó là bổ sung 2-bromo-1-pyridin-3-yletanon hydrobromua (530mg, 1,9mmol) trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút và được rót vào nước. Hỗn hợp trong nước này được chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế trên silicagel, rửa giải bằng etyl axetat trong hexan tạo ra sản phẩm hai vòng. LCMS theo tính toán cho $C_{13}H_{10}BrFN_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 370,0$; theo thử nghiệm: 370,0.

Bước 4. 8-bromo-6-fluoro-3-pyridin-3-yl-2H-1,4-benzoxazin-5-amin



Sắt (91mg, 1,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 8-bromo-6-fluoro-5-nitro-3-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-ol (121,0mg, 0,3269mmol) trong axit axetic (3ml), và được làm nóng qua đêm ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat và lớp hữu cơ được cô. Tinh chế trên silicagel rửa giải etyl axetat trong hexan tạo ra sản phẩm. LCMS theo tính toán cho $C_{13}H_{10}BrFN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 322,0$; theo thử nghiệm: 322,0.

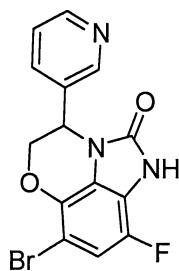
Bước 5. 8-bromo-6-fluoro-3-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin



Natri tetrahydroborat (44mg, 1,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 8-bromo-6-fluoro-3-pyridin-3-yl-2H-1,4-benzoxazin-5-amin (190mg, 0,58mmol) trong etanol

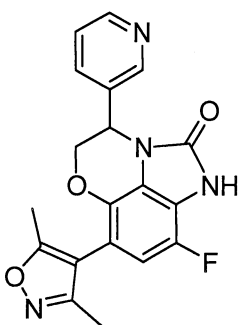
(4ml) và nước (1ml), và được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp này được cô, pha loãng bằng nước, và chiết bằng etyl axetat. Các dung môi hữu cơ được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm. LCMS theo tính toán cho $C_{13}H_{12}BrFN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z = 324,0$; theo thử nghiệm: 324,0.

Bước 6. 7-bromo-9-fluoro-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



Triethylamin (140μl, 1,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 8-bromo-6-fluoro-3-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-5-amin (160mg, 0,50mmol) trong THF (6,0ml), tiếp đó là bổ sung triphosgen (60mg, 0,2mmol), và hỗn hợp này tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm hữu cơ được rửa bằng nước muối và cô. Tinh chế trên silicagel rửa giải etyl axetat trong hexan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho $C_{14}H_{10}BrFN_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 350,0$; theo thử nghiệm: 350,0.

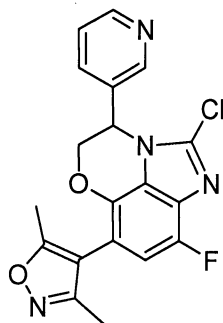
Bước 7. 7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-9-fluoro-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazin-2(1H)-on



7-bromo-9-fluoro-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (50mg, 0,14mmol), kali (3,5-dimethylisoxazol-4-yl)(trifluoroborat(1-)) (43mg, 0,21mmol), [1,1'-bis (diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), phức với diclometan (theo tỷ lệ 1:1) (10mg, 0,01mmol) và kali cacbonat (39mg, 0,28mmol) được khuấy trong 1,4-

đioxan (1,1ml) và nước (0,28ml) trong môi trường nitơ khí trong thời gian 5 phút. Sau đó, hỗn hợp này được làm nóng đến 90°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm hữu cơ được gom và làm bay hơi để tạo ra hợp chất mong muốn. LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{16}FN_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 367,1$; theo thử nghiệm: 367,1.

Bước 8. 2-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-flo-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin



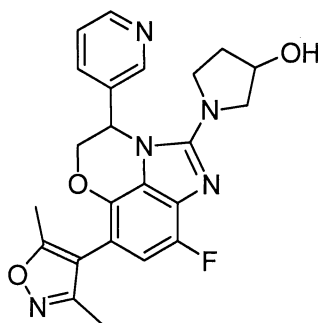
Phosphoryl clorua (1,5ml, 16mmol) được bổ sung vào lọ được nạp 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-flo-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (32mg, 0,087mmol) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp này được làm nguội bằng nước đá nước, pha loãng bằng $NaHCO_3$ và chiết bằng etyl axetat. Các chiết phẩm hữu cơ được gom và làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{15}ClFN_4O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 385,1$; theo thử nghiệm: 385,1.

Bước 9. 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-flo-N,N-đimetyl-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin

Triethylamin (16μl, 0,12mmol) và đimetylamin (0,2ml, 4mmol) được bổ sung vào 2-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-flo-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (15mg, 0,040mmol) trong N-metylpyrrolidinon (0,41ml) và hỗn hợp này được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,0mg, 19%). LCMS theo tính toán cho $C_{21}H_{21}FN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 394,2$; theo thử nghiệm: 394,1.

Ví dụ 157

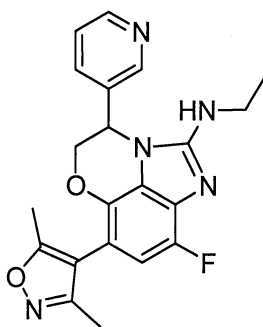
1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-fluor-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-ol



Triethylamin (16μl, 0,12mmol) và 3-pyrrolidinol (0,2ml, 3mmol) được bổ sung vào 2-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-fluor-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (15mg, 0,040mmol) trong N-metylpyrrolidinon (0,41ml) và hỗn hợp này được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,4mg, 14%). LCMS theo tính toán cho C₂₃H₂₃FN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 436,2; theo thử nghiệm: 436,1.

Ví dụ 158

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-etyl-9-fluor-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin



Triethylamin (16μl, 0,12mmol) và etylamin (0,2ml, 3mmol) được bổ sung vào 2-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-fluor-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin (15mg, 0,040mmol) trong N-metylpyrrolidinon (0,41ml) và hỗn hợp này được làm nóng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 20 phút. Hỗn hợp

này được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,0mg, 19%). LCMS theo tính toán cho $C_{21}H_{21}FN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 394,2; theo thử nghiệm: 394,1.

Ví dụ 159A

(3R)-1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-ol (chất đồng phân không đối quang 1)

Ví dụ 159B

(3R)-1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-ol (chất đồng phân không đối quang 2A)

Ví dụ 159C

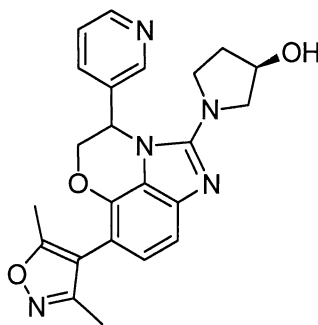
(3R)-1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-ol (chất đồng phân không đối quang 2B)

Ví dụ 159D

(3R)-1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-ol (chất đồng phân không đối quang 3)

Ví dụ 159E

(3R)-1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-ol (Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang)



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 157, thay thế 2-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin và 3R-pyrrolidinol. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol

và được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (13,3mg, 75%). LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 418,2; theo thử nghiệm: 418,2. Các chất đồng phân được tách theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng điều chế bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Cột: Phenomenex Lux Cellulose C-2 5 μ m, 21, 2x250mm, Pha động: EtOH 45%/hexan, điều kiện gradien: đẳng dung môi ở 18ml/phút, nạp: 5,0mg trong 900 μ l, thời gian chạy: 18 phút, thời gian đỉnh: 12,0 phút, 14,0 phút và 16,0 phút.

Ví dụ 159A, đỉnh 1, LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 418,2; theo thử nghiệm: 418,2.

Đỉnh 2 được tách ở dạng hỗn hợp gồm 2 chất đồng phân không đối quang và được tách tiếp theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng điều chế: Cột: Phenomenex Lux Cellulose C-4 5 μ m, 21, 2x250mm, Pha động: EtOH 30%/hexan, điều kiện gradien: đẳng dung môi ở 18ml/phút, nạp: 1,5mg trong 900 μ l, thời gian chạy: 23 phút, thời gian đỉnh: 18,5 phút và 20,0 phút.

Ví dụ 159B, đỉnh 2A, LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 418,2; theo thử nghiệm: 418,2.

Ví dụ 159C, đỉnh 2B, LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 418,2; theo thử nghiệm: 418,2.

Ví dụ 159D, đỉnh 3, LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{24}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 418,2; theo thử nghiệm: 418,2.

Ví dụ 160A

1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-ol

Ví dụ 160B

1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-ol

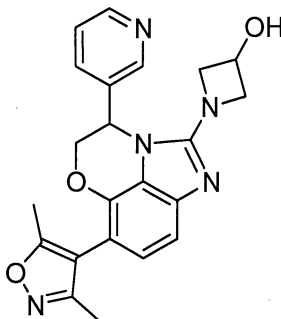
Ví dụ 160C

1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-

de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-ol

Ví dụ 160D

1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl]-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo các phương pháp tương tự Ví dụ 157, thay thế 2-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin, azetidin-3-ol hydroclorua và kéo dài thời gian phản ứng đến 60 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metanol và được tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=10 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng hỗn hợp triệt quang (16mg, 23%). LCMS theo tính toán cho $C_{22}H_{22}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 404,2; theo thử nghiệm: 404,2. Các chất đồng phân được tách theo phương pháp sắc ký cột không đối xứng điều chế bằng cách áp dụng các điều kiện sau: Cột: Phenomenex Lux Cellulose C-2 5 μ m, 21, 2x250mm, Pha động: EtOH 45%/hexan, điều kiện gradien: đẳng dung môi ở 18ml/phút, nạp: 2,0mg trong 900 μ l, thời gian chạy: 24 phút, thời gian đỉnh: 12,0 phút, 14,0 phút, 16,0 phút và 21,0 phút.

Ví dụ 160A, đỉnh 1, LCMS theo tính toán cho $C_{22}H_{22}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 404,2; theo thử nghiệm: 404,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,47 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (dt, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,42 (t, 1H), 5,07 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 1,9 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 11,6, 2,9 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,5, 4,2 Hz, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 14,3, 4,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ví dụ 160B, đỉnh 2, LCMS theo tính toán cho $C_{22}H_{22}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 404,2; theo thử nghiệm: 404,2. ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,47 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H),

8,43 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,42 (t, 1H), 5,07 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 11,6, 1,9$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 11,6, 2,9$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 11,5, 2,8$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 11,5, 4,2$ Hz, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 14,3, 4,2$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

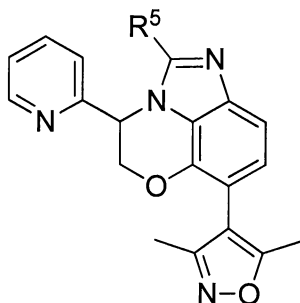
Ví dụ 160C, đỉnh 3, LCMS theo tính toán cho $C_{22}H_{22}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 404,2$; theo thử nghiệm: 404,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,47 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,42 (t, 1H), 5,07 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 11,6, 1,9$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 11,6, 2,9$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 11,5, 2,8$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 11,5, 4,2$ Hz, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 14,3, 4,2$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

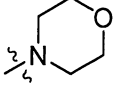
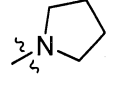
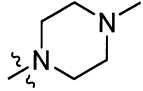
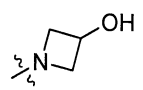
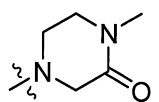
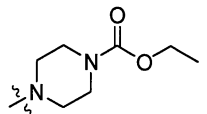
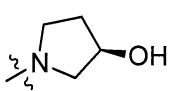
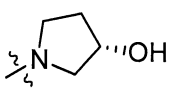
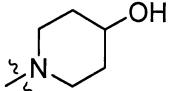
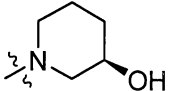
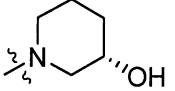
Ví dụ 160D, đỉnh 4, LCMS theo tính toán cho $C_{22}H_{22}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 404,2$; theo thử nghiệm: 404,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,47 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,42 (t, 1H), 5,07 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 11,6, 1,9$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 11,6, 2,9$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 11,5, 2,8$ Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 11,5, 4,2$ Hz, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 14,3, 4,2$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

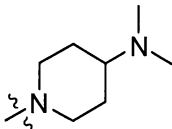
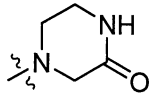
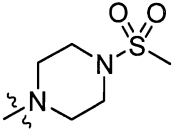
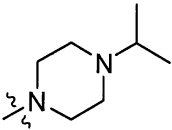
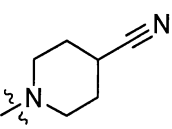
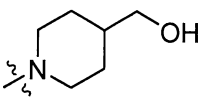
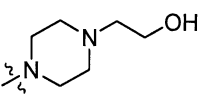
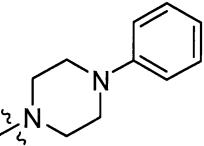
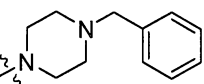
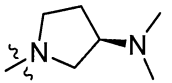
Các ví dụ từ ví dụ 161 đến ví dụ 251

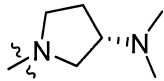
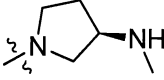
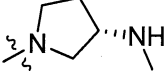
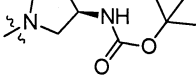
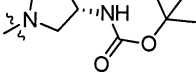
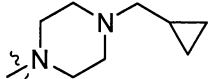
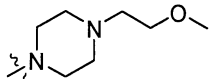
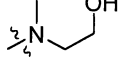
Các hợp chất theo các ví dụ từ ví dụ 161 đến ví dụ 251 được thể hiện trong Bảng 8 dưới đây.

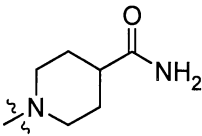
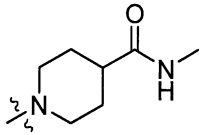
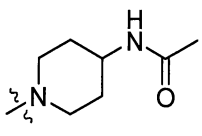
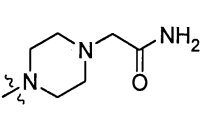
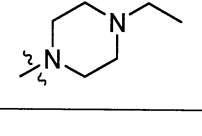
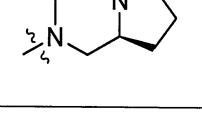
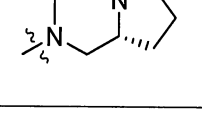
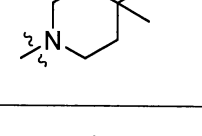
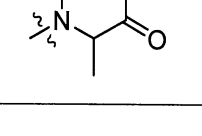
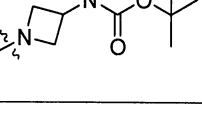
Bảng 8



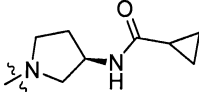
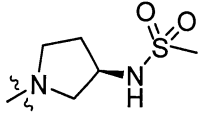
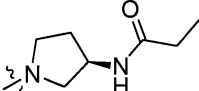
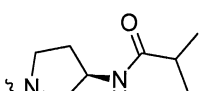
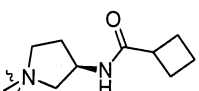
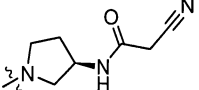
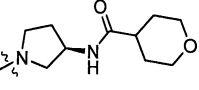
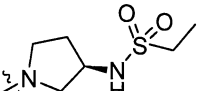
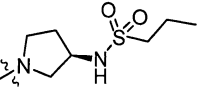
Ví dụ số	Tên	R ⁵	Quy trình*
161	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-morpholin-4-yl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
162	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-pyrrolidin-1-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
163	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
164	(4S)-2-azetidin-1-yl-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
165	1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-ol		25
166	4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-1-methylpiperazin-2-on		25
167	ethyl 4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-carboxylat		25
168A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-ol		25
168B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-ol		25
169	1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-ol		25
170A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-3-ol		25
170B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-3-ol		25

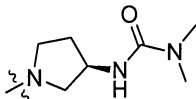
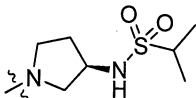
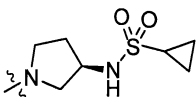
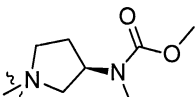
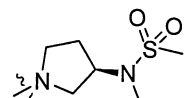
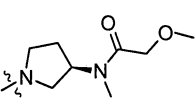
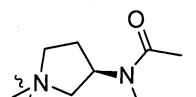
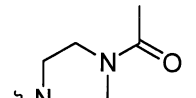
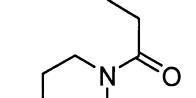
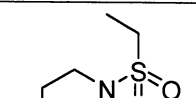
Ví dụ số	Tên	R ⁵	Quy trình*
171	1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N,N-đimethylpiperidin-4-amin		25
172	4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-2-on		25
173	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-[4-(metylsulfonyl)piperazin-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
174	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
175	1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-carbonitril		25
176	{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}metanol		25
177	2-{4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-yl}etanol		25
178	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
179	(4S)-2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
180A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N,N-đimethylpyrrolidin-3-amin		25

Ví dụ số	Tên	R ⁵	Quy trình*
180B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N,N-đimetylpyrrolidin-3-amin		25
181A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-metylpyrrolidin-3-amin		25
181B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-metylpyrrolidin-3-amin		25
182A	tert-butyl {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl} carbamat		25
182B	tert-butyl {(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl} carbamat		25
183	(4S)-2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
184	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-[4-(2-metoxyetyl)piperazin-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
185	2-[[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl](metyl)amino]etanol		25
186	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin		25
187	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-N,N-đimetyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin		25

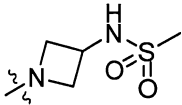
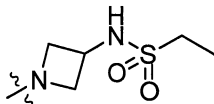
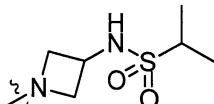
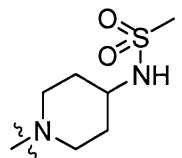
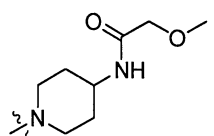
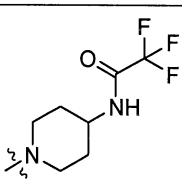
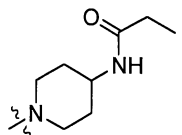
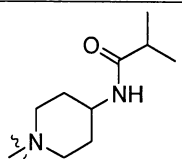
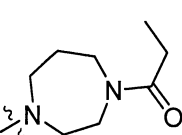
Ví dụ số	Tên	R ⁵	Quy trình*
188	1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-carboxamit		25
189	1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-metylpiperidin-4-carboxamit		25
190	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}axetamit		25
191	2-{4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-yl}axetamit		25
192	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-etylpiperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
193A	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-[(8aS)-hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
193B	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-[(8aR)-hexahydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		25
194	1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-4-metylpiperidin-4-ol		25
195	4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3-metylpiperazin-2-on		25
196	Tert-butyl {1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}carbamit		25

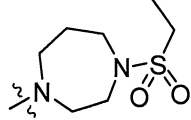
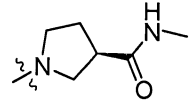
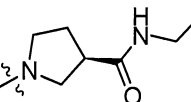
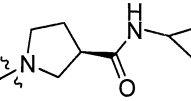
Ví dụ số	Tên	R ⁵	Quy trình*
197	Tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-1,4-diazepan-1-carboxylat		25
198	2-{[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}etanol		25
199	Tert-butyl (2-{[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}etyl)carbamát		25
200	N-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]etan-1,2-diamin		150
201A	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}axetamit		25
201B	N-{(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}axetamit		25
202A	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-amin trihydroclorua		150
202B	(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-amin trihydroclorua		150
203	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}-2,2,2-trifloaxetamit		148
205	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}-2-metoxyaxetamit		148

Ví dụ số	Tên	R ⁵	Quy trình*
206	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}xyclopropan-carboxamit		148
207	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit		149
208	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}propanamit		148
209	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}-2-metylpropanamit		148
210	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}xyclobutan-carboxamit		148
211	2-xyano-N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}axetamit		152
213	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit		148
214	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit		149
215	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}propan-1-sulfonamit		149

Ví dụ số	Tên	R ⁵	Quy trình*
216	N'-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}-N,N-đimetylure		153
217	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}propan-2-sulfonamit		149
218	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}xyclopropan-sulfonamit		149
219	metyl {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}metylcarbamat		155
220	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}-N-metylmetansulfonamit		149
221	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}-2-metoxi-N-metylaxetamit		148
222	N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}-N-metylaxetamit		148
224	(4S)-2-(4-axetyl-piperazin-1-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		148
225	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-propionyl-piperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		148
226	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-[4-(etyl-sulfonyl)piperazin-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		149

Ví dụ số	Tên	R ⁵	Quy trình*
228	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yletyl)piperazin-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		151
229	4-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-sulfonamit		147
230	1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-amin trihydroclorua		150
231	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}axetamit		148
232	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}propanamit		148
233	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}-2-metylpropanamit		148
234	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}-2-metox yaxetamit		148
235	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}xyclopropan carboxamit		148
236	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}xyclobutan carboxamit		148

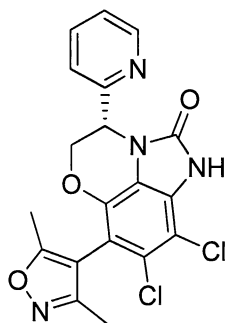
Ví dụ số	Tên	R ⁵	Quy trình*
237	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}metansulfonamit		149
238	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}etansulfonamit		149
239	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-yl}propan-2-sulfonamit		149
240	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}metansulfonamit		149
241	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}-2-metoxyaxetamit		149
242	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}-2,2,2-trifloaxetamit		148
243	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}propanamit		148
244	N-{1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}propanamit		148
246	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-propionyl-1,4-diazepan-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		148

Ví dụ số	Tên	R ⁵	Quy trình*
248	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-[4-(ethylsulfonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin		149
249	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-methylpyrrolidin-3-carboxamit		145
250	(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-ethylpyrrolidin-3-carboxamit		145
251	(3R)-N-xyclpropyl-1-[(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-carboxamit		145

*Chữ số trong cột này biểu thị số thứ tự của Ví dụ trong quy trình được áp dụng để điều chế hợp chất.

Ví dụ 252

(4S)-8,9-điclo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on bistrifloaxetat

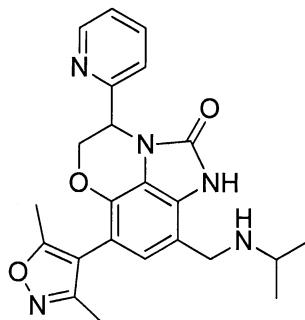


Hỗn hợp gồm (4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (35mg, 0,10mmol) N-closuxinimit (15mg, 0,11mmol) và tetrahydrofuran (1,0ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, sấy khô, cô, được tinh chế trên silica gel và rửa giải bằng EtOAc 40% trong hexan. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm có độ pH=2 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng

muối bistrifloaxetat. LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{15}Cl_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 417,0$; theo thử nghiệm: 417,2.

Ví dụ 253

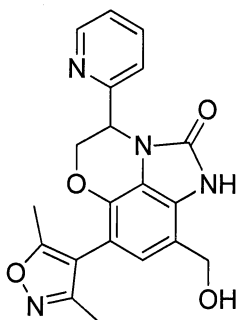
7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-9-[(isopropylamino)metyl]-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on



7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-carbaldehyt (15mg, 0,04mmol) ở Ví dụ 137, bước 3 được khuấy trong metanol (1,0ml) với 2-propanamin (10μl, 0,12mmol), tiếp đó là bổ sung natri xyanobohyđrua (7,5mg, 0,12mmol). Hỗn hợp này được làm nóng ở nhiệt độ 60°C qua đêm, sau đó được pha loãng bằng metanol. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (độ pH =10) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho $C_{23}H_{26}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 420,2$; theo thử nghiệm: 420,1.

Ví dụ 254

7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-9-(hydroxymetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on

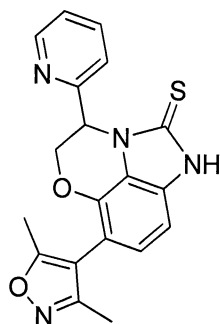


7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-carbaldehyt (15mg, 0,040mmol) ở Ví dụ 137, Bước 3 được

khuấy trong etanol (0,58ml), tiếp đó là bổ sung natri tetrahydroborat (2,3mg, 0,060mmol) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (độ pH =10) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho $C_{20}H_{19}N_4O_4 (M+H)^+$: $m/z = 379,1$; theo thử nghiệm: 379,2.

Ví dụ 255

7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-thion

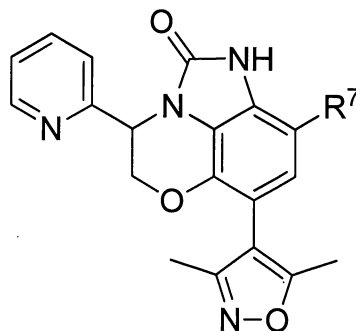


7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on (50mg, 0,1mmol) ở Ví dụ 13 được khuấy trong 1,4-đioxan (2ml) và 2,4-bis(4-metoxypheyl)-2,4-đithioxo-1,3,2,4-đithiadiphosphetan [do Aldrich cung cấp, số danh mục sản phẩm #: 227439] (58mg, 0,14mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm nóng đến 100°C trong thời gian 3 giờ và cô. Tinh chế theo phương pháp LCMS điều chế (độ pH =10) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS theo tính toán cho $C_{19}H_{17}N_4O_2S (M+H)^+$: $m/z = 365,1$; theo thử nghiệm: 365,1.

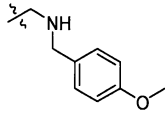
Các ví dụ từ ví dụ 256 đến ví dụ 269B

Các quy trình thử nghiệm được áp dụng để điều chế các hợp chất theo các ví dụ từ ví dụ 256 đến ví dụ 269B được tổng kết trong Bảng 9 dưới đây.

Bảng 9



Ví dụ số	Tên	R ⁷	Quy trình*
256	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on		43
257	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on		43
258	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on		43
259	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(6-hydroxypyridin-3-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on		43
260	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(2-hydroxypyridin-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on		43
261	(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(2-hydroxypyridin-3-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on		43
262	9-(anilinometyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on		253

Ví dụ số	Tên	R ⁷	Quy trình*
263	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-{[(4-metoxibenzyl)amino]metyl}-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on		253
264	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on		144
265A	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-flo-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on	F	155
265B	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-flo-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on	F	155
266A	9-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on	Cl	36
266B	9-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on	Cl	36
267A	9-bromo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on	Br	36
267B	9-bromo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on	Br	36
268	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on	Me	37
269A	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-carbonitril	CN	42
269B	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-carbonitril	CN	42

*Số nêu trong cột này biểu thị số thứ tự của Ví dụ trong quy trình được áp dụng để điều chế hợp chất.

Dữ liệu phân tích

Dữ liệu ^1H NMR (quang phổ kế Varian Inova 500, quang phổ kế Mercury 400, hoặc quang phổ kế Varian (hoặc Mercury) 300) và dữ liệu phổ khối LCMS (MS) đối với các hợp chất theo các ví dụ từ ví dụ 47A đến ví dụ 51, ví dụ 75 đến ví dụ 87, ví dụ 104 đến ví dụ 108, ví dụ 110 đến ví dụ 119, ví dụ 134 đến ví dụ 136, và ví dụ 139 đến ví dụ 143 được nêu dưới đây trong Bảng 10.

Bảng 10

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ^1H NMR
47A	419,1	
47B	419,1	
48A	435,1	
48B	435,1	
49	366,1	^1H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10,95 (s, 1H), 7,22 – 7,05 (m, 4H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,50 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).
50	465,1	^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10,91 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,90 – 4,72 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
51	449,1	
75	363,1	^1H NMR (400MHz, dmso) δ 10,98 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,40 – 5,34 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).
76	406,1	^1H NMR (400MHz, dmso) δ 11,04 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,62 (dd, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 4,52 – 4,39 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H)
77	392,1	^1H NMR (400MHz, dmso) δ 10,78 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,06–4,00 (m, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 3,67 – 3,49 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,7-1,58 (m 4H), 1,37 (s, 1H).
78	367,0	^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10,91 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,6 Hz,

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ¹ H NMR
		1H), 7,78 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,90 – 4,72 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
79	433,1	¹ H NMR (400MHz, dmso) δ 10,61 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,74 – 4,59 (m, 2H), 4,43 – 4,32 (m, 1H), 3,99 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,80 – 3,66 (m, 1H), 3,44 – 3,26 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,69 – 1,39 (m, 4H), 1,32 – 1,17 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
80	440,2	¹ H NMR (400MHz, dmso) δ 11,01 (s, 1H), 8,46 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 6,7, 4,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,71 (dd, J = 11,4, 1,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).
81	429,1	¹ H NMR (400MHz, dmso) δ 11,45 (s, 1H), 8,86 – 8,78 (m, 1H), 8,56 – 8,48 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,80 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,1, 0,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 6,6, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,82 (dd, J = 11,5, 1,9 Hz, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 1H), 3,02 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).
82	497,2	
83	530,1	¹ H NMR (400MHz, dmso) δ 11,52 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 8,57 – 8,45 (m, 1H), 7,80 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,0, 5,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,82 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).
84	427,1	¹ H NMR (400MHz, dmso) δ 10,61 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,74 – 4,59 (m, 2H), 4,43 – 4,32 (m, 1H), 3,99 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,80 – 3,66 (m, 1H), 3,44 – 3,26 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,69 – 1,39 (m, 4H), 1,32 – 1,17 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
85	429,1	¹ H NMR (400MHz, dmso) δ 11,17 (s, 3H), 8,58 – 8,46 (m, 1H), 7,80 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,81 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 11,5, 3,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ¹ H NMR
86	447,1	¹ H NMR (400MHz, dmso) δ 11,62 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,86 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,79 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).
87	430,1	¹ H NMR (400MHz, dmso) δ 11,19 (s, 1H), 8,85 (bs, 1H), 8,53 – 8,44 (m, 1H), 7,79 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,2, 5,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,77 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 3,81 – 3,70 (m, 2H), 3,37 – 3,25 (m, 2H), 2,78 – 2,60 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
104	414,2	
105	400,2	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8,56 (ddd, J = 4,9, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,6, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,19 – 6,07 (m, 1H), 4,91 (dd, J = 11,6, 1,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 1H), 4,21 – 4,11 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).
106A	402,2	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,83 – 7,67 (m, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,95 – 4,90 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 11,7, 3,1 Hz, 2H), 3,51 – 3,37 (m, 1H), 3,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,01 – 2,77 (m, 3H), 2,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 – 2,14 (m, 1H), 2,13 (s, 3H).
106B	402,2	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 – 6,75 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,71 – 4,58 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,89 (s, 2H).
107	414,2	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8,59 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 6,9, 5,5 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 14,3, 8,0 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 4,87 – 4,82 (m, 1H), 4,78 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 11,7, 2,7 Hz, 3H), 4,60 – 4,23 (m, 2H), 2,29 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,19 – 2,11 (m, 3H).
108	416,2	
110	456,2	

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ¹ H NMR
111	484,2	
112	494,2	
113A	444,2	
113B	444,2	
114A	470,2	
114B	470,2	
115	480,2	
116	456,2	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8,58 (d, J = 4,2 Hz, 0H), 7,74 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,84 (dd, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 3,85 – 3,67 (m, 2H), 2,96 – 2,72 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,26 – 2,18 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 1H).
117	458,2	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,82 – 7,67 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,93 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,68 – 4,57 (m, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,26 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,28 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,14 (d, J = 1,7 Hz, 6H), 1,66 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,24 (s, 1H).
118	484,2	
119	494,2	
134	432,2	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 2,5, 2,5 Hz, 1H), 4,65 – 4,43 (m, 2H), 3,01 – 2,82 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 0,70 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 4H).
135	436,2	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 – 6,49 (m, 1H), 4,65 – 4,44 (m, 2H), 3,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
136	474,1	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,58 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 – 6,29 (m, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,21 – 4,03 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
139	496,0	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,56 – 8,46 (m, 2H), 7,78

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ¹ H NMR
		(ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 6,7, 4,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 5H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,52 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).
140	450,0	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 6,2, 6,2 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 6,9, 4,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,75 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
141	456,1	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 6,1, 6,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 6,7, 4,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,54 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
142	463,2	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10,88 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,78 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 6,9, 4,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,35 – 6,13 (m, 1H), 6,04 – 5,78 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,75 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 11,4, 3,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,87 – 3,52 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
143	463,1	(500MHz, DMSO-d ₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,71 (br s, 1H), 8,94 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 6,9, 4,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,78 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 3H), 3,97 (s, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).
161	418,0	
162	402,0	
163	431,0	
164	388,2	¹ H NMR (500MHz, CD ₃ OD) δ 8,48 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,95 – 7,73 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,85 (t, 1H), 5,02 (dd, J = 12,0, 1,8 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,9, 2,9 Hz, 1H), 4,29 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 3,61 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 2,36 – 2,28 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).
165	404,2	¹ H NMR (500MHz, CD ₃ OD) δ 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,88 (td,

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ¹ H NMR
		J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 6,8, 5,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,01 (t, 1H), 4,98 (dd, J = 12,1, 1,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 12,1, 2,9 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 2H), 3,46 – 3,41 (m, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).
166	445,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,55 – 8,49 (m, 1H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 6,8, 4,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 3,0 Hz, 1H), 4,03 – 3,90 (m, 2H), 3,62 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,21 (dt, J = 12,0, 5,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).
167	489,2	
168A	418,2	¹ H NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,49 – 8,44 (m, 1H), 7,87 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,1, 5,3 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,35 (t, 1H), 5,07 (dd, J = 12,1, 1,5 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 12,1, 2,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 3,99 (dd, J = 10,5, 4,5 Hz, 2H), 3,75 (td, J = 9,2, 3,4 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (dd, J = 7,5, 3,8 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H).
168B	418,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,56 – 8,51 (m, 1H), 7,71 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,10 (t, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,81 (dd, J = 11,4, 1,3 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,71 (tt, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,90 (dtd, J = 13,1, 8,8, 4,6 Hz, 1H), 1,82 – 1,75 (m, 1H).
169	432,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 3,62 (td, J = 8,6, 4,5 Hz, 2H), 3,57 (dt, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 3,03 (ddd, J = 12,9, 9,9, 3,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,65 – 1,55 (m, 2H), 1,31 (ddt, J = 13,0, 9,1, 4,8 Hz, 1H), 1,19 – 1,09 (m, 1H).
170A	432,2	
170B	432,2	
171	459,2	
172	431,2	¹ H NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,75 (td,

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ¹ H NMR
		J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,95 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,6, 3,1 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,69 – 3,51 (m, 2H), 3,25 – 3,15 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).
173	495,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,58 – 8,51 (m, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 7,5, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 4,74 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,44 (pt, J = 6,3, 3,1 Hz, 4H), 3,12 – 2,99 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).
174	459,2	
175	441,2	
176	446,2	
177	461,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,54 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,99 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 11,5, 2,7 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,45 (q, J = 5,8 Hz, 2H), 3,31 (dd, J = 6,2, 3,2 Hz, 4H), 2,40 – 2,33 (m, 4H), 2,33 – 2,26 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).
178	493,2	
179	507,2	
180A	445,2	
180B	445,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,55 (ddd, J = 4,8, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 7,5, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 12,2 Hz, 4H), 3,35 (d, J = 10,6 Hz, 4H), 2,29 (q, J = 7,4 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H).
181A	431,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,99 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,92 – 7,79 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,35 (t, 1H), 5,05 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 12,0, 2,5 Hz, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 1H), 3,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,69 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (dt, J = 13,5, 6,9 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H).

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ¹ H NMR
181B	431,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,94 (d, J = 44,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,85 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,1, 5,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,40 (t, 1H), 5,05 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 11,3, 6,5 Hz, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,35 (dq, J = 14,8, 8,1, 7,3 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).
182A	517,3	
182B	517,3	
183	471,4	
184	475,2	
185	406,2	¹ H NMR (500MHz, CD ₃ OD) δ 8,61 – 8,53 (m, 1H), 7,69 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 6,9, 4,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,08 (tff, 1H), 4,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 3,75 (ddd, J = 11,7, 7,1, 4,8 Hz, 1H), 3,71 – 3,65 (m, 1H), 3,60 (ddd, J = 14,7, 7,0, 4,7 Hz, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
186	362,2	¹ H NMR (500MHz, CD ₃ OD) δ 8,59 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,70 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 6,9, 5,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,91 (dd, J = 11,4, 1,6 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).
187	376,2	¹ H NMR (500MHz, CD ₃ OD) δ 8,57 (ddd, J = 4,9, 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,6, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,01 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,82 (dd, J = 1,9 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 11,5, 2,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
188	459,2	¹ H NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,54 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,85 – 7,76 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 7,1, 5,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (t, 1H), 4,80 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 4,69 – 4,59 (m, 2H), 3,95 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 3,88 – 3,82 (m, 1H), 3,23 – 3,05 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,77 (d, J = 20,7 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 12,0 Hz, 2H).
189	473,2	
190	473,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,54 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,80 –

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ¹ H NMR
		7,68 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 6,9, 4,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 11,5, 2,6 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,79 – 3,71 (m, 2H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 2,99 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,62 (dd, J = 34,6, 10,1 Hz, 2H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 1,21 – 1,09 (m, 1H).
191	474,2	
192	445,2	
193A	457,2	
193B	457,2	
194	446,2	
195	445,2	
196	503,2	
197	531,2	
198	392,2	
199	491,3	
200	391,2	
201A	459,2	
201B	459,2	
202A	417,3	
202B	417,3	
203	513,3	
205	489,4	¹ H NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 2,6 Hz, 1H), 4,53 – 4,42 (m, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,87 – 3,76 (m, 3H), 3,58 (q, J = 9,7, 8,5 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 9,8, 5,4 Hz, 1H), 3,34 – 3,24 (m, 3H), 2,23 (s, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,04 – 1,92 (m, 1H).
206	485,4	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,63 – 8,44 (m, 4H), 8,25 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,21 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,84 (dd, J = 11,5, 1,3 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,28 (h, J = 6,2 Hz, 1H), 3,95 – 3,67 (m, 2H), 3,54 – 3,38 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 9,9, 4,8 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (d, J = 19,4 Hz, 4H), 1,79 (dq, J = 13,0, 6,3 Hz, 1H), 1,47 (ddd, J = 12,4, 7,6, 4,9 Hz, 1H), 0,61 (tdd, J = 13,1, 6,5, 3,4

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ¹ H NMR
		Hz, 4H).
207	495,3	
208	473,2	
209	487,2	¹ H NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,74 – 8,45 (m, 1H), 7,69 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,85 (dd, J = 11,5, 1,3 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 4,40 (p, J = 5,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 9,8, 6,3 Hz, 1H), 3,89 – 3,75 (m, 1H), 3,60 (td, J = 9,6, 8,8, 6,0 Hz, 1H), 3,45 – 3,33 (m, 1H), 2,35 (dq, J = 14,1, 7,1 Hz, 1H), 2,23 (s, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,91 (dq, J = 12,8, 5,8 Hz, 1H), 1,02 (dd, J = 19,1, 6,9 Hz, 6H).
210	499,2	
211	484,2	
213	529,2	
214	509,2	¹ H NMR (300MHz, DMSO) δ 8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 6,8, 4,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,10 (t, 1H), 4,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,81 – 3,71 (m, 1H), 3,36 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,03 – 2,93 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
215	523,2	¹ H NMR (300MHz, DMSO) δ 8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 6,7, 4,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,10 (t, 1H), 4,81 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,81 – 3,71 (m, 1H), 3,41 – 3,32 (m, 1H), 3,22 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,88 – 1,73 (m, 2H), 1,67 – 1,54 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
216	488,2	
217	523,2	
218	521,2	
219	489,2	
220	509,2	¹ H NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,82 – 7,58 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,06 (s,

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ¹ H NMR
		1H), 4,90 (s, 1H), 4,69 – 4,49 (m, 2H), 4,00 – 3,80 (m, 2H), 3,59 – 3,42 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,03 (s, 2H).
221	503,2	¹ H NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,85 – 7,57 (m, 1H), 7,44 – 7,21 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,61 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,98 – 3,78 (m, 2H), 3,61 – 3,43 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,75 (d, J = 18,9 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).
222	473,2	¹ H NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,58 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,81 – 7,62 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,1, 3,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,34 – 5,05 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,67 – 4,51 (m, 1H), 4,02 – 3,78 (m, 2H), 3,57 – 3,41 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (t, J = 6,4 Hz, 6H).
224	459,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,63 – 8,46 (m, 1H), 7,77 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,0, 3,8 Hz, 2H), 6,02 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 4,64 (ddd, J = 65,0, 11,5, 3,0 Hz, 2H), 3,54 – 3,14 (m, 8H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,97 (s, 3H).
225	473,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,55 (ddd, J = 4,8, 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 7,5, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,02 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 3,1 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 12,2 Hz, 4H), 3,35 (d, J = 10,6 Hz, 4H), 2,29 (q, J = 7,4 Hz, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 2H).
226	509,2	¹ H NMR (300MHz, dmso) δ 8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 6,7, 4,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,64 (ddd, J = 42,9, 11,4, 2,7 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 16,6 Hz, 4H), 3,20 – 2,91 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
228	528,2	
229	496,2	
230	403,2	
231	445,2	
232	459,2	
233	473,2	

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ¹ H NMR
234	475,2	
235	471,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,76 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 6,8, 4,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,80 (tz, 1H), 4,73 (dd, J = 11,5, 1,6 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 6,3 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 7,9, 5,9 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 7,8, 6,0 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,48 (p, J = 6,3 Hz, 1H), 0,64 (d, J = 6,4 Hz, 4H).
236	485,2	
237	481,2	
238	495,2	
239	509,2	
240	509,3	
241	503,3	
242	527,3	
243	487,2	¹ H NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8,59 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,87 – 7,67 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,75 – 4,47 (m, 2H), 3,75 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,20 – 2,05 (m, 6H), 1,77 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
244	501,2	¹ H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,54 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,75 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,0, 4,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,97 (t, 1H), 4,69 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,5, 3,0 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 3,70 – 3,63 (m, 1H), 2,99 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 2,28 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,65 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,40 – 1,30 (m, 1H), 1,25 – 1,16 (m, 1H), 0,95 (dd, J = 6,8, 1,4 Hz, 6H).
246	487,3	
248	523,3	
249	459,2	
250	473,2	
251	485,2	

Ví dụ số	MS [M+H] ⁺	Phổ ¹ H NMR
256	415,4	
257	429,2	
258	443,1	
259	442,0	
260	442,2	
261	442,2	
262	454,0	
263	498,3	
264	421,0	
265A	367,1	
265B	367,1	
266A	383,1	
266B	383,0	
267A	426,9 428,9	
267B	426,8 428,9	
268	363,1	
269A	374,1	
269B	374,2	

Các quy trình thử nghiệm sinh học

Ví dụ A1

Thử nghiệm BRD4 AlphaScreen™

Thử nghiệm BRD4-BD1 và thử nghiệm BRD4-BD2 được thực hiện trong đĩa polystyren trắng loại 384 lỗ ở thể tích cuối cùng là 20µl đối với BD1 và 40µl đối với BD2. Trước hết, các chất ức chế được pha loãng theo dãy trong DMSO và bổ sung vào các lỗ của đĩa này trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác. Nồng độ DMSO cuối cùng trong thử nghiệm này là 1,25% (BD1) và 0,83% (BD2). Các thử nghiệm này được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong thời gian 75 phút trong dung dịch đệm thử nghiệm (HEPES 50mM, độ pH=7,4, NaCl 100mM, CHAPS 0,05%, BSA 0,01%), chứa

50nM peptit histon H4 đã được tetra-axetyl hóa đã đánh dấu bằng Biotin (H4Ac4), 3,8nM (BRD4-BD1, BPS Bioscience #31040) hoặc 20nM (BRD4-BD2, do BPS Bioscience cung cấp, số danh mục sản phẩm # 31041). Tiếp theo phản ứng là bước bổ sung 20 μ l dung dịch đệm thử nghiệm có bổ sung các hạt thể cho Streptavidin (PerkinElmer 6760002) và các hạt thể nhận GSH (PerkinElmer-AL109C) ở nồng độ 4 μ g/ml trong điều kiện giảm sáng. Sau khi bật đĩa, đĩa này được ủ trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 75 phút trước khi đọc trên đầu đọc đĩa PheraStar FS (BMG Labtech). IC₅₀ được xác định bằng cách khớp đường cong phần trăm hoạt tính đối chứng đối với logarit của nồng độ chất ức chế bằng cách áp dụng phần mềm GraphPad Prism 5.0.

Dữ liệu IC₅₀ đối với các hợp chất theo các Ví dụ như được xác định theo Thử nghiệm A1 được thể hiện trong Bảng 11.

Bảng 11

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-1 *	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-2 *
1A	+	+
1B	++	++
2	+	+
3	+	+
4	+	+
5	+	+
6	+	+
7	+	+
8	+	+
9	+	+
10	++	+
11	+++	++
12	++	+
13	+	+
14	+++	+++
15	+	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-1 *	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-2 *
17	+	+
18A	++	+
18B	++	+
21	+	+
22	+	+
23	+	+
24A	++	+
24B	++	+
25	+	+
26	+	+
27	+	+
28	+	+
29	+	+
30	+	+
31	+	+
32	+	+
33	+++	++
34	+	+
35	++	+
36	++	+
37	++	+
38	+++	++
39	+	+
40	++	+
49	+	+
50	+	+
51	+	+
53	+	+
54	+	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-1 *	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-2 *
55	+	+
56	+	+
57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	+	+

*Các ký hiệu được sử dụng:

+: IC₅₀ ≤ 100nM

++: 100nM < IC₅₀ ≤ 1000nM

+++ : 1000nM đến 10000nM

NT = không được thử

Ví dụ A2

Thử nghiệm BRD4 AlphaScreen™

Thử nghiệm BRD4-BD1 và thử nghiệm BRD4-BD2 được thực hiện trong đĩa polystyren trắng loại 384 lỗ ở thể tích cuối cùng là 40μl đối với BD1 và 60μl đối với BD2. Trước tiên, các chất ức chế được pha loãng theo dãy trong DMSO và bổ sung vào các lỗ của đĩa này trước khi bổ sung các thành phần phản ứng khác vào. Nồng độ DMSO cuối cùng trong thử nghiệm này là 1,25% (BD1) và 0,83% (BD2). Các thử nghiệm này được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong dung dịch đệm thử nghiệm (Tris-HCl 50mM, độ pH=7,5, Tween-20 0,01%, BSA 0,01%, DTT 5mM), chứa 50nM pepit histon H4 đã được tetra-axetyl hóa và đã được đánh dấu bằng Biotin (H4Ac4) và protein BRD4-BD1 hoặc protein BRD4-BD2 ở nồng độ thấp hơn 1nM. Ủ trong thời gian 75 phút, tiếp đó là bổ sung 20μl dung dịch đệm thử nghiệm có bổ sung các hạt thể cho Streptavidin (PerkinElmer 6760002) và các hạt thể nhận GSH (PerkinElmer-AL109C) vào ở nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 2μg/ml đến 4μg/ml trong điều kiện giảm sáng. Sau khi đậy kín, đĩa này được ủ trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 75 phút trước khi đọc trên đầu đọc đĩa PheraStar FS (BMG Labtech). IC₅₀ được xác

định bằng cách khớp đường cong phần trăm hoạt tính đối chứng đối với logarit của nồng độ chất ức chế bằng cách áp dụng phần mềm GraphPad Prism 5.0.

Dữ liệu IC₅₀ của các hợp chất theo các Ví dụ như được xác định theo Thử nghiệm A2 được thể hiện trong Bảng 12.

Bảng 12

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-1*	IC ₅₀ (nM) của enzymBRD4 BD-2*
16	+	+
19	+	+
20	++	+
41	+	+
42	+	+
43	+	+
44	+++	++
45	+	+
46	+	+
47A	++	++
47B	++	+
48A	++	+
48B	++	+
52	+	+
61A	+	+
62B	+	+
63A	++	++
69	+	+
70	+	+
71	++	+
72	++	+
73	++	+
74	++	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-1*	IC ₅₀ (nM) của enzymBRD4 BD-2*
75	+	+
76	++	++
77	++	++
78	+	+
79	+++	+++
80	+++	+++
81	++	+
82	++	+
83	+	+
84	++	+
85	+++	++
86	++	+
87	++	+
88	+	+
89	+	+
90	+	+
91	+	+
92	+	+
93	+	+
94	+	+
95	+	+
96	+	+
97	+	+
98	+	+
99	+	+
100	+	+
101A	+	+
101B	+	+
102	NT	NT

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-1*	IC ₅₀ (nM) của enzymBRD4 BD-2*
103	+	+
104	+	+
105	+	+
106A	+	+
106B	+	+
107	+	+
108	NT	NT
109	+	+
110	+	+
111	+	+
112	+	+
113A	+	+
113B	+	+
114A	+	+
114B	+	+
115	+	+
116	+	+
117	+	+
118	+	+
119	+	+
120	+	+
121	++	+
122	++	+
123	++	+
124	+++	++
125	+++	+
126	++	+
127	+	+
128	+	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-1*	IC ₅₀ (nM) của enzymBRD4 BD-2*
129	++	+
130	+	+
131	+	+
132	+	+
133	+	+
134	+	+
135	+	+
136	+	+
137	+++	+
138	+	+
139	+	+
140	+	+
141	+	+
142	++	+
143	++	+
144A	++	+
144B	++	+
145	+	+
146A	+	+
146B	+	+
146C	+	+
147	+	+
148	+	+
149	+	+
150	+	+
151	+	+
152	+	+
153	+	+
154	+	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-1*	IC ₅₀ (nM) của enzymBRD4 BD-2*
155	+	+
156	++	+
157	+	+
158	+	+
159A	+++	++
159B	+	+
159C	++	+
159D	+	+
159E	+	+
160A	+++	++
160B	+++	+++
160C	+++	+++
160D	+++	+++
161	+	+
162	+	+
163	+	+
164	+	+
165	+	+
166	+	+
167	+	+
168A	+	+
168B	+	+
169	+	+
170A	+	+
170B	+	+
171	+	+
172	+	+
173	+	+
174	+	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-1*	IC ₅₀ (nM) của enzymBRD4 BD-2*
175	+	+
176	+	+
177	+	+
178	+	+
179	+	+
180A	+	+
180B	+	+
181A	+	+
181B	+	+
182A	+	+
182B	+	+
183	+	+
184	+	+
185	++	+
186	+	+
187	+	+
188	+	+
189	+	+
190	+	+
191	+	+
192	+	+
193A	+	+
193B	+	+
194	+	+
195	+	+
196	+	+
197	+	+
198	+++	+
199	++	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-1*	IC ₅₀ (nM) của enzymBRD4 BD-2*
200	++	+
201A	+	+
201B	+	+
202A	+	+
202B	+	+
203	+	+
205	+	+
206	+	+
207	+	+
208	+	+
209	+	+
210	+	+
211	+	+
213	+	+
214	+	+
215	+	+
216	+	+
217	+	+
218	+	+
219	+	+
220	+	+
221	+	+
222	+	+
224	+	+
225	+	+
226	+	+
228	+	+
229	+	+
230	+	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-1*	IC ₅₀ (nM) của enzymBRD4 BD-2*
231	+	+
232	+	+
233	+	+
234	+	+
235	+	+
236	+	+
237	+	+
238	+	+
239	+	+
240	+	+
241	+	+
242	+	+
243	+	+
244	+	+
246	+	+
248	+	+
249	+	+
250	+	+
251	+	+
252	++	++
253	++	++
254	+	+
255	+	+
256	+	+
257	++	+
258	+++	++
259	++	+
260	++	+
261	++	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của enzym BRD4 BD-1*	IC ₅₀ (nM) của enzymBRD4 BD-2*
262	+++	+
263	++	+
264	++	+
265A	+++	+++
265B	+	+
266A	++	+
266B	+++	++
267A	+++	+++
267B	+	+
268	+++	++
269A	+	+
269B	+++	+++

*Các ký hiệu được sử dụng:

+: IC₅₀ ≤ 100nM

++: 100nM < IC₅₀ ≤ 1000nM

+++ : 1000nM đến 10000nM

NT = không được thử

Ví dụ B1: Thử nghiệm sức sống của tế bào KMS.12.BM

Dòng tế bào KMS.12.BM (u tủy của người) được mua từ JCRB (Osaka, Nhật bản) và được duy trì trong RPMI với 10% môi trường nuôi cấy FBS. Để đo hoạt tính độc hại tế bào của các hợp chất thông qua việc định lượng ATP, các tế bào KMS.12.BM được dàn trên đĩa trong môi trường nuôi cấy RPMI ở mật độ 5000 tế bào/lỗ/100μl vào đĩa nuôi cấy mô polystyren đen trong loại 96 lỗ (Greiner-bio-one thông qua VWR, NJ), với sự có mặt hoặc không có mặt của các hợp chất thử nghiệm trong một khoảng nồng độ. Sau 3 ngày, 100ml tác nhân nuôi cấy tế bào Cell Titer-GLO Luminescent (do Promega, Madison, WI cung cấp) được bổ sung vào từng lỗ trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng để làm ổn định tín hiệu phát quang. Tín hiệu này xác định số lượng tế bào sống trong môi trường nuôi cấy trên cơ sở định lượng ATP có mặt, mà báo hiệu

sự có mặt của tế bào có hoạt tính chuyển hóa. Mức độ phát quang được đo bằng Top Count 384 (Packard Bioscience thông qua Perkin Elmer, Boston, MA). Mức độ ức chế hợp chất được xác định so với các tế bào không nuôi cấy với thuốc và IC₅₀ được thông báo là nồng độ của hợp chất này cần để đạt mức độ làm chết tế bào 50%.

Dữ liệu IC₅₀ đối với các hợp chất theo các Ví dụ như được xác định theo Thử nghiệm B1 được thể hiện trong Bảng 13.

Bảng 13

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của tế bào KMS *
1	+
1A	+
1B	NT
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	NT
12	++
13	+
14	NT
15	+
16	+
17	+
18A	+
18B	+
19	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của tế bào KMS *
20	+
21	+
22	+
23	+
24A	++
24B	++
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	++
34	+
35	+
36	+
37	+
38	NT
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	NT
45	+
46	+
47A	NT
47B	++

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của tế bào KMS *
48A	NT
48B	++
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61A	+
62B	+
62C	+
63A	++
69-87	NT
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	NT

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của tế bào KMS *
99	NT
100	+
101A	NT
101B	NT
102	NT
103	+
104	+
105	NT
106A	NT
106B	NT
107	NT
108	NT
109	+
110	+
111	+
112	+
113A	NT
113B	NT
114A	NT
114B	NT
115	NT
116	NT
117	NT
118	NT
119	NT
120	+
121	+
122	+
123	+
124	NT

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của tế bào KMS *
125	NT
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	NT
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144A	+
144B	+
145	+
146A	+
146B	+
146C	+
147	+
148	+
149	+
150	+
151	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của tế bào KMS *
152	+
153	+
154	+
155	+
156	+
157	+
158	+
159A	NT
159B	+
159C	++
159D	+
159E	+
160A	NT
160B	NT
160C	NT
160D	NT
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+
168A	+
168B	+
169	+
170A	+
170B	+
171	+
172	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của tế bào KMS *
173	+
174	+
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180A	+
180B	+
181A	+
181B	+
182A	+
182B	+
183	+
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+
189	+
190	+
191	+
192	+
193A	+
193B	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	NT

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của tế bào KMS *
199	NT
200	NT
201A	+
201B	+
202A	+
202B	+
203	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	+
210	+
211	+
213	+
214	+
215	+
216	+
217	+
218	+
219	+
220	+
221	+
222	+
224	+
225	+
226	+
228	+
229	+
230	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của tế bào KMS *
231	+
232	+
233	+
234	+
235	+
236	+
237	+
238	+
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+
244	+
246	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	NT
253	++
254	+
255	+
256	+
257	+
258	NT
259	++
260	++
261	NT
262	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của tế bào KMS *
263	+
264	+
265A	NT
265B	+
266A	+
266B	NT
267A	NT
267B	+
268	NT
269A	+
269B	NT

*Các ký hiệu được sử dụng:

+: IC₅₀ ≤ 1000nM

++: 1000nM < IC₅₀ ≤ 10000nM

NT = không được thử

Ví dụ C1

Thử nghiệm ELISA KMS.12.BM C-myc

Dòng tế bào KMS.12.BM (u tủy của người) được mua từ JCRB (Osaka, Nhật bản) và được duy trì trong RPMI với 10% FBS môi trường nuôi cấy. Để đo hoạt tính ức chế C-myc của các hợp chất, các tế bào KMS.12.BM được dàn trên đĩa trong môi trường nuôi cấy RPMI ở mật độ 75000 tế bào/lỗ/200μl vào đĩa nuôi cấy mô đáy phẳng polystyren loại 96 lỗ (Corning thông qua VWR, NJ), với sự có mặt hoặc không có mặt của các hợp chất thử nghiệm trong một khoảng nồng độ. Sau 2 giờ, các tế bào được kết viên và được phân giải bằng dung dịch đệm chiết xuất tế bào (BioSource, Carlsbad, CA) với sự có mặt của các chất ức chế proteaza (Life Technologies, Grand Island, NY và Sigma, St Louis, MO). Các dịch phân giải đã được làm trong được thử trong ELISA thương mại C-myc (do Life Technologies, Grand Island, NY cung cấp). Mức độ ức chế hợp chất được xác định so với các tế bào không được nuôi cấy với thuốc và IC₅₀ được thông báo ở dạng nồng độ của hợp chất này cần thiết để đạt mức ức chế C-myc 50%.

Dữ liệu IC₅₀ đối với các hợp chất theo các Ví dụ như được xác định theo Thử nghiệm C1 được thể hiện trong Bảng 14.

Bảng 14

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của C-myc của KMS *
1A	+
1B	NT
2	+
3	+
4	+
5	+
6	NT
7	+
8	+
9	+
10	+
11	NT
12	NT
13	+
14	NT
15	+
16	NT
17	NT
18A	NT
18B	NT
19	NT
20	NT
21	+
22	NT
23	NT
24A	NT
24B	NT
25	+
26	+

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của C-myc của KMS *
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	NT
34	+
35-49	NT
50	+
61A-63B	NT
69-93	NT
94	+
95	+
96	+
97	NT
98	NT
99	NT
100	NT
101A	NT
101B	NT
102	NT
103	NT
104	NT
105	NT
106A	+
106B	NT
107	NT
108	NT
109	+
110	+
111	NT
112	NT

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của C-myc của KMS *
113A	NT
113B	NT
114A	NT
114B	NT
115	NT
116	NT
117	NT
118	NT
119	NT
120	NT
121	NT
122	NT
123	NT
124	NT
125	NT
126	NT
127	+
128	+
129	NT
130	+
131	NT
132	NT
133	+
134	+
135	+
136	+
137	NT
138	+
139	++
140	+
141	+
142	+
143	NT

Ví dụ số	IC ₅₀ (nM) của C-myc của KMS *
144A	+
144B	+
145-269B	

*Các ký hiệu được sử dụng:

+: IC₅₀ ≤ 1000nM

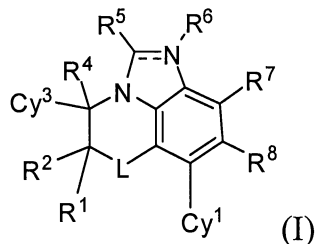
++: 1000nM < IC₅₀ ≤ 10000nM

NT = không được thử

Các cải biến khác nhau đối với sáng chế, ngoài các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này, là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết từ phần mô tả trên. Các cải biến đó cũng được dự tính nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mọi tài liệu tham khảo được viện dẫn trong bản mô tả này, kể cả tất cả các patent, đơn yêu cầu cấp patent, và công bố, được đưa toàn bộ nội dung vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

--- thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

L là CR^9R^{9a} , O, S, SO, hoặc SO_2 ;

Cy^1 được chọn từ phenyl hoặc nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này của Cy^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{11} ;

R^1 và R^2 được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này của R^1 và R^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

với điều kiện cả R^1 lẫn R^2 đều không là Cl, Br, I, CN, hoặc OH khi L là O hoặc S;

theo cách khác, R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào được kết hợp để tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

Cy^3 được chọn từ phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm

heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của Cy³ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹³, trong đó nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này hoặc nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này tùy ý được oxy hóa;

R⁴ là H, C(=O)NR^{14a}R^{14b}, C(=O)R^{14a}, C(=O)OR^{14a}, hoặc C₁₋₆ alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, NR^{14a}R^{14b}, OR^{14a}, SR^{14a}, CN, C(=O)R^{14a}, C(=O)NR^{14a}R^{14b}, C(=O)OR^{14a}, OC(=O)R^{14b}, OC(=O)NR^{14a}R^{14b}, NR^{14a}C(=O-)R^{14b}, NR^{14a}C(=O)NR^{14a}R^{14b}, NR^{14a}C(=O)OR^{14b}, S(=O)R^{14a}, S(=O)NR^{14a}R^{14b}, S(=O)₂R^{14a}, NR^{14a}S(=O)₂R^{14b}, và S(=O)₂NR^{14a}R^{14b};

R⁵ được chọn từ =O và =S nếu C $\equiv$ N là liên kết đơn,

theo cách khác, nếu C $\equiv$ N là liên kết đôi thì R⁵ được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, NR^{15a}R^{15b}, -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, -C(=O)OR^{15a}, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của R⁵ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁵;

R⁶ được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkoxy, và C₁₋₆ haloalkyl, trong đó alkyl, alkenyl, và alkynyl này của mỗi nhóm R⁶ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁶;

theo cách khác, R⁶ được chọn từ C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh của R⁶ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R²⁰;

R^7 được chọn từ H, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , $C(=O)NR^cR^d$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{17} ;

R^8 được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$, trong đó C_{1-3} alkyl này của R^8 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{18} ;

R^9 và R^{9a} được chọn độc lập từ H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^{11} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$, trong đó C_{1-3} alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

R^{13} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này của R^{13} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{15} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)R^{b5}$, $S(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$, và $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$,

$\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, và C_{3-7} xycloalkyl;

$\text{R}^{14\text{a}}$ và $\text{R}^{14\text{b}}$ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl này của $\text{R}^{14\text{a}}$ và $\text{R}^{14\text{b}}$ tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

hoặc $\text{R}^{14\text{a}}$ và $\text{R}^{14\text{b}}$ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

$\text{R}^{15\text{a}}$ và $\text{R}^{15\text{b}}$ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl này của $\text{R}^{15\text{a}}$ và $\text{R}^{15\text{b}}$ tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

hoặc $\text{R}^{15\text{a}}$ và $\text{R}^{15\text{b}}$ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

R^{16} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a6} , SR^{a6} , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a6}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$, $\text{NR}^{\text{c6}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b6}}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c6}}\text{R}^{\text{d6}}$, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^{16} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{17} và R^{18} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, C_{1-4} alkyl, CN, OR^{a} , $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, SR^{b} , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, và $\text{NR}^{\text{c}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$;

R^{a} , R^{c} , và R^{d} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{f}}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$, và phenyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkoxy;

R^{b} mỗi lần xuất hiện là C_{1-6} alkyl;

R^{e} mỗi lần xuất hiện là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ phenyl, C_{1-4} alkoxy, amino, C_{1-4} alkylamino, và C_{2-8} dialkylamino;

R^f là C_{1-4} alkyl;

R^g và R^h mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ H và C_{1-4} alkyl;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)OR^{a4}$, $OC(=O)R^{b4}$, $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$, $S(=O)R^{b4}$, $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ và $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh, và C_{1-6} haloalkyl trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

hoặc R^{c5} và R^{d5} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

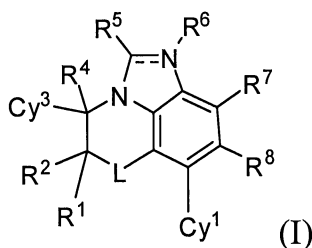
theo cách khác, R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon, nitơ, và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử

bổ sung khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{b6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ R^{20} ; và

R^{20} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)O-, C_{1-4} alkyl-OC(=O)-, HOC(=O)-, $H_2NC(=O)-$, C_{1-4} alkyl-NHC(=O)-, đi(C_{1-4} alkyl)NC(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-, C_{1-4} alkyl-O-C(=O)NH-, C_{1-4} alkyl-S(=O)-, $H_2NS(=O)-$, C_{1-4} alkyl-NHS(=O)-, đi(C_{1-4} alkyl)NS(=O)-, C_{1-4} alkyl-S(=O)₂-, C_{1-4} alkyl-S(=O)₂NH-, $H_2NS(=O)_2-$, C_{1-4} alkyl-NHS(=O)₂-, và đi(C_{1-4} alkyl)NS(=O)₂-.

2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

== thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

L là CR^9R^{9a} , O, S, SO, hoặc SO_2 ;

Cy^1 được chọn từ phenyl hoặc nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này của Cy^1 tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{11} ;

R^1 và R^2 được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này của R^1 và R^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

với điều kiện cả R^1 lẫn R^2 đều không là Cl, Br, I, CN, hoặc OH khi L là O hoặc S;

theo cách khác, R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào có thể được kết hợp để tạo thành nhóm C_{3-7} xycloalkyl, trong đó nhóm xycloalkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

Cy^3 được chọn từ phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của Cy^3 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} , trong đó nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này hoặc nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này tùy ý được oxy hóa;

R^4 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^5 được chọn từ =O và =S nếu $C \equiv N$ là liên kết đơn,

theo cách khác, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, $NR^{15a}R^{15b}$, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^5 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} ;

R^6 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó alkyl, alkenyl, và alkynyl này của mỗi nhóm R^6 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{16} ;

theo cách khác, R^6 được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của mỗi nhóm R^6 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^7 được chọn từ H, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , $C(=O)NR^cR^d$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{17} ;

R^8 được chọn từ H, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$, trong đó C_{1-3} alkyl này của R^8 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{18} ;

R^9 và R^{9a} được chọn độc lập từ H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^{11} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^{13} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này của R^{13} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$,

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$;

R^{15} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, $\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{SR}^{\text{a}5}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$;

$\text{R}^{15\text{a}}$ và $\text{R}^{15\text{b}}$ được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó alkyl này của $\text{R}^{15\text{a}}$ và $\text{R}^{15\text{b}}$ tùy ý được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

R^{16} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OH, $\text{OR}^{\text{a}6}$, $\text{SR}^{\text{a}6}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của mỗi nhóm R^{16} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{17} và R^{18} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OR^{a} , $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, SR^{b} , và $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$;

R^{a} , R^{c} , và R^{d} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl;

R^{b} mỗi lần xuất hiện là C_{1-6} alkyl;

$\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{c}1}$ và $\text{R}^{\text{d}1}$ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra $\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{c}1}$ và $\text{R}^{\text{d}1}$ tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

$\text{R}^{\text{a}3}$, $\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{R}^{\text{c}3}$ và $\text{R}^{\text{d}3}$ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra $\text{R}^{\text{a}3}$, $\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{R}^{\text{c}3}$ và $\text{R}^{\text{d}3}$ này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OH, $\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{SR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{NR}^{\text{c}4}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$,

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$, $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ R^{20} ;

theo cách khác, R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể được kết hợp để tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon, nitơ, và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử bổ sung khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{b6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thể được chọn độc lập từ R^{20} ; và

R^{20} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, $\text{di}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{amino}$, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} alkyl- $\text{C}(=\text{O})-$, C_{1-4} alkyl- $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, C_{1-4} alkyl- $\text{OC}(=\text{O})-$, $\text{HOC}(=\text{O})-$, $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})-$, C_{1-4} alkyl- $\text{NHC}(=\text{O})-$, $\text{di}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})\text{NC}(=\text{O})-$, C_{1-4} alkyl- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, C_{1-4} alkyl-

$S(=O)-$, $H_2NS(=O)-$, $C_{1-4} \text{ alkyl-NHS}(=O)-$, $\text{đi}(C_{1-4} \text{ alkyl})NS(=O)-$, $C_{1-4} \text{ alkyl-S}(=O)_2-$, $C_{1-4} \text{ alkyl-S}(=O)_2NH-$, $H_2NS(=O)_2-$, $C_{1-4} \text{ alkyl-NHS}(=O)_2-$, và $\text{đi}(C_{1-4} \text{ alkyl})NS(=O)_2-$.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

--- thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

L là CR^9R^{9a} , O, S, SO, hoặc SO_2 ;

Cy^1 được chọn từ phenyl hoặc nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này của Cy^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{11} ;

R^1 được chọn từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)-NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này của R^1 và R^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^2 được chọn từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkyl-O-, và C_{1-6} haloalkyl-O-;

với điều kiện cả R^1 lẫn R^2 đều không là Cl, Br, I, CN, hoặc OH khi L là O hoặc S;

Cy^3 được chọn từ phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của Cy^3 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} ; ngoài ra, trong đó nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này hoặc nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này tùy ý được oxy hóa;

R^4 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^5 được chọn từ $=O$ và $=S$ nếu $C \equiv N$ là liên kết đơn,

theo cách khác, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, $NR^{15a}R^{15b}$, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^5 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} ;

R^6 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl này của R^6 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{16} ;

theo cách khác, R^6 được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^6 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^7 được chọn từ H, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , $C(=O)NR^cR^d$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{17} ;

R^8 được chọn từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, và C_{1-6} alkyl-O-;

R^9 và R^{9a} được chọn độc lập từ H và C_{1-3} alkyl;

R^{11} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^{13} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$,

$\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^{13} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, $\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{SR}^{\text{a}3}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$;

R^{15} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, $\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{SR}^{\text{a}5}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$;

$\text{R}^{15\text{a}}$ và $\text{R}^{15\text{b}}$ được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó alkyl nêu trên của $\text{R}^{15\text{a}}$ và $\text{R}^{15\text{b}}$ tùy ý được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

R^{16} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OH, $\text{OR}^{\text{a}6}$, $\text{SR}^{\text{a}6}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^{16} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{17} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OR^{a} , $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, SR^{b} , và $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$;

R^{a} , R^{c} , và R^{d} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl;

R^{b} mỗi lần xuất hiện là C_{1-6} alkyl;

$\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{c}1}$ và $\text{R}^{\text{d}1}$ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra $\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{c}1}$ và $\text{R}^{\text{d}1}$ này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)OR^{a4}$, $OC(=O)R^{b4}$, $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$, $S(=O)R^{b4}$, $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ và $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

theo cách khác, R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể được kết hợp để tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon, nitơ, và 0, 1, hoặc 2 nguyên tử bổ sung khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{b6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ; và

R^{20} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)O-, C_{1-4} alkyl-OC(=O)-, HOC(=O)-, H_2 -NC(=O)-, C_{1-4} alkyl-NHC(=O)-, đi(C_{1-4} alkyl)NC(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-, C_{1-4} alkyl-S(=O)-, H_2 NS(=O)-, C_{1-4} alkyl-NHS(=O)-, đi(C_{1-4} alkyl)NS(=O)-, C_{1-4} alkyl-S(=O) $_2$ -, C_{1-4} alkyl-S(=O) $_2$ NH-, H_2 NS(=O) $_2$ -, C_{1-4} alkyl-NHS(=O) $_2$ -, và đi(C_{1-4} alkyl)NS(=O) $_2$ -.

4. Hợp chất theo điểm 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

--- thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

L là O;

Cy^1 là nhóm heteroaryl có năm cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó heteroaryl năm cạnh này của Cy^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{11} ;

R^1 được chọn từ H, F, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, N - $R^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2$ - R^{b1} , $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^1 và R^2 này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(=O)R^{b1}$, $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=O)OR^{a1}$, $OC(=O)R^{b1}$, $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=O)OR^{a1}$, $S(=O)R^{b1}$, $S(=O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(=O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(=O)_2R^{b1}$ và $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^2 được chọn từ H, F, và C_{1-6} alkyl;

Cy^3 được chọn từ phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của Cy^3 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} ; ngoài ra, trong đó nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này hoặc nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này tùy ý được oxy hóa;

R^4 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

R^5 được chọn từ =O và =S nếu $C \equiv N$ là liên kết đơn,

theo cách khác, nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, $NR^{15a}R^{15b}$, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^5 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} ;

R^6 được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl này của R^6 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{16} ;

R^7 được chọn từ H, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , $C(=O)NR^cR^d$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{17} ;

R^8 được chọn từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, và C_{1-6} alkyl-O-;

R^{11} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^{13} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl của R^{13} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$,

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$;

R^{15} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, $\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{SR}^{\text{a}5}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$, $\text{NR}^{\text{c}5}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}5}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}5}\text{R}^{\text{d}5}$;

$\text{R}^{15\text{a}}$ và $\text{R}^{15\text{b}}$ được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó alkyl nêu trên của $\text{R}^{15\text{a}}$ và $\text{R}^{15\text{b}}$ tùy ý được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

R^{16} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OH, $\text{OR}^{\text{a}6}$, $\text{SR}^{\text{a}6}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}6}$, $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$, $\text{NR}^{\text{c}6}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}6}$ và $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}6}\text{R}^{\text{d}6}$, C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^{16} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{17} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OR^{a} , $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, SR^{b} , và $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$;

R^{a} , R^{c} , và R^{d} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl;

R^{b} mỗi lần xuất hiện là C_{1-6} alkyl;

$\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{c}1}$ và $\text{R}^{\text{d}1}$ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra $\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{c}1}$ và $\text{R}^{\text{d}1}$ này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

$\text{R}^{\text{a}3}$, $\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{R}^{\text{c}3}$ và $\text{R}^{\text{d}3}$ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra $\text{R}^{\text{a}3}$, $\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{R}^{\text{c}3}$ và $\text{R}^{\text{d}3}$ này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OH, $\text{OR}^{\text{a}4}$, $\text{SR}^{\text{a}4}$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}4}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}4}\text{R}^{\text{d}4}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}4}$,

OC(=O)R^{b4} , $\text{OC(=O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$, $\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$, $\text{NR}^{c4}\text{C(=O)R}^{b4}$, $\text{NR}^{c4}\text{C(=O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$, $\text{NR}^{c4}\text{C(=O)-OR}^{a4}$, S(=O)R^{b4} , $\text{S(=O)NR}^{c4}\text{R}^{d4}$, $\text{S(=O)}_2\text{R}^{b4}$, $\text{NR}^{c4}\text{S(=O)}_2\text{R}^{b4}$ và $\text{S(=O)}_2\text{NR}^{c4}\text{R}^{d4}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

theo cách khác, R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể được kết hợp để tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{b6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl, C_{3-7} xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ; và

R^{20} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, $\text{di(C}_{1-4}\text{ alkyl)amino}$, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)O-, C_{1-4} alkyl-OC(=O)-, HOC(=O)- , $\text{H}_2\text{NC(=O)-}$, C_{1-4} alkyl-NHC(=O)-, $\text{di(C}_{1-4}\text{ alkyl)NC(=O)-}$, C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-, C_{1-4} alkyl-

S(=O)-, H₂NS(=O)-, C₁₋₄ alkyl-NHS(=O)-, đi(C₁₋₄ alkyl)NS(=O)-, C₁₋₄ alkyl-S(=O)₂-, C₁₋₄ alkyl-S(=O)₂NH-, H₂NS(=O)₂-, C₁₋₄ alkyl-NHS(=O)₂-, và đi(C₁₋₄ alkyl)NS(=O)₂-.

5. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

--- thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

L là O;

Cy¹ là nhóm heteroaryl có năm cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó heteroaryl năm cạnh này của Cy¹ tùy ý được thể bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R¹¹;

R¹ được chọn từ H, F, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, OR^{a1}, C(=O)R^{b1}, C(=O)NR^{c1}R^{d1}, và C(=O)OR^{a1};

R² được chọn từ H, F, và C₁₋₆ alkyl;

Cy³ được chọn từ phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của Cy³ tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹³; ngoài ra, trong đó nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh này hoặc nguyên tử nitơ tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này tùy ý được oxy hóa;

R⁴ là H hoặc C₁₋₆ alkyl;

R⁵ được chọn từ =O và =S nếu C---N là liên kết đơn,

theo cách khác, nếu C---N là liên kết đôi thì R⁵ được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ haloalkyl, NR^{15a}R^{15b}, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, phenyl, C₃₋₇ xycloalkyl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R⁵ tùy ý được thể bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹⁵;

R^6 được chọn từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó alkyl nêu trên của R^6 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{16} được chọn độc lập;

R^7 được chọn từ H, halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, phenyl, và nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, phenyl, hoặc nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh này R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{17} ;

R^8 được chọn từ H, halo, CN, OH, và C_{1-6} alkyl;

R^{11} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} haloalkyl, halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^{13} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl này của R^{13} tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(=O)R^{b3}$, $C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=O)OR^{a3}$, $OC(=O)R^{b3}$, $OC(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=O)OR^{a3}$, $S(=O)R^{b3}$, $S(=O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(=O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(=O)_2R^{b3}$ và $S(=O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{15} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, CN, OH, OR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, và $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$;

R^{15a} và R^{15b} được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó alkyl nêu trên của R^{15a} và R^{15b} tùy ý được thế bằng 0, 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ R^{20} ;

R^{16} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a6} , $C(=O)R^{b6}$, $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(=O)OR^{a6}$, $OC(=O)R^{b6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này của R^{16} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm R^{20} được chọn độc lập;

R^{17} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ halo, CN, OR^a , NR^cR^d , SR^b , và $C(=O)NR^cR^d$;

R^a , R^c , và R^d mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl;

R^b mỗi lần xuất hiện là C_{1-6} alkyl;

R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tạo ra R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} và R^{d1} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tạo ra R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} và R^{d3} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OH, OR^{a4} , SR^{a4} , $C(=O)R^{b4}$, $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=O)OR^{a4}$, $OC(=O)R^{b4}$, $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=O)OR^{a4}$, $S(=O)R^{b4}$, $S(=O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(=O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ và $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tạo ra R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} và R^{d4} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl tạo ra R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} và R^{d5} này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{a6} , R^{c6} và R^{d6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H và C_{1-6} alkyl;

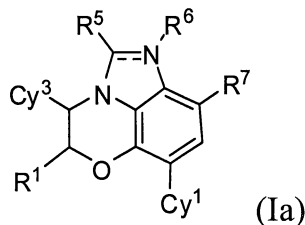
theo cách khác, R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể được kết hợp để tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh chứa cacbon, nitơ, và O, 1, hoặc 2 nguyên tử bổ sung khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ R^{20} ;

R^{b6} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl; và

R^{20} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, halo, OH, CN, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} haloalkoxy, C_{1-4} alkyl-C(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)O-, C_{1-4} alkyl-OC(=O)-, HOC(=O)-, H_2 -NC(=O)-, C_{1-4} alkyl-NHC(=O)-, đi(C_{1-4} alkyl)NC(=O)-, C_{1-4} alkyl-C(=O)NH-, C_{1-4} alkyl-

S(=O)-, H₂NS(=O)-, C₁₋₄ alkyl-NHS(=O)-, đi(C₁₋₄ alkyl)NS(=O)-, C₁₋₄ alkyl-S(=O)₂-, C₁₋₄ alkyl-S(=O)₂NH-, H₂NS(=O)₂-, C₁₋₄ alkyl-NHS(=O)₂-, và đi(C₁₋₄ alkyl)NS(=O)₂-.

6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 có công thức (Ia):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

--- thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

Cy¹ được chọn từ isoxazolyl và pyrazolyl, trong đó isoxazolyl và pyrazolyl này của Cy¹ tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R¹¹;

R¹ được chọn từ H, metyl, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)N(H)CH₂CH₃, -C(=O)N(H)-CH₂CH₂OH, và -C(=O)N(CH₃)₂;

Cy³ được chọn từ phenyl, pyridinyl, oxidopyridinyl, thiazolyl, xyclohexyl, dihydrobenzofuranyl và tetrahydrofuranyl, trong đó phenyl, pyridinyl, oxidopyridinyl, thiazolyl, xyclohexyl, dihydrobenzofuranyl và tetrahydrofuranyl này của Cy³ tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R¹³;

R⁵ là =O nếu C---N là liên kết đơn,

theo cách khác, nếu C===N là liên kết đôi thì R⁵ là H, metyl, -CH=CH₂, -N(H)CH₃, -N(H)CH₂CH₃, -N(H)CH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(H)CH₂CH₂OH, -N(H)CH(CH₃)CH₂OH, -N(H)CH₂CH(OH)CH₃, -N(H)C(CH₃)₂CH₂OH, -N(CH₃)CH₂CH₂OH, morpholinyl, pyrrolidinyl, hydroxypyrrolidinyl, piperidinyl, hydroxypiperidinyl, azetidinyl, hydroxyazetidinyl, piperazinyl, butoxycarbonylpiperazinyl, và phenyl;

R⁶ được chọn từ H, metyl, etyl, và propyl trong đó metyl, etyl, và propyl của mỗi nhóm R⁶ này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R¹⁶ được chọn độc lập;

R⁷ được chọn từ H, F, Cl, Br, metyl, metoxy, etoxy, CN, phenyl, và pyridinyl;

R¹¹ mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, metyl, etyl, clo, và metoxy;

R^{13} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ H, F, CN, metoxy, $-CF_3$, $-OCH_2C(=O)OH$, $-OCH_2C(=O)N(H)CH_2CH_3$, $-OCH_2C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$, và $-OCH_2C(=O)N(CH_3)_2$; và

R^{16} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ morpholinyl, và piperidinyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là O.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là S.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L là CH_2 .
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^1 là isoxazolyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{11} .
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^1 là pyrazolyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{11} .
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là H.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là methyl.
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là $-C(=O)OCH_2CH_3$.
15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là $C(=O)N(H)CH_2CH_3$.
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là $C(=O)N(H)CH_2CH_2OH$.

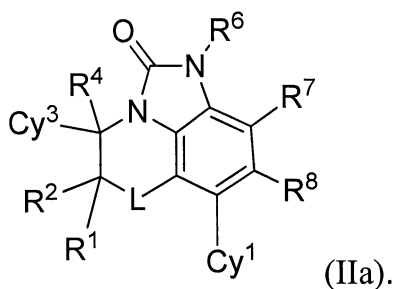
17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là $-C(=O)N(CH_3)_2$.
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là $-C(=O)N(H)CH_3$.
19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là $-C(=O)NH_2$.
20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là $-CH_2OH$.
21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là H.
22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là methyl.
23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 22, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^3 là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .
24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 22, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^3 là pyridinyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .
25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 22, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^3 là oxidopyridinyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .
26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 22, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^3 là thiazolyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 22, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^3 là xyclohexyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .
28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 22, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^3 là dihydrobenzofuranyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .
29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 22, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^3 là tetrahydrofuranlyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .
30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 22, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Cy^3 là piperidinyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, hoặc 4 nhóm được chọn độc lập từ R^{13} .
31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 7 đến 30, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là H, $-C(=O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(H)C(=O)CH_3$, $-C(=O)N(H)CH_3$, $-CH_2CH_3$, hoặc $-CH_3$.
32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 30, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^4 là H.
33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là $=O$ nếu $C \equiv N$ là liên kết đơn.
34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^5 là $=S$ nếu $C \equiv N$ là liên kết đơn.
35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 7 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, $-CH=CH_2$, $NR^{15a}R^{15b}$, $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$, phenyl, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .

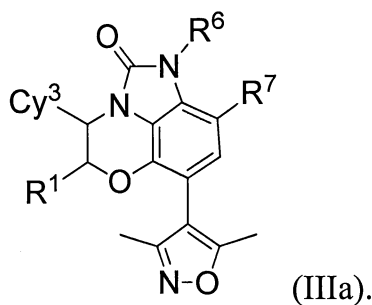
36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 7 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, $-CH=CH_2$, $NR^{15a}R^{15b}$, $-C(=O)R^{15a}R^{15b}$, phenyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2,5-dihydro-1H-pyrolyl, 1,4-diazepanyl, morpholinyl, và octahydropyrol[1,2-a]pyrazinyl, trong đó C_{1-4} alkyl, phenyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2,5-dihydro-1H-pyrolyl, 1,4-diazepanyl, morpholinyl, và octahydropyrol[1,2-a]pyrazinyl này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .
37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 là H, metyl, $-CH=CH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(H)CH_2CH_3$, $-N(H)CH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_2OH$, $-N(H)CH(CH_3)CH_2OH$, $-N(H)CH_2CH(OH)CH_3$, $-N(H)C(CH_3)_2CH_2OH$, $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$, morpholinyl, pyrrolidinyl, hydroxypyrrolidinyl, piperidinyl, hydroxypiperidinyl, azetidinyl, hydroxyazetidinyl, piperazinyl, butoxycarbonyl-piperazinyl hoặc phenyl.
38. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 được chọn từ nhóm heterocycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó heterocycloalkyl có 4 đến 6 cạnh này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .
39. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 là pyrrolidinyl, trong đó pyrrolidinyl này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .
40. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 là piperidinyl, trong đó piperidinyl này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .
41. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 là azetidinyl, trong đó azetidinyl này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .

42. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, hoặc muối được dụng của nó, trong đó nếu $C \equiv N$ là liên kết đôi thì R^5 là piperazinyl, trong đó piperazinyl này của R^5 tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn độc lập từ R^{15} .
43. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 7 đến 42, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{15} mỗi lần xuất hiện được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, CN, OR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$, và $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, trong đó C_{1-6} alkyl này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(=O)R^{b5}$, $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=O)OR^{a5}$, $OC(=O)R^{b5}$, $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=O)OR^{a5}$, $S(=O)R^{b5}$, $S(=O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(=O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$, $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, phenyl, và C_{3-7} xycloalkyl.
44. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 7 đến 43, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 là H, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy.
45. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 43, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^6 là H.
46. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 và từ 7 đến 45, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 được chọn từ H, halo, CN, NR^eR^d , C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh chứa cacbon và 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó alkyl, alkenyl, nhóm heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 5 đến 6 cạnh này của R^7 tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm được chọn độc lập từ R^{17} .
47. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 là H.
48. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 là Br.

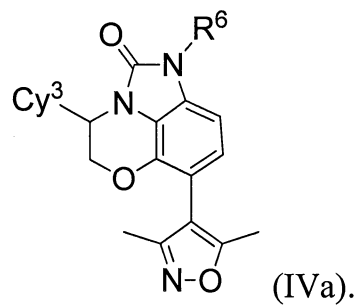
49. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 là metyl.
50. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 46, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^7 là CN.
51. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 50, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^8 được chọn từ H, halo, C_{1-4} alkyl, và CN.
52. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 và từ 7 đến 51, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^8 là H.
53. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, từ 7 đến 33 và từ 44 đến 52, hoặc muối được dụng của nó, có công thức (IIa):



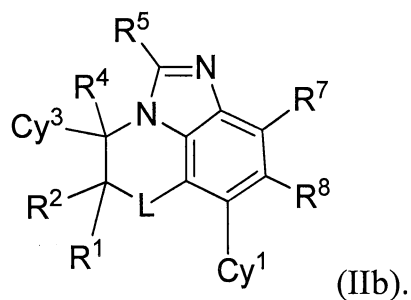
54. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, từ 11 đến 20, từ 23 đến 30, và từ 44 đến 50, hoặc muối được dụng của nó, có công thức (IIIa):



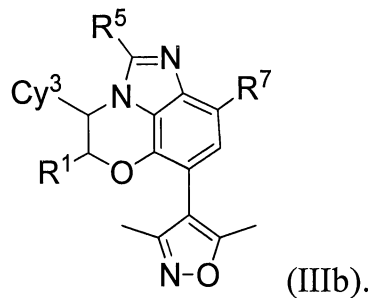
55. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, từ 23 đến 30, 44 và 45, hoặc muối được dụng của nó, có công thức (IVa):



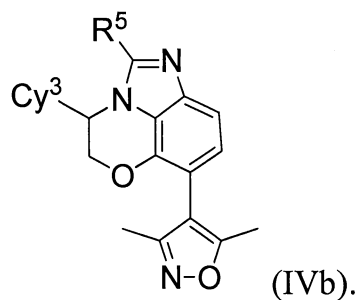
56. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, từ 7 đến 32 và từ 35 đến 52, hoặc muối được dụng của nó, có công thức (IIb):



57. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, từ 11 đến 20, từ 23 đến 30, từ 33 đến 43, và từ 46 đến 50, hoặc muối được dụng của nó, có công thức (IIIb):



58. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, từ 23 đến 30, và từ 33 đến 42, hoặc muối được dụng của nó, có công thức (IVb):



59. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4R)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5-metyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on;

4-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-4-yl]benzonitril;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(3-metoxyphenyl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(2-metoxyphenyl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-(2,4-điflophenyl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-metyl-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-(2-morpholin-4-yletyl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-2(1H)-on;

(4R)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(1-oxidopyridin-2-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

4-xyclohexyl-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(tetrahydrofuran-2-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(5-flopyridin-2-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

etyl 7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxylat;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(1,3-thiazol-2-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

2-{2-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]phenoxy}-N-etylaxetamit;

etyl 7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxylat;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N-etyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N-isopropyl-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N-metyl-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N-etyl-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N,N-dimetyl-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

2-{[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}etanol;

2-{[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}propan-1-ol;

1-{[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}propan-2-ol;

2-{[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}-2-metylpropan-1-ol;

2-[[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl](metyl)amino]etanol;

7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

9-bromo-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

9-metyl-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-2-piperazin-1-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2,4-diphenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazin-9-carbonitril;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4,9-diphenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

9-bromo-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-metyl-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N,N-dimetyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-2-oxo-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-(4-flophenyl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

2-{2-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]phenoxy}-N-(2-hydroxyetyl)axetamit;

2-{2-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]phenoxy}-N,N-dimetylaxetamit;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-9-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-morpholin-4-yl-4-phenyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-2-pyrolidin-1-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-ol;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-2-piperidin-1-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-ol;

1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-3-ol;

1-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-ol; và

4-[7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-carboxylat;

hoặc muối được dụng của chúng.

60. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn trong số:

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5,5-đimetyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-5-(hydroxymetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-piperidin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

4-(1-axetyl-piperidin-2-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-etyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-N-methyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit;

N-{[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]methyl}axetamit;

4-(aminomethyl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-carboxamit;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-5-methyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-N-methyl-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-5-carboxamit;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-(5-flopyridin-3-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-[1-(methylsulfonyl)piperidin-2-yl]-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

2-[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]-N-isopropylpiperidin-1-carboxamit;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-9-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

5-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]-N,N-dimethylpyridin-2-carboxamit;

tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-9-pyrimidin-5-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

etyl (2E)-3-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]acrylat;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-9-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-vinyl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(1R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]etan-1,2-diol;

1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]etanol;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N,N-dimetyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carboxamit;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

tert-butyl (4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carboxylat;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carboxamit;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-carboxamit;

tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat;

tert-butyl 3-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat;

tert-butyl 5-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3,6-dihdropyridin-1(2H)-carboxylat;

tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-1-carboxylat;

tert-butyl 3-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-1-carboxylat;

tert-butyl 3-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-1-carboxylat;

(4S)-2-(1-axetyl piperidin-4-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(2,5-dihydro-1H-pyrol-3-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-pyrrolidin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-piperidin-3-yl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(1-axetyl piperidin-4-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-[1-(xyclopropylcacbonyl)piperidin-4-yl]-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(1-axetylpyrolidin-3-yl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-[1-(xyclopropylcarbonyl)pyrolidin-3-yl]-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(1-axetyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(1-axetyl piperidin-3-yl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-[1-(xyclopropylcarbonyl)piperidin-3-yl]-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[1-(metylsulfonyl)piperidin-3-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metyl-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]-quinolin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-1-metoxo-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-5,6-dihydro-4H-imidazo[4,5,1-ij]-quinolin-2(1H)-on;

7-[5-(hydroxymetyl)-3-metylisoxazol-4-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-[5-(flometyl)-3-metylisoxazol-4-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

3-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carbonitril;

3-[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxamit;

3-[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-4-yl]-N-metylpyridin-2-carboxamit;

3-[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-4-yl]-N,N-dimetylpyridin-2-carboxamit;

4-[2-(aminometyl)pyridin-3-yl]-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

N-({3-[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-yl}metyl)axetamit;

metyl 3-[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxylat;

3-[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-4-yl]-N-etylpyridin-2-carboxamit;

N-xyclopropyl-3-[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-4-yl]pyridin-2-carboxamit;

3-[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-4-yl]-N-(2-hydroxyetyl)pyridin-2-carboxamit;

3-[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]-benzoxazin-4-yl]-N-(2,2,2-trifloetyl)pyridin-2-carboxamit;

(4S)-9-(aminometyl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

N-{[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]metyl}axetamit;

N-{[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]metyl}-2-phenylaxetamit;

N-{[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]metyl}-2-metoxyaxetamit;

N-{[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]methyl}metansulfonamid;

N-{[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]methyl}-N'-isopropylure;

2-(dimethylamino)-N-{[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-yl]methyl}axetamid;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-9-(1-hydroxyetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-isopropylpyrolidin-3-carboxamid;

1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3-methylpyrolidin-3-ol;

4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-1,4-diazepan-1-sulfonamid;

(4S)-2-(4-axetyl-1,4-diazepan-1-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-[4-(methylsulfonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-piperazin-1-yl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

2-{4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-yl}-N,N-dimethylaxetamid;

2-xyano-N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-yl}-N-methylaxetamid;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-yl}morpholin-4-carboxamid;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-methyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

metyl {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-yl} carbamat;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-flo-N,N-dimetyl-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

1-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-flo-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-ol;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-N-etyl-9-flo-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

(3R)-1-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-ol;

1-[7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-ol;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-morpholin-4-yl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-2-pyrolidin-1-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-azetidin-1-yl-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidin-3-ol;

4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-1-metylpiperazin-2-on;

etyl 4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-carboxylat;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-ol;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5-,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-ol;

1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-ol;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-3-ol;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-3-ol;

1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N,N-dimethylpiperidin-4-amin;

4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-2-on;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-carbonitril;

{1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}metanol;

2-{4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-yl}etanol;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-2-(4-benzylpiperazin-1-yl)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5-,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5-,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amin;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5-,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-methylpyrrolidin-3-amin;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5-,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-methylpyrrolidin-3-amin;

tert-butyl {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl} carbamat;

tert-butyl {(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl} carbamat;

(4S)-2-[4-(xyclopropylmetyl)piperazin-1-yl]-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-2-[4-(2-metoxetyl)piperazin-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

2-[[7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl](metyl)amino]etanol;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-N-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-N,N-dimetyl-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-amin;

1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-carboxamit;

1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-methylpiperidin-4-carboxamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidin-4-yl}axetamit;

2-{4-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperazin-1-yl}axetamit;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[(8aS)-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[(8aR)-hexahydropyrol[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-4-methylpiperidin-4-ol;

4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-3-methylpiperazin-2-on;

tert-butyl {1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetid-3-yl} caramat;

tert-butyl 4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-1,4-diazepan-1-carboxylat;

2-{[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}etanol;

tert-butyl (2-{[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]amino}etyl) caramat;

N-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]etan-1,2-diamin;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-yl}axetamit;

N-{(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-yl}axetamit;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-amin;

(3S)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-amin;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}-2,2,2-trifloaxetamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}-2-metoxyaxetamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}xyclopropanecarboxamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}propanamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}-2-metylpropanamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}xyclobutanecarboxamit;

2-xyano-N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}axetamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}etansulfonamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}propan-1-sulfonamit;

N'-(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}-N,N-dimetylure;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}propan-2-sulfonamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-yl}xyclopropanesulfonamit;

metyl {(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-yl}metylcarbamat;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-yl}-N-metylmetansulfonamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-yl}-2-metoxy-N-metylaxetamit;

N-{(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrolidin-3-yl}-N-metylaxetamit;

(4S)-2-(4-axetyl piperazin-1-yl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-propionyl piperazin-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[4-(etyl sulfonyl) piperazin-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[4-(2-oxo-2-pyrolidin-1-yletyl) piperazin-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

4-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl] piperazin-1-sulfonamit;

1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl] azetidín-3-amin;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl] azetidín-3-yl} axetamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl] azetidín-3-yl} propanamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl] azetidín-3-yl}-2-metylpropanamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl] azetidín-3-yl}-2-metoxyaxetamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,-4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidín-3-yl}xyclopropanocarboxamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,-4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidín-3-yl}xyclobutanocarboxamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,-4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidín-3-yl}metansulfonamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,-4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidín-3-yl}etansulfonamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,-4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]azetidín-3-yl}propan-2-sulfonamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,-4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidín-4-yl}metansulfonamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,-4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidín-4-yl}-2-metoxaxetamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,-4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidín-4-yl}-2,2,2-trifloaxetamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,-4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidín-4-yl}propanamit;

N-{1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,-4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]piperidín-4-yl}propanamit;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-(4-propionyl-1,4-diazepan-1-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-2-[4-(etylsulfonyl)-1,4-diazepan-1-yl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,-4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-metylpyrolidín-3-carboxamit;

(3R)-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,-4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]-N-etylpyrolidín-3-carboxamit;

(3R)-N-xyclopropyl-1-[(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2-yl]pyrrolidin-3-carboxamit;

(4S)-8,9-diclo-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-[(isopropylamino)metyl]-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(hydroxymetyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-thion;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(1H-pyrazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(6-hydroxypyridin-3-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(2-hydroxypyridin-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

(4S)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(2-hydroxypyridin-3-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

9-(anilinometyl)-7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-9-flo-4-pyridin-2-yl-4,5-dihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

9-clo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de]-[1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

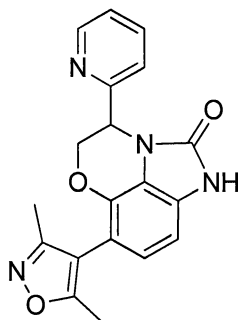
9-bromo-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on;

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-9-metyl-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on; và

7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-4-pyridin-2-yl-1,2,4,5-tetrahydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-9-carbonitril;

hoặc muối được dụng của nó.

61. Hợp chất theo điểm 1 là hợp chất có cấu trúc:

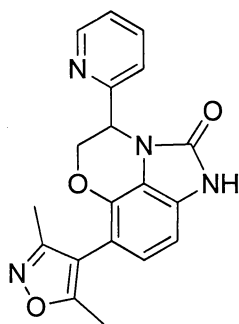


hoặc muối được dụng của nó.

62. Hợp chất theo điểm 1 là (4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng của nó.

63. Hợp chất theo điểm 1 là (4R)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng của nó.

64. Hợp chất theo điểm 61 là:



65. Hợp chất theo điểm 64 là (4S)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on.
66. Hợp chất theo điểm 64 là (4R)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on.
67. Hợp chất theo điểm 1 là (4S)-2-(4-axetypiperazin-1-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin hoặc muối được dụng của nó.
68. Hợp chất theo điểm 67 là (4S)-2-(4-axetypiperazin-1-yl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-2-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin.
69. Hợp chất theo điểm 1 là 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng của nó.
70. Hợp chất theo điểm 69 là 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-pyridin-3-yl-4,5-đihydroimidazo[1,5,4-de][1,4]benzoxazin-2(1H)-on.
71. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 70, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một chất mang được dụng.
72. Phương pháp ức chế protein BET in vitro bao gồm bước cho hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 63, 67, và 69, hoặc muối được dụng của chúng, tiếp xúc với protein BET này.