



(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)



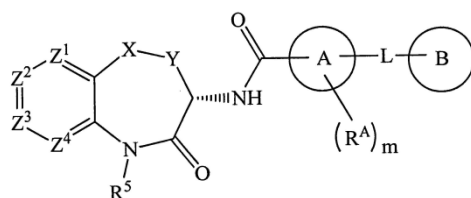
1-0025464

(51)⁷ C07D 403/12; C07D 498/04; A61P 25/28; A61P 29/00; A61P 37/00; C07D 267/14; C07D 281/10; C07D 403/14; C07D 409/12; C07D 413/12; C07D 413/14; C07D 417/12; C07D 487/04; A61K 31/55; A61P 17/06 (13) B

- (21) 1-2015-03374 (22) 14/02/2014
(86) PCT/IB2014/059004 14/02/2014 (87) WO 2014/125444 A1 21/08/2014
(30) 61/765,664 15/02/2013 US; 61/790,044 15/03/2013 US
(45) 25/09/2020 390 (43) 25/12/2015 333A
(73) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW89GS, United Kingdom
(72) BANDYOPADHYAY, Deepak (IN); EIDAM, Patrick M. (US); GOUGH, Peter J. (US); HARRIS, Philip Anthony (US); JEONG, Jae U. (US); KANG, Jianxing (US); KING, Bryan Wayne (US); LAKDAWALA SHAH, Ami (US); MARQUIS, JR., Robert W. (US); LEISTER, Lara Kathryn (US); RAHMAN, Attiq (US); RAMANJULU, Joshi M. (US); SEHON, Clark A. (US); SINGHAUS, JR., Robert (US); ZHANG, Daohua (US).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT AMIT DỊ VÒNG LÀM TÁC NHÂN ỨC CHẾ KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT AMIT NÀY

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



trong đó X, Y, Z¹, Z², Z³, Z⁴, R⁵, R^A, m, A, L, và B là như được định nghĩa trong bản mô tả hoặc muối của nó, và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất amit dị vòng mà ức chế kinaza RIP1 và được phẩm chứa amit này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kinaza protein tương tác thụ thể-1 (RIP1_ Receptor-interacting protein-1), ban đầu được gọi là RIP, là serin/threonin protein kinaza họ TKL liên quan đến sự phát tín hiệu miễn dịch bẩm sinh. RIP1 kinaza là vùng RHIM chứa protein, với vùng kinaza có đầu kết thúc N và vùng chết có đầu kết thúc C ((2005) Trends Biochem. Sci. 30, 151-159). Vùng chết của RIP1 gây ra sự tương tác với vùng chết khác chứa protein bao gồm Fas và TNFR-1 ((1995) Cell 81 513-523), TRAIL-R1 và TRAIL-R2 ((1997) Immunity 7, 821-830) và TRADD ((1996) Immunity 4, 387-396), trong đó vùng RHIM chủ yếu để liên kết với vùng RHIM khác chứa protein như TRIF ((2004) Nat Immunol. 5, 503-507), DAI ((2009) EMBO Rep. 10, 916-922) và RIP3 ((1999) J. Biol. Chem. 274, 16871-16875); (1999) Curr. Biol. 9, 539-542) và tạo ra nhiều tác dụng thông qua sự tương tác này. RIP1 là yếu tố điều hòa chính của sự phát tín hiệu tế bào, và liên quan đến sự hình thành chu trình gây chết tế bào được lập trình và sự sống sót mà sẽ được đề cập dưới đây.

Vai trò của RIP1 trong quá trình phát tín hiệu tế bào đã được đánh giá dưới các điều kiện khác nhau [bao gồm TLR3 ((2004) Nat Immunol. 5, 503-507), TLR4 ((2005) J. Biol. Chem. 280, 36560-36566), TRAIL ((2012) J. Virol. Epub, ahead of print), FAS ((2004) J. Biol. Chem. 279, 7925-7933)], nhưng được hiểu rõ nhất trong tình huống gây ra tín hiệu xuôi theo thụ thể chết TNFR1 ((2003) Cell 114, 181-190). Sự liên hợp của TNFR nhờ TNF dẫn đến sự oligome hóa của nó, và sự bổ sung nhiều protein, bao gồm RIP1 được polyubiquitin hóa được liên kết với K63 mạch thẳng ((2006) Mol. Cell 22, 245-257), TRAF2/5 ((2010) J. Mol. Biol. 396, 528-539), TRADD ((2008) Nat.

Immunol. 9, 1037-1046) và các cIAP ((2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 105, 11778-11783), vào đuôi tế bào chất của thụ thể. Phức hợp này là phụ thuộc vào RIP1 làm protein khung (tức là không phụ thuộc kinaza), được gọi là phức hợp I, tạo ra nền tảng cho sự phát tín hiệu thúc đẩy sự sống sót nhờ sự hoạt hóa của chu trình NF κ B và MAP kinaza ((2010) Sci. Signal. 115, re4). Theo cách khác, sự liên kết của TNF với thụ thể của nó dưới các điều kiện thúc đẩy quá trình khử ubiquitin của RIP1 (bằng protein như A20 và CYLD hoặc ức chế cIAP) dẫn đến sự tiếp thu thụ thể và sự hình thành phức hợp II hoặc DISC (death-inducing signaling complex-phức hợp phát tín hiệu gây chết) ((2011) Cell Death Dis. 2, e230). Sự hình thành DISC, mà chứa RIP1, TRADD, FADD và caspaza 8, dẫn đến sự hoạt hóa caspaza 8 và sự khởi phát sự chết tế bào đã được lập trình cũng trong mẫu không phụ thuộc RIP1 kinaza ((2012) FEBS J 278, 877-887). Sự chết tế bào đã được lập trình gần như là dạng thụ động của sự chết tế bào, và liên quan đến quá trình thường lệ như sự phát triển và nội cân bằng tế bào.

Dưới các điều kiện ở đó các dạng DISC và RIP3 được biểu hiện, nhưng sự chết tế bào đã được lập trình bị kìm hãm (như sự loại bỏ FADD/caspaza 8, sự ức chế caspaza hoặc sự lây nhiễm virus), tồn tại khả năng phụ thuộc RIP1 kinaza thứ ba. RIP3 có thể gia nhập vào phức hợp này, được phosphoryl hóa bởi RIP1 và bắt đầu sự chết tế bào hoại tử đã được lập trình không phụ thuộc caspaza nhờ sự hoạt hóa MLKL và PGAM5 ((2012) Cell 148, 213-227); ((2012) Cell 148, 228-243); ((2012) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 109, 5322-5327). Trái với sự chết tế bào đã được lập trình, sự hoại tử được lập trình (khác với sự hoại tử thụ động là sự hoại tử không được lập trình) dẫn đến sự giải phóng các mẫu phân tử liên quan nguy hiểm (DAMPs-danger associated molecular patterns) khỏi tế bào. Các DAMP này có khả năng tạo ra “tín hiệu nguy hiểm” đối với các tế bào xung quanh và các mô, dẫn đến các phản ứng viêm bao gồm sự hoạt hóa túi viêm, sự hình thành xytokin và sự bổ sung tế bào ((2008 Nat. Rev. Immunol 8, 279-289).

Sự loạn điều chỉnh của sự chết tế bào đã được lập trình do RIP1 kinaza gây ra có liên quan đến các bệnh viêm khác nhau, như được minh họa bằng cách

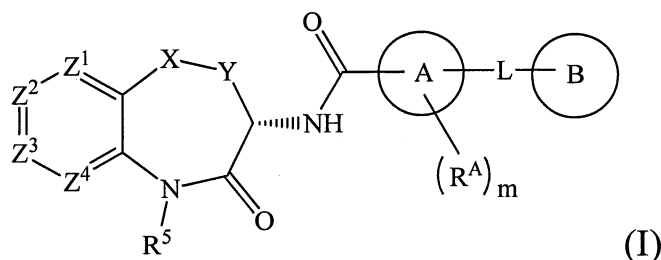
sử dụng chuột bị gây mê bằng RIP3 (ở đó sự hoại tử được lập trình do RIP1 gây ra bị ngăn chặn hoàn toàn) và bằng Necrostatin-1 (dùng cụ ức chế hoạt tính RIP1 kinaza với mức sinh khả dụng theo đường miệng kém). Chuột bị gây mê bằng RIP3 được cho là cần bảo vệ đối với bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh viêm ruột kết mạn loét và bệnh Crohn) ((2011) *Nature* 477, 330-334), bệnh vảy nến ((2011) *Immunity* 35, 572-582), bệnh hoại tử cơ quan nhận sáng do sự bong võng mạc gây ra ((2010) *PNAS* 107, 21695-21700), bệnh viêm võng mạc sắc tố ((2012) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 109:36, 14598–14603), bệnh viêm tụy cấp do xerulein gây ra ((2009) *Cell* 137, 1100-1111) và hội chứng đáp ứng viêm toàn thân/nhiễm trùng (SIRS-systemic inflammatory response syndrome) ((2011) *Immunity* 35, 908-918). Necrostatin-1 đã thể hiện là hữu hiệu để làm thuyên giảm tổn thương não thiếu máu cục bộ ((2005) *Nat. Chem. Biol.* 1, 112-119), tổn thương do tái tưới máu/thiếu máu cục bộ võng mạc ((2010) *J. Neurosci. Res.* 88, 1569-1576), bệnh Huntington ((2011) *Cell Death Dis.* 2 e115), tổn thương do tái tưới máu thiếu máu cục bộ thận ((2012) *Kidney Int.* 81, 751-761), tổn thương thận do xisplatin gây ra ((2012) *Ren. Fail.* 34, 373-377) và tổn thương não do chấn thương ((2012) *Neurochem. Res.* 37, 1849-1858). Các bệnh khác hoặc các rối loạn được điều hòa ít nhất một phần bởi sự chết tế bào đã được lập trình phụ thuộc RIP1, sự hoại tử hoặc sự sản sinh xytokin bao gồm huyết học ác tính và cơ quan rắn ác tính ((2013) *Genes Dev.* 27: 1640-1649), sự nhiễm khuẩn và nhiễm virus ((2014) *Cell Host & Microbe* 15, 23–35) (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh lao và bệnh cúm ((2013) *Cell* 153, 1–14)) và bệnh lắng đọng tiêu thể (cụ thể, bệnh Gaucher, *Nature Medicine Advance Online Publication*, 19 January 2014, doi:10.1038/nm.3449).

Tác nhân ức chế phân tử nhỏ, chọn lọc, tiềm tàng có hoạt tính RIP1 kinaza sẽ ngăn chặn sự hoại tử tế bào phụ thuộc RIP1 và nhờ đó tạo ra hiệu quả trị liệu với bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến DAMP, sự chết tế bào, và/hoặc viêm.

Tình trạng kỹ thuật liên quan của sáng chế cũng bao gồm nội dung được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2007/075772 A2 và công bố đơn quốc tế số WO 2004/098589 A1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất theo công thức (I):



trong đó:

X là O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, CF₂, CH(CH₃), CH(OH), hoặc N(CH₃);

Y là CH₂ hoặc CH₂CH₂;

Z¹ là N, CH hoặc CR¹;

Z² là CH hoặc CR²;

Z³ là N, CH hoặc CR³;

Z⁴ là CH hoặc CR⁴;

R¹ là flo hoặc metyl;

một trong số R² và R³ là halogen, xyano, (C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, hydroxyl, B(OH)₂, -COOH, halo(C₁-C₄)alkylC(OH)₂-, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkylSO₂-, (C₁-C₄)alkylSO₂NHC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)NH-, ((C₁-C₄)alkyl)((C₁-C₄)alkyl)NC(O)-, (C₁-C₄)alkylOC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)N(C₁-C₄)alkyl-, (C₁-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylC(O)NH-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylSO₂(C₂-C₄)alkylNHC(O)-,

(C₁-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylOC(O)NH-,
hydroxy(C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-C(O)-,
heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-(C₁-C₄)alkyl-NHC(O)-, heteroxycloalkyl có 5-6
cạnh-(C₁-C₄)alkoxy-, xycloalkyl có 3-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc
heteroaryl có 5-6 cạnh-C(O)NH,

trong đó xycloalkyl có 3-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh và
heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế
độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)alkyl và -(C₁-C₄)alkyl-CN;

và nhóm còn lại trong số R² và R³ là halogen hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R⁴ là flo, clo, hoặc metyl;

R⁵ là H hoặc metyl;

A là phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh,
trong đó gốc cacbonyl và L được thế ở vị trí 1,3 trên vòng A;

m là 0 hoặc m là 1 và R^A là (C₁-C₄)alkyl; và

L là O, S, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CHF, CF₂, CH₂O,
CH₂N(CH₃), CH₂NH, hoặc CH(OH);

B là (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc
heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh tùy ý được thế;

trong đó (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc
heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc
hai phần tử thế mà mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ halogen,
(C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, nitro, và
(C₁-C₄)alkylC(O)-;

hoặc gốc -L-B là (C₃-C₆)alkyl, (C₃-C₆)alkoxy, halo(C₃-C₆)alkoxy,
(C₃-C₆)alkenyl, hoặc (C₃-C₆)alkenyloxy;

hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó là tác nhân ức chế của RIP1 kinaza.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế RIP1 kinaza, phương pháp này bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn do RIP1 kinaza gây ra mà bao gồm bước cho bệnh nhân (người hoặc động vật có vú khác, cụ thể là người) sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó. Bệnh hoặc rối loạn do RIP1 kinaza gây ra bao gồm bệnh viêm ruột (kể cả bệnh Crohn và bệnh viêm ruột kết mạn loét), bệnh vảy nến, chứng bong vồng mạc, bệnh viêm vồng mạc sắc tố, bệnh viêm khớp (bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp đốt sống, bệnh gút, và SoJIA), chứng đào thải mảnh ghép, tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ của các tổ chức dạng rắn, bệnh xơ cứng rải rác, và hội chứng chu kỳ liên quan đến thụ thể yếu tố hoại tử khối u.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó và tá dược được dụng. Cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng, của nó và tá dược được dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1A là đồ thị thể hiện sự giảm nhiệt độ theo thời gian ở chuột sau liều dùng đầu tiên theo đường miệng với hợp chất của ví dụ 12 hoặc chất dẫn thuốc, sau đó sử dụng đồng thời TNF và zVAD chuột trong tĩnh mạch.

Fig. 1B là đồ thị thể hiện sự giảm nhiệt độ ở chuột 2,5 giờ sau liều dùng đầu tiên theo đường miệng với hợp chất của ví dụ 12 hoặc chất dẫn thuốc, sau đó sử dụng đồng thời TNF và zVAD chuột trong tĩnh mạch.

Fig. 2A là đồ thị thể hiện sự giảm nhiệt độ theo thời gian ở chuột sau liều dùng đầu tiên theo đường miệng với hợp chất của ví dụ 12 hoặc chất dẫn thuốc, sau đó sử dụng TNF chuột trong tĩnh mạch.

Fig. 2B là đồ thị thể hiện sự giảm nhiệt độ ở chuột 6 giờ sau liều dùng đầu tiên theo đường miệng với hợp chất của ví dụ 12 hoặc chất dẫn thuốc, sau đó sử dụng TNF chuột trong tĩnh mạch.

Fig. 3A là đồ thị thể hiện mức tế bào ATP ở tế bào sacom xơ L929 chuột được điều trị trước với hợp chất của ví dụ 77, sau đó điều trị bằng TNF α + QvD.

Fig. 3B là đồ thị thể hiện mức tế bào ATP ở tế bào sacom xơ U937 bạch cầu đơn nhân của người được điều trị trước bằng hợp chất của ví dụ 77, sau đó điều trị bằng TNF α + QvD.

Fig. 4A là đồ thị thể hiện sự giảm nhiệt độ theo thời gian ở chuột sau liều dùng đầu tiên theo đường miệng với hợp chất của ví dụ 161 hoặc chất dẫn thuốc, sau đó sử dụng đồng thời TNF và zVAD chuột trong tĩnh mạch.

Fig. 4B là đồ thị thể hiện sự giảm nhiệt độ ở chuột 6 giờ sau liều dùng đầu tiên theo đường miệng với hợp chất của ví dụ 161 hoặc chất dẫn thuốc, sau đó sử dụng đồng thời TNF và zVAD chuột trong tĩnh mạch.

Fig. 5A là đồ thị thể hiện sự giảm nhiệt độ theo thời gian ở chuột sau liều dùng đầu tiên theo đường miệng với hợp chất của ví dụ 161 hoặc chất dẫn thuốc sau đó sử dụng TNF chuột trong tĩnh mạch.

Fig. 5B là đồ thị thể hiện sự giảm nhiệt độ ở chuột 6 giờ sau liều dùng đầu tiên theo đường miệng với hợp chất của ví dụ 161 hoặc chất dẫn thuốc, sau đó sử dụng TNF chuột trong tĩnh mạch.

Fig. 6A là đồ thị thể hiện mức tế bào ATP ở tế bào sacom xơ L929 ở chuột được điều trị trước bằng hợp chất của ví dụ 161, sau đó điều trị bằng TNF α + QvD.

Fig. 6B là đồ thị thể hiện đường cong IC₅₀ của ATP ở tế bào sacom xơ U937 bạch cầu đơn nhân của người được điều trị trước bằng hợp chất của ví dụ

161, sau đó điều trị bằng $\text{TNF}\alpha$ + QvD. Dữ liệu được chuẩn hóa đến 10mM Nec-1 mà được thiết lập ở mức sống sót 100%.

Fig. 7 là giản đồ mẫu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) của dạng tinh thể của (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit khan (bazơ tự do).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó:

X là O, S, SO, SO_2 , NH, CO, CH_2 , CF_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{OH})$, hoặc $\text{N}(\text{CH}_3)$;

Y là CH_2 hoặc CH_2CH_2 ;

Z^1 là N, CH hoặc CR^1 ;

Z^2 là CH hoặc CR^2 ;

Z^3 là N, CH hoặc CR^3 ;

Z^4 là CH hoặc CR^4 ;

R^1 là flo hoặc metyl;

một trong số R^2 và R^3 là halogen, xyano, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, halo $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, hydroxyl, $\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{COOH}$, halo $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylC}(\text{OH})_2-$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylSO}_2-$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylSO}_2\text{NHC}(\text{O})-$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylC}(\text{O})\text{NH}-$, $((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl})((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl})\text{NC}(\text{O})-$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylOC}(\text{O})-$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}-$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylNHC}(\text{O})-$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alkylNHC}(\text{O})-$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alkylC}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alkylNHC}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylSO}_2(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alkylNHC}(\text{O})-$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylNHC}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylOC}(\text{O})\text{NH}-$, hydroxy $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylOC}(\text{O})\text{NH}-$, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-C(O)-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl-NHC}(\text{O})-$, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh- $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}-$, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh-C(O)NH,

trong đó heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh và heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)alkyl và -(C₁-C₄)alkyl-CN;

và nhóm còn lại trong số R² và R³ là halogen hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R⁴ là flo, clo, hoặc metyl;

R⁵ là H hoặc metyl;

A là phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, trong đó gốc cacbonyl và L được thế ở vị trí 1, 3 trên vòng A;

m là 0 hoặc m là 1 và R^A là (C₁-C₄)alkyl; và

L là O, S, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CHF, CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), CH₂NH, hoặc CH(OH);

B là (C₃-C₆)xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh;

trong đó (C₃-C₆)xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, nitro, và (C₁-C₄)alkylC(O)-;

hoặc gốc -L-B là (C₃-C₆)alkyl, (C₃-C₆)alkoxy, halo(C₃-C₆)alkoxy, (C₃-C₆)alkenyl, hoặc (C₃-C₆)alkenyloxy;

hoặc muối, cụ thể là muối được dụng, của nó.

Các định nghĩa khác cho các nhóm khác nhau và các nhóm thế có công thức (I) được thể hiện trong toàn bộ bản mô tả là để mô tả cụ thể từng loại hợp chất được đề cập, cũng như các nhóm của một hoặc nhiều loại hợp chất. Phạm vi của sáng chế bao gồm sự kết hợp bất kỳ của định nghĩa về nhóm này và định nghĩa về nhóm thế. Hợp chất theo sáng chế là hợp chất mà được cho là “ổn định về mặt hóa học” đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

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

Nếu phần tử thể như "alkyl" được sử dụng kết hợp với phần tử thể khác, ví dụ như ở "hydroxy(C₁-C₄)alkyl" hoặc "aryl(C₁-C₄)alkyl", phần tử thể liên kết (ví dụ, alkyl) được coi là bao hàm gốc hóa trị hai, trong đó điểm kết nối là gồm cả phần tử thể liên kết đó. Ví dụ về nhóm "aryl(C₁-C₄)alkyl" bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, benzyl (phenylmetyl), 1-metylbenzyl (1-phenyletyl), và phenetyl (2-phenyletyl). Ví dụ về nhóm "hydroxy(C₁-C₄)alkyl" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxymetyl, hydroxyetyl, và hydroxyisopropyl.

Thuật ngữ "halo(C₁-C₄)alkyl" dùng để chỉ nhóm có một hoặc nhiều nguyên tử halogen, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của gốc alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm "halo(C₁-C₄)alkyl" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CF₃ (triflometyl), -CCl₃ (triclometyl), 1,1-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, và hexafloisopropyl.

"Alkenyl" là để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất 1 đến 3 liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ bao gồm etenyl và propenyl.

"Alkoxy" là để chỉ nhóm "alkyl-oxy-", chứa gốc alkyl được gắn nhờ nguyên tử liên kết oxy. Ví dụ, thuật ngữ "(C₁-C₄)alkoxy" thể hiện gốc hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất 1 đến 4 nguyên tử cacbon được gắn thông qua nguyên tử liên kết oxy. Nhóm "(C₁-C₄)alkoxy" được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *s*-butoxy, và *t*-butoxy.

Thuật ngữ "halo(C₁-C₄)alkoxy" là để chỉ nhóm "haloalkyl-oxy-", chứa gốc "halo(C₁-C₄)alkyl" được liên kết nhờ nguyên tử liên kết oxy, mà halo(C₁-C₄)alkyl là gốc có một hoặc nhiều nguyên tử halogen, mà có thể là

giống nhau hoặc khác nhau, ở một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của gốc alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm “halo(C₁-C₄)alkoxy” được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -OCHF₂ (diflometoxy), -OCF₃ (triflometoxy), -OCH₂CF₃ (trifloetoxi), và -OCH(CF₃)₂ (hexaflorisopropoxy).

Nhóm vòng cacbon là nhóm vòng trong đó tất cả các bộ phận của vòng là nguyên tử cacbon, nhóm vòng này có thể là bão hòa, không bão hòa một phần (không thơm) hoặc hoàn toàn không bão hòa (thơm). Thuật ngữ “vòng cacbon” bao gồm nhóm xycloalkyl và aryl.

“Xycloalkyl” là nhóm hydrocacbon vòng, bão hòa, không thơm chứa số nguyên tử cacbon cụ thể. Ví dụ, thuật ngữ “(C₃-C₆)xycloalkyl” là chỉ vòng hydrocacbon vòng không thơm có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon vòng. Nhóm “(C₃-C₆)xycloalkyl” được lấy làm ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Thuật ngữ “xycloalkyloxy” hoặc “xycloalkoxy” là để chỉ nhóm chứa gốc xycloalkyl, được định nghĩa ở trên đây, được liên kết thông qua nguyên tử liên kết oxy. Nhóm “(C₃-C₆)xycloalkyloxy” được lấy làm ví dụ bao gồm xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, và xyclohexyloxy.

"Aryl" để chỉ nhóm hoặc gốc bao gồm gốc hydrocacbon một vòng hoặc hai vòng thơm chứa từ 6 đến 10 nguyên tử vòng cacbon và có ít nhất một vòng thơm. Ví dụ về nhóm "aryl" là phenyl, naphtyl, indenyl, và dihydroindenyl (indanyl). Nói chung, trong hợp chất theo sáng chế, aryl là phenyl.

Nhóm dị vòng là nhóm vòng có các nguyên tử của ít nhất hai nguyên tố khác nhau làm thành phần vòng, nhóm vòng này có thể là vòng bão hòa, không bão hòa một phần (không thơm) hoặc hoàn toàn không bão hòa (thơm). Thuật ngữ "dị vòng" hoặc “heteroxyclyl” bao gồm nhóm heteroxycloalkyl và heteroaryl. Cần hiểu rằng các thuật ngữ dị vòng, heteroxyclyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl, được dùng để bao hàm các nhóm ổn định ở đó dị nguyên tử nitơ vòng tùy ý được oxy hóa (ví dụ, nhóm heteroaryl chứa N-oxit, như oxo-pyridyl (pyridyl-N-oxit) và oxo-oxadiazolyl (oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazolyl))

hoặc ở đó dị nguyên tử lưu huỳnh vòng tùy ý được oxy hóa (ví dụ, nhóm heteroxycloalkyl chứa sulfon hoặc gốc sulfoxit như tetrahydrothienyl-1-oxit (tetrahydrothienyl sulfoxit, tetrahydrothiophenyl sulfoxit) và tetrahydrothienyl-1,1-dioxit (tetrahydrothienyl sulfon)).

"Heteroxycloalkyl" để chỉ nhóm một vòng hoặc hai vòng, không thơm, chứa 3 đến 10 nguyên tử vòng, là bão hòa hoặc có một hoặc nhiều cấp độ không bão hòa và chứa một hoặc nhiều (thường là một hoặc hai) sự thay thế dị nguyên tử độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Ví dụ về nhóm "heteroxycloalkyl" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aziridinyl, thiiranyl, oxiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, oxazolinyl, thiazolinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, 1,3-dioxolanyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-oxathiolanyl, 1,3-oxathianyl, 1,3-dithianyl, 1,4-oxathiolanyl, 1,4-oxathianyl, 1,4-dithianyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, hexahydro-1*H*-1,4-diazepinyl, azabixylo[3.2.1]octyl, azabixylo[3.3.1]nonyl, azabixylo[4.3.0]nonyl, oxabixylo[2.2.1]heptyl, 1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-thiopyranyl, và 1,5,9-triazaxyclododexyl.

Ví dụ về nhóm "heteroxycloalkyl có 4 cạnh" bao gồm oxetanyl, thietanyl và azetidiny.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh" là để chỉ nhóm một vòng, không thơm, nhóm này là bão hòa hoặc không bão hòa một phần, chứa 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, bao gồm một hoặc hai dị nguyên tử được chọn độc lập từ oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Ví dụ minh họa về nhóm heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, và thiomorpholinyl.

"Heteroaryl" là nhóm hoặc gốc bao gồm gốc một vòng hoặc hai vòng thơm, chứa 5 đến 10 nguyên tử vòng, bao gồm 1 đến 4 dị nguyên tử độc lập

được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Thuật ngữ này cũng bao hàm nhóm aryl-dị vòng hai vòng chứa gốc vòng aryl được dung hợp với gốc vòng heteroxycloalkyl hoặc gốc vòng heteroaryl được dung hợp với gốc vòng xycloalkyl.

Ví dụ minh họa về heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl (pyridyl), oxo-pyridyl (pyridyl-N-oxit), pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, benzofuranyl, isobenzofuryl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,3-benzodioxolyl, dihydrobenzodioxinyl, benzothienyl, indoliziny, indolyl, isoindolyl, dihydroindolyl, benzimidazolyl, dihydrobenzimidazolyl, benzoxazolyl, dihydrobenzoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, dihydrobenzoisothiazolyl, indazolyl, imidazopyridinyl, pyrazolopyridinyl, benzotriazolyl, triazolopyridinyl, purinyl, quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, quinoxalinyl, xinolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, 1,5-naphtyridinyl, 1,6-naphtyridinyl, 1,7-naphtyridinyl, 1,8-naphtyridinyl, và pteridinyl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "heteroaryl có 5-6 cạnh" là nhóm một vòng thơm chứa 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, bao gồm ít nhất một nguyên tử cacbon và 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn độc lập từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các nhóm heteroaryl có 5 cạnh được chọn chứa một dị nguyên tử vòng nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và tùy ý chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử vòng nitơ bổ sung. Các nhóm heteroaryl có 6 cạnh được chọn chứa 1, 2, hoặc 3 dị nguyên tử vòng nitơ. Ví dụ về nhóm heteroaryl có 5 cạnh bao gồm furyl (furanyl), thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl và oxo-oxadiazolyl. Các nhóm heteroaryl có 6 cạnh được chọn bao gồm pyridinyl, oxo-pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl và triazinyl.

Nhóm heteroaryl hai vòng bao gồm nhóm 6,5-heteroaryl ngưng tụ (heteroaryl có 9 cạnh) và 6,6-heteroaryl ngưng tụ (heteroaryl có 10 cạnh). Ví dụ về nhóm 6,5-heteroaryl ngưng tụ (heteroaryl có 9 cạnh) bao gồm benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, indolynyl, isoindolyl, isoindolynyl, indazolyl, indolizynyl, isobenzofuryl, 2,3-dihydrobenzofuryl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benzimidazolyl, benzoxadiazolyl, benzthiadiazolyl, benzotriazolyl, 1,3-benzoxathiol-2-on-yl (2-oxo-1,3-benzoxathioly), purinyl và imidazopyridinyl.

Ví dụ về nhóm 6,6-heteroaryl ngưng tụ (heteroaryl có 10 cạnh) bao gồm quinolyl, isoquinolyl, phtalazinyl, naphthridinyl (1,5-naphtyridinyl, 1,6-naphtyridinyl, 1,7-naphtyridinyl, 1,8-naphtyridinyl), quinazolinyl, quinoxalinyl, 4H-quinolizynyl, tetrahydroquinolynyl, xinolynyl, và pteridinyl.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các hệ vòng hai vòng có thể được đính ở vị trí thích hợp bất kỳ trên vòng này hoặc vòng khác.

Thuật ngữ "halogen" và "halo" là phần tử thế clo, flo, brom, hoặc iot. "Oxo" là gốc oxy liên kết đôi; ví dụ, nếu được đính trực tiếp vào nguyên tử cacbon tạo ra gốc cacbonyl ($C=O$). "Hydroxy" hoặc "hydroxyl" có nghĩa là gốc -OH. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "xyano" là để chỉ nhóm -CN.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "tùy ý được thế" để chỉ rằng nhóm (như nhóm alkyl, xycloalkyl, alkoxy, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl) hoặc vòng hoặc gốc (như vòng cacbon hoặc vòng hoặc gốc dị vòng) có thể không được thế, hoặc nhóm, vòng hoặc gốc có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa. Trong trường hợp ở đó các nhóm có thể được chọn từ một số nhóm khác, các nhóm được chọn có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ "độc lập" có nghĩa là ở đó nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ một số phần tử thế có khả năng, các phần tử thế đó có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “được dụng” là để chỉ hợp chất, nguyên liệu, thành phần, và dạng liều dùng mà trong phạm vi đánh giá ý tế hợp lý, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính, sự kích ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, theo tỷ lệ có lợi/rủi ro hợp lý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "(các) hợp chất theo sáng chế" hoặc "(các) hợp chất theo sáng chế này" có nghĩa là hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), như được định nghĩa ở đây, ở dạng bất kỳ, tức là, dạng muối hoặc dạng không phải là muối bất kỳ (ví dụ, như dạng axit tự do hoặc bazơ tự do, hoặc dưới dạng muối, cụ thể là muối được dụng của nó) và dạng vật lý bất kỳ của nó (ví dụ, bao gồm dạng phi rắn (ví dụ, dạng lỏng hoặc dạng bán rắn), và dạng rắn (ví dụ, dạng vô định hình hoặc dạng tinh thể, dạng đa hình đặc trưng, dạng solvat, bao gồm dạng hydrat (ví dụ, mono-, di- và nửa- hydrat)), và hỗn hợp của các dạng khác nhau.

Do vậy, nằm trong phạm vi sáng chế là hợp chất có công thức (I), cụ thể, hợp chất có công thức bất kỳ trong số công thức (I-IV), như được định nghĩa ở đây, ở dạng muối hoặc dạng không phải là muối bất kỳ và dạng vật lý bất kỳ của nó, và ác hỗn hợp của các dạng khác nhau. Theo sáng chế, cần phải hiểu rằng hợp chất có công thức (I), cụ thể là, hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), như được định nghĩa ở đây, ở dạng muối bất kỳ hoặc dạng không phải là muối, và ở dạng vật lý bất kỳ của nó, có thể có mức hoạt tính thay đổi, mức sinh khả dụng khác nhau và đặc tính gia công khác nhau theo mục đích phối chế.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế, X là O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, CF₂, CH(CH₃), N(CH₃), hoặc CH(OH). Theo một phương án cụ thể, X là O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, hoặc N(CH₃). Theo phương án khác, X là S, SO, SO₂, hoặc CO. Theo một phương án khác nữa, X là CF₂, CH(CH₃), hoặc CH(OH). Theo một phương án tiếp theo, X là O, CH₂, NH hoặc N(CH₃). Theo các phương án được chọn, X là O hoặc CH₂.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế, Y là CH₂ hoặc CH₂CH₂. Theo phương án khác, Y là CH₂CH₂. Theo các phương án được chọn, Y là CH₂.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế, Z¹, Z², Z³, và Z⁴ là CH. Theo phương án khác, Z¹ là CR¹ và Z², Z³ và Z⁴ là CH. Theo một phương án tiếp theo, Z¹, Z², và Z⁴ là CH và Z³ là CR³. Theo một phương án nữa, Z¹, Z³, và Z⁴ là CH và Z² là CR². Theo một phương án khác, Z¹, Z², và Z³ là CH và Z⁴ là CR⁴. Theo phương án khác, Z¹ và Z² là CH, Z³ là CR³, và Z⁴ là CR⁴. Theo phương án khác nữa, Z¹ và Z⁴ là CH, Z² là CR², và Z³ là CR³. Theo một phương án tiếp theo, Z¹ và Z³ là CH, Z² là CR², và Z⁴ là CR⁴. Theo phương án khác, Z¹ là CH, Z² là CR², Z³ là CR³, và Z⁴ là CR⁴.

Theo một phương án khác nữa về hợp chất theo sáng chế, Z¹ và Z³ đều là N, Z² là CH và Z⁴ là CH hoặc CR⁴. Theo một phương án tiếp theo về hợp chất theo sáng chế Z¹ và Z³ đều là N, Z² là CH hoặc CR² và Z⁴ là CH. Theo các phương án khác, Z¹ là N, Z² là CR² và Z³ và Z⁴ là CH. Theo các phương án khác nữa, Z¹ là N, và Z², Z³ và Z⁴ là CH.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế, R¹ là flo. Theo phương án khác, R¹ là metyl.

Theo một phương án, một trong số R² và R³ là halogen, xyano, (C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, hydroxyl, B(OH)₂, -COOH, halo(C₁-C₄)alkylC(OH)₂-, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkylSO₂-, (C₁-C₄)alkylSO₂NHC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)NH-, ((C₁-C₄)alkyl)((C₁-C₄)alkyl)NC(O)-, (C₁-C₄)alkylOC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)N(C₁-C₄)alkyl-, (C₁-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylC(O)NH-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylSO₂(C₂-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, hydroxy(C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-C(O)-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-(C₁-C₄)alkyl-NHC(O)-, heteroxycloalkyl có 5-6

cạnh-(C₁-C₄)alkoxy-, xycloalkyl có 3-6 cạnh, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh-C(O)NH,

trong đó xycloalkyl có 3-6 cạnh, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh và heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)alkyl và -(C₁-C₄)alkyl-CN;

và nhóm còn lại trong số R² và R³ là halogen, xyano hoặc (C₁-C₆)alkyl.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế, một trong số R² và R³ là halogen, xyano, (C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, hydroxyl, B(OH)₂, -COOH, halo(C₁-C₄)alkylC(OH)₂-, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkylSO₂-, (C₁-C₄)alkylSO₂NHC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)NH-, ((C₁-C₄)alkyl)((C₁-C₄)alkyl)NC(O)-, (C₁-C₄)alkylOC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)N(C₁-C₄)alkyl-, (C₁-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylC(O)NH-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylSO₂(C₂-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, hydroxy(C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-C(O)-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-(C₁-C₄)alkyl-NHC(O)-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-(C₁-C₄)alkoxy-, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh-C(O)NH,

trong đó heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh và heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)alkyl và -(C₁-C₄)alkyl-CN;

và nhóm còn lại trong số R² và R³ là halogen hoặc (C₁-C₆)alkyl.

Theo phương án khác, R² là halogen, xyano, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, hydroxyl, B(OH)₂, -COOH, halo(C₁-C₄)alkylC(OH)₂-, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkoxy, xycloalkyl có 3-5 cạnh, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh, trong đó xycloalkyl có 3-5 cạnh hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng phần tử thế (C₁-C₃)alkyl; và Z³ là CH hoặc CR³ và R³ là xyano, (C₁-C₆)alkyl, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh, tùy ý được thế bằng phần tử thế

(C₁-C₃)alkyl. Theo phương án khác, R² là halogen, xyano, (C₁-C₆)alkyl, hydroxyl, B(OH)₂, -COOH, halo(C₁-C₄)alkylC(OH)₂-, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkoxy, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng phần tử thế (C₁-C₃)alkyl; và Z³ là CH.

Theo phương án khác, R³ là halogen, (C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo(C₁-C₆)alkoxy, B(OH)₂, -COOH, (C₁-C₄)alkylSO₂-, (C₁-C₄)alkylSO₂NHC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)NH-, ((C₁-C₄)alkyl)((C₁-C₄)alkyl)NC(O)-, (C₁-C₄)alkylOC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)N(C₁-C₄)alkyl-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylSO₂(C₂-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, hydroxy(C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-C(O)-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-(C₁-C₄)alkyl-NHC(O)-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-(C₁-C₄)alkoxy-, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh-C(O)NH, ở đây, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh và heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng (C₁-C₃)alkyl hoặc -(C₁-C₃)alkyl-CN; và Z² là CH.

Theo phương án khác, R³ là halogen, (C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, B(OH)₂, -COOH, (C₁-C₄)alkylSO₂-, (C₁-C₄)alkylSO₂NHC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)NH-, ((C₁-C₄)alkyl)((C₁-C₄)alkyl)NC(O)-, (C₁-C₄)alkylOC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)N(C₁-C₄)alkyl-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylSO₂(C₂-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, hydroxy(C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-C(O)-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-(C₁-C₄)alkyl-NHC(O)-, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh-(C₁-C₄)alkoxy-, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5-6 cạnh-C(O)NH, ở đây, heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh và heteroaryl có 5-6 cạnh tùy ý được thế bằng (C₁-C₃)alkyl hoặc -(C₁-C₃)alkyl-CN; và Z² là CH.

Theo các phương án cụ thể, R^2 là flo, clo, brom, -CN, -CH₃, -OCH₃, -OCHF₂, -OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, xyclopropyl, 5*H*-tetrazol-5-yl, pyrazol-3-yl, hoặc 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl.

Theo các phương án cụ thể khác, R^2 là flo, clo, brom, -CN, -CH₃, -OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, 5*H*-tetrazol-5-yl, pyrazol-3-yl, hoặc 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl.

Theo phương án cụ thể khác nữa, R^2 là clo, brom, -CN, -CH₃, -OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, 5*H*-tetrazol-5-yl, pyrazol-3-yl, hoặc 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl.

Theo các phương án cụ thể, R^3 là flo, clo, brom, -CN, -OCH₃, -OCHF₂, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morpholin-4-yl-CO-, pyrrolidin-1-yl-CH₂CH₂NHC(O)-, pyridin-2-yl, tetrahydrofuran-2-yl-CH₂O-, pyrrolidin-1-yl-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-yl, 1-(2-xyanoetyl)-tetrazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, 1-metyl-pyrazol-3-yl, 1-metyl-pyrol-4-yl-C(O)NH-, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, hoặc 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl.

Theo các phương án cụ thể khác, R^3 là flo, clo, brom, -OCH₃, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morpholin-4-yl-CO-, pyrrolidin-1-yl-CH₂CH₂NHC(O)-, tetrahydrofuran-2-yl-CH₂O-, pyrrolidin-1-yl-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-yl, 1-(2-xyanoetyl)-tetrazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, 1-metyl-pyrazol-3-yl, 1-metyl-pyrol-4-yl-C(O)NH-, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, hoặc 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl.

Theo các phương án khác, R^3 là flo, clo, brom, -OCH₃, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-,

(CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morpholin-4-yl-CO-, pyrrolidin-1-yl-CH₂CH₂NHC(O)-, tetrahydrofuran-2-yl-CH₂O-, pyrrolidin-1-yl-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-yl, 1-(2-cyanoethyl)-tetrazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, 1-methyl-pyrazol-3-yl, 1-methyl-pyrrol-4-yl-C(O)NH-, hoặc 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl.

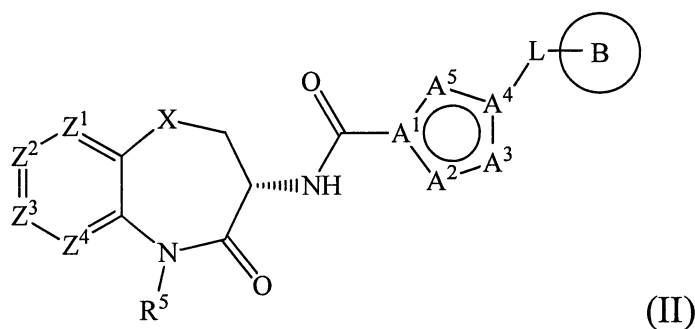
Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế, R⁴ là flo, clo, methyl, hoặc triflometyl. Theo phương án khác, R⁴ là flo. Theo một phương án khác nữa, R⁴ là methyl.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế, R⁵ là H. Theo phương án khác, R⁵ là methyl.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế, A là phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh, trong đó gốc cacbonyl và L được thế ở vị trí 1,3 trên vòng A.

Theo phương án khác, A là heteroaryl có 5 cạnh chứa một nguyên tử oxy hoặc lưu huỳnh và tùy ý chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ; cụ thể, A là furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, hoặc oxadiazolyl (cụ thể hơn là, 1, 2, 4-oxadiazolyl hoặc 1, 3, 4-oxadiazolyl). Theo phương án khác, A là heteroaryl 5 cạnh chứa một nguyên tử nitơ và tùy ý chứa một, hai hoặc ba nguyên tử nitơ bổ sung, cụ thể, A là pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl (cụ thể hơn là 1, 2, 3-triazolyl hoặc 1, 2, 4-triazolyl) hoặc tetrazolyl. Theo các phương án được chọn, A là triazolyl. Theo một phương án của sáng chế, A là heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh, cụ thể, A là piperidinyl hoặc pyrrolidinyl. Theo một phương án tiếp theo của sáng chế, A là nhóm thơm có 6 cạnh được chọn từ phenyl và pyridyl.

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



trong đó:

A^1 là C,

A^4 là C hoặc N,

và mỗi A^2 , A^3 , và A^5 độc lập được chọn từ CH, CR^A , O, S, N, NH và NR^A để tạo thành gốc vòng furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl hoặc tetrazolyl,

trong đó gốc vòng này chứa 0 hoặc 1 trong số các nhóm CR^A và NR^A ; và

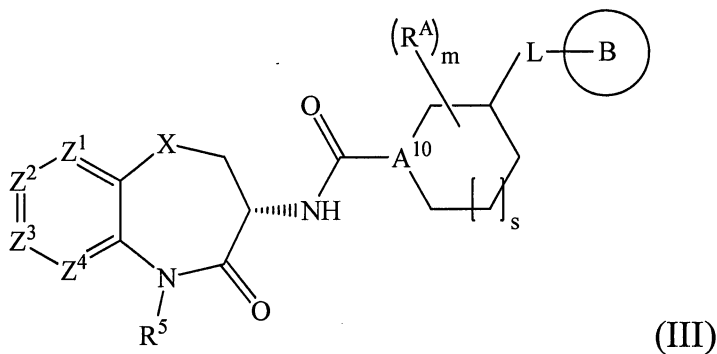
trong đó X, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^5 , L, và B là như được định nghĩa ở đây,

hoặc muối, cụ thể là muối được dụng, của nó.

Theo các phương án được chọn, A^1 là C, A^4 là C hoặc N, và A^2 , A^3 , và A^5 độc lập được chọn từ CH, O, N, và NH để tạo ra gốc vòng oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl hoặc tetrazolyl.

Theo các phương án được chọn khác, A^1 và A^4 là C, và A^2 , A^3 và A^5 độc lập được chọn từ N và NH để tạo ra gốc vòng triazolyl.

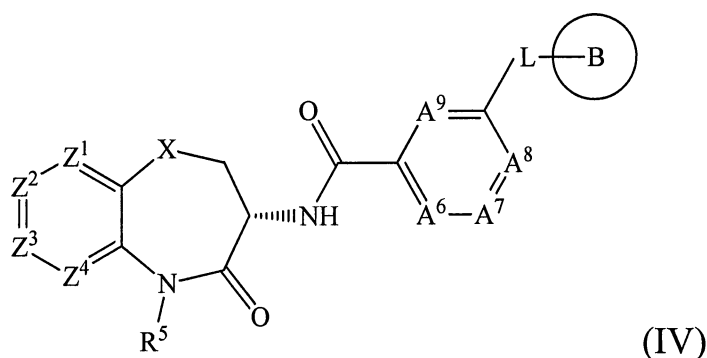
Phương án khác theo sáng chế, trong đó A là piperidinyl hoặc pyrrolidinyl, có thể được thể hiện bằng công thức (III):



trong đó s là 0 hoặc 1, A^{10} là N và X, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^5 , R^A , m , L , và B là như được định nghĩa ở đây. Theo các phương án cụ thể, m là 0 và A là gốc piperidinyl hoặc pyrrolidinyl không được thế.

Theo một phương án của hợp chất theo sáng chế, m là 0. Theo phương án khác, m là 1 và R^A là (C_1-C_4) alkyl, cụ thể R^A là (C_1-C_2) alkyl. Theo các phương án được chọn, R^A là methyl.

Phương án khác theo sáng chế, trong đó A là phenyl, pyridinyl, hoặc pyridinyl-N-oxit, có thể có công thức (IV):



trong đó:

A^6 , A^7 , A^8 , và A^9 là CH;

một trong số A^6 , A^7 , A^8 , và A^9 là CR^A và các nhóm khác trong số A^6 , A^7 , A^8 , và A^9 là CH;

một trong số A^6 , A^7 , A^8 , và A^9 là N và các nhóm khác trong số A^6 , A^7 , A^8 , và A^9 là CH;

một trong số A^6 , A^7 , A^8 , và A^9 là N-O và các nhóm khác trong số A^6 , A^7 , A^8 , và A^9 là CH;

và X, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^5 , L , và B là như được định nghĩa ở đây.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế, L là O, S, NH, $N(CH_3)$, CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(CH_3)$, CHF, CF_2 , CH_2O , $CH_2N(CH_3)$, CH_2NH , hoặc $CH(OH)$. Theo phương án khác, L là O, S, $N(CH_3)$, CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(CH_3)$, CF_2 , CH_2O , $CH_2N(CH_3)$, hoặc $CH(OH)$. Theo phương án khác nữa, L là CH_2O , CH_2CH_2 , CH_2NH , hoặc $CH_2N(CH_3)$. Theo một phương án tiếp theo, L là

$N(CH_3)$, $CH(CH_3)$, hoặc $CH(OH)$. Theo phương án tiếp theo, L là $-(^R)CH(CH_3)$. Theo một phương án khác, L là O, CH_2 , hoặc NH. Theo một phương án được chọn, L là O. Theo phương án được chọn khác nữa, L là CH_2 .

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế, B là (C_3-C_6) xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh tùy ý được thế; trong đó (C_3-C_6) xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5-6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo (C_1-C_4) alkoxy, nitro, và (C_1-C_4) alkylC(O)-. Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế, B là heteroaryl có 5-6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh. Theo một phương án, B là pyrazolyl tùy ý được thế, thienyl tùy ý được thế, pyridinyl (pyridyl) tùy ý được thế, oxo-pyridyl tùy ý được thế, pyrimidinyl tùy ý được thế, isoxazolyl tùy ý được thế, morpholinyl tùy ý được thế, tetrahydropyranyl tùy ý được thế hoặc tetrahydrofuranyl tùy ý được thế, trong đó pyrazolyl, thienyl, pyridinyl (pyridyl), oxo-pyridyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, morpholinyl, tetrahydropyranyl hoặc tetrahydrofuranyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế (C_1-C_4) alkyl được chọn độc lập. Theo phương án khác, B là pyrazolyl, thienyl, pyridinyl (pyridyl), oxo-pyridyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, morpholinyl, hoặc tetrahydrofuranyl tùy ý được thế, trong đó pyrazolyl, thienyl, pyridinyl (pyridyl), oxo-pyridyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, morpholinyl, hoặc tetrahydrofuranyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế (C_1-C_4) alkyl được chọn độc lập. Theo các phương án cụ thể, B là thien-2-yl (thiophen-2-yl), 5-metyl-thien-2-yl (5-metyl-thiophen-2-yl), pyrazol-1-yl, 3,5-dimetylpyrazol-1-yl, 4-metylpyrazol-1-yl, 3,5-dimetylisoxazol-4-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydrofuran-2-yl, morpholin-4-yl, pyridin-2-yl, 2-oxo-pyridin-1-yl, 6-metylpyridin-3-yl, hoặc 2-metylpyrimidin-5-yl.

Theo các phương án cụ thể khác, B là thien-2-yl (thiophen-2-yl), 5-metyl-thien-2-yl (5-metyl-thiophen-2-yl), pyrazol-1-yl, 3,5-dimetylpyrazol-1-yl, 4-metylpyrazol-1-yl, 3,5-dimetylisoxazol-4-yl, tetrahydrofuran-2-yl,

morpholin-4-yl, pyridin-2-yl, 2-oxo-pyridin-1-yl, 6-methylpyridin-3-yl, và 2-methylpyrimidin-5-yl.

Theo các phương án cụ thể, B là thien-2-yl, pyrazol-1-yl, 3,5-dimethylpyrazol-1-yl, 4-methylpyrazol-1-yl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, tetrahydrofuran-2-yl, morpholin-4-yl, pyridin-2-yl, 2-oxo-pyridin-1-yl, 6-methylpyridin-3-yl, và 2-methylpyrimidin-5-yl.

Theo phương án khác của hợp chất theo sáng chế, B là (C₃-C₆)xycloalkyl không được thế hoặc phenyl không được thế. Theo phương án được chọn của sáng chế, B là xyclopropyl không được thế, xyclobutyl không được thế, xyclopentyl không được thế hoặc xyclohexyl không được thế. Theo một phương án cụ thể, B là xyclopentyl không được thế hoặc xyclohexyl không được thế. Theo phương án được chọn khác nữa về hợp chất theo sáng chế, B là phenyl không được thế.

Theo phương án được chọn khác nữa, B là phenyl được thế. Theo một phương án, B là phenyl, được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, nitro, và (C₁-C₄)alkylC(O)-. Theo các phương án khác, B là phenyl, được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₃)alkyl và (C₁-C₃)alkoxy. Theo các phương án cụ thể, B là phenyl, được thế bằng phần tử thế được chọn từ flo, clo, brom, iot, nitơ, metyl, etyl, isopropyl, triflometyl, metoxy, và -COCH₃. Theo các phương án cụ thể, B là phenyl, được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ iot, flo, clo, brom, metyl và metoxy.

Theo một phương án được chọn, B là phenyl, được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, brom, và metyl, cụ thể, B là phenyl, được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế flo. Theo các phương án cụ thể, B là xyclopentyl, xyclohexyl, 2-methylphenyl, 4-methylphenyl, 2-triflometylphenyl, 2-flophenyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl, 2-iodophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl, 4-clophenyl, 2,5-diflophenyl, 2,4-diflophenyl, 3,4-diflophenyl,

3,5-diflophenyl, hoặc 4-metoxyphephenyl. Theo các phương án khác, B là 2,3-diflophenyl hoặc 2,6-diflophenyl.

Theo một phương án về hợp chất theo sáng chế, gốc -L-B là (C₃-C₆)alkyl, (C₃-C₆)alkoxy, halo(C₃-C₆)alkoxy, (C₃-C₆)alkenyl, hoặc (C₃-C₆)alkenyloxy. Theo phương án khác, gốc -L-B là (C₃-C₆)alkyl, (C₃-C₆)alkoxy, hoặc (C₃-C₅)alkenyloxy. Theo các phương án cụ thể, -L-B là -OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ hoặc -CH₂CH₂CH(CH₃)₂. Theo các phương án cụ thể khác, -L-B là -OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, hoặc -CH₂CH(CH₃)₂.

Các hợp chất điển hình theo sáng chế bao gồm các hợp chất của ví dụ. Sáng chế bao gồm hợp chất có công thức (I) dưới dạng bazơ tự do và dưới dạng muối của nó, ví dụ dưới dạng muối được dụng của nó. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) ở dạng bazơ tự do. Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) ở dạng muối, cụ thể là, muối được dụng. Theo một phương án nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất của các ví dụ ở dạng bazơ tự do. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất của các ví dụ ở dạng muối, cụ thể là, muối được dụng.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit; (S)-5-benzyl-N-(6-flo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit; và 5-benzyl-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của nó. Đặc biệt, sáng chế đề cập đến (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit; (S)-5-benzyl-N-(6-flo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit; hoặc 5-benzyl-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit và (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế đề cập đến (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó. Do vậy, một hợp chất cụ thể theo sáng chế là (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (bazơ tự do). Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là muối của (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là muối được dụng của (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là muối cộng bazơ của (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit. Theo phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế là dạng tinh thể của (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit khan (bazơ tự do) khác biệt bởi mẫu PXRD trên Fig. 7. Theo một phương án khác nữa, hợp chất cụ thể theo sáng chế là dạng tinh thể của (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit khan (bazơ tự do) khác biệt bởi dữ liệu nhiễu xạ ở bảng 1.

Sáng chế đề cập đến (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối, cụ thể là muối được dụng, của nó. Do vậy, một hợp chất cụ thể theo sáng chế là (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (bazơ tự do). Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là muối của (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là

muối được dùng của (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit. Theo phương án khác, hợp chất theo sáng chế là muối cộng bazơ của (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó:

X là O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, hoặc N(CH₃);

Y là CH₂ hoặc CH₂CH₂;

Z¹, Z², Z³, và Z⁴ là CH; hoặc Z¹ là CR¹ và Z², Z³ và Z⁴ là CH; hoặc Z¹, Z², và Z⁴ là CH và Z³ là CR³; hoặc Z¹, Z³, và Z⁴ là CH và Z² là CR²; hoặc Z¹, Z², và Z³ là CH và Z⁴ là CR⁴; hoặc Z¹ và Z² là CH, Z³ là CR³, và Z⁴ là CR⁴; hoặc Z¹ và Z⁴ là CH, Z² là CR², và Z³ là CR³; hoặc Z¹ và Z³ là CH, Z² là CR², và Z⁴ là CR⁴; hoặc Z¹ là CH, Z² là CR², Z³ là CR³, và Z⁴ là CR⁴; hoặc Z¹ và Z³ đều là N, Z² là CH và Z⁴ là CH hoặc CR⁴; hoặc Z¹ và Z³ đều là N, Z² là CH hoặc CR² và Z⁴ là CH; hoặc Z¹ là N, Z² là CR² và Z³ và Z⁴ là CH; hoặc Z¹ là N, và Z², Z³ và Z⁴ là CH;

R¹ là metyl,

R² là flo, clo, brom, -CN, -CH₃, -OCH₃, -OCHF₂, -OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, xyclopropyl, 5H-tetrazol-5-yl, pyrazol-3-yl, hoặc 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl;

R³ là flo, clo, brom, -CN, -OCH₃, -OCHF₂, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morpholin-4-yl-CO-, pyrrolidin-1-yl-CH₂CH₂NHC(O)-, pyridin-2-yl, tetrahydrofuran-2-yl-CH₂O-, pyrrolidin-1-yl-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-yl, 1-(2-xyanoetyl)-tetrazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, 1-metyl-pyrazol-3-yl, 1-metyl-pyrol-4-

yl-C(O)NH-, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, hoặc 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl;

R^4 là flo, clo, metyl, hoặc triflometyl;

R^5 là H hoặc metyl;

A là furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1, 2, 4-oxadiazolyl, 1, 3, 4-oxadiazolyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1, 2, 3-triazolyl, 1, 2, 4-triazolyl, tetrazolyl, piperidiny, pyrrolidiny, phenyl hoặc pyridyl;

m là 0 hoặc m là 1 và R^A là metyl;

L là O, S, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), -(R)CH(CH₃), CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), hoặc CH(OH); và

B là thien-2-yl, 5-metyl-thien-2-yl, pyrazol-1-yl, 3,5-dimetylpyrazol-1-yl, 4-metylpyrazol-1-yl, 3,5-dimetylisoxazol-4-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydrofuran-2-yl, morpholin-4-yl, pyridin-2-yl, 2-oxo-pyridin-1-yl, 6-metylpyridin-3-yl, 2-metylpyrimidin-5-yl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl, 2-metylphenyl, 4-metylphenyl, 2-triflometylphenyl, 2-flophenyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl, 2-iodophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl, 4-clophenyl, 2,5-diflophenyl, 2,4-diflophenyl, 3,4-diflophenyl, 3,5-diflophenyl, 4-metoxyphephenyl, 2,3-diflophenyl hoặc 2,6-diflophenyl;

hoặc -L-B- R^B là -OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃,
-OCH₂CH₂CH₂CH₃,
-CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂ hoặc -CH₂CH₂CH(CH₃)₂;

hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Theo phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó:

X là O, S, SO, SO₂, NH, CO, CH₂, hoặc N(CH₃);

Y là CH₂ hoặc CH₂CH₂;

Z^1, Z^2, Z^3 , và Z^4 là CH; hoặc Z^1 là CR^1 và Z^2, Z^3 và Z^4 là CH; hoặc Z^1, Z^2 , và Z^4 là CH và Z^3 là CR^3 ; hoặc Z^1, Z^3 , và Z^4 là CH và Z^2 là CR^2 ; hoặc Z^1, Z^2 , và Z^3 là CH và Z^4 là CR^4 ; hoặc Z^1 và Z^3 là CH, Z^2 là CR^2 , và Z^4 là CR^4 ; hoặc Z^1 và Z^3 đều là N, Z^2 là CH và Z^4 là CH hoặc CR^4 ; hoặc Z^1 là N, Z^2 là CR^2 và Z^3 và Z^4 là CH; hoặc Z^1 là N, và Z^2, Z^3 và Z^4 là CH;

R^1 là metyl,

R^2 là flo, clo, brom, -CN, -CH₃, -OH, B(OH)₂, CF₃C(OH)₂-, CH₃OCH₂CH₂O-, 5*H*-tetrazol-5-yl, pyrazol-3-yl, hoặc 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl;

R^3 là flo, clo, brom, -OCH₃, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morpholin-4-yl-CO-, pyrrolidin-1-yl-CH₂CH₂NHC(O)-, tetrahydrofuran-2-yl-CH₂O-, pyrrolidin-1-yl-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-yl, 1-(2-xyanoetyl)-tetrazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, 1-metyl-pyrazol-3-yl, 1-metyl-pyrol-4-yl-C(O)NH-, 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl, hoặc 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl;

R^4 là flo, clo, metyl, hoặc triflometyl;

R^5 là H hoặc metyl;

A là furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1, 2, 4-oxadiazolyl, 1, 3, 4-oxadiazolyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1, 2, 3-triazolyl, 1, 2, 4-triazolyl, tetrazolyl, piperidiny, pyrrolidiny, phenyl hoặc pyridyl;

m là 0 hoặc m là 1 và R^A là metyl;

L là O, S, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), hoặc CH(OH); và

B là thien-2-yl, 5-metyl-thien-2-yl, pyrazol-1-yl, 3,5-dimetylpyrazol-1-yl, 4-metylpyrazol-1-yl, 3,5-dimetylisoxazol-4-yl, tetrahydrofuran-2-yl, morpholin-4-yl, pyridin-2-yl, 2-oxo-pyridin-1-yl, 6-metylpyridin-3-yl,

2-metylpyrimidin-5-yl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl, 2-metylphenyl, 4-metylphenyl, 2-triflometylphenyl, 2-flophenyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl, 2-iodophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl, 4-clophenyl, 2,5-diflophenyl, 2,4-diflophenyl, 3,4-diflophenyl, 3,5-diflophenyl, hoặc 4-metoxypheyl;

hoặc $-L-B-R^B$ là $-OCH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$;

hoặc muối, cụ thể là, muối được dụng của nó.

Theo phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó:

X là O, CH_2 , NH hoặc $N(CH_3)$;

Y là CH_2 hoặc CH_2CH_2 ;

Z^1, Z^2, Z^3 , và Z^4 là CH; hoặc Z^1 là CR^1 và Z^2, Z^3 và Z^4 là CH; hoặc Z^1, Z^2 , và Z^4 là CH và Z^3 là CR^3 ; hoặc Z^1, Z^3 , và Z^4 là CH và Z^2 là CR^2 ; hoặc Z^1, Z^2 , và Z^3 là CH và Z^4 là CR^4 ; hoặc Z^1 và Z^3 là CH, Z^2 là CR^2 , và Z^4 là CR^4 ; hoặc Z^1 và Z^3 đều là N, Z^2 là CH và Z^4 là CH hoặc CR^4 ; hoặc Z^1 là N, Z^2 là CR^2 và Z^3 và Z^4 là CH; hoặc Z^1 là N, và Z^2, Z^3 và Z^4 là CH;

R^1 là metyl,

R^2 là clo, brom, $-CN$, $-CH_3$, $-OH$, $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$ -, $CH_3OCH_2CH_2O$ -, 5H-tetrazol-5-yl, , pyrazol-3-yl, hoặc 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl;

R^3 là flo, clo, brom, $-OCH_3$, $B(OH)_2$, $-COOH$, CH_3SO_2 -, $CH_3SO_2NHC(O)$ -, $CH_3C(O)NH$ -, $(CH_3)_2NC(O)$ -, $CH_3OC(O)$ -, $(CH_3)C(O)N(CH_3)$ -, $HOCH_2CH_2C(O)NH$ -, $CH_3OCH_2CH_2NHC(O)NH$ -, $CH_3SO_2CH_2CH_2NHC(O)$ -, $CH_3CH_2NHC(O)NH$ -, $CH_3OC(O)NH$ -, morpholin-4-yl-CO-, pyrrolidin-1-yl- $CH_2CH_2NHC(O)$ -, tetrahydrofuran-2-yl- CH_2O -, pyrrolidin-1-yl- CH_2CH_2O -, tetrazol-5-yl, 1-(2-xyanoetyl)-tetrazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, 1-metyl-pyrazol-3-yl, 1-metyl-pyrol-4-yl- $C(O)NH$ -, hoặc 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl;

R^4 là flo hoặc metyl;

A là furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1, 2, 4-oxadiazolyl, 1, 3, 4-oxadiazolyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1, 2, 3-triazolyl, 1, 2, 4-triazolyl, tetrazolyl, piperidiny, pyrrolidiny, phenyl hoặc pyridyl;

m là 0 hoặc m là 1 và R^A là metyl;

L là O, S, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), hoặc CH(OH); và

B là thien-2-yl, pyrazol-1-yl, 3,5-dimethylpyrazol-1-yl, 4-methylpyrazol-1-yl, 3,5-dimethylisoxazol-4-yl, tetrahydrofuran-2-yl, morpholin-4-yl, pyridin-2-yl, 2-oxo-pyridin-1-yl, 6-methylpyridin-3-yl, 2-methylpyrimidin-5-yl, xyclopentyl, xyclohexyl, phenyl, 2-methylphenyl, 4-methylphenyl, 2-triflomethylphenyl, 2-flophenyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl, 2-iodophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl, 4-clophenyl, 2,5-diflophenyl, 2,4-diflophenyl, 3,4-diflophenyl, 3,5-diflophenyl, hoặc 4-metoxypheyl;

hoặc -L-B là -OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, hoặc -CH₂CH(CH₃)₂; -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃,

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó X là O hoặc CH₂; Y là CH₂; Z¹, Z², và Z⁴ là CH và Z³ là CR³; hoặc Z¹, Z³, và Z⁴ là CH và Z² là CR²; hoặc Z¹, Z², và Z³ là CH và Z⁴ là CR⁴; hoặc Z¹ và Z³ là CH, Z² là CR², và Z⁴ là CR⁴; R² là flo, clo, brom, hoặc -CH₃; R³ là 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl; R⁴ là flo; R⁵ là H hoặc metyl; A là triazolyl; m là 0; L là CH₂; và B là xyclopentyl hoặc phenyl; hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng (còn được gọi là tâm bất đối xứng), như cacbon không đối xứng, hoặc gốc -SO- không đối xứng. Dạng hóa học lập thể của tâm cacbon không đối xứng có trong hợp chất theo sáng chế thường được biểu hiện ở tên hợp chất và/hoặc ở cấu trúc

hóa học được minh họa trong bản mô tả. Hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng có thể có mặt dưới dạng hỗn hợp racemic, hỗn hợp đồng phân không đối quang, hỗn hợp giàu đồng phân đối ảnh, hỗn hợp giàu đồng phân không đối quang, hoặc dưới dạng chất đồng phân lập thể riêng biệt tinh khiết đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang.

Chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế có thể được phân giải (hoặc hỗn hợp của chất đồng phân lập thể có thể được làm giàu) bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, sự phân giải có thể được thực hiện (1) bằng cách tạo ra muối đồng phân không đối quang, phức chất hoặc dẫn xuất khác; (2) bằng phản ứng chọn lọc với chất phản ứng đặc trưng-chất đồng phân lập thể, ví dụ bằng cách oxy hóa hoặc khử bằng enzym; hoặc (3) bằng cách sắc kí lỏng hoặc sắc kí lỏng-lỏng-khí trong môi trường bất đối xứng, ví dụ, trên nền không đối xứng như silic oxit có phối tử không đối xứng liên kết hoặc với sự có mặt của dung môi không đối xứng. Người có hiểu biết trung bình hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng ở đó chất đồng phân lập thể mong muốn được chuyển hóa thành thực thể hóa học khác nhờ một trong số các quá trình tách được mô tả ở trên, bước kế tiếp là cần thiết để giải phóng dạng mong muốn. Theo cách khác, chất đồng phân lập thể đặc trưng có thể được tổng hợp bằng cách tổng hợp không đối xứng sử dụng chất phản ứng hoạt quang, chất nền, chất xúc tác hoặc dung môi, hoặc bằng cách chuyển hóa một chất đồng phân đối ảnh thành dạng khác bằng cách chuyển hóa không đối xứng.

Sáng chế cũng bao gồm dạng đơteri hóa khác nhau của hợp chất theo sáng chế, ví dụ cụ thể về dạng này là N-[(3S)-7-deuterio -1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]-5-(phenylmetyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit. Mỗi nguyên tử hydro có giá trị được đánh vào nguyên tử cacbon có thể được thay thế độc lập bằng nguyên tử đơteri. Người có kĩ năng trung bình trong lĩnh vực sẽ biết làm thế nào để tổng hợp các dạng đơteri hóa của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, các axit α -amin α -được đơteri hóa hiện có bán trên thị trường hoặc

có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường (xem Elemes, Y. và Ragnarsson, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 6, 537-40). Bằng cách sử dụng các hợp chất như vậy có thể cho phép điều chế hợp chất trong đó nguyên tử hydro ở tâm không đối xứng được thế bằng nguyên tử đơteri. Chất ban đầu được đơteri hóa khác có bán trên thị trường có thể được sử dụng trong quá trình điều chế chất đồng đẳng được đơteri hóa của hợp chất theo sáng chế (ví dụ: methyl- d_3 -amin được bán tại Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), hoặc hợp chất này có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường có sử dụng chất phản ứng được đơteri hóa (ví dụ, bằng cách khử sử dụng lithi nhôm đơterit hydrua hoặc natri bođơterit hydrua hoặc bằng cách trao đổi kim loại-halogen, sau đó với D_2O hoặc metanol- d_3).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng solvat (cụ thể là, hydrat) của hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), bao gồm solvat của muối của hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), có thể được tạo ra khi các phân tử dung môi được kết hợp vào trong mạng tinh thể trong khi kết tinh. Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó tất cả các muối hóa học lượng pháp và phi hóa học lượng pháp có thể có và/hoặc các dạng hydrat.

Nếu hợp chất được đề cập hoặc muối của nó được đặt tên hoặc được mô tả theo cấu trúc, cần hiểu rằng hợp chất hoặc muối, kể cả solvat (đặc biệt là, hydrat) của nó, có thể tồn tại ở các dạng tinh thể, dạng phi tinh thể hoặc hỗn hợp của nó. Hợp chất hoặc muối, hoặc solvat (đặc biệt là hydrat) của nó, cũng có thể thể hiện dạng đa hình (tức là có khả năng xuất hiện ở các dạng tinh thể khác nhau). Các dạng tinh thể khác nhau cũng được biết là “dạng đa hình”. Cần hiểu rằng khi đặt tên hoặc mô tả theo cấu trúc, hợp chất được đề cập, hoặc các solvat (đặc biệt là các hydrat) của nó, cũng bao gồm tất cả dạng đa hình của nó. Dạng đa hình có thành phần hóa học giống nhau nhưng khác nhau về vật liệu nạp, sự bố trí hình học, và các đặc tính biểu hiện của trạng thái rắn kết tinh. Do vậy, dạng đa hình có thể có các đặc tính vật lý khác nhau như hình dạng, tỷ trọng, độ

cứng, khả năng biến dạng, tính ổn định, và tính hòa tan. Dạng đa hình có các điểm nóng chảy, phổ IR, và mẫu nhiễu xạ bột tia X khác nhau, dạng này có thể được sử dụng để phát hiện. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng các dạng đa hình khác nhau có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách thay đổi hoặc điều chỉnh các điều kiện được sử dụng trong quá trình kết tinh/tái kết tinh hợp chất. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng biết và hiểu rằng thiết bị được sử dụng, độ ẩm, nhiệt độ, sự định hướng tinh thể bột, và các thông số khác liên quan đến việc thu mẫu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) có thể gây ra những thay đổi về bề ngoài, cường độ, và vị trí của các dòng ở mẫu nhiễu xạ. Mẫu nhiễu xạ bột tia X là “về cơ bản phù hợp” với mẫu của hình vẽ được thể hiện trong bản mô tả là mẫu PXRD mà sẽ được xem xét bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để đại diện cho hợp chất có dạng tinh thể giống như hợp chất có mẫu PXRD được thể hiện trên hình vẽ. Ví dụ, mẫu PXRD có thể là giống với mẫu của Fig. 7, hoặc có khả năng nó có thể hơi khác một chút. Mẫu PXRD có thể không cần thể hiện từng dòng của các mẫu nhiễu xạ có ở đây, và/hoặc có thể hơi thay đổi về bề ngoài, cường độ, hoặc sự dịch chuyển vị trí của các dòng do các sự chênh lệch ở các điều kiện liên quan đến việc thu dữ liệu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có khả năng xác định nếu mẫu hợp chất kết tinh có dạng giống, hoặc dạng khác với dạng được bộc lộ trong bản mô tả này bằng cách so sánh các mẫu PXRD của chúng. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể đề mẫu PXRD của mẫu của dạng tinh thể của (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit khan (bazơ tự do) lên mẫu PXRD của Fig. 7, và sử dụng kinh nghiệm và sự hiểu biết về lĩnh vực này, xác định nhanh chóng xem mẫu PXRD của mẫu về cơ bản có phù hợp với mẫu PXRD trên Fig. 7 hay không. Nếu mẫu PXRD về cơ bản phù hợp với mẫu trên Fig. 7, dạng mẫu này có thể được nhận biết nhanh chóng và chính xác khi có mẫu giống như dạng tinh thể của (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit khan (bazơ tự do) được mô tả trong bản mô tả này. Tương tự, người

có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có khả năng xác định nếu góc nhiễu xạ định trước (là 2θ) thu được từ mẫu PXRD là ở vào vị trí giống như trị số được đề cập.

Bởi vì tiềm năng sử dụng của chúng trong y học, Muối của hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), tốt hơn là muối được dụng. Muối được dụng thích hợp có thể bao gồm muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “được dụng” có nghĩa là hợp chất thích hợp để sử dụng cho dược phẩm. Muối và solvat (ví dụ, hydrat và hydrat của các muối) của hợp chất theo sáng chế thích hợp để sử dụng trong dược phẩm là hợp chất trong đó ion đối hoặc dung môi kết hợp là được dụng. Muối và solvat có ion đối không được dụng hoặc dung môi kết hợp không được dụng đều nằm trong phạm vi của sáng chế, ví dụ, dùng làm hợp chất trung gian trong quá trình điều chế hợp chất khác theo sáng chế và muối và solvat của chúng.

Muối có thể được điều chế *in situ* trong quá trình tách và tinh chế sau cùng của hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV). Nếu hợp chất bazơ có công thức (I-IV) được tách dưới dạng muối, dạng bazơ tự do tương ứng của hợp chất đó có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, bao gồm quá trình xử lý muối bằng bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ, bazơ vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp có pK_a cao hơn so với dạng bazơ tự do của hợp chất. Tương tự, nếu hợp chất được đề cập chứa axit carboxylic hoặc nhóm chức axit khác được tách dưới dạng muối, dạng axit tự do tương ứng của hợp chất đó có thể được điều chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực, kể cả quá trình xử lý muối bằng axit vô cơ hoặc hữu cơ, bằng axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp có pK_a thấp hơn dạng axit tự do của hợp chất. Sáng chế cũng đề xuất sự chuyển hóa một muối của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, muối hydroclorua, thành muối khác của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, muối sulfat.

Muối của hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức (I-IV), chứa amin kiềm hoặc nhóm chức bazơ khác có thể được điều chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực, như quá trình xử lý bazơ tự do bằng axit. Ví dụ về muối được dùng được tạo ra bao gồm axetat, adipat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, camphorat, camphor-sulfonat (camsylat), caprat (decanoat), caproat (hexanoat), caprylat (octanoat), cacbonat, bicacbonat, xinamat, xitrat, xyclamat, dodexylsulfat (estolat), etan-1,2-disulfonat (edisylat), etansulfonat (esylat), format, fumarat, galactarat (mucat), gentisat (2,5-dihydroxybenzoat), glucoheptonat (gluxeptat), gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glyxerophosphorat, glycolat, hipurat, hydrobromua, hydroclorua, hydroiodua, isobutyrat, lactat, lactobionat, laurat, maleat, malat, malonat, mandelat, metansulfonat (mesylat), naphtalen-1,5-disulfonat (napadisylat), naphtalen-sulfonat (napsylat), nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat, diphosphat, proprionat, pyroglutamat, salixylat, sebacat, stearat, succinat, sulfat, tatrát, thioxyanat, *p*-toluensulfonat (tosylat), undexylenat, 1-hydroxy-2-naphtoat, 2,2-dicloaxetat, 2-hydroxyetansulfonat (isethionat), 2-oxoglutarat, 4-axetamidobenzoat, và 4-aminosalixylat.

Muối của hợp chất được đề cập chứa axit carboxylic hoặc nhóm chức axit khác có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với bazơ thích hợp. Muối được dùng có thể được tạo ra với bazơ mà có cation được dùng, bao gồm muối kim loại kiềm (đặc biệt là natri và kali), muối kim loại kiềm thổ (đặc biệt là canxi và magie), muối nhôm và các muối amoni, cũng như muối được tạo ra từ các bazơ hữu cơ chấp nhận được về sinh lý như trimetylamin, trietylamin, morpholin, pyridin, piperidin, picolin, dixyclohexylamin, *N,N'*-dibenzyletylendiamin, 2-hydroxyetylamin, *bis*-(2-hydroxyetyl)amin, tri-(2-hydroxyetyl)amin, procain, dibenzylpiperidin, dehydroabietylamin, *N,N'*-bisdehydroabietylamin, glucamin, *N*-metylglucamin, collidin, cholin, quinin, quinolin, và axit amin kiềm như lysin và arginin. Theo một phương án, muối cộng bazơ được dùng của hợp chất có công thức (I) là muối natri hoặc muối kali của nó.

Bởi vì hợp chất theo sáng chế được dùng trong dược phẩm nên cần hiểu rằng chúng được tạo ra một cách thích hợp ở dạng gần như tinh khiết, ví dụ độ tinh khiết ít nhất là 60%, thích hợp hơn nếu độ tinh khiết ít nhất là 75% và tốt hơn nếu độ tinh khiết ít nhất là 85%, đặc biệt độ tinh khiết ít nhất là 98% (% là tính theo trọng lượng của cơ sở trọng lượng). Chế phẩm không tinh khiết của hợp chất có thể được sử dụng để điều chế các dạng tinh khiết hơn được dùng trong dược phẩm.

Quy trình tổng hợp chung

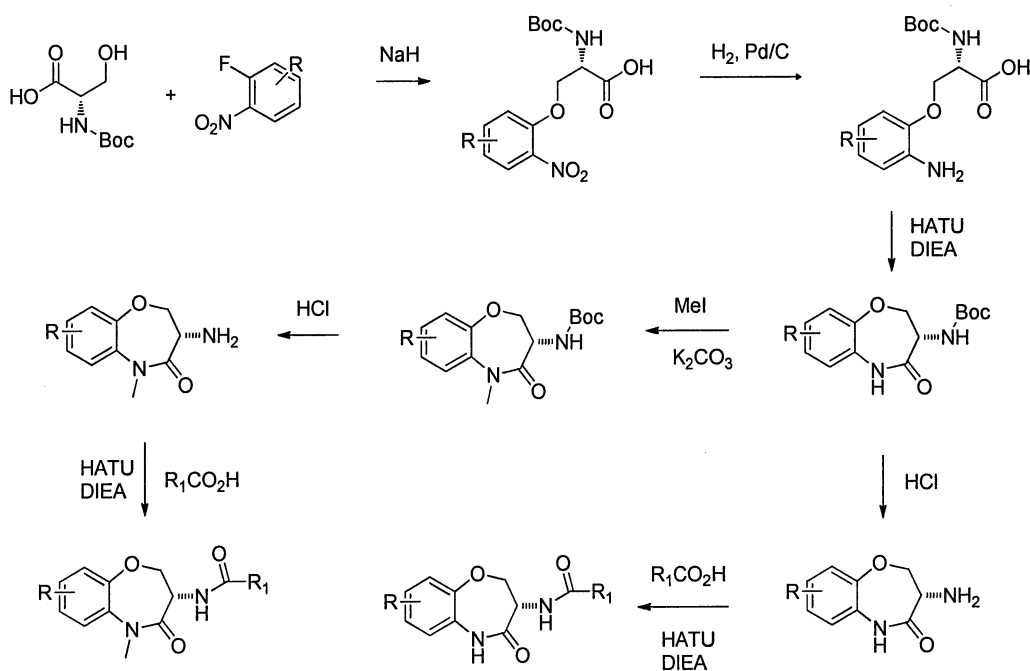
Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được minh họa trong phần sơ đồ dưới đây hoặc bằng cách sử dụng kinh nghiệm và kiến thức của chuyên gia hóa hữu cơ. Quá trình tổng hợp được đề cập trong các sơ đồ có khả năng áp dụng để tạo ra hợp chất theo sáng chế có nhiều nhóm R khác nhau sử dụng tiền chất thích hợp, mà được bảo vệ một cách thích hợp nếu cần, để đạt được tính tương thích với các phản ứng được đề cập trong bản mô tả. Sự loại bỏ nhóm bảo vệ sau đó, nếu cần, thu được hợp chất có bản chất được đề cập. Các sơ đồ được thể hiện với hợp chất có các công thức (I-IV), chúng minh họa cho các quá trình mà có thể được sử dụng để tạo ra hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất trung gian (hợp chất được sử dụng trong quá trình điều chế hợp chất theo sáng chế) cũng có thể có mặt dưới dạng muối. Như vậy, đối với hợp chất trung gian, cụm từ “(các) hợp chất có công thức (số)” có nghĩa là hợp chất có công thức cấu tạo đó hoặc muối được dùng của nó.

(S)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carboxamid có thể được điều chế nhờ quy trình tổng quát được bộc lộ trong sơ đồ 1. Boc-L-serin có thể được ngưng tụ bằng 1-fluor-2-nitrobenzen được thể thích hợp với bazơ, sau đó khử nhóm nitro thành amin và tạo vòng cho (S)-3-amino-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on được bảo vệ bởi Boc sử dụng tác nhân liên kết amit. Nhóm bảo vệ Boc có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện axit và amin tự do thu được có thể được liên kết với axit thích hợp bằng

cách sử dụng tác nhân liên kết amit. (S)-3-amino-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on được bảo vệ bởi Boc cũng có thể được methyl hóa để tạo ra (S)-3-amino-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on được bảo vệ bởi Boc, mà sau đó có thể được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng các điều kiện axit, và amin tự do thu được có thể được liên kết với axit thích hợp bằng cách sử dụng tác nhân liên kết amit.

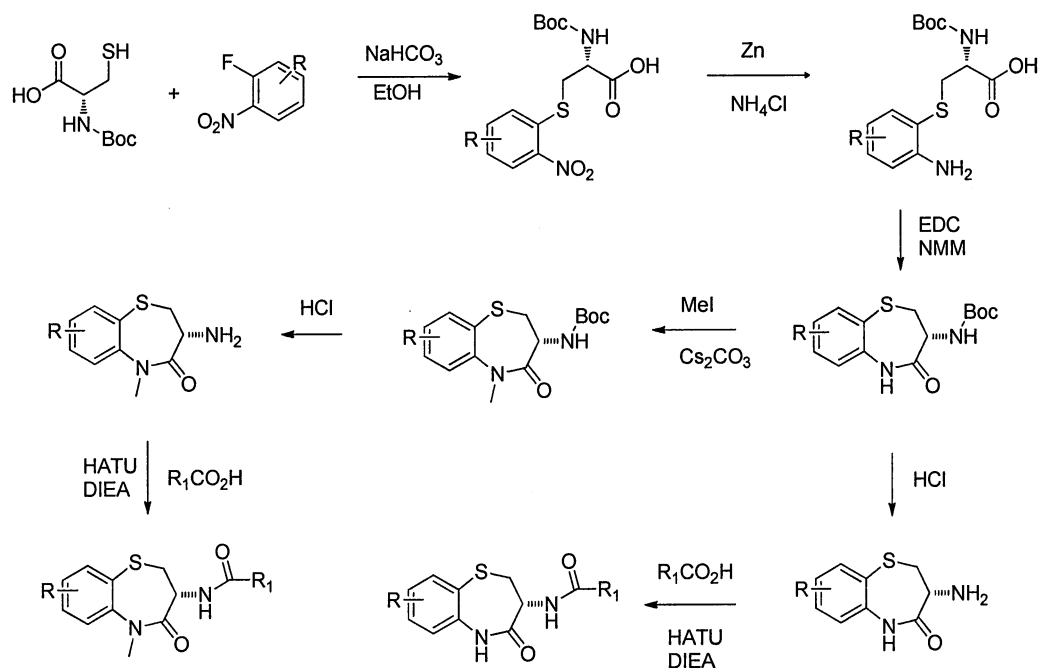
Sơ đồ 1



(R)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)carboxamid có thể được điều chế bằng quy trình tổng quát được thể hiện trong sơ đồ 2. Boc-L-xystein có thể được ngưng tụ với 1-fluor-2-nitrobenzen được thể thích hợp với bazơ, sau đó khử nhóm nitro thành amin và tạo vòng cho (R)-3-amino-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-on được bảo vệ bởi Boc bằng cách sử dụng tác nhân liên kết amit. Nhóm bảo vệ Boc có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện axit và amin tự do thu được có thể được liên kết với axit thích hợp sử dụng tác nhân liên kết amit. (R)-3-amino-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-on được bảo vệ bởi Boc cũng có thể được methyl hóa để tạo ra hợp chất (R)-3-amino-5-metyl-2,3-

1,4-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-on được bảo vệ bởi Boc, mà sau đó có thể được loại nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng các điều kiện axit, và amin tự do thu được có thể được liên kết với axit thích hợp nhờ sử dụng tác nhân liên kết amit.

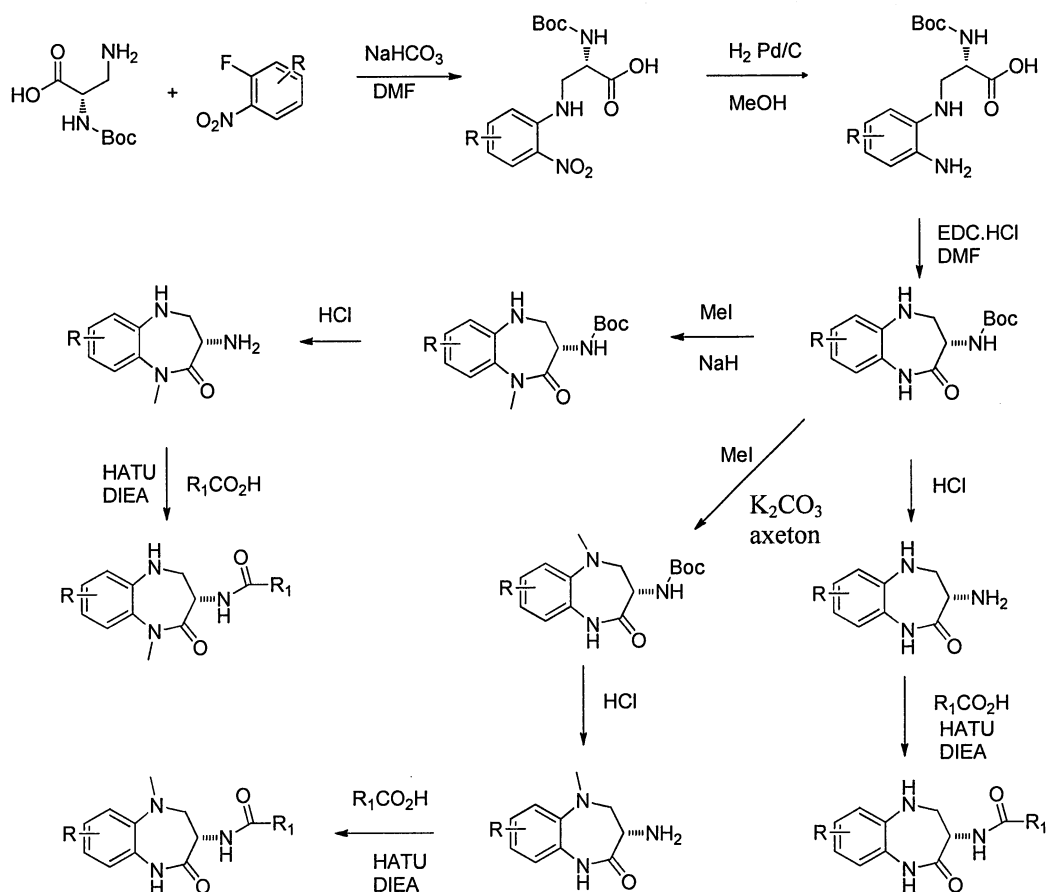
Sơ đồ 2



(S)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)carboxamid có thể được điều chế bằng quy trình tổng quát được thể hiện trong sơ đồ 3. 3-aminoalanin có thể được ngưng tụ với 1-flu-2-nitrobenzen được thích hợp với bazơ, sau đó khử nhóm nitro thành amin và tạo vòng cho hợp chất (S)-3-amino-4,5-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-on được bảo vệ bởi Boc có sử dụng tác nhân liên kết amit. Nhóm bảo vệ Boc có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện axit và amin tự do thu được có thể được liên kết với axit thích hợp nhờ sử dụng tác nhân liên kết amit. (S)-3-amino-4,5-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-on được bảo vệ bởi Boc cũng có thể được methyl hóa bằng methyl iodua sử dụng natri hydrua là bazơ để tạo ra hợp chất (S)-3-amino-1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-on được bảo vệ bởi Boc, mà sau đó có thể được loại nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng các điều kiện axit, và amin tự do thu được có thể được liên kết với axit thích hợp nhờ sử dụng tác nhân liên kết amit. Theo cách khác, (S)-3-amino-4,5-dihydro-

1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-on được bảo vệ bởi Boc cũng có thể được methyl hóa bằng methyl iodua sử dụng kali cacbonat làm bazơ trong etanol để tạo ra (S)-3-amino-5-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-on được bảo vệ bởi Boc, mà sau đó có thể được loại nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng các điều kiện axit, và amin tự do thu được có thể được liên kết với axit thích hợp nhờ sử dụng tác nhân liên kết amit.

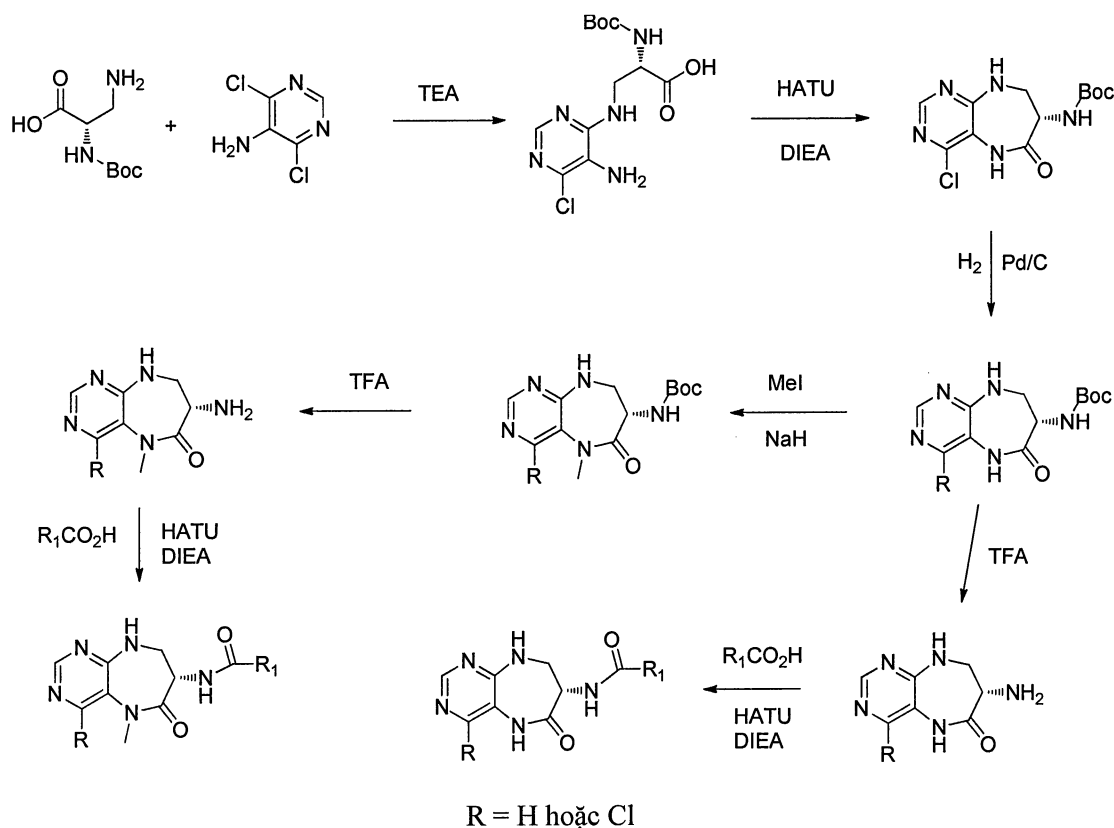
Sơ đồ 3



(S)-N-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)carboxamid có thể được điều chế bằng quy trình tổng quát được thể hiện trong sơ đồ 4. Boc-L-serin có thể được ngưng tụ với 4,6-diclopyrimidin-5-amin với sự có mặt của bazơ như triethylamin, sau đó tạo vòng cho hợp chất (S)-7-amino-4-clo-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-on được bảo vệ bởi Boc bằng cách sử dụng tác nhân liên kết amit. Clorua có thể được loại bỏ bằng cách khử sử dụng quá trình hydro hóa với chất xúc tác paladi/cacbon. Nhóm bảo

vệ Boc sau đó có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện axit và amin tự do thu được có thể được liên kết với axit thích hợp nhờ sử dụng tác nhân liên kết amit. Theo cách khác, (S)-7-amino-8,9-dihydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-on được bảo vệ bởi Boc có thể được methyl hóa với sự có mặt của bazơ, được loại nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng các điều kiện axit, và amin tự do thu được có thể được liên kết với axit thích hợp nhờ sử dụng tác nhân liên kết amit để thu được (S)-N-(5-metyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)carboxamits (Sơ đồ 4, R=H). Nếu clorua không được loại bỏ, thì trình tự này có thể được lặp lại để thu được (S)-N-(4-clo-5-metyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)carboxamit tương ứng (Sơ đồ 4, R=Cl).

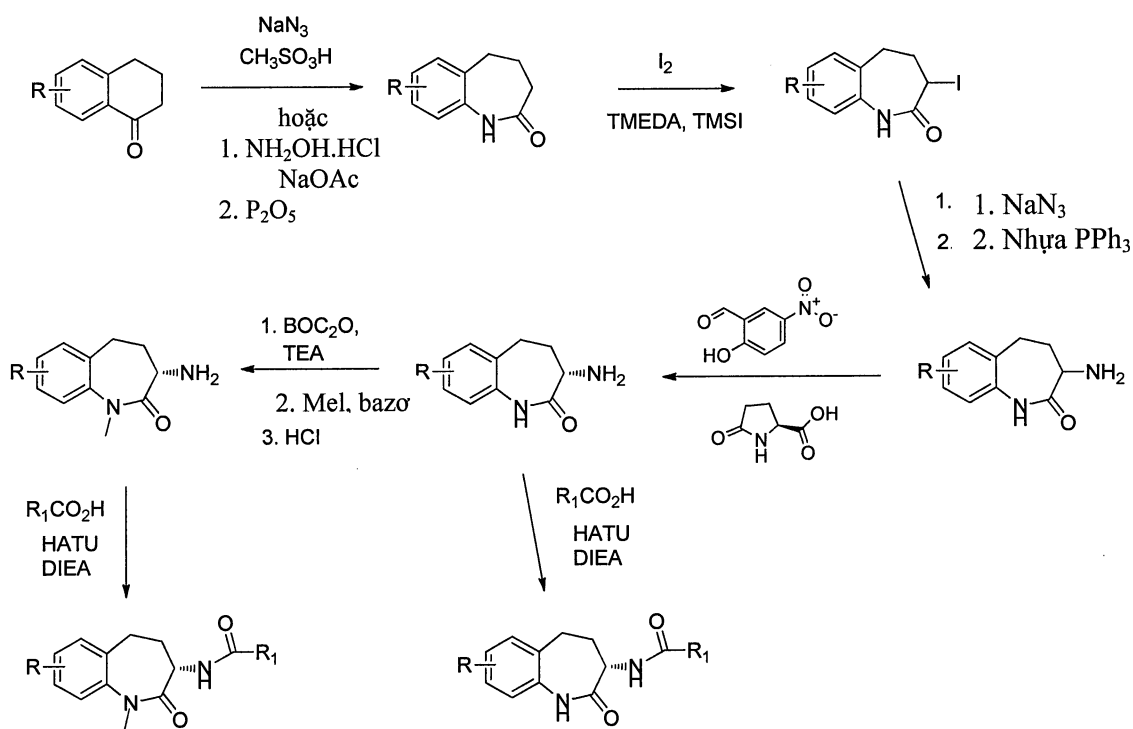
Sơ đồ 4



(S)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl) carboxamit có thể được điều chế via quy trình tổng quát được thể hiện trong sơ đồ 5. Tetralon được thể thích hợp có thể được chuyển hóa thành 1,3,4,5-tetrahydro-1-

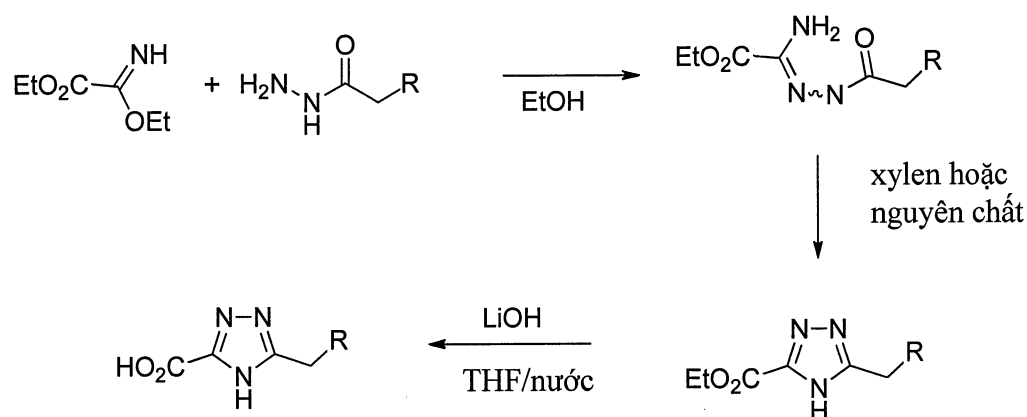
benzazepin-2-on nhờ phản ứng Schmidt do axit gây ra với natri azit, hoặc sự tái bố trí Beckmann của các ketoxim tương ứng được tạo ra từ phản ứng với hydroxylamin. 1,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepin-2-on sau đó có thể được chuyển hóa thành α -iodobenzlactam bởi quá trình iot hóa do iodotrimetylsilan gây ra, tiếp theo được chuyển hóa thành α -azidobenzlactam với natri azit, và sau đó là quá trình khử Staudinger bằng triphenylphosphin để thu được α -aminobenzlactam. Sự racemic hóa/phân giải α -aminobenzlactam có thể được hoàn thành bằng cách sử dụng axit L-pyroglutamic và 5-nirosalixylaldehyt để thu được (S)-3-amino-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on như được nêu trong Armstrong et. al. in Tetrahedron Letters 1994, trang 3239-42. Amin này sau đó có thể được liên kết với axit thích hợp nhờ sử dụng tác nhân liên kết amit. Theo cách khác, amin này có thể được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ Boc, sau đó được methyl hóa ở nitơ lactam với methyl iodua, tiếp theo, được loại nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng các điều kiện axit. Amin tự do thu được có thể được liên kết với axit thích hợp bằng cách sử dụng tác nhân liên kết amit.

Sơ đồ 5



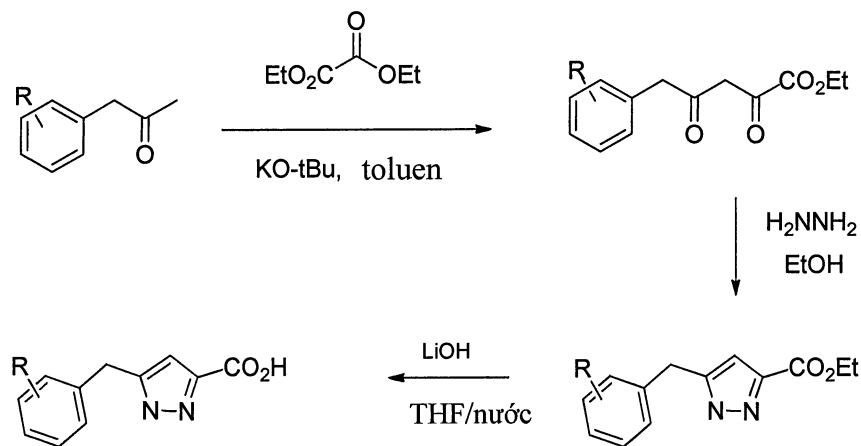
Axit 5-được thể-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylic có thể được điều chế bằng quy trình tổng quát được thể hiện trong sơ đồ 6. Axetohydrazit được thể thích hợp được ngưng tụ với etyl 2-etoxy-2-iminoaxetat trong etanol. Etyl 2-amino-2-(2-hydrazono được thể)axetat thu được sau đó được gia nhiệt hoặc trong dung môi có điểm sôi cao như xylen dẫn đến sự tạo vòng cho etyl este của axit 5-được thể-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylic. Hợp chất này sau đó có thể được thủy phân bằng cách sử dụng bazơ có nước, ví dụ, lithi hydroxit trong THF và nước.

Sơ đồ 6



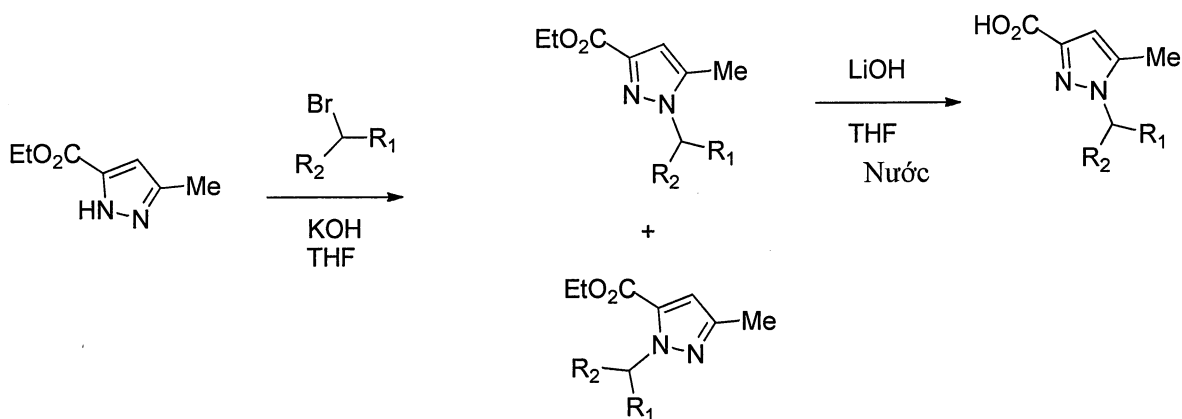
Axit 5-benzyl-1H-pyrazol-3-carboxylic có thể được điều chế theo cách thức được thể hiện ở sơ đồ 7. Benzyl methyl keton được thể thích hợp được ngưng tụ với diethyl oxalat với sự có mặt của bazơ như kali tert-butoxit trong etanol. Etyl 5-(được thể-phenyl)-2,4-dioxopentanoat sau đó được ngưng tụ với hydrazin trong etanol dẫn đến sự tạo vòng cho etyl 5-benzyl được thể-1H-pyrazol-3-carboxylat. Hợp chất này sau đó có thể được thủy phân bằng cách sử dụng bazơ chứa nước, ví dụ lithi hydroxit trong THF và nước.

Sơ đồ 7



Axit 5-metyl-1-được thế-1H-pyrazol-3-carboxylic có thể được điều chế theo cách thức được thể hiện ở sơ đồ 8. Etyl 3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat được alkyl hóa với sự có mặt của bazơ như kali hydroxit với tác nhân alkyl hóa thích hợp, như alkyl hoặc arylbromua, để tạo ra hỗn hợp của etyl 5-metyl-1-propyl-1H-pyrazol-3-carboxylat mong muốn và chất đồng phân cấu trúc etyl 3-metyl-1-được thế-1H-pyrazol-5-carboxylat etyl oxalat không mong muốn. Etyl 5-metyl-1-được thế-1H-pyrazol-3-carboxylat có thể được tách bằng cách sử dụng sắc kí và sau đó được thủy phân bằng cách sử dụng bazơ chứa nước, ví dụ lithi hydroxit trong THF và nước để thu được axit 5-metyl-1-propyl-1H-pyrazol-3-carboxylic.

Sơ đồ 8



Hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích để điều trị bệnh hoặc rối loạn do RIP1 kinaza gây ra. Bệnh hoặc rối loạn do RIP1 kinaza gây ra như vậy

là bệnh hoặc rối loạn mà được gây ra bởi sự hoạt hóa RIP1 kinaza, và như là bệnh hoặc rối loạn trong đó sự ức chế RIP1 kinaza sẽ là có lợi. Hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích để điều trị các bệnh/các rối loạn có khả năng được điều hòa ít nhất một phần bởi sự hoại tử được lập trình, đặc biệt là bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm ruột kết mạn loét), bệnh vảy nến, chứng bong vồng mạc, bệnh viêm vồng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa điểm vàng, viêm tụy, viêm da dị ứng, viêm khớp (bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp đốt sống, bệnh gút, SoJIA), luput ban đỏ toàn thân (SLE-systemic lupus erythematosus), hội chứng Sjogren, xơ cứng toàn thân, hội chứng kháng phospholipit (APS- anti-phospholipid syndrome), bệnh viêm mạch, viêm xương khớp, các bệnh/tổn thương gan (chứng gan nhiễm mỡ không do uống đồ uống có cồn, chứng gan nhiễm mỡ do uống đồ uống có cồn, các bệnh về gan-ống gan tự miễn viêm gan tự miễn, bệnh viêm xơ đường mật nguyên phát (PSC-primary sclerosing cholangitis)), viêm thận, bệnh Celiac, chứng ITP tự miễn, chứng đào thải mảnh ghép, tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ của các tổ chức dạng rắn, bệnh nhiễm trùng, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS-systemic inflammatory response syndrome), tai biến mạch máu não (CVA-cerebrovascular accident), chứng nhồi máu cơ tim (MI-myocardial infarction), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, các bệnh dị ứng (bao gồm hen và viêm da dị ứng), bệnh xơ cứng rải rác, bệnh tiểu đường typ I, bệnh u hạt Wegener, bệnh sào huyết, bệnh Behcet, hội chứng sốt liên quan đến enzym chuyển hóa intolokin-1 (ICE, cũng được biết là caspase-1), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD-chronic obstructive pulmonary disease), hội chứng chu kỳ liên quan đến yếu tố hoại tử khối u (TRAPS-tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome) và viêm nha chu.

Hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích để điều trị các bệnh/rối loạn mà có thể cần được điều hòa ít nhất một phần bởi sự hoại tử được lập trình, sự chết tế bào đã được lập trình hoặc sự sản sinh xytokin gây viêm, cụ thể là bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm ruột kết mạn loét), bệnh vảy nến, chứng bong vồng mạc, bệnh viêm vồng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa điểm

vàng, viêm tụy, viêm da dị ứng, viêm khớp (including bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp đốt sống, bệnh gút, bệnh viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống (SoJIA- systemic onset juvenile idiopathic arthritis), bệnh viêm khớp vảy nến), luput ban đỏ toàn thân (SLE), hội chứng Sjogren, chứng xơ cứng toàn thân, hội chứng kháng phospholipit (APS), bệnh viêm mạch, viêm xương khớp, các bệnh/tổn thương gan (chứng gan nhiễm mỡ không do uống đồ uống có cồn, chứng gan nhiễm mỡ do uống đồ uống có cồn, bệnh viêm gan tự miễn, các bệnh gan-ống gan tự miễn, bệnh viêm xơ đường mật nguyên phát (PSC), độc tính của acetaminophen, độc tính hại gan), tổn thương/tổn hại thận (viêm thận, ghép thận, phẫu thuật, sử dụng các thuốc có tính độc hại thận ví dụ, xisplatin, tổn thương thận cấp tính (AKI)), bệnh Celiac, chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát tự miễn (autoimmune ITP-autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura), chứng đào thải mảnh ghép, tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ của các tổ chức dạng rắn, bệnh nhiễm trùng, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS), tai biến mạch máu não (CVA, đột quỵ), chứng nhồi máu cơ tim (MI), chứng vữa xơ động mạch, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng xơ cứng cột bên teo cơ (ALS-Amyotrophic lateral sclerosis), bệnh dị ứng (bao gồm bệnh hen và viêm da dị ứng), bệnh xơ cứng rải rác, bệnh tiểu đường typ I, bệnh u hạt Wegener, bệnh saccit phổi, bệnh Behcet, hội chứng sốt liên quan đến enzym chuyển hóa intolokin-1 (ICE, còn được biết là caspase-1), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hội chứng chu kỳ liên quan đến yếu tố hoại tử khối u (TRAPS), viêm nha chu, hội chứng thiếu hụt NEMO (hội chứng thiếu hụt gen điều biến chủ yếu NF-kappa-B (cũng được biết là IKK gama hoặc IKKG)), hội chứng thiếu hụt HOIL-1 ((cũng được biết là RBCK1) heme-oxy hóa IRP2 ubiquitin ligaza-1), hội chứng thiếu hụt phức hợp hỗn hợp chuỗi ubiquitin mạch thẳng (LUBAC-linear ubiquitin chain assembly complex), huyết học ác tính và các tổ chức cứng ác tính, các bệnh nhiễm khuẩn và các bệnh nhiễm virus (như bệnh lao và bệnh cúm), và bệnh lắng đọng tiêu thể (cụ thể là, bệnh Gaucher, và bao gồm bệnh GM2 Gangliosidosis (là bệnh gây sa sút thần kinh, mất thị giác, chậm phát triển ở trẻ từ ba tháng tuổi kèm theo co giật), rối loạn tích lũy

lysosom (thiếu hụt enzym alpha-D-manosidaza), rối loạn chuyển hóa glycoprotein do sự thiếu hụt enzym aspartylglucosaminidaza (Aspartylglucosaminuria), bệnh tích lũy cholesteryl este, chứng thiếu hụt hexosaminidaza A mạn tính, bệnh loạn dưỡng xystin, bệnh Danon, bệnh Fabry, bệnh Farber, chứng thiếu hụt enzym fucosidaza, chứng bệnh thiếu hụt enzym neuraminidaza và β -galactosidaza (bệnh Galactosialidosis), bệnh GM1 gangliosidosis (rối loạn sinh hóa hiếm gặp liên quan đến sự thiếu hụt enzym beta-galactosidaza A dẫn đến sự tích tụ hóa chất có hại (GM1 gangliosit) trong hệ thần kinh trung ương và các cơ quan trong cơ thể khác), bệnh tích tụ lipid, bệnh tích lũy axit sialic tự do trẻ em, chứng thiếu hụt hexosaminidaza A ở thiếu niên, bệnh Krabbe, chứng thiếu hụt lipaza axit tiêu thể, chứng loạn dưỡng chất trắng não dị sắc, rối loạn chuyển hóa mucopolysacarit, chứng thiếu hụt đa sulfataza, bệnh Niemann-Pick, rối loạn do sự tích lũy bất thường lipofuscin xeroit trong tế bào thần kinh (Neuronal Ceroid Lipofuscinoses), bệnh Pompe, bệnh đặc xương loạn dạng, bệnh Sandhoff, bệnh Schindler, bệnh tích lũy axit sialic, bệnh Tay-Sachs và Wolman).

Quá trình điều trị các bệnh/rối loạn nêu trên có thể liên quan đến, cụ thể hơn, sự cải thiện tổn thương cơ quan hoặc tổn hại kéo dài do các bệnh nêu trên gây ra. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích để cải thiện tổn thương mô não hoặc tổn hại sau tổn thương não thiếu máu cục bộ hoặc tổn thương não do chấn thương, hoặc để làm thuyên giảm tổn thương mô tim hoặc tổn hại sau khi nhồi máu cơ tim, hoặc để làm thuyên giảm tổn thương mô não hoặc tổn hại liên quan đến bệnh Huntington, bệnh Alzheimer hoặc bệnh Parkinson, hoặc để làm thuyên giảm tổn thương mô gan hoặc tổn hại liên quan đến chứng gan nhiễm mỡ không do uống đồ uống có cồn, chứng gan nhiễm mỡ do uống đồ uống có cồn, bệnh về gan-ông gan tự miễn viêm gan tự miễn, hoặc bệnh viêm xơ đường mật nguyên phát. Ngoài ra, quá trình điều trị các bệnh/rối loạn được chọn từ bệnh/rối loạn được nêu ở đây có thể liên quan, cụ thể hơn, làm thuyên giảm tổn thương mô gan hoặc tổn hại liên quan đến việc sử dụng quá liều acetaminophen, hoặc để làm thuyên giảm tổn thương mô thận hoặc tổn hại

sau khi ghép thận hoặc sử dụng thuốc có tính độc hại thận hoặc các chất như xisplatin.

Hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu ích để điều trị bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm ruột kết mạn loét), bệnh vảy nến, chứng bong vồng mạc, bệnh viêm vồng mạc sắc tố, viêm khớp (bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp đốt sống, bệnh gút, và SoJIA), chứng đào thải mảnh ghép, tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ của các tổ chức dạng rắn, bệnh xơ cứng rải rác, và/hoặc hội chứng chu kỳ liên quan đến thụ thể yếu tố hoại tử khối u. Cụ thể hơn, hợp chất theo sáng chế có thể là đặc biệt hữu ích để điều trị bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm ruột kết mạn loét), bệnh vảy nến, chứng bong vồng mạc, bệnh viêm vồng mạc sắc tố, viêm khớp (bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp đốt sống, bệnh gút, và bệnh viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống (SoJIA)), chứng đào thải mảnh ghép, và/hoặc tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ của các tổ chức dạng rắn.

Quá trình điều trị các tình trạng bệnh do RIP1 gây ra, hoặc hơn thế nữa, điều trị bệnh gây ra bởi sự miễn dịch, như, nhưng không giới hạn ở, các bệnh dị ứng, các bệnh tự miễn, phòng ngừa chứng đào thải mảnh ghép và tương tự, có thể đạt được bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế như một liệu pháp đơn, hoặc kết hợp hai hoặc nhiều liệu pháp, đặc biệt để điều trị các trường hợp kháng thuốc, như kết hợp với các tác nhân kháng viêm và/hoặc các tác nhân kháng TNF khác, mà có thể được sử dụng ở các lượng hữu hiệu trị liệu như đã biết trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV) và muối được dụng của nó có thể được sử dụng riêng biệt hoặc kết hợp với tác nhân điều trị khác. Các liệu pháp kết hợp theo sáng chế như vậy bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV) hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một tác nhân hoạt tính trị liệu khác. Tốt hơn là, các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV) hoặc muối được dụng của nó, và ít

nhất một tác nhân hoạt tính trị liệu khác. (Các) hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV) và các muối dược dụng của nó, và (các) tác nhân hoạt tính trị liệu khác có thể được sử dụng cùng trong một dược phẩm hoặc được sử dụng riêng biệt và, khi được sử dụng riêng biệt, thì có thể sử dụng đồng thời hoặc theo trình tự. Lượng (các) hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV) và các muối dược dụng của nó, và (các) tác nhân hoạt tính trị liệu khác và các thời điểm sử dụng tương ứng sẽ được chọn để đạt được hiệu quả trị liệu kết hợp mong muốn. Như vậy, theo khía cạnh tiếp theo, sáng chế đề xuất hỗn hợp gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV) hoặc muối dược dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều tác nhân hoạt tính trị liệu khác. Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hỗn hợp bao gồm (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối dược dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều tác nhân hoạt tính trị liệu khác. Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất hỗn hợp bao gồm (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối dược dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều tác nhân hoạt tính trị liệu khác. Như vậy, theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV) hoặc muối dược dụng của nó, và dược phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV) hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với hoặc bao gồm một hoặc nhiều các tác nhân điều trị khác, ví dụ, tác nhân kháng viêm và/hoặc tác nhân kháng TNF.

Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân kháng viêm khác theo chỉ định nêu trên, bao gồm các corticosteroid sử dụng theo đường miệng hoặc cục bộ (như prednisone (Deltasone®) và budesonide), các tác nhân kháng TNF (bao gồm các tác nhân sinh học kháng TNF), axit 5-aminosalicylic và các chế phẩm mesalamin, hydroxycloquin, thiopurin (azathioprin, mercaptopurin), methotrexat, cyclophosphamid, cyclosporin, các chất ức chế JAK (tofacitinib), sinh chất kháng IL6, các sinh chất kháng IL1 hoặc IL12 hoặc IL23 (ustekinumab(Stelara®)), các tác nhân

kháng integrin (natalizumab (Tysabri®)), các sinh chất kháng CD20 hoặc CD4 và các chất ức chế xytokin khác hoặc các sinh chất với các thụ thể tế bào T hoặc các thụ thể tế bào B hoặc intơlơkin.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân kháng viêm khác theo các chỉ định ở trên, bao gồm các dùng theo đường miệng hoặc cục bộ (như prednison (Deltasone®) và bundesonide), các tác nhân kháng TNF (bao gồm các tác nhân sinh học kháng TNF), các chế phẩm axit 5-aminosalicylic và mesalamin, hydroxycloquin, các thiopurin (azathioprin, mercaptopurin), methotrexat, cyclophosphamid, cyclosporin, các chất ức chế calcineurin (cyclosporin, pimecrolimus, tacrolimus), axit mycophenolic (CellCept®), các tác nhân ức chế mTOR (temsirolimus, everolimus), các chất ức chế JAK (tofacitinib), (Xeljanz®), các tác nhân ức chế Syk (fostamatinib), sinh chất kháng IL6, các sinh chất kháng IL1 (anakinra (Kineret®), canakinumab (Ilaris®), rilonacept (Arcalyst®)), các sinh chất kháng IL12 và IL23 (ustekinumab (Stelara®)), các sinh chất kháng IL17 (secukinumab), kháng CD22 (epratuzumab), các tác nhân kháng integrin (natalizumab (Tysabri®)), vedolizumab (Entyvio®), kháng IFN α (sifalimumab), các sinh chất kháng CD20 hoặc CD4 và các chất ức chế xytokin khác hoặc các sinh chất đối với thụ thể tế bào T hoặc tế bào B hoặc intơlơkin.

Ví dụ về tác nhân sinh học kháng viêm thích hợp bao gồm Actemra® (mAb kháng IL6R), các mAb kháng CD20 (rituximab (Rituxan®) và ofatumumab (Arzerra®)), abatacept (Orencia®), anakinra (Kineret®), ustekinumab (Stelara®), và belimumab (Benlysta®). Các ví dụ về các tác nhân sinh học kháng viêm thích hợp khác bao gồm Actemra® (tocilizumab, mAb kháng IL6R), các mAb kháng CD20 (rituximab (Rituxan®) và ofatumumab (Arzerra®)), abatacept (Orencia®), anakinra (Kineret®), Canakinumab (Ilaris®), rilonacept (Arcalyst®), secukinumab, epratuzumab, sifalimumab, ustekinumab (Stelara®), và belimumab (Benlysta®). Các ví dụ về các tác nhân

sinh học kháng TNF bao gồm etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), certolizumab (Cimzia®), và golimumab (Simponi®).

Sáng chế mô tả phương pháp ức chế RIP1 kinaza bao gồm cho tế bào tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra (cụ thể, bệnh hoặc rối loạn được nêu trong bản mô tả này) bao gồm cho người sử dụng một lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), hoặc muối, cụ thể là muối được dụng của nó.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra (cụ thể là, bệnh hoặc rối loạn được đề cập trong bản mô tả này) bao gồm bước cho người sử dụng một lượng hữu hiệu trị liệu của (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra (cụ thể là, bệnh hoặc rối loạn được đề cập trong bản mô tả này) bao gồm bước cho người sử dụng một lượng hữu hiệu trị liệu của (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế sử dụng trong quá trình điều trị. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong quá trình điều trị. Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), hoặc muối được dụng của nó, sử dụng trong quá trình điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra (ví dụ, bệnh hoặc rối loạn được đề cập trong bản mô tả này).

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong quá trình điều trị. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong

quá trình điều trị. Sáng chế còn đề xuất (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong quá trình điều trị.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế sử dụng trong quá trình điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra. Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng của nó, sử dụng trong quá trình điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), hoặc muối được dụng của nó, sử dụng trong quá trình điều trị các bệnh/rối loạn mà có khả năng được điều hòa ít nhất một phần bởi sự hoại tử được lập trình, sự chết tế bào đã được lập trình hoặc sự sản sinh các xytokin gây viêm, cụ thể là bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm ruột kết mạn loét), bệnh vảy nến, chứng bong vồng mạc, bệnh viêm vồng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa điểm vàng, viêm tụy, viêm da dị ứng, viêm khớp (bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp đốt sống, bệnh gút, bệnh viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống (SoJIA)), luput ban đỏ toàn thân (SLE), hội chứng Sjogren, xơ cứng toàn thân, hội chứng kháng phospholipit (APS), bệnh viêm mạch, viêm xương khớp, các bệnh/tổn thương gan (chứng gan nhiễm mỡ không do uống đồ uống có cồn, chứng gan nhiễm mỡ do uống đồ uống có cồn, bệnh viêm gan tự miễn, các bệnh gan-ống gan tự miễn, bệnh viêm xơ đường mật nguyên phát (PSC)), viêm thận, bệnh Celiac, chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát tự miễn (autoimmune ITP), chứng đào thải mảnh ghép, tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ của các tổ chức dạng rắn, bệnh nhiễm trùng, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS), tai biến mạch máu não (CVA, đột quỵ), chứng nhồi máu cơ tim (MI), chứng vữa xơ động mạch, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), các bệnh dị ứng (bao gồm bệnh hen và viêm da dị ứng), bệnh xơ cứng rải rác, bệnh tiểu đường typ I, bệnh u hạt Wegener, bệnh sào huyết phổi, bệnh Behcet, hội chứng sốt liên quan đến enzym chuyển hóa intolokin-1 (ICE, còn được biết là caspase-1), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hội chứng chu

kỳ liên quan đến yếu tố hoại tử khối u (TRAPS), viêm nha chu, hội chứng thiếu hụt NEMO (hội chứng thiếu hụt gen điều biến chủ yếu NF-kappa-B (cũng được biết là IKK gamma hoặc IKKG)), chứng thiếu hụt HOIL-1 ((cũng được biết là RBCK1) chứng thiếu hụt heme-oxy hóa IRP2 ubiquitin ligaza-1), hội chứng thiếu hụt phức hợp hỗn hợp chuỗi ubiquitin mạch thẳng (LUBAC), huyết học ác tính và các tổ chức cứng ác tính, các bệnh nhiễm khuẩn và các bệnh nhiễm virus (như bệnh lao và bệnh cúm), và các bệnh lắng đọng tiêu thể (cụ thể, bệnh Gaucher, và bao gồm bệnh GM2 Gangliosidosis, rối loạn tích lũy lysosom (thiếu hụt enzym alpha-D-manosidaza), rối loạn chuyển hóa glycoprotein do sự thiếu hụt enzym aspartylglucosaminidaza (Aspartylglucosaminuria), bệnh tích lũy cholesteryl este, chứng thiếu hụt hexosaminidaza A mạn tính, bệnh loạn dưỡng xystin, bệnh Danon, bệnh Fabry, bệnh Farber, chứng thiếu hụt enzym fucosidaza, chứng bệnh thiếu hụt enzym neuraminidaza và β -galactosidaza (bệnh Galactosialidosis), bệnh GM1 gangliosidosis (rối loạn sinh hóa hiếm gặp liên quan đến sự thiếu hụt enzym beta-galactosidaza A dẫn đến sự tích tụ hóa chất có hại (GM1 gangliosit) trong hệ thần kinh trung ương và các cơ quan trong cơ thể khác), bệnh tích tụ lipid, bệnh tích lũy axit sialic tự do trẻ em, chứng thiếu hụt hexosaminidaza A ở thiếu niên, bệnh Krabbe, chứng thiếu hụt lipaza axit tiêu thể, chứng loạn dưỡng chất trắng não dị sắc, rối loạn chuyển hóa mucopolysacarit rối loạn, chứng thiếu hụt đa sulfataza, bệnh Niemann-Pick, rối loạn do sự tích lũy bất thường lipofuscin xeroit trong tế bào thần kinh (Neuronal Ceroid Lipofuscinoses), bệnh Pompe, bệnh đặc xương loạn dạng, bệnh Sandhoff, bệnh Schindler, bệnh tích lũy axit sialic, bệnh Tay-Sachs và Wolman), trong đó quá trình điều trị các bệnh/rối loạn nêu trên có thể có lợi, cụ thể, làm thuyên giảm tổn thương cơ quan hoặc tổn hại kéo dài do các bệnh nêu trên.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị bệnh viêm ruột. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị bệnh Crohn. Theo phương án khác,

sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị bệnh viêm ruột kết mạn loét. Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị bệnh vẩy nến. Theo một phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị chứng bong vẩy mạc. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị bệnh viêm vẩy mạc sắc tố. Theo phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị bệnh viêm khớp. Theo một phương án nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị bệnh viêm khớp đốt sống. Theo phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị bệnh gut. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị bệnh viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị chứng đào thải mảnh ghép. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong quá trình điều trị tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ của các tổ chức dạng rắn.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), hoặc muối được dụng của nó, làm hoạt chất trị liệu. Cụ thể hơn, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất được đề cập trong bản mô tả này để điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra. Do vậy, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), hoặc muối được dụng của nó, làm hoạt chất trị liệu để điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra cho người.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), hoặc muối của nó, cụ thể là muối được dụng của nó, để bào chế thuốc điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra, ví dụ các bệnh và các rối loạn được đề cập trong bản mô tả này. Đặc biệt, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất được đề cập trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, để bào chế thuốc điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra, ví dụ các bệnh và các rối loạn được đề cập trong bản mô tả này. Cụ thể hơn, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, để bào chế thuốc điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra, ví dụ, bệnh và rối loạn được đề cập trong bản mô tả này. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, để bào chế thuốc điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra, ví dụ các bệnh và các rối loạn được đề cập trong bản mô tả này. Do vậy, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), hoặc muối được dụng của nó, để bào chế thuốc điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra cho người.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), hoặc muối được dụng của nó, để bào chế thuốc điều trị các bệnh/rối loạn mà có thể được điều hòa ít nhất một phần bằng sự hoại tử được lập trình, sự chết tế bào đã được lập trình hoặc sự sản sinh xytokin gây viêm, cụ thể là bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm ruột kết mạn loét), bệnh vảy nến, chứng bong vồng mạc, bệnh viêm vồng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa điểm vàng, viêm tụy, viêm da dị ứng, viêm khớp (bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp đốt sống, bệnh gút, bệnh viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống (SoJIA)), luput ban đỏ toàn thân (SLE), hội chứng Sjogren, xơ cứng toàn thân, hội chứng kháng phospholipit (APS), bệnh viêm mạch, viêm xương khớp, các bệnh/tổn thương gan (chứng gan nhiễm mỡ

không do uống đồ uống có cồn, chứng gan nhiễm mỡ do uống đồ uống có cồn, bệnh viêm gan tự miễn, các bệnh gan-ống gan tự miễn, bệnh viêm xơ đường mật nguyên phát (PSC)), viêm thận, bệnh Celiac, chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát tự miễn (autoimmune ITP), chứng đào thải mảnh ghép, tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ của các tổ chức dạng rắn, bệnh nhiễm trùng, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS), tai biến mạch máu não (CVA, đột quy), chứng nhồi máu cơ tim (MI), chứng vữa xơ động mạch, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), các bệnh dị ứng (bao gồm bệnh hen và viêm da dị ứng), bệnh xơ cứng rải rác, bệnh tiểu đường typ I, bệnh u hạt Wegener, bệnh sào huyết, bệnh Behcet, hội chứng sốt liên quan đến enzym chuyển hóa interleukin-1 (ICE, còn được biết là caspase-1), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hội chứng chu kỳ liên quan đến yếu tố hoại tử khối u (TRAPS), viêm nha chu, hội chứng thiếu hụt NEMO (NF-kappa-B gen điều biến chủ yếu (cũng được biết là IKK gamma hoặc IKKG) hội chứng thiếu hụt), chứng thiếu hụt HOIL-1 ((cũng được biết là RBCK1) chứng thiếu hụt heme-oxy hóa IRP2 ubiquitin ligaza-1), phức hợp hỗn hợp chuỗi ubiquitin mạch thẳng (LUBAC) hội chứng thiếu hụt, huyết học ác tính và các tổ chức cứng ác tính, bệnh nhiễm khuẩn và bệnh nhiễm virus (như bệnh lao và bệnh cúm), và bệnh lắng đọng tiêu thể (cụ thể, bệnh Gaucher, và bao gồm bệnh GM2 Gangliosidosis, rối loạn tích lũy lysosom (thiếu hụt enzym alpha-D-manosidaza), rối loạn chuyển hóa glycoprotein do sự thiếu hụt enzym aspartylglucosaminidaza (Aspartylglucosaminuria), bệnh tích lũy cholesteryl este, chứng thiếu hụt hexosaminidaza A mạn tính, bệnh loạn dưỡng xystin, bệnh Danon, bệnh Fabry, bệnh Farber, chứng thiếu hụt enzym fucosidaza, chứng bệnh thiếu hụt enzym neuraminidaza và β -galactosidaza (bệnh Galactosialidosis), bệnh GM1 gangliosidosis (rối loạn sinh hóa hiếm gặp liên quan đến sự thiếu hụt enzym beta-galactosidaza A dẫn đến sự tích tụ hóa chất có hại (GM1 gangliosit) trong hệ thần kinh trung ương và các cơ quan trong cơ thể khác), bệnh tích tụ lipid, bệnh tích lũy axit sialic tự do trẻ em, chứng thiếu hụt hexosaminidaza A ở thiếu niên, bệnh Krabbe, chứng thiếu hụt lipaza axit tiêu thể, chứng loạn dưỡng

chất trắng não dị sắc, rối loạn chuyển hóa mucopolysacarit rối loạn, chứng thiếu hụt đa sulfatase, bệnh Niemann-Pick, rối loạn do sự tích lũy bất thường lipofuscin xeroit trong tế bào thần kinh (Neuronal Ceroid Lipofuscinoses), bệnh Pompe, bệnh đặc xương loạn dạng, bệnh Sandhoff, bệnh Schindler, bệnh tích lũy axit sialic, bệnh Tay-Sachs và Wolman), trong đó quá trình điều trị các bệnh/rối loạn có thể là có lợi, cụ thể hơn, làm thuyên giảm tổn thương cơ quan hoặc tổn hại kéo dài do các bệnh nêu trên gây ra.

Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc điều trị bệnh viêm ruột. Sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh Crohn. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh viêm ruột kết mạn loét. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh vẩy nến. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị chứng bong vẩy móng. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc dùng trong quá trình điều trị bệnh viêm vẩy móng sắc tố. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh viêm khớp. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh viêm khớp đốt sống. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh gut. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh viêm khớp thiếu niên tự phát thể hệ thống. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị chứng đào thải mảnh ghép. Sáng chế cũng mô tả việc sử

dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ của các tổ chức dạng rắn.

"Lượng hữu hiệu" trị liệu có nghĩa là lượng của hợp chất mà, khi cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng, là đủ để điều trị hiệu quả, như được định nghĩa ở đây. Như vậy, ví dụ, lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), hoặc muối được dùng của nó, là lượng của tác nhân theo sáng chế mà, khi cho người cần sử dụng, là đủ để điều hòa và/hoặc kìm hãm hoạt tính của RIP1 kinaza đến mức tình trạng bệnh mà được gây ra bởi hoạt tính đó được giảm, làm nhẹ bớt hoặc được ngăn chặn. Lượng hợp chất cụ thể mà sẽ tương ứng với lượng như vậy sẽ thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố như hợp chất cụ thể (ví dụ, hiệu năng (pIC_{50}), hiệu quả (EC_{50}), và chu kỳ bán rã sinh học của hợp chất cụ thể), tình trạng bệnh và mức độ trầm trọng của nó, nhận dạng (ví dụ, độ tuổi, kích thước và trọng lượng) của bệnh nhân cần điều trị, nhưng tuy nhiên có thể được xác định một cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tương tự, thời gian điều trị và khoảng thời gian sử dụng (khoảng thời gian giữa các liều dùng và thời điểm sử dụng liều lượng, ví dụ, trước/cùng với/sau bữa ăn) của hợp chất sẽ thay đổi theo sự nhận dạng của động vật có vú cần điều trị (ví dụ, trọng lượng), hợp chất cụ thể và các đặc tính của nó (ví dụ, các đặc tính dược động học), bệnh hoặc rối loạn và mức độ trầm trọng của nó và thành phần đặc trưng và phương pháp được sử dụng, tuy nhiên có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

"Điều trị" hoặc "quá trình điều trị" có nghĩa là ít nhất làm thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn mà bệnh nhân mắc phải. Các phương pháp điều trị để làm thuyên giảm bệnh hoặc rối loạn bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế theo bất kỳ cách thức thông thường chấp nhận được, ví dụ ngăn ngừa, làm chậm sự phát triển, phòng, điều trị hoặc chữa bệnh hoặc rối loạn do RIP1 kinaza gây ra, như được nêu trên đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo bất kỳ đường sử dụng thích hợp, bao gồm cả sử dụng toàn thân và sử dụng cục bộ. Sử dụng toàn thân bao gồm sử dụng theo đường miệng, sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hóa, sử dụng qua da, sử dụng theo đường trực tràng, và sử dụng bằng cách hít. Sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hóa là để chỉ các đường sử dụng không phải là trong ruột, qua da, hoặc bằng cách hít, và cụ thể là bằng cách tiêm hoặc truyền. Sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm hoặc truyền vào trong tĩnh mạch, trong cơ, và dưới da. Hít là để chỉ việc sử dụng vào trong phổi của bệnh nhân, có thể hít qua đường miệng hoặc qua đường mũi. Sử dụng cục bộ bao gồm bôi lên da.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một lần hoặc theo chế độ liều dùng trong đó số lượng liều dùng được sử dụng ở các khoảng thời gian thay đổi trong thời gian xác định. Ví dụ, liều dùng có thể được sử dụng một, hai, ba, hoặc bốn lần mỗi ngày. Liều dùng có thể được sử dụng cho đến khi đạt được hiệu quả trị liệu mong muốn hoặc được sử dụng lâu dài để duy trì hiệu quả trị liệu mong muốn. Chế độ liều dùng thích hợp của hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào đặc tính dược động học của hợp chất đó như sự hấp thu, sự phân bố, và chu kỳ bán rã, mà có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, chế độ liều dùng thích hợp, kể cả thời gian sử dụng chế độ này, của hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào bệnh hoặc rối loạn được điều trị, mức trầm trọng của bệnh hoặc rối loạn đang được điều trị, độ tuổi và tình trạng thể chất của bệnh nhân được điều trị, bệnh sử của bệnh nhân cần được điều trị, bản chất của liệu pháp kết hợp, hiệu quả trị liệu mong muốn, và các yếu tố tương tự theo sự hiểu biết và kinh nghiệm của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng hiểu rằng chế độ liều dùng thích hợp có thể cần điều chỉnh tạo ra phản ứng của bệnh nhân đối với chế độ liều dùng hoặc theo thời gian khi bệnh nhân cần thay đổi. Tổng liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 1mg đến 2000mg, tốt hơn là, tổng liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 1mg đến 250mg.

Để sử dụng trong quá trình điều trị, hợp chất theo sáng chế là thông thường, nhưng không cần thiết, được phối chế thành dược phẩm trước khi cho bệnh nhân sử dụng. Do vậy, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (bazơ tự do), và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit tinh thể (bazơ tự do) có mẫu PXRD của Fig. 7 và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit tinh thể (bazơ tự do) khác biệt bởi dữ liệu nhiễu xạ ở bảng 1, và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (bazơ tự do) và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế và được đóng thành dạng khối trong đó lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế có thể được lấy ra và sau đó đưa cho bệnh nhân dưới dạng bột, xirô, và dung dịch để tiêm. Theo cách khác, dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế và được bao gói ở dạng liều dùng đơn vị. Để dùng theo đường miệng, ví dụ, một hoặc nhiều viên nén hoặc viên nang có thể được sử dụng. Liều lượng của dược phẩm chứa ít nhất

lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo sáng chế (tức là, hợp chất có công thức (I), cụ thể là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I-IV), hoặc muối, cụ thể là muối dược dụng, của nó). Khi được bào chế ở dạng liều dùng đơn vị, dược phẩm có thể chứa từ 1mg đến 1000mg hợp chất theo sáng chế.

Như được đề xuất ở đây, dạng liều dùng đơn vị (dược phẩm) chứa từ 1mg đến 1000mg hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một, hai, ba, hoặc bốn lần mỗi ngày, tốt hơn là một, hai, hoặc ba lần mỗi ngày, và tốt hơn nữa là, một hoặc hai lần mỗi ngày, để tiến hành điều trị rối loạn hoặc bệnh do RIP1 kinaza gây ra.

Dược phẩm theo sáng chế cụ thể chứa một hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, theo các phương án cụ thể, dược phẩm theo sáng chế chứa nhiều hơn một hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể tùy ý còn chứa một hoặc nhiều các hợp chất hoạt dược bổ sung.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "tá dược dược dụng" có nghĩa là nguyên liệu, thành phần hoặc chất dẫn thuốc có ở dạng định trước hoặc bền với thành phần này. Mỗi tá dược phải tương thích với các thành phần khác của dược phẩm khi được trộn lẫn đến mức tránh được sự tương tác mà hầu như sẽ làm giảm hiệu quả của hợp chất theo sáng chế khi cho bệnh nhân sử dụng và các tương tác mà sẽ làm cho dược phẩm không được chấp nhận về mặt dược lý. Ngoài ra, mỗi tá dược phải có độ tinh khiết đủ cao để làm cho nó chấp nhận được về mặt dược lý.

Hợp chất theo sáng chế và tá dược dược dụng hoặc các tá dược sẽ được bào chế thành dạng liều dùng để cho bệnh nhân sử dụng theo đường sử dụng mong muốn. Dạng liều dùng thông thường bao gồm các dạng liều dùng phù hợp cho (1) sử dụng theo đường miệng như viên nén, viên nang, viên nén dài, viên tròn, viên dẹt, dạng bột, dạng xi-rô, cốm ngọt, huyền phù, dung dịch, nhũ tương, túi thuốc, và viên nhện; (2) sử dụng theo đường ngoài đường tiêu hóa như dung dịch vô trùng, huyền phù, và bột hoàn nguyên; (3) sử dụng qua da như tám dán qua da; (4) sử dụng theo đường trực tràng như viên thuốc đạn; (5) hít như khí

dung và dung dịch; và (6) sử dụng cục bộ như dạng kem, thuốc mỡ, thuốc xức, dung dịch, thuốc nhào, dạng phun, dạng bột, và dạng gel.

Tá dược được dụng thích hợp thay đổi phụ thuộc vào dạng liều dùng cụ thể được chọn. Ngoài ra, tá dược được dụng thích hợp có thể được chọn theo chức năng mà chúng có thể đóng góp trong dược phẩm. Ví dụ, tá dược được dụng có thể được chọn vì chúng có khả năng tạo điều kiện thuận lợi cho sự sản xuất các dạng liều dùng đồng nhất. Tá dược được dụng có thể được chọn vì chúng có khả năng tạo điều kiện thuận lợi cho sự sản xuất các dạng liều dùng ổn định. Tá dược được dụng có thể được chọn vì chúng có khả năng tạo điều kiện thuận lợi cho sự mang hoặc vận chuyển hợp chất hoặc hợp chất theo sáng chế khi cho bệnh nhân sử dụng từ một bộ phận, hoặc một phần của cơ thể, đến bộ phận khác, hoặc phần khác của cơ thể. Tá dược được dụng có thể được chọn vì chúng có khả năng làm tăng sự hài lòng của bệnh nhân.

Tá dược được dụng thích hợp bao gồm các loại tá dược sau đây: chất pha loãng, chất độn, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất trượt, tác nhân tạo hạt, chất phủ, chất làm ướt, dung môi, đồng dung môi, tác nhân tạo huyền phù, chất tạo nhũ, chất làm ngọt, chất tạo hương, chất chặn mùi, chất tạo màu, tác nhân chống kết khối, chất giữ ẩm, tác nhân tạo chelat, chất dẻo hóa, tác nhân gia tăng độ nhớt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, và chất đệm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các tá dược được dụng có thể có nhiều hơn một chức năng và có thể có các chức năng khác phụ thuộc vào việc có bao nhiêu tá dược trong chế phẩm và các thành phần nào có mặt trong chế phẩm.

Người có hiểu biết trung bình và kỹ năng trong lĩnh vực này có thể lựa chọn tá dược được dụng thích hợp với các lượng thích hợp để sử dụng trong sáng chế. Ngoài ra, có một số nguồn mà có giá trị đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này mà đề cập đến các tá dược được dụng và có thể là hữu ích trong việc lựa chọn tá dược được dụng thích hợp. Ví dụ, bao gồm Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The

Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), và The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association và the Pharmaceutical Press).

Dược phẩm theo sáng chế được bào chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật và các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Một số phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực được đề cập trong Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company). Do vậy, phương án khác theo sáng chế là phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm bước trộn (S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamid tinh thể (bazo tự do) có mẫu PXRD của Fig. 7 với một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm bao gồm bước trộn (S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamid tinh thể (bazo tự do) khác biệt ở dữ liệu nhiễu xạ ở bảng 1, với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng rắn theo đường miệng như viên nén hoặc viên nang chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế và chất pha loãng hoặc chất độn. Chất pha loãng và chất độn thích hợp bao gồm lactoza, sucroza, dextroza, manitol, sorbitol, tinh bột (ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ), xenluloza và các dẫn xuất của nó (ví dụ, xenluloza vi kết tinh), canxi sulfat, và canxi phosphat diaxit. Dạng liều dùng rắn theo đường miệng có thể còn chứa chất kết dính. Các chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột (ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ), gelatin, acaxia, natri alginat, axit alginic, tragacanth, gôm gua, povidon, và xenluloza và các dẫn xuất của nó (ví dụ, xenluloza vi kết tinh). Dạng liều dùng rắn theo đường miệng có thể còn chứa chất gây rã. Chất gây rã thích hợp bao gồm crospovidon, natri tinh bột glycolat, croscarmeloza, axit alginic, và natri carboxymetyl xenluloza. Dạng liều dùng

rắn theo đường miệng có thể còn chứa chất làm trơn. Chất làm trơn thích hợp bao gồm axit stearic, magie stearat, canxi stearat, và bột talc.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa bởi các ví dụ sau đây. Các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ nhằm đưa ra các chỉ dẫn cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để điều chế và sử dụng hợp chất, thành phần, và phương pháp của sáng chế. Trong các phương án cụ thể của sáng chế được đề cập, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng có thể tiến hành nhiều thay đổi và cải biến khác nhau mà không nằm ngoài tinh thần và phạm vi của sáng chế.

Các phản ứng được đề cập ở đây có thể được áp dụng để tạo ra hợp chất theo sáng chế có nhiều nhóm thế khác nhau (ví dụ, R^1 , R^2 , v.v..), như được định nghĩa ở đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng nếu phân tử thể cụ thể không tương thích với các phương pháp tổng hợp được đề cập trong bản mô tả này, phân tử thể này có thể được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp mà bền với các điều kiện phản ứng. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở thời gian thích hợp trong chuỗi phản ứng để tạo ra hợp chất trung gian mong muốn hoặc hợp chất đích. Nhóm bảo vệ thích hợp và phương pháp bảo vệ và loại nhóm bảo vệ cho phân tử thể khác nhau bằng cách sử dụng nhóm bảo vệ thích hợp là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này; ví dụ về chúng có thể được tìm thấy trong T. Greene và P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999).

Tên cho hợp chất trung gian và hợp chất cuối được đề cập trong bản mô tả này được đặt bằng cách sử dụng phần mềm chương trình đặt tên ACD/Name Pro V6.02 của Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canada, M5C 1T4 (<http://www.acdlabs.com/>) hoặc chương trình đặt tên ở ChemDraw, Struct=Name Pro 12.0, là một phần của ChemBioDraw Ultra, của CambridgeSoft. 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 USA (www.cambridgesoft.com).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng trong các trường hợp cụ thể, các chương trình này có thể đặt tên cho hợp chất được mô tả cấu trúc dưới dạng tautome của hợp chất đó. Cần hiểu rằng đối với hợp chất đã được đặt tên hoặc hợp chất đã được mô tả cấu trúc đều bao gồm tất cả các tautome của các hợp chất đó và hỗn hợp bất kỳ của tautome của nó.

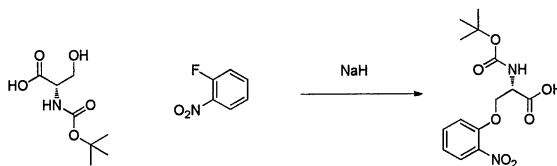
Trong phần mô tả thực nghiệm sau đây, các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng:

Chữ viết tắt	Nghĩa
AcOH	axit axetic
aq	chứa nước
BOC, tBOC	<i>tert</i> -butoxycacbonyl
nước muối	dung dịch natri clorua bão hòa
BuOH	butanol
CDCl ₃	clorofom được đơteri hóa
CDI	1,1'-cacbonyldiimidazol
CH ₂ Cl ₂ hoặc DCM	metylen clorua hoặc diclometan
CH ₃ CN hoặc MeCN	axetonitril
CH ₃ NH ₂	metylamin
d	ngày
DAST	dietylaminolưu huỳnh triflorua
DCE	1,2-dicloetan
DCM	1,2-diclometan
DIEA hoặc DIPEA	diisopropyl etylamin
DMA	dimetylaxetamit
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
EDC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit
equiv	đương lượng
Et	etyl
Et ₃ N hoặc TEA	trietylamin
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
FCC	sắc kí cột tia chớp
h, hr	giờ
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametylyroni hexaflophosphat
HCl	axit clohydric
HPLC	sắc kí lỏng hiệu năng cao
ICI	iot monoclorua

<i>i</i> -Pr ₂ NEt	<i>N,N'</i> -diisopropyletylamin
KOt-Bu	kali <i>tert</i> -butoxit
KOH	kali hydroxit
LCMS	phổ khối-sắc kí lỏng
LiHDMS	lithi hexametyldisilazit
LiOH	lithi hydroxit
Me	metyl
MeOH hoặc CH ₃ OH	metanol
MgSO ₄	magie sulfat
min	phút
MS	phổ khối
μw	vi sóng
NaBH ₄	natri bohydrua
Na ₂ CO ₃	natri cacbonat
NaHCO ₃	natri bicacbonat
NaOH	natri hydroxit
Na ₂ SO ₄	natri sulfat
NBS	N-bromosuccinimit
N ₂ H ₂	hydrazin
NH ₄ Cl	amoni clorua
NH ₄ OH	amoni hydroxit
NiCl ₂ •6H ₂ O	niken (II) clorua hexahydrat
NMP	<i>N</i> -metyl-2-pyrolidon
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
Pd/C	paladi trên cacbon
Ph	phenyl
POCl ₃	phosphoryl clorua
PSI	lực tính theo pao trên inơ vuông (pound-force per square inch)
rm hoặc hỗn hợp rxn	hỗn hợp phản ứng
rt	nhiệt độ trong phòng
satd.	bão hòa
sm	chất ban đầu
TEA	thietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	tetrametyletylendiamin
TMSI	trimetylsilyl iodua
TMSN ₃	trimetylsilyl azit
T3P	2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit
<i>t</i> _R hoặc R _f	thời gian lưu trú

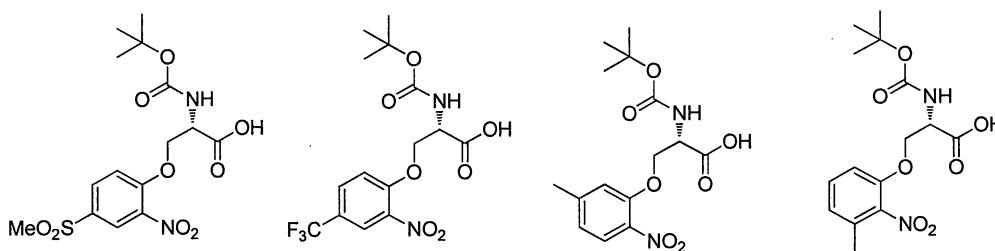
Ví dụ điều chế 1

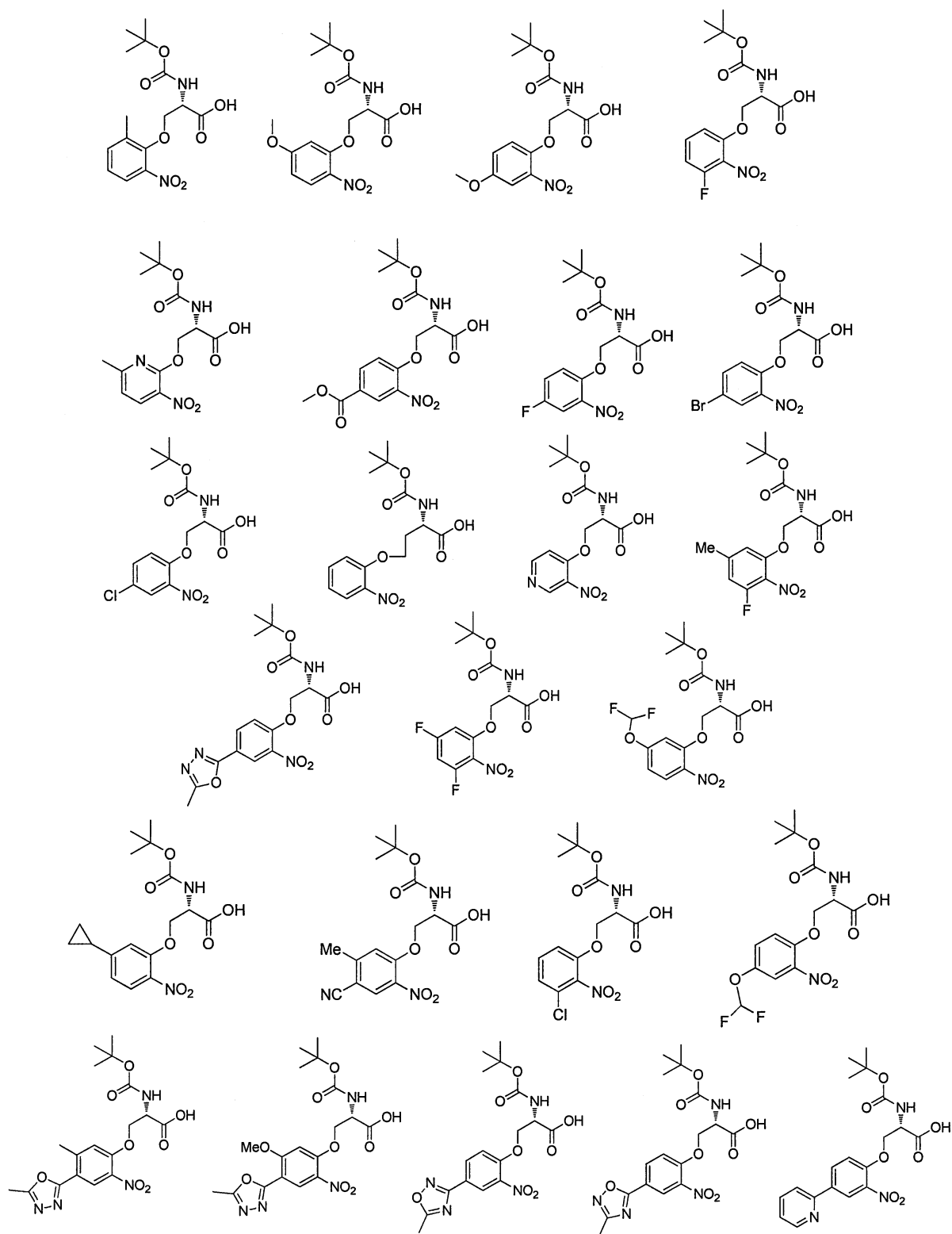
Axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-nitrophenoxy)propanoic



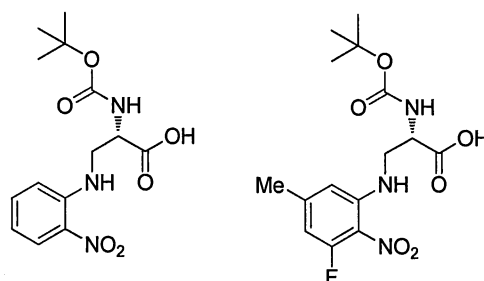
Huyền phù chứa natri hydrua (9,75g, 244mmol) trong DMF (250 mL) được bổ sung từ từ dung dịch chứa axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoic (25g, 122mmol) trong 50mL DMF trong 10 phút ở 0°C. Sự thoát khí mạnh được quan sát. Khi sự thoát khí kết thúc, 1-fluoro-2-nitrobenzen (12,85mL, 122mmol) được bổ sung từ từ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được cho khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa etyl axetat (1000mL) và dung dịch HCl 0,5M (1000mL). Các lớp này được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3 x 400mL), nước muối (400mL), và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng cột gel silic oxit sử dụng 0-10% MeOH trong DCM để thu được axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-nitrophenoxy)propanoic (32g, 76mmol, hiệu suất 62,3%) dưới dạng chất bán rắn màu vàng hơi đỏ. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,88 (dd, $J=8,46$, 1,64 Hz, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 2 H), 5,68 (br. d., 1 H), 4,75 (br. s., 1H), 4,60 - 4,72 (m, 1 H), 2,07 (s, 2 H), 1,48 (s, 9 H). MS (m/z) 325,13 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp nêu trên.



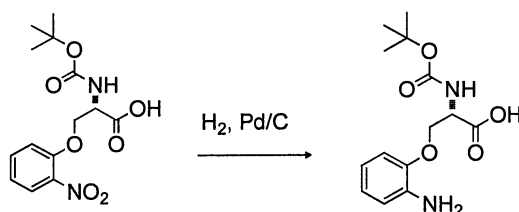


Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp sử dụng axit (S)-3-amino-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-propanoic như được đề cập bởi Scott B. Hoyt et. al. trong công bố đơn quốc tế số WO 2008/106077.



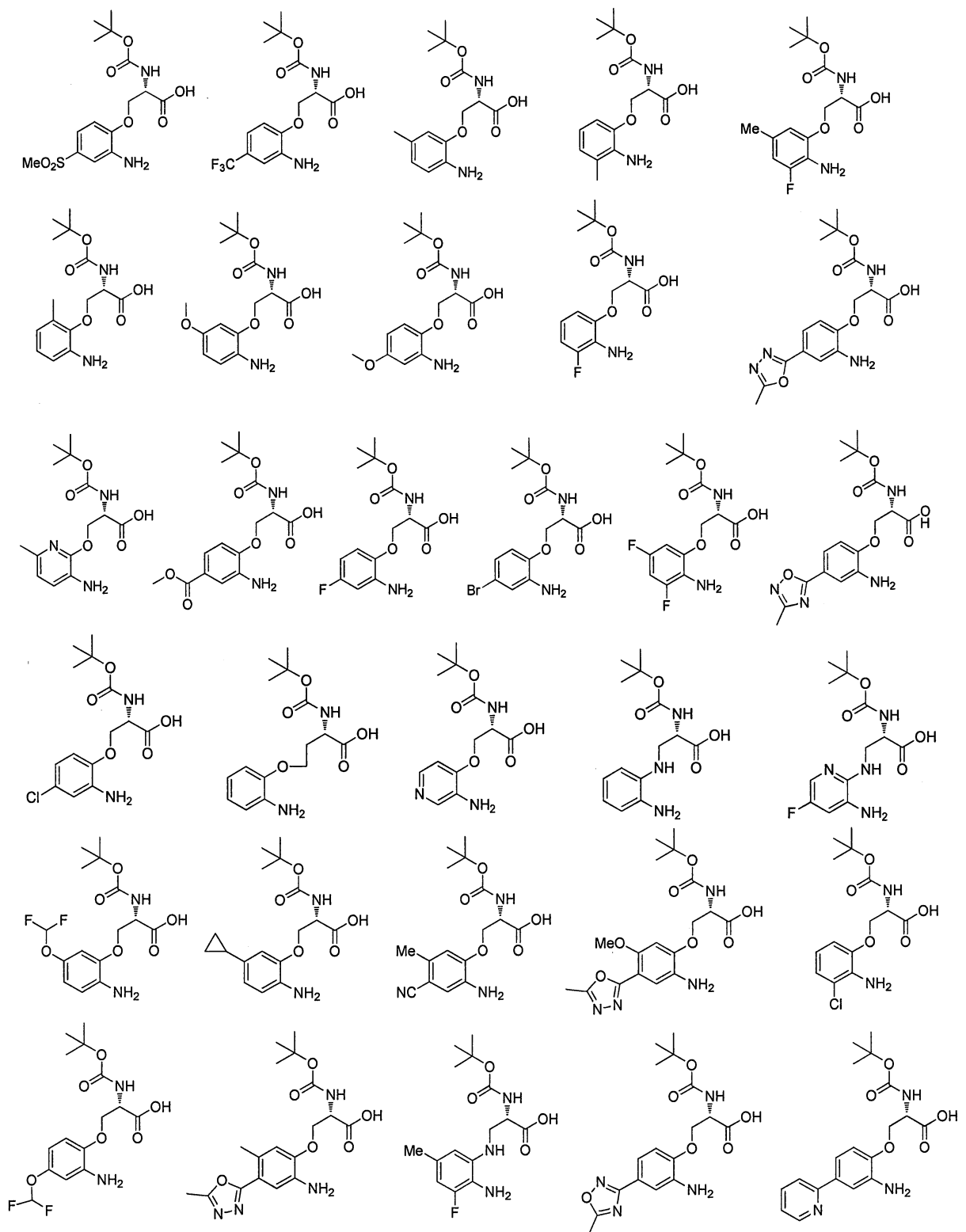
Ví dụ điều chế 2

Axit (S)-3-(2-aminophenoxy)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic



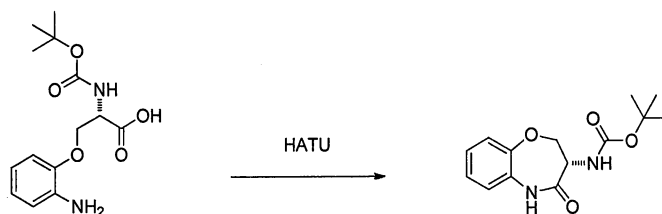
Dung dịch chứa axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(2-nitrophenoxy)propanoic (32g, 98mmol) và Pd/C (2,82g, 2,65mmol) trong metanol (500mL) sử dụng thiết bị Parr được hydro hóa với 60 PSI ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. TLC (10% MeOH trong DCM; R_f: 0,4) thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn tất cả chất ban đầu và hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit. Đệm xelit được rửa bằng metanol (130mL, 3 lần) và phần lọc kết hợp được cô để thu được axit (S)-3-(2-aminophenoxy)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic (32g, 95mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng chất bán rắn màu nâu nhạt. Phần cặn được sử dụng ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,42 (br. s., 1H), 6,74 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,64 - 6,70 (m, 1H), 6,57 - 6,62 (m, 1H), 6,47 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 4,3Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 9,5, 4,9Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 9,6, 3,5Hz, 1H), 1,41 (s, 9H). MS (m/z) 295,19 (M-H⁺), 222,15 (nhóm -tBuO).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu ở trên.



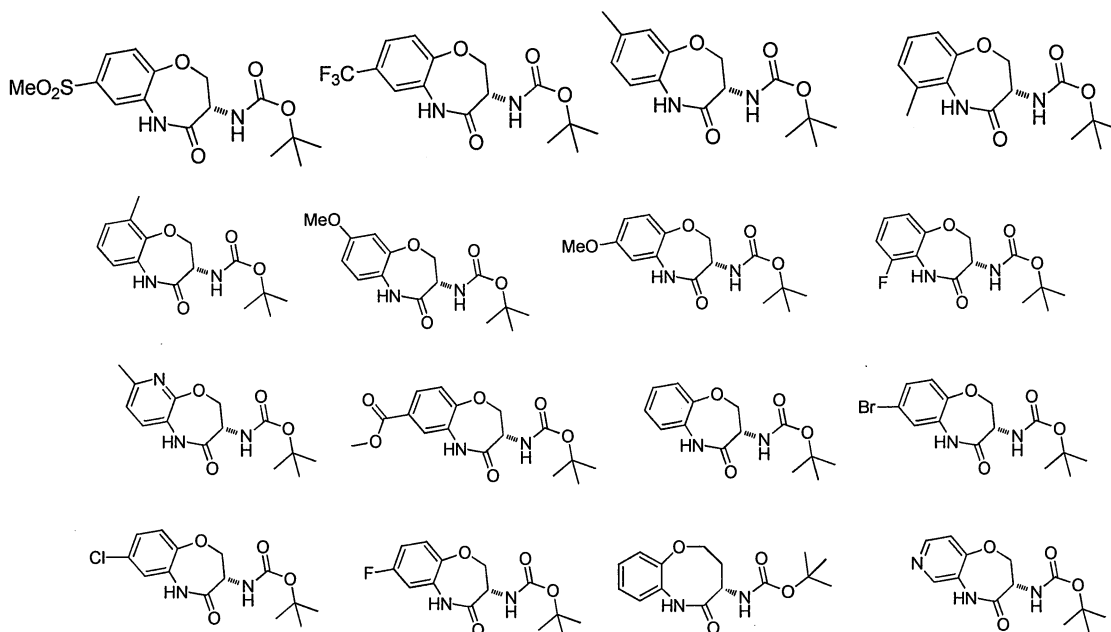
Ví dụ điều chế 3

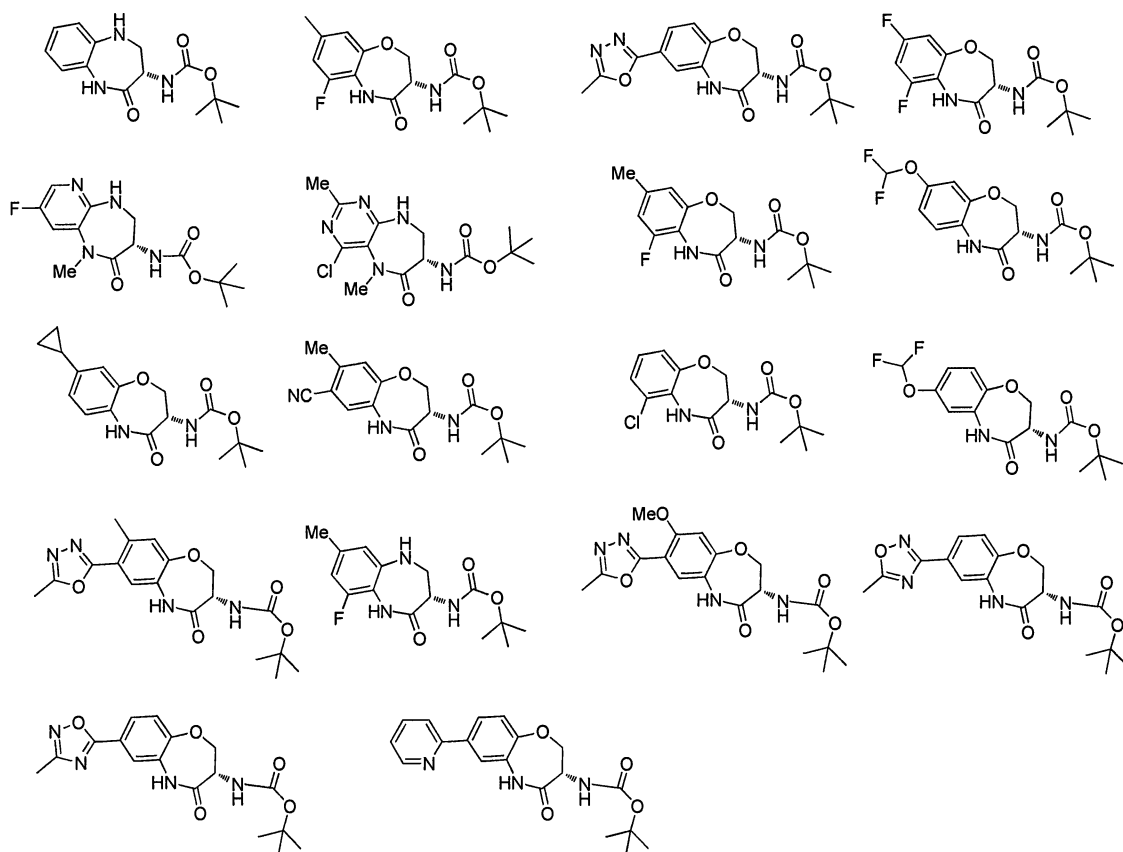
(S)-tert-butyl (4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate



Dung dịch chứa axit (S)-3-(2-aminophenoxy)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic (23g, 78mmol) và DIPEA (14,91mL, 85mmol) trong DMSO (230mL) được khuấy trong môi trường nitơ ở 10°C được bổ sung HATU (29,5g, 78mmol) từng phần trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được tời với nước (900mL) (dẫn đến sự hình thành chất rắn) và được khuấy ở 18°C trong 20 phút. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước dư (3 lần) và làm khô trong chân không (chân không cao) để thu được (S)-tert-butyl (4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate (18g, 61,6mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. TLC: 50% EtOAc trong hexan; R_f: 0,55. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,92 (s, 1H), 6,99 - 7,21 (m, 5H), 4,17 - 4,45 (m, 3H), 1,36 (s, 9H). MS (m/z): 179,16 ([M-BOC] + H⁺).

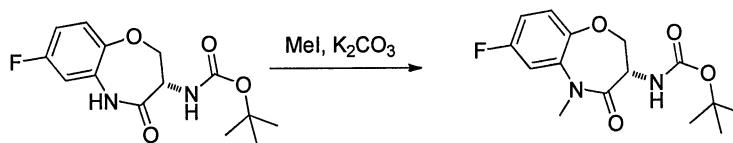
Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được nêu ở trên đây.





Ví dụ điều chế 4

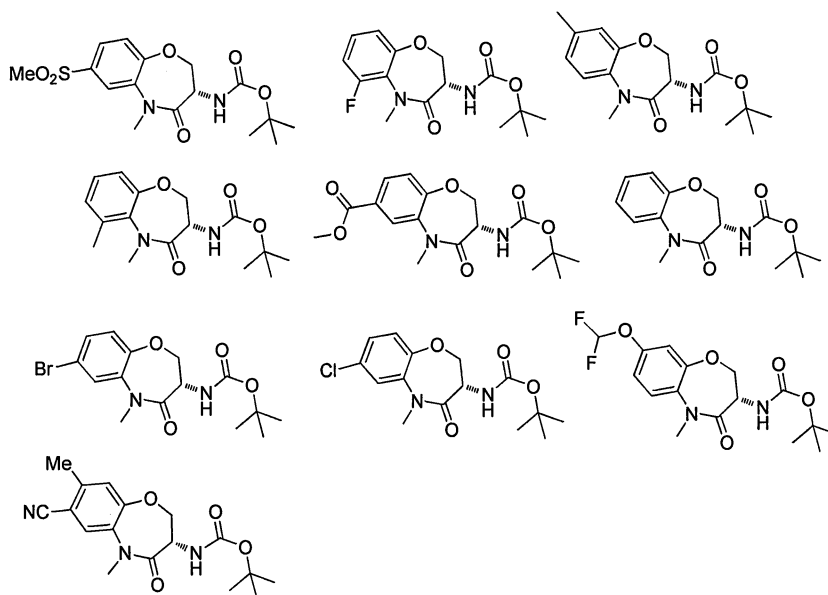
(S)-tert-butyl (7-fluoro-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate



Huyền phù chứa (S)-tert-butyl (7-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate (0,89g, 2,70mmol) và K_2CO_3 (0,392g, 2,84mmol) trong DMF (10,0mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung dung dịch chứa MeI (0,161mL, 2,57mmol) trong DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó 0,74 đương lượng bổ sung của MeI và K_2CO_3 được bổ sung và phản ứng được giám sát bởi LCMS. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc, sau đó rửa bằng nước (2x), dung dịch NH_4Cl bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ được cô trong chân không, sau đó tinh chế bằng FCC [EtOAc/Hex: 15-50%] để thu được sản phẩm mong muốn

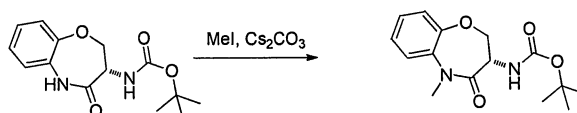
(640 mg, 76%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7,44 (dd, $J = 9,9, 3,0\text{Hz}$, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,10 (td, $J = 8,5, 3,0\text{Hz}$, 1H), 4,23 - 4,42 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (m/z) 211,1 ($[\text{M-BOC}] + \text{H}^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 5

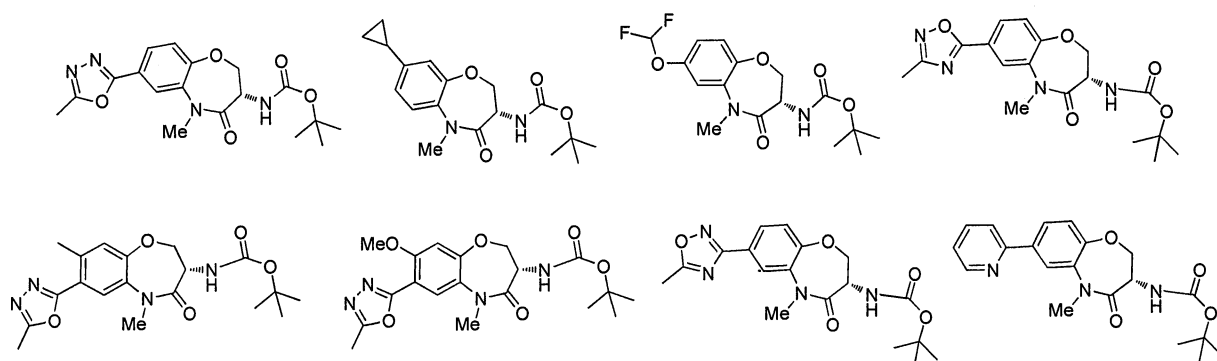
(S)-tert-butyl (5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbammat



Dung dịch chứa (S)-tert-butyl (4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbammat (30g, 108mmol) và Cs_2CO_3 (49,2g, 151mmol) trong DMF (300mL) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ phòng được bổ sung từ từ metyl iodua (8,09mL, 129mmol) trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. TLC (30% EtOAc trong hexan; Rf: 0,4) thể hiện phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước lạnh (1500mL) tạo ra chất rắn, chất rắn thu

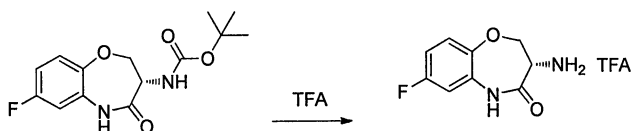
được được lọc, khối lọc được rửa bằng nước (hai lần) và làm khô trong chân không để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô này được nghiền với 5% Et₂O trong hexan (300mL) để thu được (S)-tert-butyl (5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbammat (19g, 62,7mmol, hiệu suất 58,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,47 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 2H), 4,25 - 4,41 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). MS (m/z) 193,33 ([M-BOC] + H⁺).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



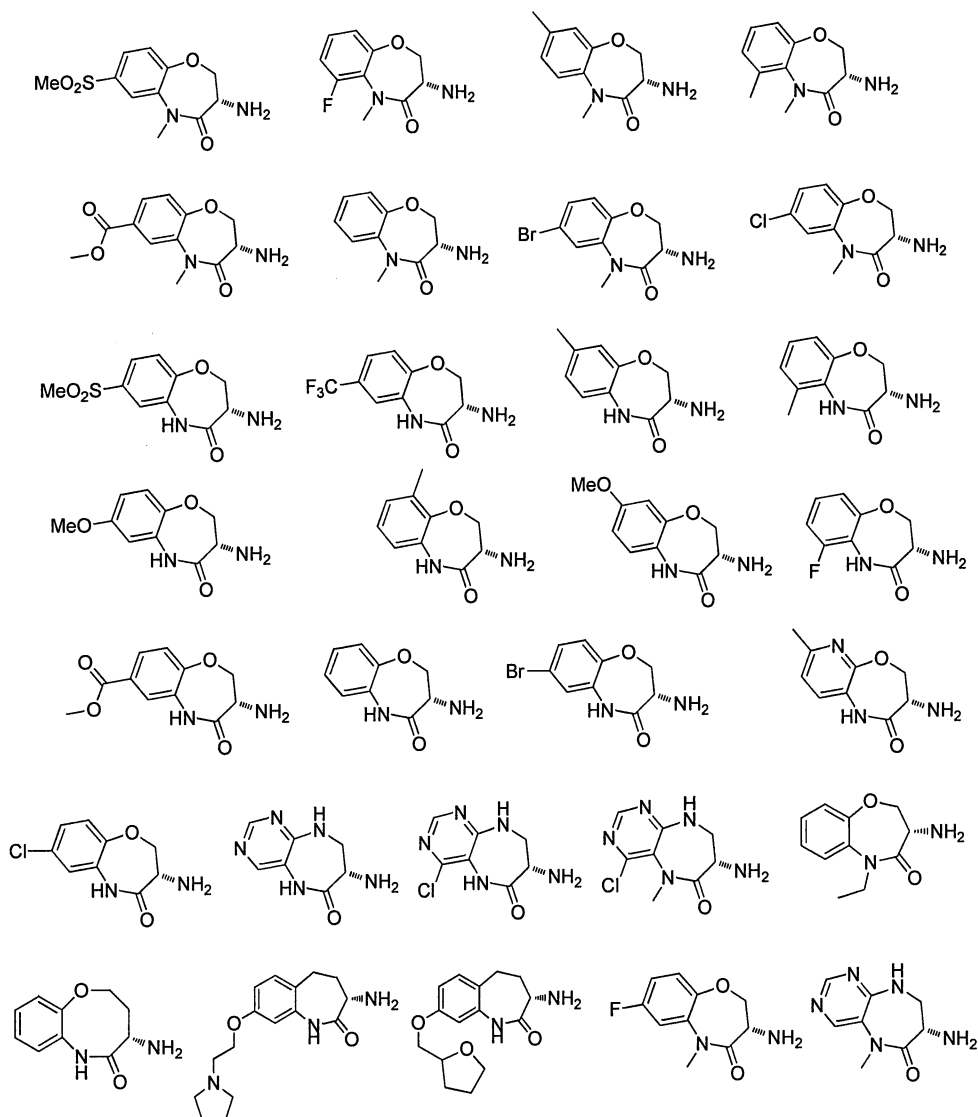
Ví dụ điều chế 6

(S)-3-amino-7-flo-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on trifloaxetat



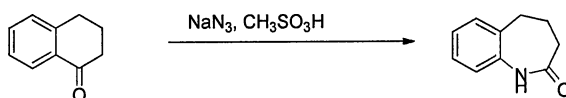
Huyền phù chứa (S)-tert-butyl (7-flo-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbammat (105,0mg, 0,354mmol) trong DCM (1,5mL) được bổ sung TFA (0,191mL, 2,481mmol). Phản ứng trở nên gần như đồng nhất ngay tức thì và được cho khuấy ở nhiệt độ trong phòng và được giám sát bởi LCMS.(khoảng 2 giờ). Phản ứng được pha loãng với etyl ete sau đó được cô dưới áp suất giảm (lặp lại 3 lần) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng muối TFA. Mẫu được đồng sôi một lần với toluen. Sự khôi phục định lượng được giả định.

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 7

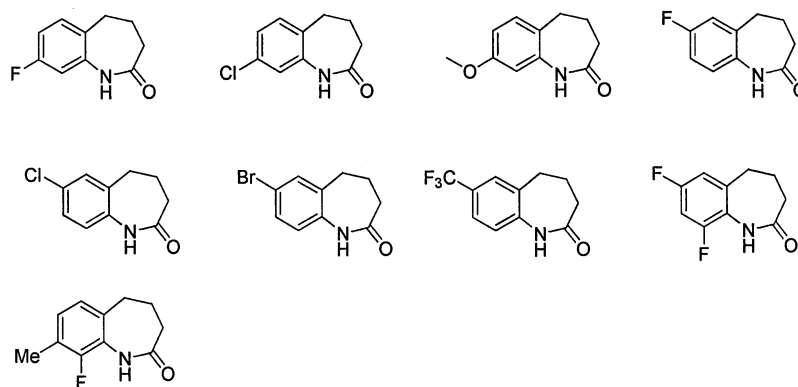
4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on



Dung dịch chứa 3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on (4,55mL, 34,2mmol) trong axit metansulfonic (40mL) được làm nguội trong bể nước đá/nước muối được bổ sung natri azit (2,5g, 38,5mmol) trong 5 phần trong 15 phút. Giảm mức thoát khí. Hỗn hợp được khuấy được làm nguội trong 15 phút, sau đó ở nhiệt độ

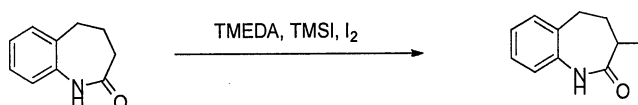
trong phòng trong 30 phút. Phản ứng được rót lên trên băng và khuấy trong 10 phút. Chất rắn thu được được lọc, rửa với nước và hexan, và làm khô để tạo ra 6,10g chất rắn có màu nâu vàng. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 9,51 (br. s., 1H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,04 - 7,12 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 2,68 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H), 2,04 - 2,19 (m, 4H); MS (m/z) 162,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 8

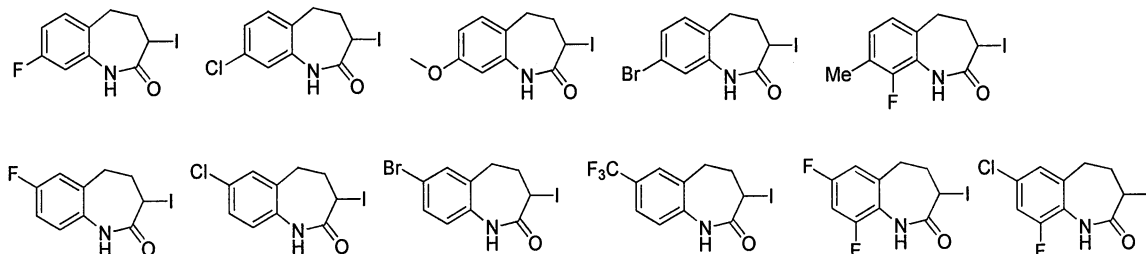
3-iodo-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on



Hỗn hợp gồm 4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on (10,6g, 65,8mmol) trong DCM (150mL) được làm nguội trong bể nước đá/nước được bổ sung TMEDA (29,8mL, 197mmol), sau đó bổ sung từ từ TMSI (26,9mL, 197mmol) trong 20 phút. Hỗn hợp được khuấy được làm nguội trong 60 phút, iot (25,03g, 99mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy được làm nguội trong 60 phút nữa. Phản ứng được tôi với 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ và khuấy 15 phút. Chất rắn thu được được lọc và làm khô để tạo ra 11,3g chất rắn màu nâu vàng. Các lớp của phần lọc được tách. Lớp hữu cơ được cô thành chất rắn, được nghiền trong diethyl ete và chất rắn được lọc và làm khô để tạo ra 5,52g chất rắn màu nâu sáng (hiệu suất 87%, cả hai mẻ). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 9,93 (s, 1H), 7,22 -

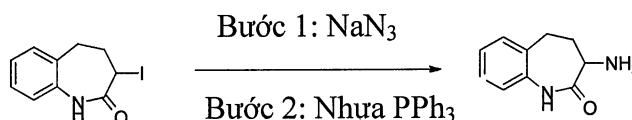
7,30 (m, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 4,63 (dd, $J = 9,1, 6,8\text{Hz}$, 1H), 2,52 - 2,81 (m, 4H); MS (m/z) 288,0 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 9

3-amino-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on

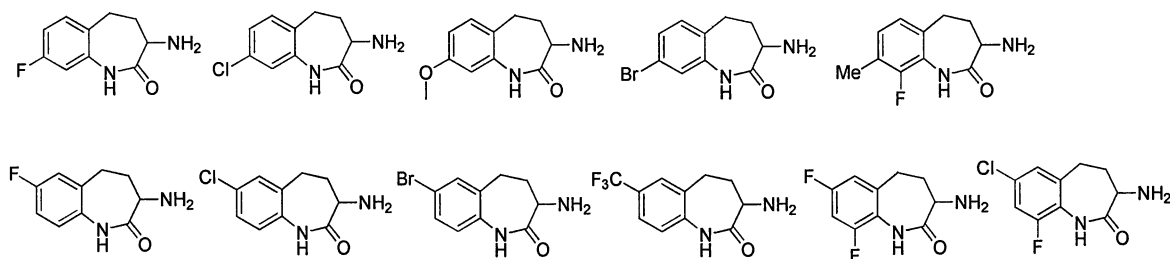


Bước 1: Dung dịch chứa 3-iodo-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on (16,8g, 58,5mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (100mL) được bổ sung natri azit (4,57g, 70,2mmol) (phát nhiệt yếu) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Kết tủa được tạo ra sau 30 phút. Nước đá được bổ sung vào phản ứng và sau đó được pha loãng với 300mL nước. Nhiều chất rắn được kết tủa và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Chất rắn màu nâu vàng được lọc, rửa với nước và được sử dụng luôn ở bước tiếp theo (không được làm khô bởi vì bước tiếp theo có nước). Lượng nhỏ được làm khô để phân tích HNMR. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,05 (s, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 2H), 7,06 - 7,17 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 3,89 (dd, $J = 11,6, 8,1\text{Hz}$, 1H), 2,65 - 2,81 (m, 2H), 2,41 (tt, $J = 12,7, 7,8\text{Hz}$, 1H), 2,04 - 2,17 (m, 1H); MS (m/z) 203,0 ($M+H^+$).

Bước 2: Dung dịch chứa 3-azido-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on trong THF (120mL) được bổ sung 1,0mL nước và nhựa PPh_3 (21,5g, tải

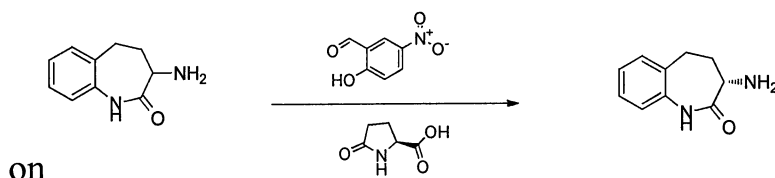
3mmol/g, 1,1 đương lượng, 64,4mmol, Aldrich). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Phản ứng được lọc để loại bỏ nhựa, rửa với THF và phân lọc được cô. Chất rắn được nghiền trong DCM 10%/diethyl ete, được lọc và làm khô để tạo ra chất rắn màu nâu vàng (9,13g, hiệu suất 85% cho cả 2 bước). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,68 (br. s., 1H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 7,04 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 3,13 (dd, $J = 11,4, 7,8\text{Hz}$, 1H), 2,55 - 2,70 (m, 2H), 2,27 (tt, $J = 12,9, 7,7\text{Hz}$, 1H), 1,70 - 1,83 (m, 1H), 1,62 (br. s., 2H); MS (m/z) 177,0 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 10

(S)-3-amino-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on

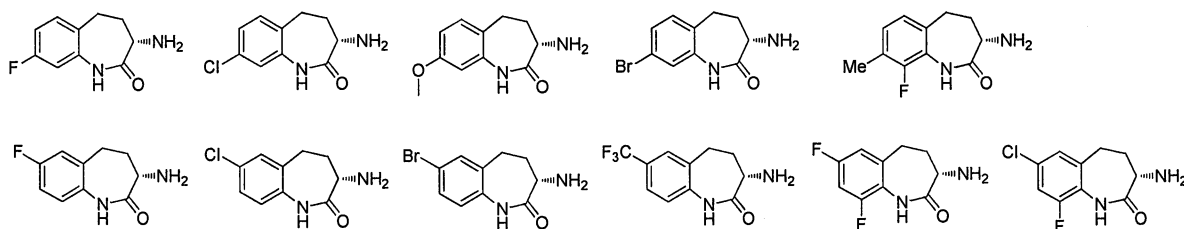


Dung dịch chứa 3-amino-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on (24,1g, 127mmol) trong isopropanol (300mL) ở 70°C được bổ sung axit L-pyrogutamic (16,42g, 127mmol). Tiến hành khuấy trong 30 phút. Bổ sung thêm 400mL isopropanol để tạo điều kiện cho quá trình khuấy. Sau đó, 2-hydroxy-5-nitrobenzaldehyt (0,638g, 3,82mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3,5 ngày. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất rắn được lọc, rửa với isopropanol và hexan. Chất rắn được làm khô để tạo ra

chất rắn màu nâu vàng dưới dạng muối của axit pyroglutamic (33g, 84%). %ee = 97,4% @ 220nm và 97,8% @ 254nm. MS (m/z) 177,0 ($M+H^+$).

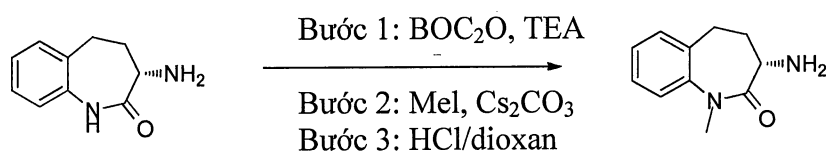
(S)-3-amino-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on, muối của axit pyroglutamic (33g) được bazơ hóa bằng lượng tối thiểu của NH_4OH đậm đặc và chiết bằng DCM bốn lần. Lớp hữu cơ kết hợp được cô thành chất rắn mà được nghiền trong diethyl ete, được lọc và làm khô để tạo ra chất rắn màu nâu vàng/màu cam nhạt dưới dạng bazơ tự do (19,01g, 81%). 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 9,70 (br. s., 1H), 7,17 - 7,30 (m, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,8Hz$, 1H), 3,15 (dd, $J = 11,5, 8,0Hz$, 1H), 2,56 - 2,73 (m, 2H), 2,28 (tt, $J = 12,9, 7,6Hz$, 1H), 2,04 (br. s., 2H), 1,69 - 1,83 (m, 1H); MS (m/z) 177,0 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 11

(S)-3-amino-1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on, muối HCl



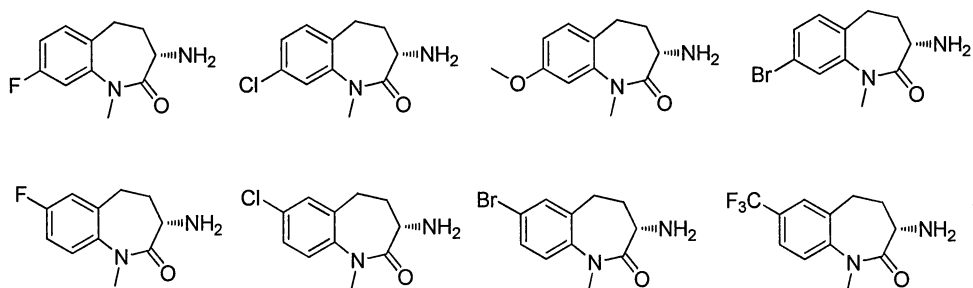
Bước 1: Hỗn hợp gồm (S)-3-amino-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on (0,615g, 3,49mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung TEA (0,730mL, 5,24mmol) và BOC_2O (0,851mL, 3,66mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, pha loãng với nước và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được cô và làm khô để tạo ra 950mg (S)-tert-butyl (2-oxo-2,3,4,5-

tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 9,71 (s, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 3,87 (dt, $J = 12,1, 8,2\text{Hz}$, 1H), 2,61 - 2,70 (m, 2H), 2,19 (ddd, $J = 12,0, 8,0, 4,0\text{Hz}$, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 1H), 1,34 (s, 9H); MS (m/z) 277 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Bước 2: Hỗn hợp của xesi cacbonat (1,592g, 4,89mmol) và (S)-tert-butyl (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (950mg, 3,40mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (10mL) được bổ sung iodometan (0,262mL, 4,19mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, sau đó nước (30mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy mạnh trong 15 phút. Chất rắn thu được được lọc, rửa với nước và hexan và làm khô để thu được 800mg (S)-tert-butyl (1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 3,86 (dt, $J = 11,6, 8,3\text{Hz}$, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,60 - 2,66 (m, 2H), 2,01 - 2,13 (m, 2H), 1,33 (s, 9H); MS (m/z) 291 ($\text{M}+\text{H}^+$).

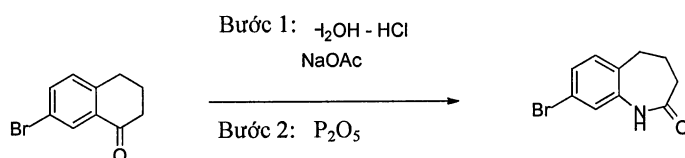
Bước 3: Dung dịch chứa (S)-tert-butyl (1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (800mg, 2,73mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung HCl (4,0M trong dioxan) (4,0mL, 16,00mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó được cô và làm khô để thu được 670mg HCl muối của (S)-3-amino-1-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 8,33 (br. s., 3H), 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 3,62 (dd, $J = 11,4, 8,1\text{Hz}$, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,70 - 2,77 (m, 2H), 2,44 (ddd, $J = 12,1, 8,0, 4,2\text{Hz}$, 1H), 2,07 - 2,17 (m, 1H); MS (m/z) 191 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 12

8-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on



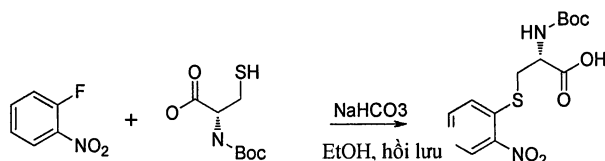
Bước 1: Dung dịch chứa natri axetat (7,47g, 91mmol) trong nước (13,33mL) được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (6,33g, 91mmol), sau đó ethanol (40mL) và 7-bromo-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on (10,25g, 45,5mmol). Bột nhão màu trắng được gia nhiệt ở 80°C trong 45 phút. Phản ứng được thoát nhiệt, khuấy trong 10 phút, sau đó rót lên trên băng và khuấy cho đến khi tất cả băng đều chảy. Lọc chất rắn thu được, rửa với nước và làm khô để thu được chất rắn màu trắng (10,58g, 95%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,29 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2, 2,1Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3Hz, 1H), 2,66 (dt, J = 16,9, 6,3Hz, 4H), 1,74 (quin, J = 6,4Hz, 2H); MS (m/z) 240/242 ($M+H^+$), mẫu tách brom.

Bước 2: Axit metansulfonic (100mL) được bổ sung phospho pentoxit (9,70g, 68,3mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C trong 1,5 giờ. Xả nhiệt và bổ sung từng phần 7-bromo-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on oxim (10,58g, 43,2mmol) trong 10 phút. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 20 giờ. Phản ứng làm nguội và rót lên trên băng, sau đó NaOH 50% trọng lượng/trọng lượng được bổ sung từ từ cùng với nước đá để điều chỉnh nhiệt độ. Kết tủa thu được được khuấy trong 10 phút, lọc, rửa với nước và làm khô để thu được bột màu hồng mà có độ tinh khiết 80% (9,81g, 74%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,61 (s,

1H), 7,19 - 7,32 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 2,66 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H), 2,04 - 2,21 (m, 4H); MS (m/z) 240/242 ($M+H^+$), mẫu tách brom.

Ví dụ điều chế 13

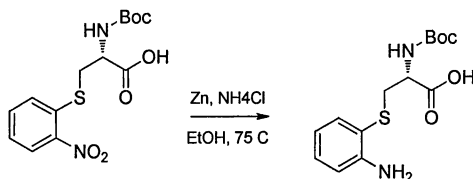
Axit (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((2-nitrophenyl)thio)propanoic



Dung dịch chứa axit (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-mercaptopropanoic (5,02g, 22,69mmol) trong nước (32mL) được bổ sung NaHCO_3 (5,72g, 68,1mmol) khuấy ở 25°C được bổ sung từ từ dung dịch chứa 1-flu-2-nitrobenzen (3,20g, 22,69mmol) trong etanol (40mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở hồi lưu trong 4 giờ và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. LCMS chỉ báo phản ứng hoàn thành. Etanol được loại bỏ trong chân không và pha nước thu được được pha loãng với nước (50mL), rửa bằng ete (2 x 100mL), (loại bỏ pha ete LCMS thể hiện sản phẩm phụ). Dung dịch nước được axit hóa đến độ pH = 4 bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng DCM (2x300mL). Lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này axit (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((2-nitrophenyl)thio)propanoic (7g, 20,4mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS (m/z) 343 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 14

Axit (R)-3-((2-aminophenyl)thio)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic

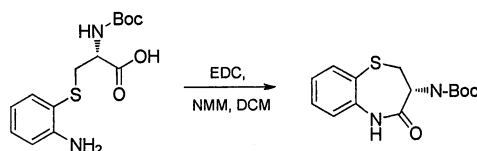


Dung dịch chứa axit (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((2-nitrophenyl)thio)propanoic (0,8g, 2,337mmol) trong MeOH (100mL) được bổ

sung amoni clorua (0,250g, 4,67mmol) và kẽm (1,528g, 23,37mmol) ở 25°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp được gia nhiệt đến 75°C trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được sau đó được lọc trực tiếp qua xelit và xelit được rửa bằng MeOH sôi (2x100mL). Lốp hữu cơ kết hợp được cô một phần trong chân không (25mL) và phần cặn được để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các muối rắn được loại bỏ bằng cách lọc, sau đó DCM (100mL) và nước (100mL) được bổ sung vào phần lọc, pha hữu cơ thu được được rửa bằng nước (3x100mL), làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng axit (R)-3-((2-aminophenyl)thio)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic rắn (700mg, 2,241mmol, hiệu suất 96%). MS (m/z) 313 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 15

(R)-tert-butyl (4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)carbamate

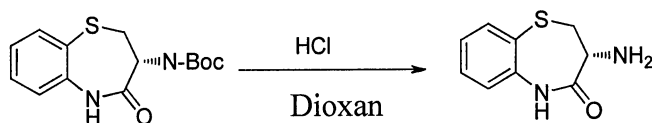


Dung dịch chứa axit (R)-3-((2-aminophenyl)thio)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic (3,3g, 10,56mmol) trong DCM (100mL) được bổ sung N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diamin hydroclorua (2,228g, 11,62mmol). khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, sau đó bổ sung 4-metylmorpholin (1,742mL, 15,85mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 5 giờ. LCMS thể hiện sản phẩm và phản ứng được hoàn thành. Loại bỏ toàn bộ DCM và bổ sung 200mL EtOAc và hỗn hợp được rửa bằng nước, HCl 0,1N (nước), NaHCO₃(nước) và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Tinh chế ISCO (rửa giải bằng 0-70% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất tinh khiết được nêu ở phần đề mục này là (R)-tert-butyl (4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)carbamate (1,5g, 5,10mmol, hiệu suất 48,2%). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7,73 - 7,57 (m, 1H), 7,39 (td, J = 1,4, 7,6Hz, 2H), 7,27 - 7,03 (m, 2H), 5,58 (br. s., 1H), 4,49 (dt, J = 7,2, 11,8Hz, 1H),

3,85 (dd, $J = 6,7, 11,0\text{Hz}$, 1H), 2,95 (t, $J = 11,4\text{Hz}$, 1H), 1,42 (s, 9H). MS (m/z) 295 ($M+H^+$).

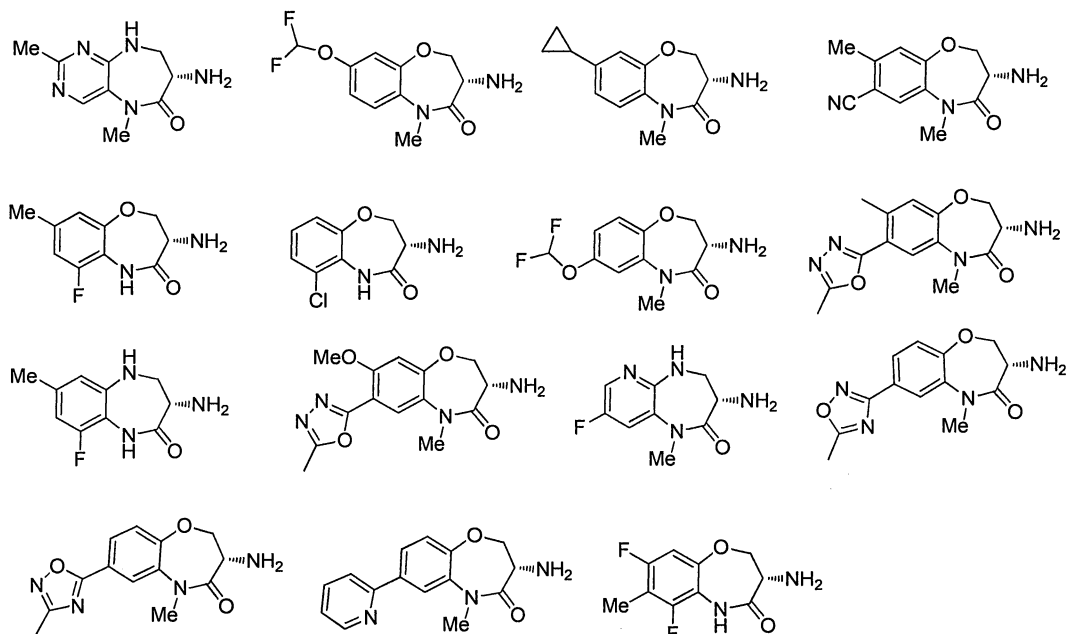
Ví dụ điều chế 16

(R)-3-amino-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-on, hydroclorua



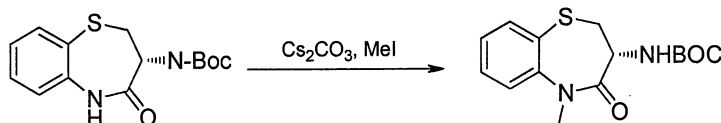
Dung dịch chứa (R)-tert-butyl (4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)carbamate (100mg, 0,340mmol) trong dioxan (3mL) được bổ sung HCl (0,425mL, 1,699mmol, 4M trong dioxan). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 18 giờ. LCMS chỉ báo sản phẩm w/o chất ban đầu. Loại bỏ tất cả dung môi và rửa chất rắn bằng ete và chất rắn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 195 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 17

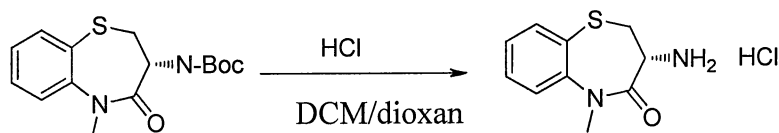
(R)-tert-butyl (5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)carbammat



Dung dịch chứa (R)-tert-butyl (4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)carbammat (200mg, 0,679mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (5mL) được bổ sung Cs₂CO₃ (332mg, 1,019mmol) Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, sau đó MeI (0,051mL, 0,815mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và LCMS thể hiện phản ứng hoàn thành. EtOAc được bổ sung và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na₂SO₄. Loại bỏ tất cả dung môi để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này là (R)-tert-butyl (5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)carbammat (200mg, 0,649mmol, hiệu suất 95%). MS (m/z) 309 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 18

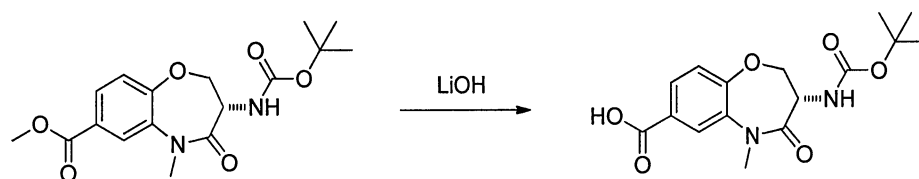
(R)-3-amino-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-on hydroclorua



Dung dịch chứa (R)-tert-butyl (5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)carbammat (290mg, 0,940mmol) trong DCM (3mL) được bổ sung HCl (7,05mL, 28,2mmol, 4M trong dioxan). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 3 giờ. LCMS chỉ thị sản phẩm w/o chất ban đầu. Loại bỏ tất cả dung môi và chất rắn (200mg, 87%) được rửa bằng ete và hexan và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 209 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 19

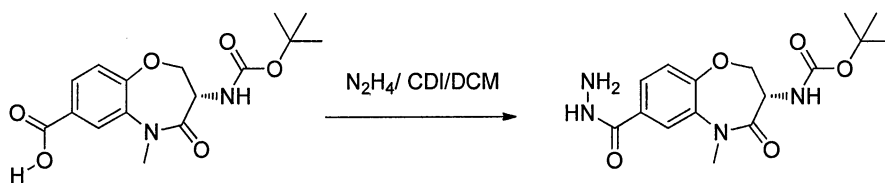
Axit (S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxylic



Dung dịch chứa este (500,0mg, 1,427mmol) trong THF (16mL)/Nước (5mL) được bổ sung LiOH (2,141mL, 2,141mmol) làm dung dịch trong nước (1,0mL). Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước lạnh (70mL), sau đó được chiết hai lần với EtOAc. Pha nước được axit hóa đến độ pH~3, tiếp theo chiết bằng EtOAc hai lần để thu được sản phẩm mong muốn. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc, sau đó cô trong chân không. Chất rắn được đồng sôi hai lần với toluen, sau đó được cô thành chất rắn sau cùng mà có độ tinh khiết đủ để sử dụng ở bước kế tiếp. Không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 456mg chất rắn màu trắng (90%). MS (m/z) 337,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 20

(S)-tert-butyl (7-(hydrazinacarbonyl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro benzo[b][1,4] xazepin-3-yl) carbamat

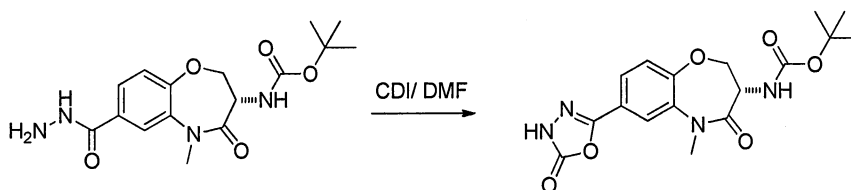


Huyền phù chứa axit (S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxylic (228mg, 0,678mmol) trong DCM khan (5,5mL) được bổ sung CDI (115mg, 0,712mmol) dưới dạng chất rắn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ 30 phút, sau đó hỗn hợp này được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch khuấy riêng chứa hydrazin khan (217mg, 6,78mmol) trong 3,0mL DCM khan ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM, tiếp

theo rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô mẫu trên Na_2SO_4 và cô, sản phẩm rắn có đủ độ tinh khiết để thực hiện bước kế tiếp, (164mg, 69%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 9,84 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,3, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,26 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,21 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 4,55 (br. s., 1H), 4,30 - 4,41 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). MS (m/z) 351,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 21

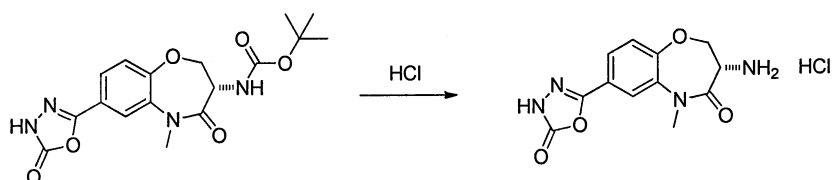
(S)-tert-butyl (5-metyl-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate



Dung dịch chứa (S)-tert-butyl (7-(hydrazincacbonyl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro benzo[b][1,4] xazepin-3-yl)carbamate (191,0mg, 0,545mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (3,0mL) được bổ sung TEA (0,114mL, 0,818mmol), sau đó là CDI (97mg, 0,600mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, sau đó rửa bằng HCl loãng lạnh, nước (2x), và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được rửa bằng lượng nhỏ DCM, tiếp theo được lọc và thu gom dưới dạng bột màu trắng rồi được sử dụng ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm (150,0mg, 80%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 12,67 (br. s., 1H), 7,83 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,3, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,35 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,23 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 4,32 - 4,45 (m, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (m/z) 377,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 22

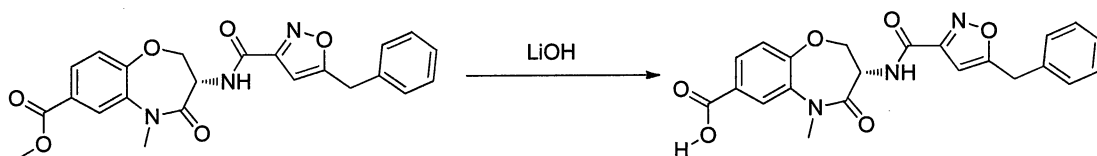
(S)-3-amino-5-metyl-7-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4] oxazepin-4(5H)-on, hydroclorua



Dung dịch chứa (S)-tert-butyl (5-metyl-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamát (40,0mg, 0,106mmol) trong DCM (1,0mL) được bổ sung dung dịch chứa HCl 4M trong 1,4 dioxan (0,531mL, 2,126mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, sau đó được đồng sôi hai lần với toluen để thu được sản phẩm mong muốn. MS (m/z) 277,1 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 23

Axit (S)-3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro benzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxylic

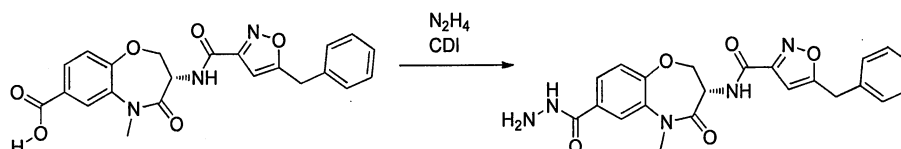


Dung dịch chứa (S)-metyl 3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxylat (332mg, 0,762mmol) trong THF (6mL)/Nước (2,0mL) được bổ sung LiOH (1,144mL, 1,144mmol) dưới dạng dung dịch trong nước. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, sau đó chiết bằng EtOAc hai lần. Pha nước được axit hóa đến độ pH~3,0, sau đó được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ làm khô bằng Na_2SO_4 , sau đó được lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn. Chất rắn được làm ẩm trong toluen, tiếp theo được lắng gạn để thu được sản phẩm rắn sau cùng mà được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 13,18 (br. s., 1H), 8,87 (d, $J = 8,1Hz$, 1H), 7,98 (d, $J = 2,0Hz$, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,3, 2,0Hz$, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, $J = 11,8$,

7,7Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 11,6, 10,1$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J = 9,9, 7,6$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H). MS (m/z) 422,3 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 24

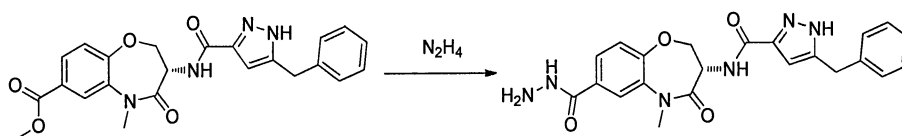
(S)-5-benzyl-N-(7-(hydrazincarbonyl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit



Huyền phù gồm axit (S)-3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro benzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxylic (178,0mg, 0,422mmol) trong DCM (6,0mL) được bổ sung CDI (75mg, 0,465mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp sau đó được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch chứa hydrazin (0,199mL, 6,34mmol) trong 0,50mL DCM. Sau 1 giờ, LCMS chỉ báo mức chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn vào khoảng 79%. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM, sau đó rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô mẫu trên Na_2SO_4 và cô, sản phẩm rắn có đủ độ tinh khiết để chuyển đến bước kế tiếp. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 9,86 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,85 (dt, $J = 11,8, 7,9$ Hz, 1H), 4,62 (dd, $J = 11,6, 10,1$ Hz, 1H), 4,54 (br. s., 2H), 4,44 (dd, $J = 9,9, 7,8$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,33 (s, 3H). MS (m/z) 436,2 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 25

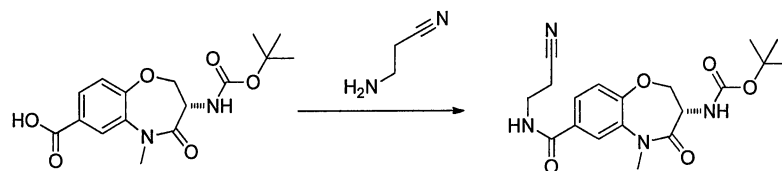
(S)-5-benzyl-N-(7-(hydrazincarbonyl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit



Dung dịch chứa (S)-metyl 3-(5-benzyl-1H-pyrazol-3-carboxamido)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxylat (191,0mg, 0,440mmol) trong MeOH (5,0mL) được bổ sung hydrazin monohydrat (0,058mL, 1,199mmol) làm dung dịch trong MeOH (1,0mL). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu qua đêm, sau đó được pha loãng với EtOAc và phân tách với nước. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (MeOH-DCM: 0-7,0%) để thu được sản phẩm mong muốn (119,0mg, 62,3%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 13,22 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,90 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,3, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,18 - 7,34 (m, 6H), 6,37 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 4,84 (dt, $J = 11,6, 7,8\text{Hz}$, 1H), 4,48 - 4,62 (m, 3H), 4,36 - 4,47 (m, 1H), 3,99 (s, 2H). MS (m/z) 435,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 26

(S)-tert-butyl (7-((2-xianoetyl)carbamoyl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro benzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbammat

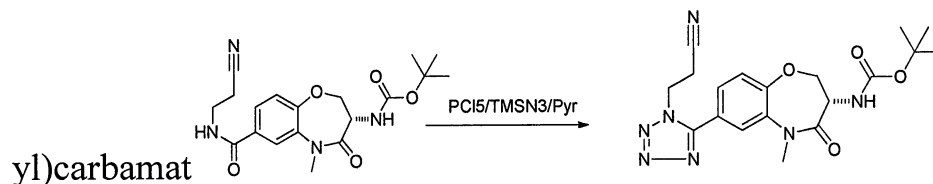


Huyền phù chứa axit (S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxylic (185,0mg, 0,550mmol) trong DCM (5,0mL) được bổ sung từng giọt 1-clo-N,N,2-trimetylprop-1-en-1-amin (88mg, 0,660mmol) làm dung dịch trong DCM (0,10mL) trong 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và trở thành dung dịch đồng nhất. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội trong bể nước đá, sau đó 3-aminopropannitril (154mg, 2,200mmol) được bổ sung từ từ dưới dạng dung dịch trong DCM (0,25mL). Sau 10 phút, bể nước đá được lấy ra, tiếp đó dung dịch axit xitric 10% được bổ sung và hỗn hợp được khuấy mạnh trong 15 phút. Pha hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, nước muối, sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Phần cặn

được tinh chế bằng FCC [EtOAc-Hex: 45-80%] để thu được sản phẩm mong muốn (190,0mg, 89%). MS (m/z) 389,3 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 27

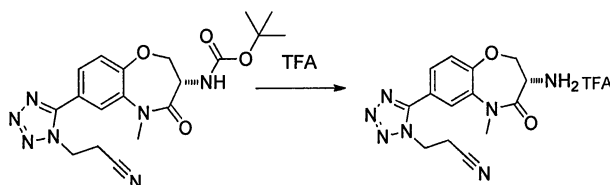
(S)-tert-butyl (7-(1-(2-cyanoethyl)-1H-tetrazol-5-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate



Dung dịch chứa (S)-tert-butyl (7-((2-cyanoethyl)carbamoyl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate (188,0mg, 0,484mmol) và pyridin (0,243mL, 3,00mmol) trong DCM (2,0mL) được bổ sung phospho pentaclorea (161mg, 0,774mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3,0 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó TMSN₃ (0,257mL, 1,936mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Ở 20 giờ, 5,0 eq của TMS-N₃, tiếp theo là 3,0 eq pyridin được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm trong bể dầu ở 45°C trong ~ 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi kỹ bằng vài giọt dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa ban đầu, tiếp theo, sau 5 phút NaHCO₃ dư được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Pha hữu cơ được tách và rửa bằng dung dịch axit xitric 10% và nước muối. Dung dịch hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (EtOAc-Hex: 50 -70%) để thu được sản phẩm mong muốn (152,0mg, 72%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,87 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,2, 2,1Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6Hz, 1H), 4,73 - 4,87 (m, 2H), 4,35 - 4,54 (m, 3H), 3,24 (t, J = 6,3Hz, 2H), 1,36 (s, 9H). MS (m/z) 414,3 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 28

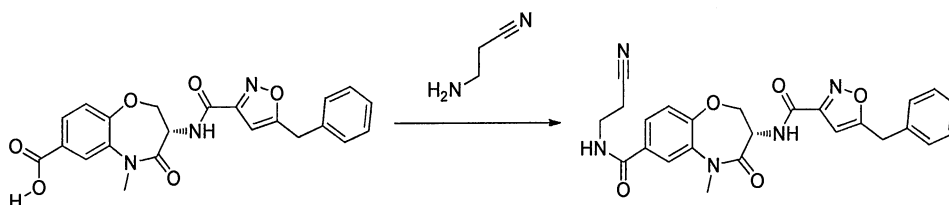
Muối (S)-3-(5-(3-amino-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-yl)-1H-tetrazol-1-yl)propanitril của axit trifloaxetic



Dung dịch chứa (S)-tert-butyl (7-(1-(2-xyanoetyl)-1H-tetrazol-5-yl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamát (152mg, 0,368mmol) trong DCM (1,0mL) được bổ sung TFA (0,50mL, 6,49mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thành phần cặn mà được đồng sôi với toluen để thu được sản phẩm rắn được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp (149,0mg, 95%). MS (m/z) 314,2 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 29

(S)-3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-N-(2-xyanoetyl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamit

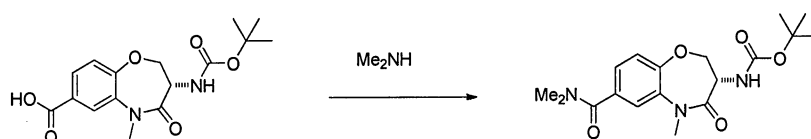


Huyền phù chứa axit (S)-3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo [b][1,4]oxazepin-7-carboxylic (87,0mg, 0,206mmol) trong DCM (2,0mL) được bổ sung từ từ 1-clo-N,N,2-trimetylprop-1-en-1-amin (33,1mg, 0,248mmol) làm dung dịch trong DCM (0,10mL) trong 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và trở thành dung dịch đồng nhất. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội trong bể nước đá, tiếp đó 3-aminopropanitril (57,9mg, 0,826mmol) được bổ sung từ từ dưới dạng dung dịch trong DCM (0,25mL). Bể nước đá được lấy ra, tiếp đó, dung

dịch axit xitric 10% được bổ sung và hỗn hợp được khuấy mạnh trong 15 phút. Pha hữu cơ được tách, rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối, sau đó làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (EtOAc-Hex: 60-80%) để thu được sản phẩm mong muốn (67,0mg, 68,5%). MS (m/z) 474,4 (M+H⁺).

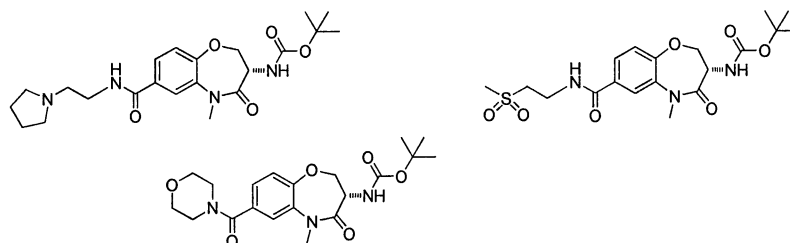
Ví dụ điều chế 30

(S)-tert-butyl (5-metyl-7-(N,N-dimethylcarbamoyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate



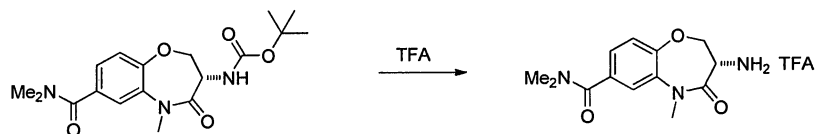
Dung dịch chứa axit (S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4] oxazepin-7-carboxylic (100,0mg, 0,297mmol DMSO (2,0mL) được bổ sung DIEA (0,109mL, 0,624mmol), tiếp theo là HATU (113mg, 0,297mmol). Sau 5 phút, dimethylamin (0,156mL, 0,312mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc, sau đó rửa bằng nước NH₄Cl bão hòa, nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không, Phần cặn được tinh chế bằng FCC [EtOAc-Hex: 15-50%] để thu được sản phẩm mong muốn (44,0mg, 40,7 %). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,53 (d, J = 1,8Hz, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,27 - 4,44 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,99 (br. s., 6H), 1,35 (s, 9H). MS (m/z) 364,0 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



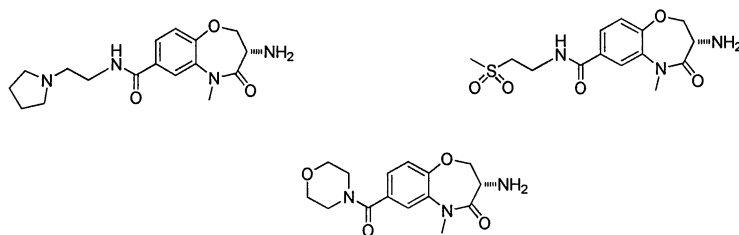
Ví dụ điều chế 31

(S)-3-amino-N,N,5-trimetyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamit trifloaxetat



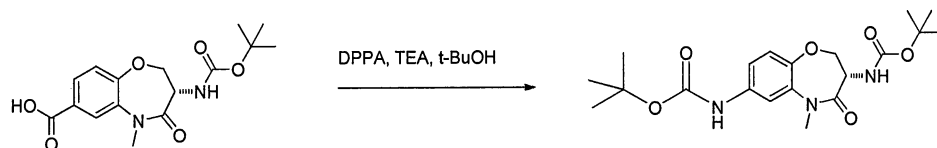
Huyền phù gồm (S)-tert-butyl (5-metyl-7-(N,N-dimetylcarbamoil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamát (46,0mg, 0,113mmol) trong DCM (1,5mL) được bổ sung TFA (0,175mL, 2,269mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được xác nhận là hoàn thành bằng LC/MS. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, sau đó được đồng sôi với toluen hai lần. Phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm và được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp. MS (m/z) 264,0 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 32

(S)-di-tert-butyl (5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3,7-diyl)dicarbamat

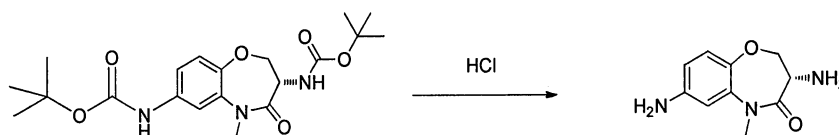


Hỗn hợp gồm axit (S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro benzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxylic (78,0mg, 0,232mmol), diphenylphosphorylazit (DPPA) (0,070mL, 0,325mmol), TEA (0,091mL,

0,649mmol), và tBuOH (0,439mL, 4,59mmol) trong toluen trước tiên được gia nhiệt đến 70°C trong 30 phút, sau đó là gia nhiệt đến 100°C qua đêm. Thỉnh thoảng sau 20 phút sản phẩm mong muốn được quan sát; hỗn hợp phản ứng được để qua đêm và coi như là hoàn thành. Dung môi được loại bỏ trong chân không, sau đó phần cặn được tinh chế bằng FCC [E/H 25 %]. (Không cần gia công tinh và mẫu được tinh chế bằng cột.); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9,47 (br. s., 1H), 7,54 (d, J = 1,5Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,5, 1,9Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6Hz, 1H), 4,30 - 4,39 (m, 1H), 4,20 - 4,26 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,35 (s, 9H). MS (m/z) 408,3 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 33

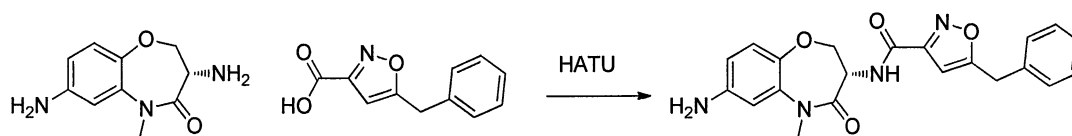
(S)-3,7-diamino-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on



Huyền phù gồm (S)-di-tert-butyl (5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3,7-diyl)dicarbamat (75,0mg, 0,184mmol) trong DCM (1,5mL) được bổ sung HCl (0,782mL, 3,13mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi, sau đó phần cặn được đồng sôi với toluen để thu được phần cặn rắn mà được sử dụng ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm; hiệu suất định lượng được giả định. MS (m/z) 208,1 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 34

(S)-N-(7-amino-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzylisoxazol-3-carboxamit



Dung dịch chứa axit 5-benzylisoxazol-3-carboxylic (37,4mg, 0,184mmol) và HATU (77mg, 0,202mmol) trong axetonitril (2,5mL) (1mL) được khuấy

trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung từ từ vào hỗn hợp thứ hai chứa hỗn hợp gồm (9,0 eq) N-metylmorpholin (0,182mL, 1,656mmol) và (S)-3,7-diamino-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on, 2 hydroclorua (51,5mg, 0,184mmol). LCMS thể hiện chủ yếu là 70% sản phẩm đơn và 23% sản phẩm kép. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc, sau đó rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng natri sulfat, và lọc mẫu được cô trong chân không và tinh chế bằng FCC [EtOAc-Hex: 20 - 60%]. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,78 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 5H), 6,87 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 6,58 (d, $J = 2,8\text{Hz}$, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (dd, $J = 8,6, 2,5\text{Hz}$, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,77 - 4,87 (m, 1H), 4,36 - 4,44 (m, 1H), 4,20 - 4,27 (m, 3H), 3,22 (s, 3H). MS (m/z) 393,2 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 35

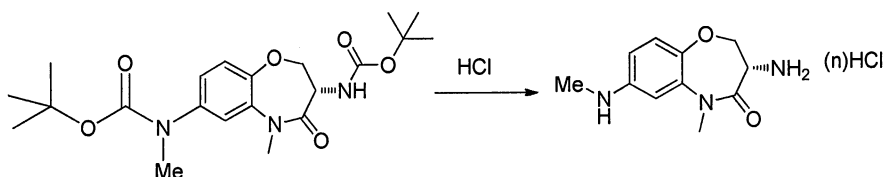
(S)-tert-butyl (3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-yl)(metyl)carbamat



Huyền phù gồm (S)-di-tert-butyl (5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3,7-diyl)dicarbamat (60,0mg, 0,147mmol) DMF (1,0mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (48,0mg, 0,147mmol), tiếp theo là MeI (9,21 μL , 0,147mmol). Hỗn hợp phản ứng được kết hợp với mẻ phản ứng thứ hai với 40mg cặn và cả hai cùng được xử lý. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc, tiếp đó rửa liên tiếp với nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được lọc. Phần cặn được cô được tinh chế bằng FCC (EtOAc-Hex: 15 -35 %) để thu được 86,0mg hỗn hợp chứa sản phẩm mong muốn với một số chất ban đầu (7:3 theo LC/MS) mà được sử dụng ở bước kế tiếp. MS (m/z) 422,4 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 36

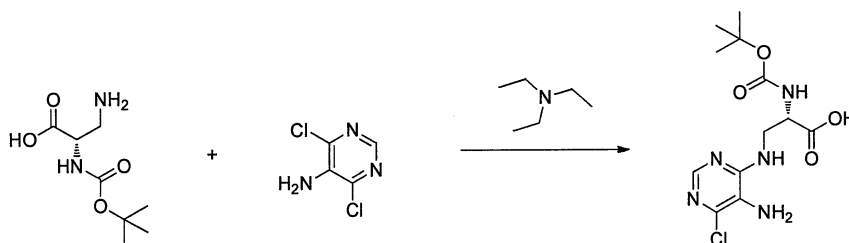
(S)-3-amino-5-metyl-7-(metyl-amino)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on



Hỗn hợp gồm (S)-tert-butyl (3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-yl)(metyl)carbamate từ bước trước đó (86,0mg, 0,204mmol) trong DCM (3,0mL) được bổ sung HCl (1,020mL, 4,08mmol) làm dung dịch HCl 4M trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó bổ sung 0,5mL HCl 4M trong 1,4 dioxan và khuấy liên tục trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, sau đó được đồng sôi với toluen để thu được chất rắn dư có sản phẩm mong muốn mà được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp. MS (m/z) 222,1 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 37

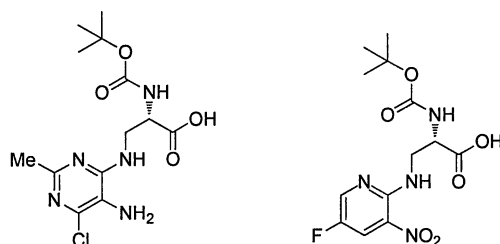
Axit (S)-3-((5-Amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic



Huyền phù gồm 4,6-diclopyrimidin-5-amin (0,402g, 2,448mmol) và triethylamin (0,751mL, 5,39mmol) trong BuOH (10mL) được bổ sung axit (S)-3-amino-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic (0,5g, 2,448mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C. Sau khi gia nhiệt trong 1 giờ, 10mL nữa của BuOH và EtOH (15mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi gia nhiệt trong 2 ngày (lưu ý: vẫn còn một số chất ban đầu), hỗn

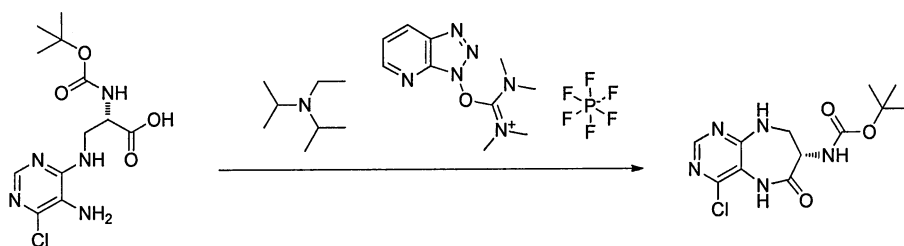
hợp phản ứng được cô, sau đó được pha loãng với nước và EtOAc. Sau khi tách, dung dịch nước được chiết bằng EtOAc (x2), và tiếp theo, dung dịch nước được axit hóa bằng HCl 1N (độ pH khoảng 3). Sau khi chiết bằng EtOAc (x3), dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 . Sau khi lọc và bay hơi trong chân không, thu được axit (S)-3-((5-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic (430mg, 1,296mmol, hiệu suất 52,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 332,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 12,67 (br. s., 1H), 7,75 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,24 (td, $J = 8,0, 5,3\text{Hz}$, 1H), 3,71 - 3,82 (m, 1H), 3,55 - 3,68 (m, 1H), 1,35 - 1,41 (m, 9H).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp sử dụng phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả ở trên có sử dụng 4,6-diclo-2-metylpyrimidin-5-amin và 2-clo-5-flo-3-nitropyridin trong DMSO làm dung môi ở 70°C .



Ví dụ điều chế 38

(S)-tert-butyl (4-clo-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)carbamate

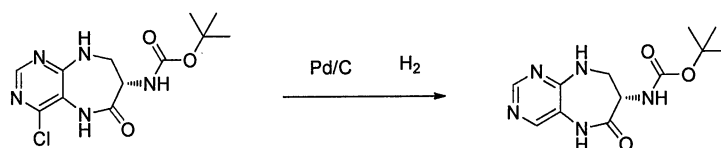


Dung dịch chứa axit (S)-3-((5-amino-6-clopyrimidin-4-yl)amino)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic (300mg, 0,904mmol) và HATU (378mg,

0,995mmol) trong DMSO (4,0mL) được bổ sung DIEA (0,237mL, 1,356mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, 378mg HATU nữa và 0,24mL DIEA được bổ sung. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung, sau đó chiết bằng EtOAc (x3). Dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, và làm khô bằng MgSO_4 . Sau khi lọc và bay hơi trong chân không, nguyên liệu thô được tinh chế bằng cách sắc kí cột silicagel (Biotage, ống 25g, 10% đến 60% EtOAc trong hexan) để thu được (S)-tert-butyl (4-clo-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)carbammat (125mg, 0,394mmol, hiệu suất 43,6%) dưới dạng chất rắn không màu. MS (m/z) 314,2 ($M+H^+$). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,49 (s, 1H), 8,14 - 8,22 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 3,41 - 3,51 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

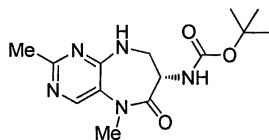
Ví dụ điều chế 39

(S)-tert-butyl (6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)carbammat



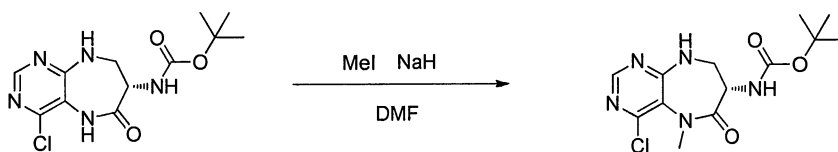
Huyền phù gồm (S)-tert-butyl (4-clo-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)carbammat (300mg, 0,956mmol) trong EtOH (5mL), EtOAc (5,00mL), và MeOH (7,5mL) được bổ sung Pd/C (153mg, 0,143mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bình cầu H_2 trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và rửa bằng EtOAc và MeOH. Phần lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không và thu được (S)-tert-butyl (6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)carbammat rắn (260mg, 0,912mmol, hiệu suất 95%) được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 280,2 ($M+H^+$). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,32 (s, 1H), 9,41 (br. s., 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H), 4,36 - 4,50 (m, 1H), 3,53 - 3,63 (m, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp từ (S)-tert-butyl (4-clo-2,5-dimetyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)carbammat bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



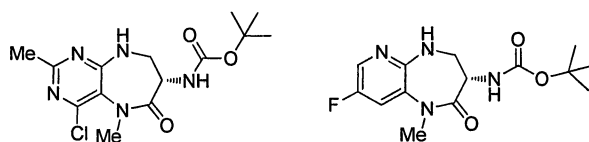
Ví dụ điều chế 40

(S)-tert-butyl (4-clo-5-metyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)carbammat



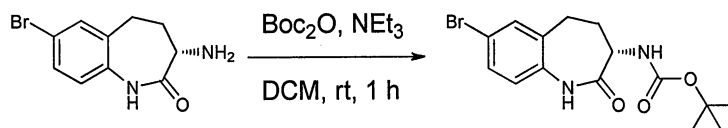
Dung dịch chứa (S)-tert-butyl (4-clo-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)carbammat (0,7g, 2,231mmol) trong DMF (10mL) được bổ sung NaH (0,094g, 2,343mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, iodometan (0,146mL, 2,343mmol) được bổ sung và khuấy trong 1 giờ 20 phút. Bổ sung nước gây ra sự kết tủa. Chất rắn được lọc và rửa bằng nước và hexan. Chất rắn ướt được thu gom và làm khô ở 50°C trong lò chân không để thu được (S)-tert-butyl (4-clo-5-metyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)carbammat (620mg, 1,797mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn không màu được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 328,2 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,18 (s, 1H), 8,09 (br. d, 1H), 7,02 (d, J = 7,6Hz, 1H), 4,38 - 4,48 (m, 1H), 3,37 - 3,54 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 41

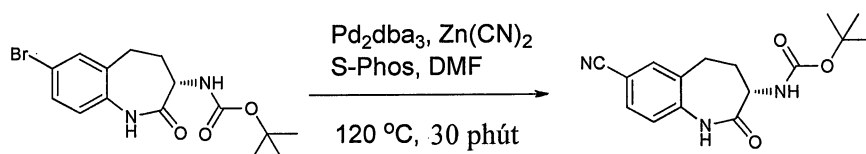
(S)-tert-butyl (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate



Hỗn hợp gồm (S)-3-amino-7-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on (800mg, 3,14mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung NEt₃ (0,656mL, 4,70mmol) và BOC₂O (0,764mL, 3,29mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó được pha loãng với H₂O (20mL). Lớp hữu cơ được tách và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng Isco Combiflash (20%-80% EtOAc/Hexan; cột RediSep 40g). Các phân chiết thu được chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (900mg, hiệu suất 81%). ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 9,21 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3, 2,0Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3Hz, 4H), 5,68 (d, J = 7,8Hz, 1H), 4,17 - 4,31 (m, 1H), 2,76 - 2,95 (m, 1H), 2,52 - 2,68 (m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); MS (m/z): 355 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 42

Tert-butyl (7-cyano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate

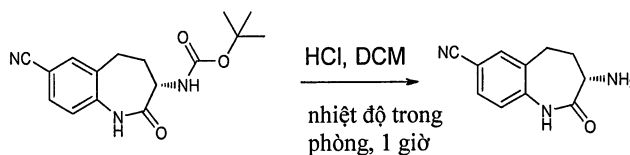


Tert-butyl (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (200mg, 0,563mmol), kẽm xyanua (99mg, 0,845mmol), Pd₂dba₃ (258mg, 0,282mmol), và S-Phos (277mg, 0,676mmol) được trộn trong lọ vi sóng 5mL. Lọ này được dội N₂ 3 lần, và sau đó 2ml DMF được bổ sung. Hỗn

hợp phản ứng được xử lý bằng vi sóng bằng cách sử dụng thiết bị Emrys Optimizer (150W, chuẩn hấp thụ, 120°C, 20 phút). Hỗn hợp sau đó được lọc và phân lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng Isco Combiflash (20%-50% EtOAc/Hexan; cột RediSep 40g). Các phân chiết thu được chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng màu nâu. Dầu này được làm đông khô thành chất rắn màu vàng nhạt (146mg, hiệu suất 86%). ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 9,18 (s, 1H), 7,47 - 7,59 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 5,50 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 4,26 (dt, $J = 11,4, 7,7\text{Hz}$, 1H), 2,84 - 3,00 (m, 1H), 2,62 - 2,79 (m, 2H), 1,98 - 2,12 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); MS (m/z): 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 43

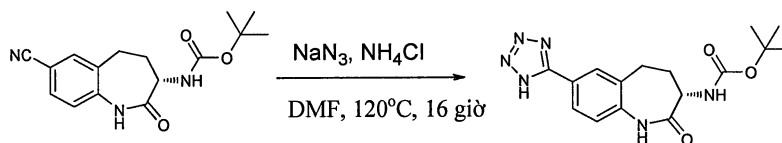
3-amino-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-carbonitril



Hỗn hợp gồm tert-butyl (7-xyano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (70mg, 0,234mmol) trong DCM (5mL) được bổ sung HCl (4N trong dioxan) (0,31mL, 1,23mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô và làm khô. Nguyên liệu thô này được dùng cho bước kế tiếp mà không cần tinh chế (47mg, hiệu suất 100%). MS (m/z): 202 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 44

(S)-tert-butyl (2-oxo-7-(1H-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate

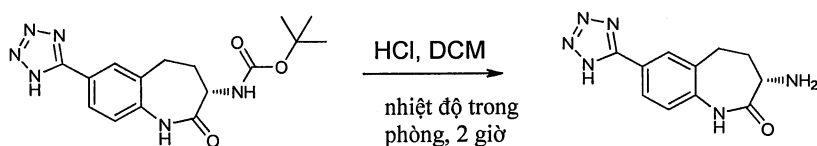


(S)-tert-butyl (7-xyano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (100mg, 0,332mmol) được hòa tan trong DMF (2mL), và sau đó natri azit (64,9mg, 0,999mmol) và amoni clorua (53,8mg, 1,006mmol) được bổ

sung. Hỗn hợp được giữ ở 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và phân lọc sau đó được cô và phân căn được tinh chế bằng Isco Combiflash (2%-10% MeOH/CH₂Cl₂, 10% NEt₃ trong MeOH; cột 12g RediSep). Các phân chiết thu được chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (114mg, hiệu suất 100%). MS (m/z): 345 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 45

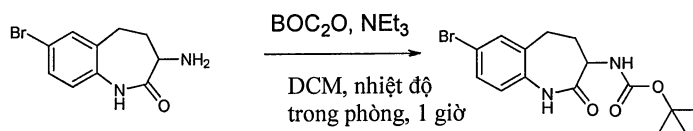
(S)-3-amino-7-(1H-tetrazol-5-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on



(S)-tert-butyl (2-oxo-7-(1H-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (114mg, 0,332mmol) được hòa tan trong DCM (2mL), và sau đó HCl (4N trong dioxan, 0,83mL) được bổ sung. Hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được cô thành chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 245 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 46

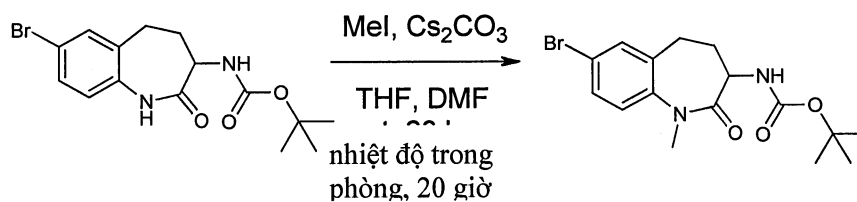
Tert-butyl (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate



Hỗn hợp gồm 3-amino-7-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on (1,7g, 6,66mmol) trong DCM (50mL) được bổ sung NEt₃ (1,393mL, 10,00mmol) và BOC₂O (1,625mL, 7,00mmol). Hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với nước và lớp hữu cơ được tách, cô và làm khô trong chân không cao trong 16 giờ. Nguyên liệu thô này được dùng cho bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm (2,36g, hiệu suất 100%). MS (m/z): 355 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 47

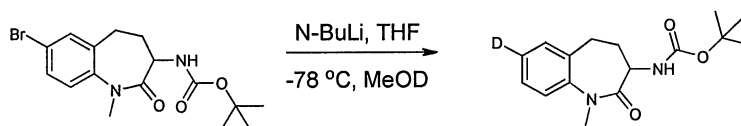
Tert-butyl (7-bromo-1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamat



Hỗn hợp gồm xesi cacbonat (3,04g, 9,33mmol) và tert-butyl (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamat (2,36g, 6,66mmol) trong 1ml DMF và hỗn hợp dung dịch THF (50mL) được bổ sung iodometan (0,500mL, 8,00mmol). Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp sau đó được lọc và phần lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng Isco Combiflash (10%-50% EtOAc/Hexan; cột 330g RediSep). Các phần chiết thu được chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,6g, hiệu suất 65%). ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,44 (dd, $J = 8,5, 2,1\text{Hz}$, 1H), 7,37 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,07 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 5,47 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 4,23 (dt, $J = 11,5, 7,5\text{Hz}$, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,73 - 2,91 (m, 1H), 2,49 - 2,65 (m, 2H), 1,87 - 2,03 (m, 1H), 1,42 (s, 9H); MS (m/z): 369 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 48

1,1-dimetyletyl (1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)carbamat-d1

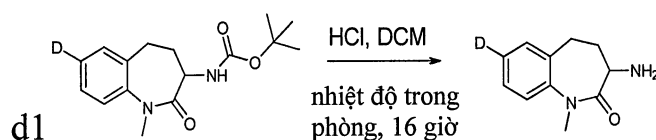


Tert-butyl (7-bromo-1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamat (80mg, 0,217mmol) được hòa tan trong 50ml THF và sau đó được làm nguội đến -78°C . N-butyllithi (2,5M trong hexan) (0,217mL, 0,542mmol) được bổ sung từ từ ở -78°C . Hỗn hợp phản ứng được giữ ở -78°C trong 30 phút, và sau đó được tôi bằng MeOD. Hỗn hợp được rửa bằng (nước) NaHCO_3 bão hòa. Lớp hữu cơ được tách và tinh chế bằng Isco

Combiflash (20%-80% EtOAc/Hexan; cột 12g RediSep). Các phần chiết thu được chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (64mg, hiệu suất 100%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,41 (s, 9H) 1,95 (dd, $J=7,45, 3,92\text{Hz}$, 1H) 2,51 - 2,68 (m, 2H) 2,73 - 2,98 (m, 1H) 3,41 (s, 3H) 4,19 - 4,34 (m, 1H), 5,37 - 5,64 (m, 1H) 7,11 - 7,24 (m, 2H) 7,23 - 7,38 (m, 1H); MS (m/z): 292 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 49

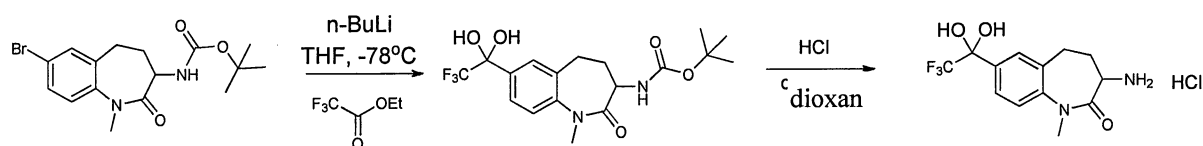
3-amino-1-metyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on-



1,1-dimetyletyl (1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl)carbamát-d1 (64mg) được hòa tan trong 2mL DCM, và sau đó 0,54mL HCl (4N trong dioxan) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô và nguyên liệu thô được dùng cho bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm (35mg, hiệu suất 84%). MS (m/z): 192 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 50

3-amino-1-metyl-7-(2,2,2-trifloro-1,1-dihydroxyetyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on



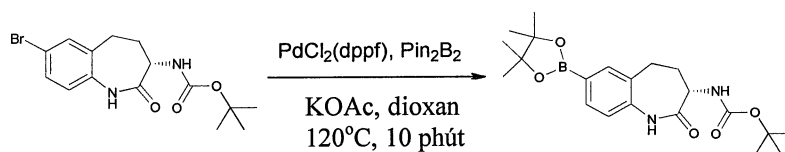
Tert-butyl (7-bromo-1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamát (100mg, 0,271mmol) được hòa tan trong 50ml THF và sau đó được làm nguội đến -78°C . N-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,271mL, 0,677mmol) được bổ sung từ từ ở -78°C . Hỗn hợp này được giữ ở -78°C trong 30 phút, và sau đó etyl 2,2,2-trifloaxetat (0,129mL, 1,083mmol) được bổ sung từ từ ở -78°C . Hỗn hợp trở thành dung dịch không màu sau khi bổ

sung. Hỗn hợp này được giữ ở -78°C trong 1 giờ, và sau đó được làm ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được tôi bằng MeOH, và sau đó rửa bằng (nước) NH_4Cl bão hòa. Lớp hữu cơ được tách và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng Isco CombiFlash (20%-80% EtOAc/Hexan; cột 40g RediSep). Các phần chiết thu được chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (24mg, hiệu suất 23%). MS (m/z): 404 ($\text{M}+\text{H}^+$).

1,1-dimethyletyl [1-metyl-2-oxo-7-(2,2,2-triflo-1,1-dihydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]carbammat (125mg, 0,324mmol) được hòa tan trong DCM (2mL), và sau đó HCl (4N trong dioxan) (0,809mL, 3,24mmol) được bổ sung. Dung dịch màu vàng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch này sau đó được cô để thu được 3-amino-1-metyl-7-(2,2,2-triflo-1,1-dihydroxyetyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1-benzazepin-2-on dưới dạng dầu màu vàng (92mg, hiệu suất 100%). MS (m/z): 304 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 51

(S)-tert-butyl (2-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbammat

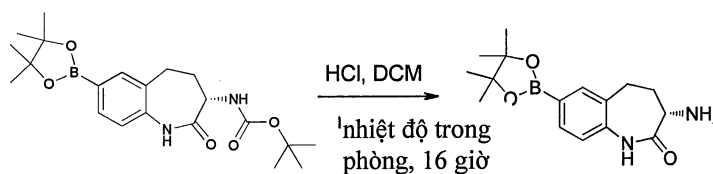


(S)-tert-butyl (7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbammat (200mg, 0,563mmol), bis(pinacolato)diboron (157mg, 0,619mmol), sản phẩm cộng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (46,0mg, 0,056mmol) và kali axetat (182mg, 1,858mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2mL). Hỗn hợp phản ứng được đưa vào trong Emrys Optimizer (150W, chuẩn hấp thụ, 120°C , 10 phút). Hỗn hợp phản ứng sau đó được phân tách giữa H_2O và DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO_4 và được cô thành phần cặn màu nâu. Phần cặn này được tinh chế bằng Isco Combiflash (10%-80% EtOAc/Hexan; cột 40g RediSep). Các phần chiết thu được chứa sản phẩm được kết hợp và được cô

để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (82mg, hiệu suất 36%). MS (m/z): 402 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 52

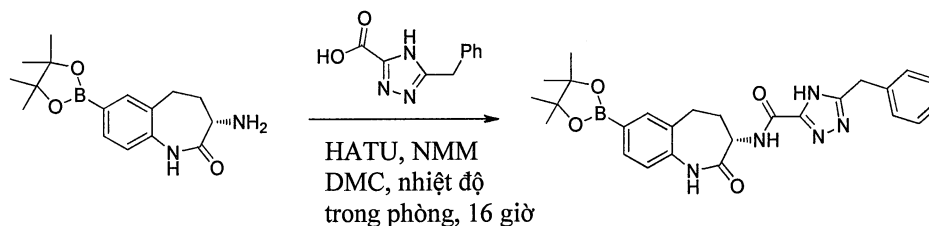
(S)-3-amino-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on



(S)-tert-butyl (2-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (82mg, 0,205mmol) được hòa tan trong 2mL DCM, và sau đó HCl (4N trong dioxan, 1,408mL, 5,63mmol) được bổ sung từ từ. Dung dịch phản ứng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô thành dầu màu vàng (62mg, hiệu suất 100%). MS (m/z): 302 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 53

(S)-5-benzyl-N-(2-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit

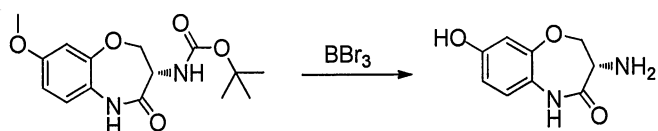


Dung dịch được khuấy từ tính chứa axit 5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylic (41,7mg, 0,205mmol) trong 5mL DCM ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung 4-metylmorpholin (66,4mg, 0,657mmol) và HATU (94mg, 0,246mmol). Dung dịch chứa (S)-3-amino-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on (62mg, 0,205mmol) và trong 2mL DCM được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp thô sau đó được tinh chế bằng Isco Combiflash (20%-50% EtOAc/Hexan; cột 40g RediSep). Các

phần chiết thu được chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (65mg, hiệu suất 65%). MS (m/z): 488 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 54

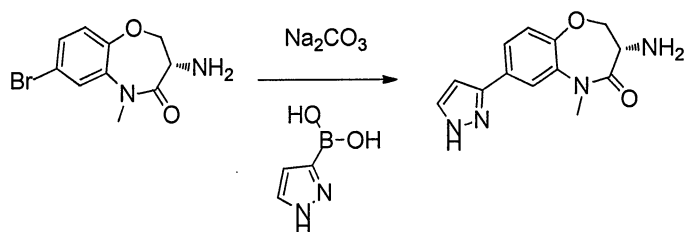
(S)-3-amino-8-hydroxy-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on



(S)-tert-butyl (8-methoxy-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate (300mg, 0,973mmol) được hòa tan trong DCM (15mL) và được làm nguội trong bể nước đá/nước muối. Sau đó, bo tribromua (2,92mL, 2,92mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy được làm nguội trong 10 phút. Lấy bể nước đá ra và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 phút. 2,0mL BBr₃ được bổ sung và khuấy trong 45 phút, sau đó bổ sung tiếp 2mL BBr₃ và khuấy tiếp 20 phút nữa. Phản ứng được làm nguội trong bể nước đá, được tôi với 5mL NaHCO₃ bão hòa và khuấy mạnh trong 5 phút. Độ pH của dung dịch nước là ~ 7-8. Các lớp này được tách và lớp nước được chiết bằng MeOH 10%/DCM: cả hai lớp hữu cơ đều chứa tạp chất và lớp nước chứa sản phẩm chính. Lớp nước được cô để thu được 2,4g chất rắn thô (chứa các muối vô cơ). Chất rắn này được sử dụng luôn ở bước kế tiếp. MS (m/z) 195,0 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 55

(S)-3-amino-5-metyl-7-(1H-pyrazol-3-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on

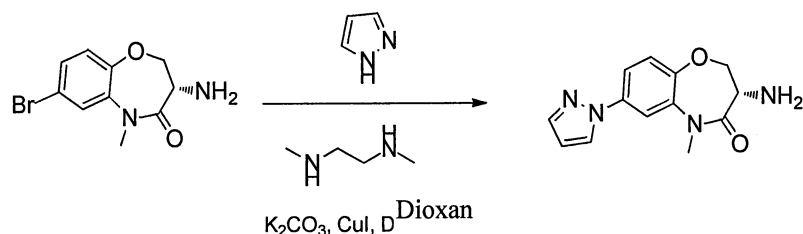


(S)-3-amino-7-bromo-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on (50,5mg, 0,186mmol), axit (1H-pyrazol-3-yl)boronic (31,3mg, 0,279mmol),

natri cacbonat (59,2mg, 0,559mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21,53mg, 0,019mmol) được kết hợp trong DME (2mL) và nước (0,7mL) và phản ứng được gia nhiệt ở 85°C trong bể dầu trong 3 giờ. Sau 2 giờ, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15mg) và axit boronic (15mg) được bổ sung tiếp. Sau 3 giờ trong bể dầu, phản ứng được đưa vào xử lý vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Phản ứng được phân tách giữa MeOH 10%/DCM và nước. Các lớp hữu cơ được cô và tinh chế bằng Biotage (4g cột silic oxit; MeOH 0,5-5%/DCM (thêm NH_4OH), 15 phút) để thu được 30mg dầu màu vàng nhạt với hiệu suất 60%. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,79 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,72 (br. s., 2H); MS (m/z) 259,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 56

(S)-3-amino-5-metyl-7-(1H-pyrazol-1-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on

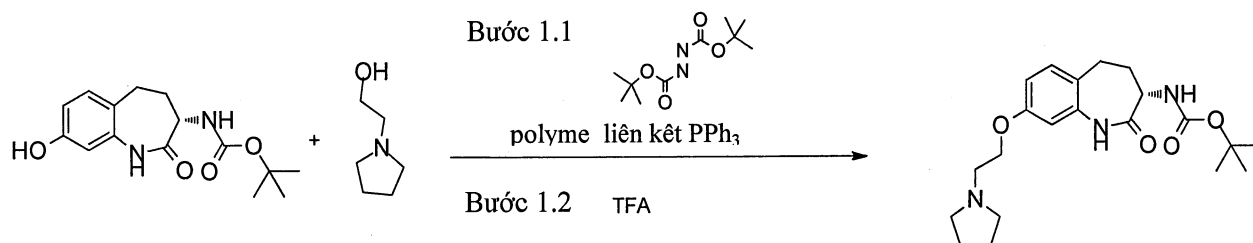


(S)-3-amino-7-bromo-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on (100mg, 0,369mmol), 1H-pyrazol (50,2mg, 0,738mmol) và kali cacbonat (153mg, 1,107mmol) được bổ sung vào 1,4-dioxan (2,0mL) và hỗn hợp được loại khí trong 10 phút trong môi trường nitơ. Sau đó, đồng(I) iodua (35,1mg, 0,184mmol) và N1,N2-dimetyletan-1,2-diamin (0,020mL, 0,184mmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 3 ngày. Các lớp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với nước và MeOH 10%/DCM và được tách. Các lớp hữu cơ được cô và tinh chế bằng Biotage (12g cột silic oxit; 0,5-3% MeOH/DCM (bổ sung NH_4OH), 15 phút; 3-4,5%, 3 phút; 4,5% 5 phút) để thu được 18mg chất rắn màu nâu sáng với hiệu suất 19%. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,54 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 7,85 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 7,76 (d, $J = 1,5\text{Hz}$, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,7, 2,7\text{Hz}$, 1H), 7,27 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 1H), 4,29 (dd, J

= 9,9, 7,6Hz, 1H), 4,02 (t, $J = 10,7\text{Hz}$, 1H), 3,68 (br. s., 1H), 3,36 (s, 3H), 1,75 (br. s., 2H); MS (m/z) 259,1 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 57

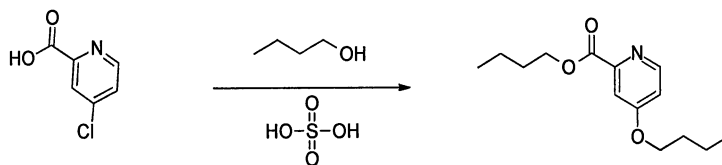
(S)-tert-butyl (2-oxo-8-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate



Polyme liên kết PPh_3 (tải trọng 3mmol/g, 2,5 eq, 330mg), (S)-tert-butyl (8-hydroxy-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (130mg, 0,400mmol) và 2-(pyrrolidin-1-yl)etanol (0,094mL, 0,800mmol) được kết hợp trong THF (4mL). Tiếp theo, di-tert-butyl azodicarboxylat (184mg, 0,800mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Bổ sung các chất phản ứng sau đây với lượng bằng hoặc lớn hơn 0,5 eq: polyme liên kết PPh_3 , di-tert-butyl azodicarboxylat và 2-(pyrrolidin-1-yl)etanol và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng được lọc qua nút nhỏ của xelit, rửa với MeOH 10%/DCM. Phần lọc được cô, được phân tách giữa DCM và NaOH 6N và các lớp được tách. Sản phẩm thô được cô và tinh chế bằng Biotage (4g cột silic oxit; MeOH 1-5%/DCM (thêm NH_4OH), 15 phút) để thu được 74mg bột màu trắng với hiệu suất 46%. 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 9,64 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 6,97 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,3, 2,5\text{Hz}$, 1H), 6,57 (d, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H), 3,96 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (dt, $J = 11,9, 8,3\text{Hz}$, 1H), 2,77 (t, $J = 5,9\text{Hz}$, 2H), 2,54 - 2,62 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,09 - 2,22 (m, 2H), 1,95 - 2,07 (m, 2H), 1,62 - 1,71 (m, 5H), 1,34 (s, 9H); MS (m/z) 390,3 ($M+H^+$).

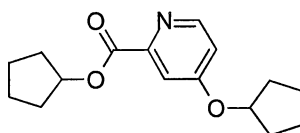
Ví dụ điều chế 58

Butyl 4-butoxypicolinat



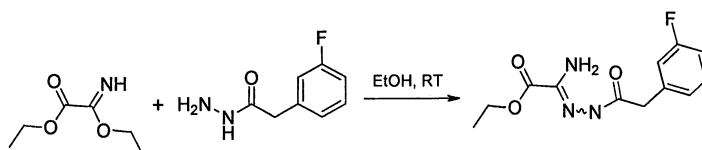
Hỗn hợp gồm axit 4-clopicolinic (1g, 6,35mmol) và butan-1-ol (5,80mL, 63,5mmol) được bổ sung axit sulfuric (0,101mL, 1,904mmol) và được gia nhiệt đến 80°C trong 2 ngày. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được trung hòa bằng dung dịch NaOH 1N đến độ pH = 5-6, sau đó chiết bằng EtOAc (x3). Sau khi làm khô bằng MgSO₄, lọc, và làm bay hơi trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng Biotage (ống 50g, 0% đến 40% EtOAc trong hexan) để thu được butyl 4-butoxypicolinat (765mg, 3,04mmol, hiệu suất 48,0%). MS (m/z) 252,1 (M+H⁺). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,55 (d, J = 6,1Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,3Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 5,7, 2,7Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,8Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,4Hz, 2H), 1,77 - 1,87 (m, 4H), 1,43-1,57 (m, 4H), 0,97-1,03 (m, 6H).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 59

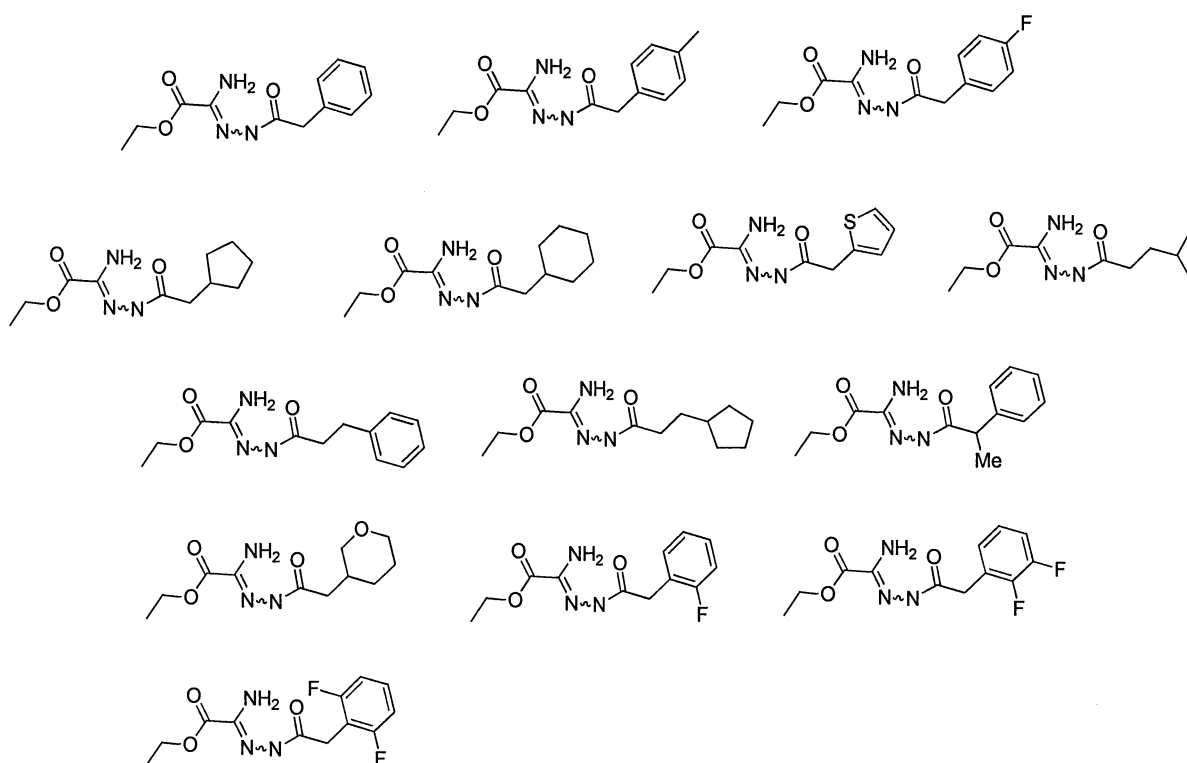
Etyl 2-amino-2-(2-(2-(3-flophenyl)axetyl)hydrazono)axetat



2-(3-flophenyl)axetohydrazit (2,90g, 17,22mmol) và etyl 2-etoxy-2-iminoaxetat (2,5g, 17,22mmol) trong etanol (30mL) được khuấy trong môi

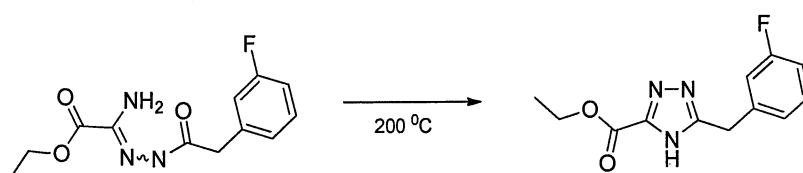
trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, huyền phù thu được được lọc. Chất rắn màu trắng được rửa bằng EtOH và làm khô trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này ethyl 2-amino-2-(2-(2-(3-flophenyl)axetyl)hydrazono)axetat (3g, 11,23mmol, hiệu suất 65,2%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 268 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 60

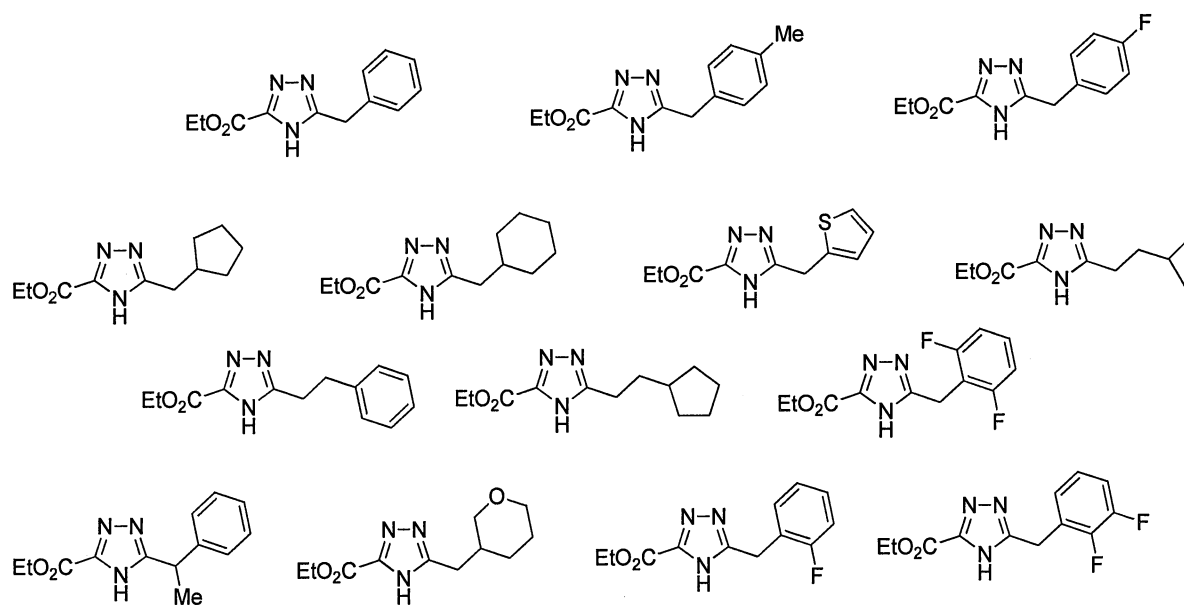
Ethyl 5-(3-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylat



Ethyl 2-amino-2-(2-(2-(3-flophenyl)axetyl)hydrazono)axetat (3g, 11,23mmol) trong bình được đặc trong bể dầu được gia nhiệt trước ở 200°C trong 15 phút. Phần nóng chảy được để nguội, chất rắn thu được cho vào trong

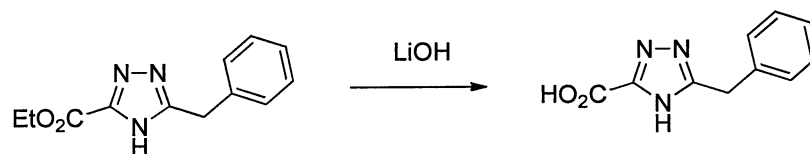
MeOH (20mL), và sau đó dung môi được làm bay hơi. Chất rắn màu trắng thu được được tạo huyền phù trong ete (30mL), khuấy trong 10 phút, lọc, rửa bằng ete (40mL), và làm khô trong chân không để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này etyl 5-(3-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylat (1,2g, 4,81mmol, hiệu suất 42,9%), hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 250 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 61

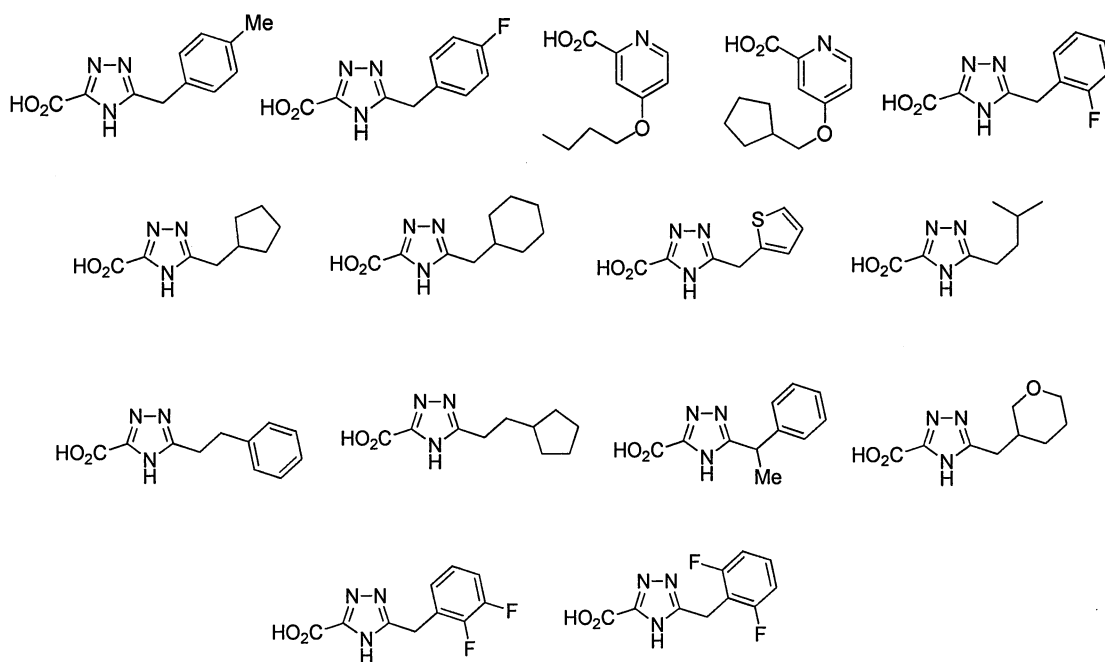
Axit 5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylic



Dung dịch chứa etyl 5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylat (8,29g, 35,85mmol) trong THF (100mL) được bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (2,00g, 84mmol) trong nước (20mL). Hỗn hợp được khuấy trong 20 giờ ở nhiệt

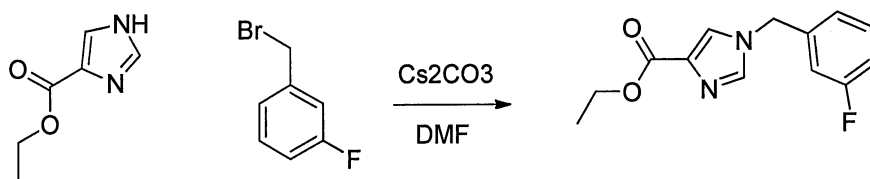
độ trong phòng. Phản ứng được cô để loại bỏ THF và HCl đậm đặc được bổ sung cho đến khi độ pH ~ 2 tại đó là điểm chất rắn được kết tủa. Huyền phù được khuấy trong 15 phút trong bể nước đá/nước, được lọc, rửa với nước lạnh và làm khô trong chân không để thu được 6,93g hydroclorua của axit 5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylic (hiệu suất 80%). MS (m/z) 204 ($M+H^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 62

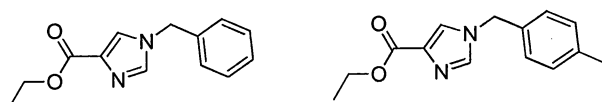
Etyl 1-(3-florobenzyl)-1H-imidazol-4-carboxylat



Dung dịch chứa etyl 1H-imidazol-4-carboxylat (1g, 7,14mmol), Cs_2CO_3 (2,56g, 7,85mmol) và trong N,N-dimetylformamit (DMF) (5mL) được bổ sung 1-(bromometyl)-3-florobenzen (1,349g, 7,14mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ. LCMS thể hiện phản ứng hoàn thành có sản phẩm. 150mL

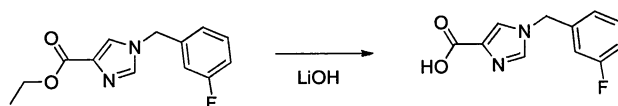
EtOAc được bổ sung và chiết bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 . Làm bay hơi tất cả dung môi để thu được sản phẩm thô dưới dạng ethyl 1-(3-flobenzyl)-1H-imidazol-4-carboxylat (1,7g, 6,85mmol, hiệu suất 96%). MS (m/z) 250 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



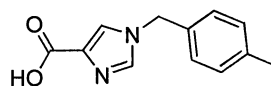
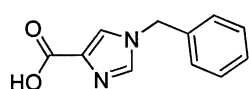
Ví dụ điều chế 63

Axit 1-(3-flobenzyl)-1H-imidazol-4-carboxylic



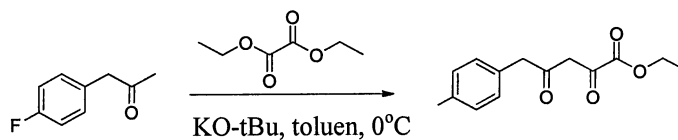
Lithi hydroxit được điều chế mới (34,2mL, 68,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 1-(3-flobenzyl)-1H-imidazol-4-carboxylat (1,7g, 6,85mmol) trong THF (25mL) trong môi trường N_2 ở nhiệt độ trong phòng, có khuấy. Phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và LCMS thể hiện phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô và sau đó được hòa tan trong H_2O (10mL). HCl 2N được bổ sung từ từ cho đến khi độ pH=3. Chất rắn màu trắng mà được kết tủa từ hỗn hợp phản ứng được lọc ra và rửa bằng H_2O lạnh. Chất rắn được làm khô trong chân không qua đêm để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này là axit 1-(3-flobenzyl)-1H-imidazol-4-carboxylic (1,2g, 79,5%). MS (m/z) 221 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



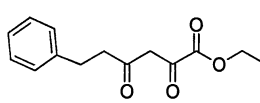
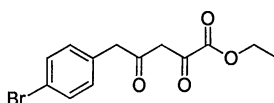
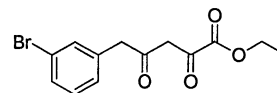
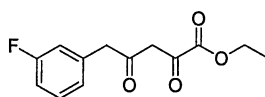
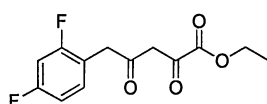
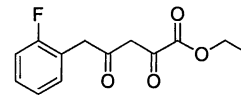
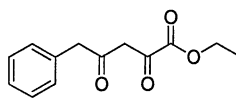
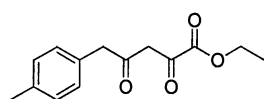
Ví dụ điều chế 64

Etyl 5-(4-flophenyl)-2,4-dioxopentanoat



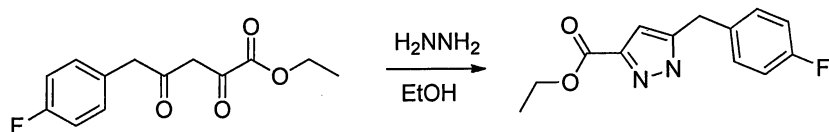
Dung dịch chứa 1-(4-flophenyl)propan-2-on (25g, 164mmol) dietyl oxalat (28,8g, 197mmol) trong toluen (300mL) được khuấy trong môi trường nitơ ở 0°C được bổ sung kali tert-butoxit (23,97g, 214mmol) trong toluen (300mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ tiếp theo và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LCMS chỉ báo phản ứng hoàn thành. Toàn bộ toluen được loại bỏ và phần cặn được hòa tan trong nước và được trung hòa đến độ pH = 6 và chiết bằng EtOAc hai lần. Pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước muối, và làm khô bằng Na₂SO₄. Toàn bộ dung môi được loại bỏ để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (32g, 77%). MS (m/z) 253 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



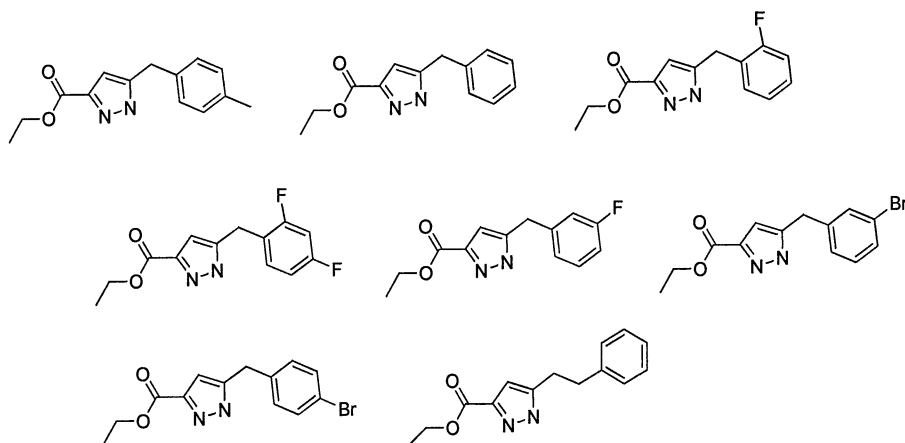
Ví dụ điều chế 65

Etyl 5-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat



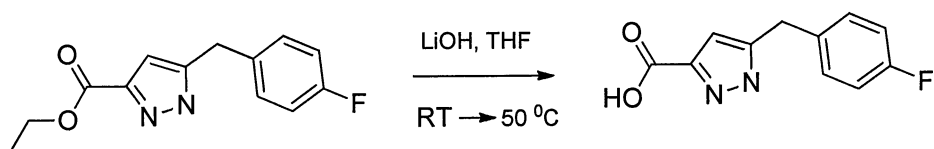
Hydrazin (1,095mL, 34,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 5-(4-flophenyl)-2,4-dioxopentanoat (8g, 31,7mmol) trong etanol (100mL) ở nhiệt độ trong phòng có khuấy trong môi trường N₂. Phản ứng sau đó được gia nhiệt đến hồi lưu (bể dầu 95°C) cho đến khi xét thấy phản ứng diễn ra hoàn toàn nhờ HPLC (3 giờ). Phản ứng được cô và tinh chế bằng cách sắc kí silicagel (mang chất rắn, Isco, 0-45% EtOAc trong hexan). Chỉ có các phần cất tinh khiết mới được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm là etyl 5-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (4g, 16,11mmol, hiệu suất 50,8%). MS (m/z) 249 (M+H⁺).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



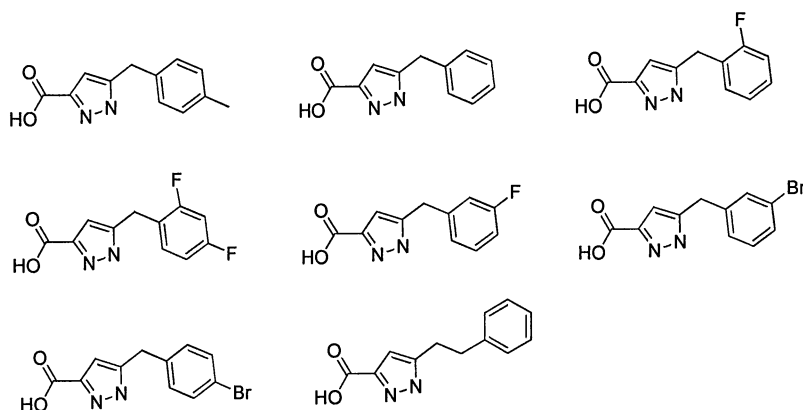
Ví dụ điều chế 66

Axit 5-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



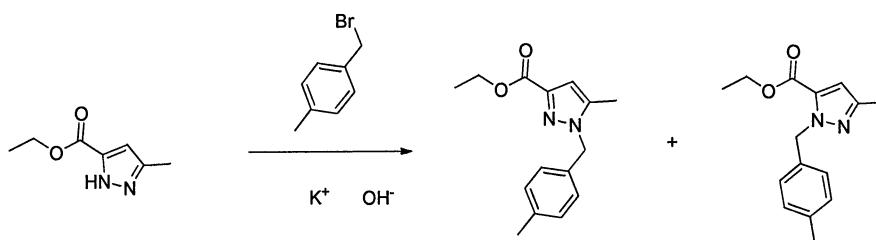
Dung dịch nước LiOH 2M được điều chế mới (64,5mL, 129mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 5-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (4g, 16,11mmol) trong THF (65mL) ở nhiệt độ trong phòng, có khuấy, trong môi trường N₂. Phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và LCMS thể hiện phản ứng hoàn thành 70%. Gia nhiệt đến 50°C trong 2 giờ và phản ứng hoàn thành. Phản ứng được cô và sau đó được hòa tan trong 20mL H₂O. Dung dịch nước được bổ sung từ từ HCl 2N có khuấy cho đến khi độ pH = 4. Chất rắn màu trắng mà được kết tủa từ phản ứng được lọc và rửa bằng H₂O lạnh. Chất rắn được làm khô trong chân không qua đêm (ở 40°C) để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này là axit 5-(4-flobenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (3g, 85%). MS (m/z) 221 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12,59 - 13,70 (m, 1H), 7,01 - 7,41 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 3,95 (s, 2H).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



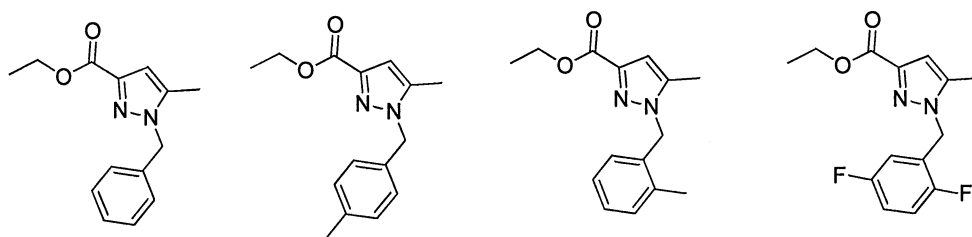
Ví dụ điều chế 67

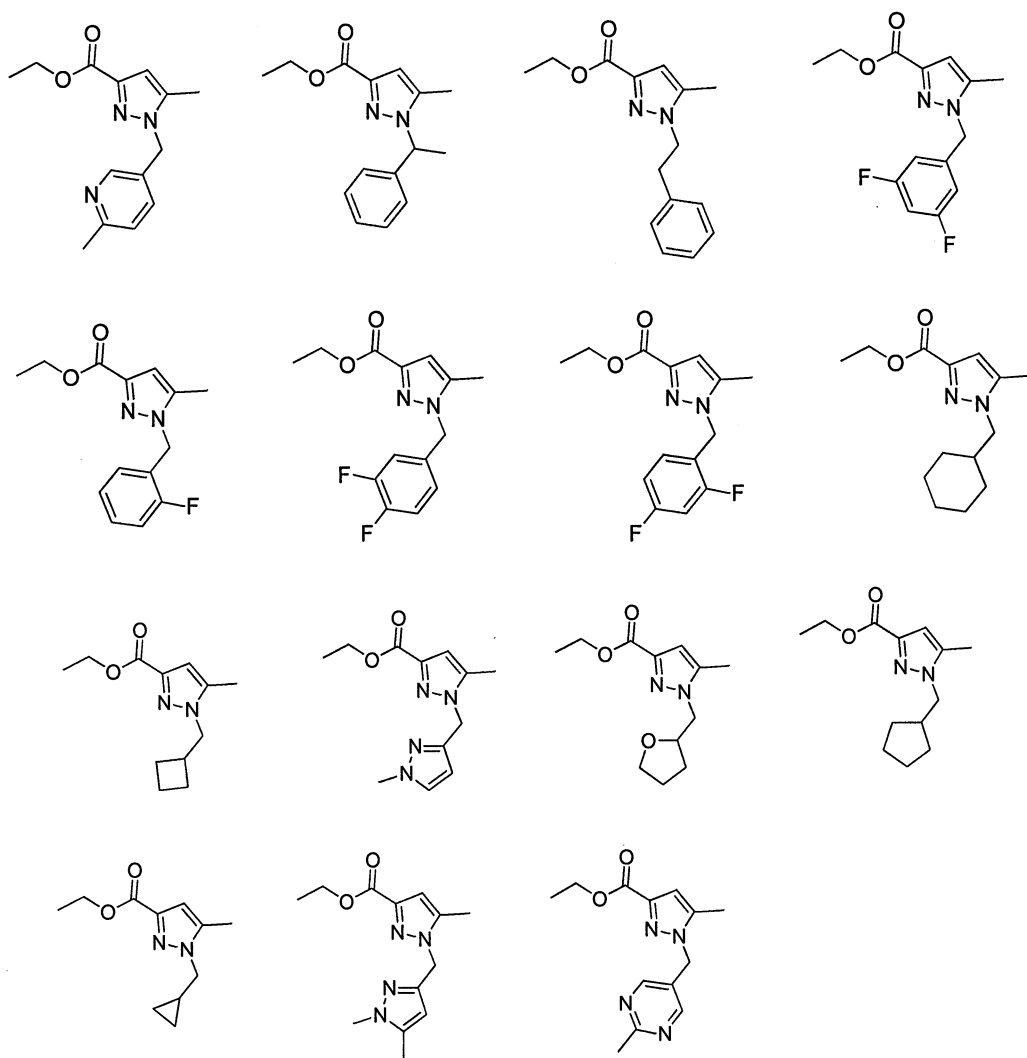
Ethyl 5-metyl-1-(4-metylbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat



Dung dịch chứa ethyl 3-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat (607mg, 3,94mmol) trong THF (20mL) được bổ sung KOH (221mg, 3,94mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng chuyển thành dạng huyền phù, sau đó 1-(bromometyl)-4-metylbenzen (729mg, 3,94mmol) được bổ sung và được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau khi để qua đêm, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô. Phần cặn được đem đi xử lý Biotage (ống 50g/ 5% EtOAc/Hex được làm ướt sơ bộ / dung dịch rửa giải: 5% đến 25% EtOAc, sau đó được duy trì ở 25% EtOAc/Hex) để thu được ethyl 5-metyl-1-(4-metylbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (833mg, 3,16mmol, hiệu suất 80%) dưới dạng sản phẩm mong muốn và chất đồng phân cấu trúc ethyl 3-metyl-1-(4-metylbenzyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (58mg, 0,220mmol, hiệu suất 5,59%). Ethyl 5-metyl-1-(4-metylbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,13 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,62 (br. s., 1H), 5,36 (br. s., 2H), 4,42 (dd, $J = 7,1, 1,3\text{Hz}$, 2H), 2,34 (br. s., 3H), 2,19 (s, 3H), 1,35 - 1,50 (m, 3H); MS (m/z) 259,1 ($\text{M}+\text{H}^+$). Chất đồng phân cấu trúc ethyl 3-metyl-1-(4-metylbenzyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,05 - 7,24 (m, 4H), 6,66 (br. s., 1H), 5,67 (br. s., 2H), 4,19 - 4,42 (m, 2H), 2,32 (d, $J = 3,0\text{Hz}$, 6H), 1,27 - 1,40 (m, 3H).

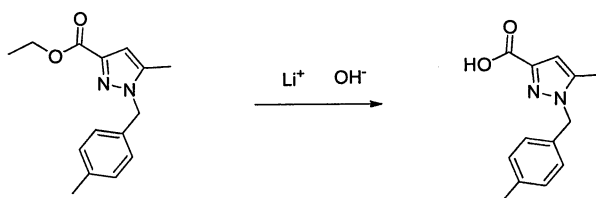
Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.





Ví dụ điều chế 68

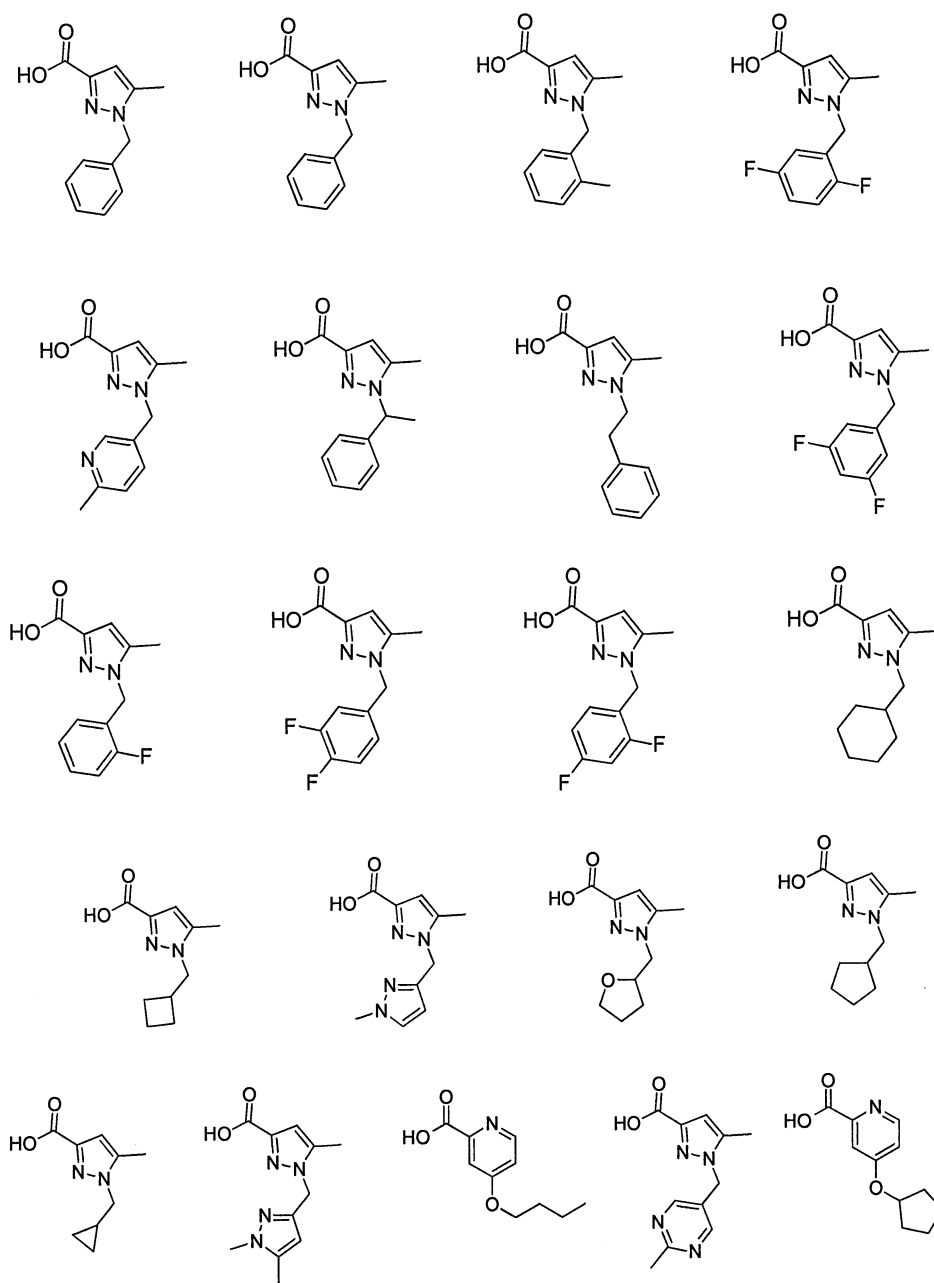
Axit 5-metyl-1-(4-metylbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



Dung dịch chứa etyl 5-metyl-1-(4-metylbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (830mg, 3,21mmol) trong THF (3,0mL) và nước (3,0mL) được bổ sung lithi hydroxit, H₂O (539mg, 12,85mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Dung dịch nước được pha loãng với nước (5mL) và được axit hóa bằng HCl 1N (khoảng 5,1mL) đến độ pH = 3-4. Chất rắn màu trắng thu được được thu gom và

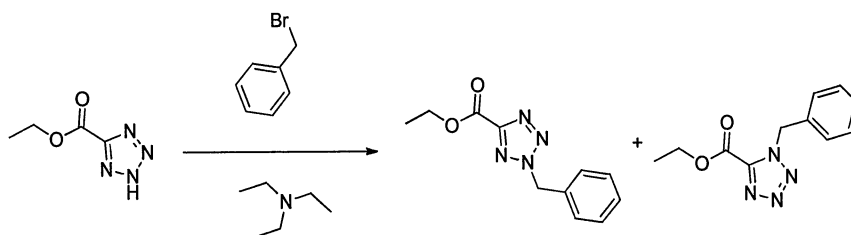
làm khô trong lò chân không để thu được axit 5-metyl-1-(4-metylbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (670mg, 2,88mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) 231,1 ($M+H^+$). 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,58 (br. s., 1H), 7,16 (d, $J = 7,8Hz$, 2H), 7,03 (d, $J = 7,8Hz$, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



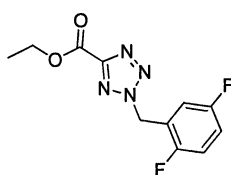
Ví dụ điều chế 69

Etyl 2-benzyl-2H-tetrazol-5-carboxylat



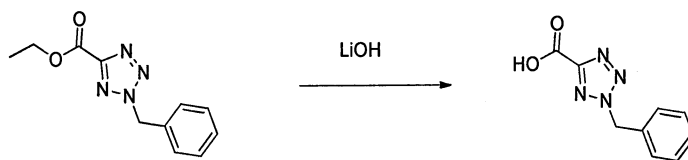
Dung dịch chứa etyl 2H-tetrazol-5-carboxylat, natri muối (800mg, 4,85mmol) trong DMF (8mL) được bổ sung (bromometyl)benzen (1,151mL, 9,69mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng, Et₃N (1,013mL, 7,27mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy qua đêm. Sau khi bổ sung nước, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng MgSO₄. Sau khi lọc và cô, phần cặn được đem đi xử lý Biotage (50g ống silicagel; dung dịch rửa giải: 5% đến 15% EtOAc, sau đó duy trì 15% EtOAc/Hex) để thu được etyl 2-benzyl-2H-tetrazol-5-carboxylat (342mg, 1,473mmol, hiệu suất 30,4%, chưa tối ưu hóa) dưới dạng sản phẩm chính: MS (m/z) 233,1 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,36 - 7,46 (m, 5H), 6,05 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,1Hz, 2H), 1,33 (t, 3H). Chất đồng phân cấu trúc etyl 1-benzyl-1H-tetrazol-5-carboxylat (87mg, 0,375mmol, hiệu suất 7,73%) thu được dưới dạng sản phẩm phụ: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,29 - 7,43 (m, 5H), 5,92 (s, 2H), 4,44 (q, J = 7,1Hz, 2H), 1,33 (t, 3H) (Lưu ý: cũng thu được một số hỗn hợp chứa cả hai sản phẩm nêu trên).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



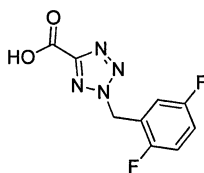
Ví dụ điều chế 70

Axit 2-benzyl-2H-tetrazol-5-carboxylic



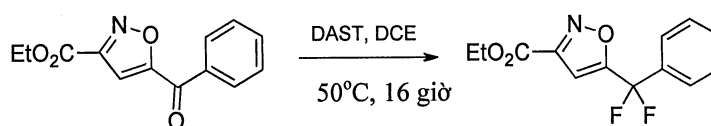
Dung dịch chứa ethyl 2-benzyl-2H-tetrazol-5-carboxylat (338mg, 1,455mmol) trong THF (3mL) và nước (3,00mL) được bổ sung LiOH (183mg, 4,37mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và dung dịch nước dư được axit hóa bằng HCl 1N (độ pH khoảng ~2-3). Một lượng nhỏ của chất rắn màu trắng được kết tủa. Sau khi thu gom chất rắn, dung dịch nước được che phủ và được làm bay hơi nước từ từ. Chất rắn màu trắng còn lại thu được (sau khi thực hiện bước này thêm hai lần nữa. Lưu ý: một số sản phẩm vẫn được phát hiện thấy trong nước). Chất rắn kết hợp được làm khô trong lò chân không ở 50°C để thu được axit 2-benzyl-2H-tetrazol-5-carboxylic (167,4mg, 0,820mmol, hiệu suất 56,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z) 205,0 (M+H⁺). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 14,30 (br. s., 1H), 7,33 - 7,49 (m, 5H), 6,03 (s, 2H).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 71

Etyl 5-(diflo(phenyl)metyl)isoxazol-3-carboxylat

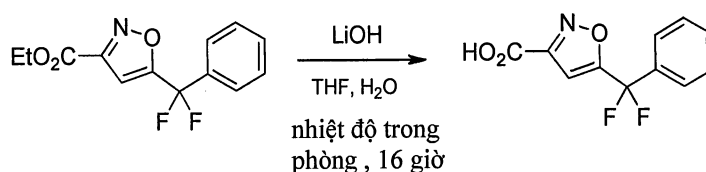


Etyl 5-benzoylisoxazol-3-carboxylat (630mg, 2,57mmol) được hòa tan trong 2mL dicloetan (DCE), và sau đó, dung dịch chứa DAST (0,944mL, 7,71mmol) trong 2mL DCE được bổ sung từ từ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được

giữ ở 50°C trong 16 giờ, và tiếp theo, hỗn hợp được cô. Phần cặn màu nâu thu được được tinh chế bằng Isco Combiflash (10%-30% EtOAc/Hexan; 80g cột Isco RediSep). Các phần chiết thu được chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (207mg, hiệu suất 31%). ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,56 - 7,64 (m, 2H), 7,45 - 7,56 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,45 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 4H), 1,41 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H); MS (m/z): 268 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 72

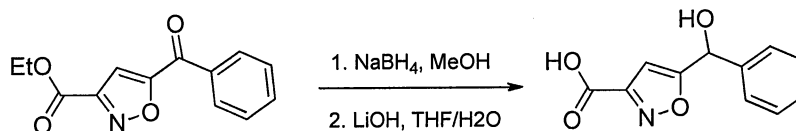
Axit 5-(diflo(phenyl)metyl)isoxazol-3-carboxylic



Etyl 5-(diflo(phenyl)metyl)isoxazol-3-carboxylat (207mg, 0,775mmol) được hòa tan trong 2mL THF, và sau đó là lithi hydroxit monohydrat (48,8mg, 1,162mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được trung hòa bằng cách bổ sung từ từ dung dịch chứa HCl 4N/dioxan. Hỗn hợp sau đó được lọc và phân lọc được cô thành dầu màu vàng (185mg, hiệu suất 100%). MS (m/z): 240 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 73

Axit 5-(hydroxy(phenyl)metyl)isoxazol-3-carboxylic

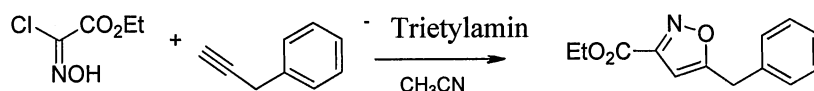


Etyl 5-benzoylisoxazol-3-carboxylat (400mg, 1,631mmol) được hòa tan trong 5mL MeOH, và sau đó NaBH_4 (93mg, 2,447mmol) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô, và sau đó được phân tách giữa (nước) NaHCO_3 bão hòa và DCM. Lớp hữu cơ được cô và được hòa tan trong 1mL THF. Dung dịch nước chứa LiOH (1,2mL, 50mg/ml dung dịch) được bổ sung vào dung dịch THF này. Hỗn hợp

được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch chứa HCl (0,8mL, 4N trong dioxan) được bổ sung vào hỗn hợp. Lớp hữu cơ được tách và được cô thành dầu màu vàng (190mg, hiệu suất 53%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,26 - 7,54 (m, 6H), 6,50 (s, 2H), 5,91 (s, 1H); MS (m/z): 220 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 74

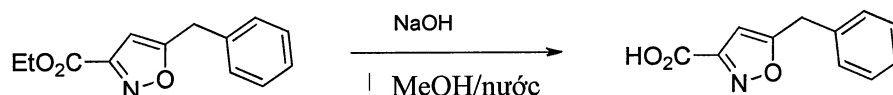
Etyl 5-benzylisoxazol-3-carboxylat



Dung dịch chứa etyl 2-clo-2-(hydroxyimino)axetat (39,1g, 258mmol) được phân tán vào trong dung dịch chứa prop-2-yn-1-ylbenzen (10g, 86mmol) và triethylamin (29,4mL, 430mmol) trong CH_3CN (300mL). Sau khi để qua đêm ở 80°C dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được hòa tan trong EtOAc (200mL) và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50mL), nước (50mL) và nước muối bão hòa (50mL). Pha hữu cơ được tách và làm khô bằng natri sulphat và bay hơi trong chân không để thu được etyl 5-benzylisoxazol-3-carboxylat (6g, 25,9mmol, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 232 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 75

Axit 5-benzylisoxazol-3-carboxylic

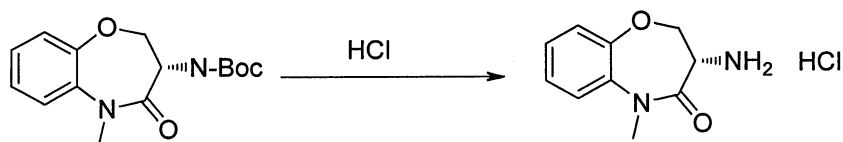


Dung dịch chứa etyl 5-benzylisoxazol-3-carboxylat (6g, 25,9mmol) được phân tán vào trong dung dịch chứa natri hydroxit (2,1mL, 78mmol) trong metanol (100mL) và nước (10mL). Sau khi để yên trong 2 giờ ở 20°C , dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được axit hóa bằng HCl loãng (20mL) và sau đó chiết bằng EtOAc (50mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (20mL) và nước muối bão hòa (20mL), và làm khô bằng natri sulphat. Bay hơi trong chân

không thu được axit 5-benzylisoxazol-3-carboxylic (3,2g, 15,31mmol, hiệu suất 59,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 14,0 (bs, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 5H), 6,6 (s, 1H), 4,2 (s, 2H); MS (m/z): 204 ($\text{M}+\text{H}^+$).

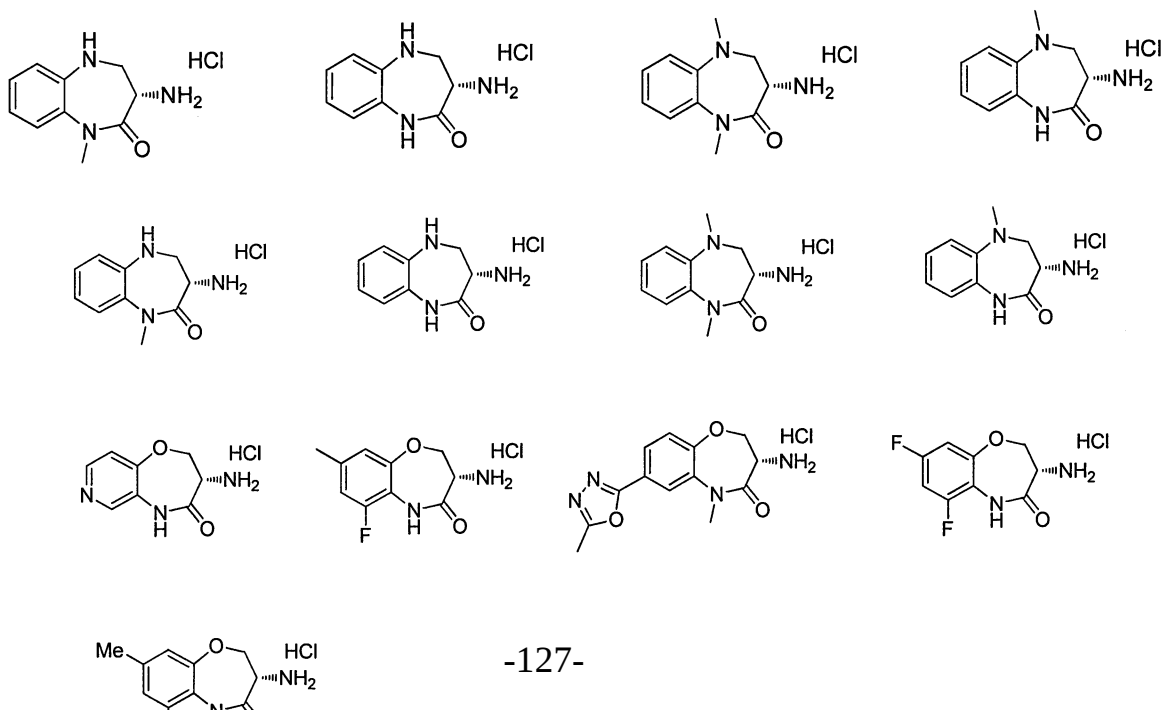
Ví dụ điều chế 76

(S)-3-amino-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on hydroclorua



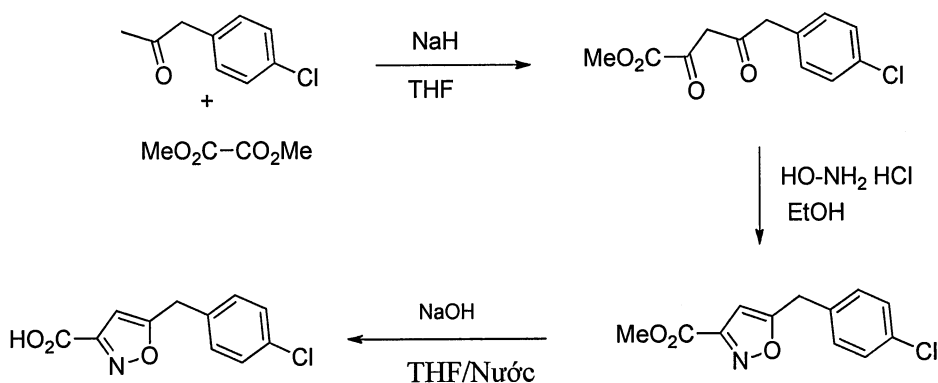
Dung dịch chứa (S)-tert-butyl (5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate (28g, 96mmol)) trong DCM (300mL) được bổ sung HCl 4M (71,8mL, 287mmol) và phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất thô mà được nghiền với dietyl ete (200mL), được lọc và làm khô trong chân không để thu được (S)-3-amino-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on hydroclorua (22,2g, 97mmol, hiệu suất 101%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS (m/z): 193,20 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 77

Axit 5-(4-clobenzyl)isoxazol-3-carboxylic



Dung dịch chứa 1-(4-clophenyl)propan-2-on (10g, 59,3mmol) trong THF (150mL) trong bể nước đá được bổ sung từ từ NaH (1,423g, 59,3mmol) trong 30 phút. Dimetyl oxalat (7,0g, 59,3mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được hòa tan trong EtOAc mà được rửa bằng nước. Pha nước được tách và chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và được cô trong chân không để thu được methyl 5-(4-clophenyl)-2,4-dioxopentanoat (15g, 50,1mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng dầu được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 255/257 (M+H⁺).

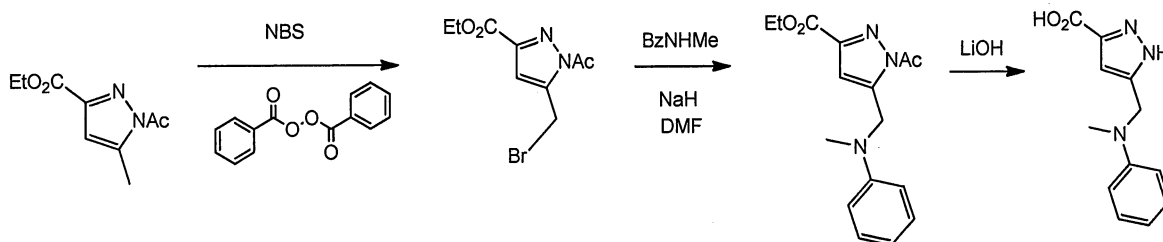
Dung dịch chứa methyl 5-(4-clophenyl)-2,4-dioxopentanoat (5g, 19,63mmol) trong etanol (80mL) được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (1,364g, 19,63mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 78°C trong 2 giờ được giám sát. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được hòa tan trong EtOAc được rửa bằng nước. Pha nước được tách và chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, và cô trong chân không để thu được methyl 5-(4-clobenzyl)isoxazol-3-carboxylat (4,7g, 16,81mmol, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z): 252/254 (M+H⁺).

Dung dịch chứa methyl 5-(4-clobenzyl)isoxazol-3-carboxylat (100mg, 0,397mmol) trong THF (5mL) trong bể nước đá được bổ sung dung dịch chứa

NaOH (15,89mg, 0,397mmol) trong nước (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần cặn được hòa tan trong nước. Dung dịch nước được axit hóa bằng cách bổ sung HCl 1N đến độ pH=2-3. Chất rắn thu được mà đã kết lắng được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để thu được axit 5-(4-clobenzyl)isoxazol-3-carboxylic nguyên chất (90mg, 0,360mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS (m/z): 238/240 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 78

Axit 5-((metyl(phenyl)amino)metyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic



Hỗn hợp gồm etyl 1-axetyl-5-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (2g, 10,19mmol) và NBS (1,996g, 11,21mmol) trong CCl_4 (20mL) được bổ sung benzoic peroxyanhydrit (0,123g, 0,51mmol) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó hồi lưu trong 5 giờ. LCMS thể hiện sản phẩm còn có một số chất ban đầu. Toàn bộ dung môi được loại bỏ và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc kí nhanh bằng cách nạp chất rắn (rửa giải 0-30% etyl axetat trong hexan) để thu được sản phẩm. Kết hợp các phần chiết và loại bỏ toàn bộ dung môi để thu được sản phẩm thô là etyl 1-axetyl-5-(bromometyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (1,6g, 5,82mmol, hiệu suất 57,1%) MS (m/z) 232 /234 ($M + H^+$, - Axetyl).

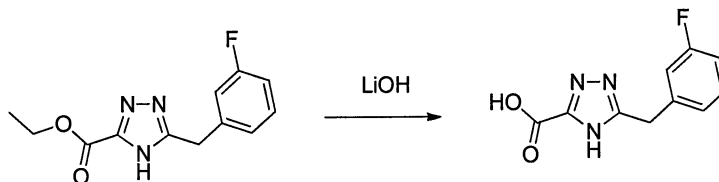
Dung dịch chứa N-metylanilin (42,9mg, 0,4mmol) trong DMF (2mL) ở $20^\circ C$ được bổ sung NaH (21,84mg, 0,546mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút. Sau đó, etyl 1-axetyl-5-(bromometyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (100mg, 0,364mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ nữa. LCMS cho biết phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được tôi với giọt nước và dung môi được loại bỏ đến khô. Hợp chất thô etyl 1-axetyl-5-((metyl(phenyl)amino)metyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat

(100mg, 91%) được sử dụng để thủy phân mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 260 ($M + H^+ - \text{Acetyl}$).

Dung dịch chứa ethyl 1-acetyl-5-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1H-pyrazol-3-carboxylat (110mg, 0,365mmol) trong THF (2mL) được bổ sung dung dịch chứa LiOH (1,825mL, 3,65mmol) trong nước (1,0mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và sau đó được gia nhiệt đến 50°C trong 4 giờ ở thời điểm mà LCMS hiển thị sự thủy phân đã hoàn thành. Hỗn hợp được làm nguội đến 0°C và được bổ sung HCl 1N cho đến khi độ pH=2. Chất rắn thu được được lọc và làm khô trong chân không. Axit 5-((methyl(phenyl)amino)methyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (80mg, 95%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) = 231 ($M + H^+$).

Ví dụ điều chế 79

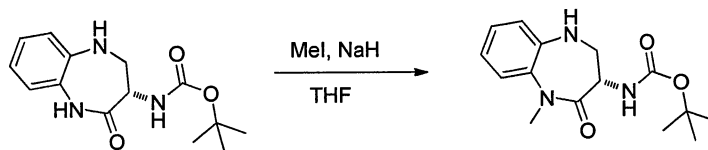
Axit 5-(3-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylic



LiOH được điều chế mới (11,03mL, 22,07mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 5-(3-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylat (1,1g, 4,41mmol) trong THF (10mL) trong môi trường N_2 , có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ và LCMS thể hiện phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô và sau đó được hòa tan trong 10,0mL H_2O . HCl 2N được bổ sung từ từ cho đến khi độ pH = 4. Chất rắn màu trắng mà được kết tủa từ phản ứng được lọc và rửa bằng H_2O lạnh. Chất rắn được làm khô trong chân không qua đêm để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này là axit 5-(3-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylic (750mg, 3,39mmol, hiệu suất 77%). MS (m/z) 222 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 80

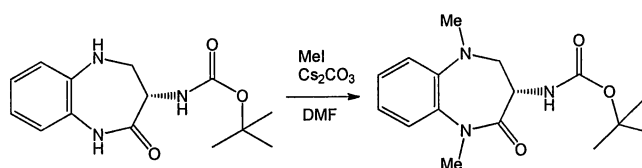
(S)-tert-butyl (1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)carbamát



Huyền phù gồm NaH (72,1mg, 1,803mmol) trong THF (25mL) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung từ từ dung dịch chứa (S)-tert-butyl (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)carbamát (500mg, 1,803mmol) trong THF (10mL) trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó iodometan (0,114mL, 1,821mmol) được bổ sung từ từ trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 36 giờ. Phản ứng được tôi với nước (40mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 75mL). Lốp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô để thu được sản phẩm thô (700mg). Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cột silicagel sử dụng 25-50% EtOAc trong hexan để thu được (S)-tert-butyl (1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)carbamát (340mg, 1,162mmol, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z) 192,15 ([M-BOC] + H⁺).

Ví dụ điều chế 81

(S)-tert-butyl (1,5-dimetyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)carbamát

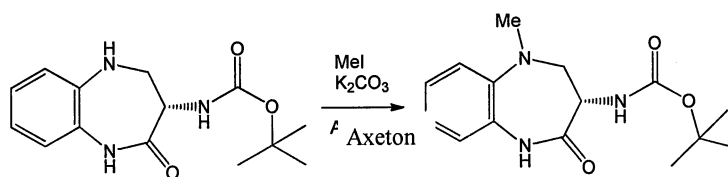


Dung dịch chứa (S)-tert-butyl (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)carbamát (167mg, 0,602mmol) trong DMF (2mL) được bổ sung Cs₂CO₃ (785mg, 2,409mmol), sau đó là MeI (0,113mL, 1,807mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Dung dịch được pha loãng với EtOAc và rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng cột biotage (10 đến 60% EA/Hexan) để thu được (S)-tert-butyl (1,5-dimetyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)carbammat (123mg, 0,403mmol, hiệu suất 66,9%).

Ví dụ điều chế 82

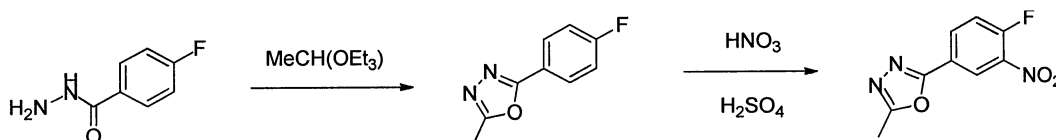
(S)-tert-butyl (1-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)carbammat



Huyền phù (S)-tert-butyl (2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)carbammat (500mg, 1,803mmol) và kali cacbonat (336mg, 2,434mmol) trong axeton (10mL) được bổ sung iodometan (1,240mL, 19,83mmol). Hỗn hợp phản ứng được bít kín và được gia nhiệt 80°C bằng cách sử dụng hệ điều hành vi sóng CEM trong 40 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (600mg). Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc kí nhanh silicagel (100-200 mắt lưới) sử dụng etyl axetat 20-40% trong hexan làm dung dịch rửa giải để thu được (S)-tert-butyl (1-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)carbammat (390mg, 1,298mmol, hiệu suất 72,0%). TLC: 30% EtOAc trong hexan; Rf: 0,35. MS (m/z) 290,21 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ điều chế 83

2-(4-flo-3-nitrophenyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol

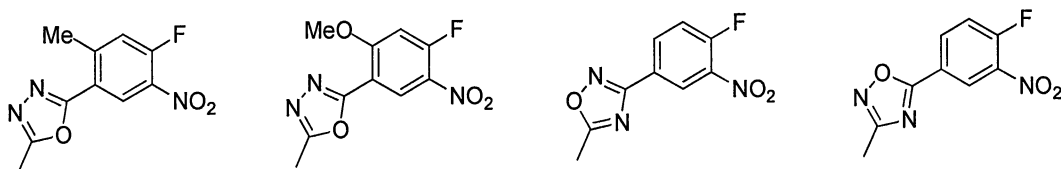


Huyền phù gồm 4-flobenzohydrazit (18g, 117mmol) trong 1,1,1-triethoxyetan (85mL, 467mmol) được gia nhiệt ở 150°C . Sau khi hồi lưu trong 24

giờ ở 150°C, dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó chất rắn được kết tủa. Sau khi xối nito trong 2-3 phút, chất rắn thu được được xử lý bằng etyl ete 1-2% trong hexan. Sau khi thu gom và rửa chất rắn bằng hexan thì làm khô trong chân không ở 50°C, 2-(4-flophenyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol (17,80g, 99mmol, hiệu suất 85%) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt: MS (m/z) 179,0 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,97 - 8,10 (m, 2H), 7,38 - 7,51 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

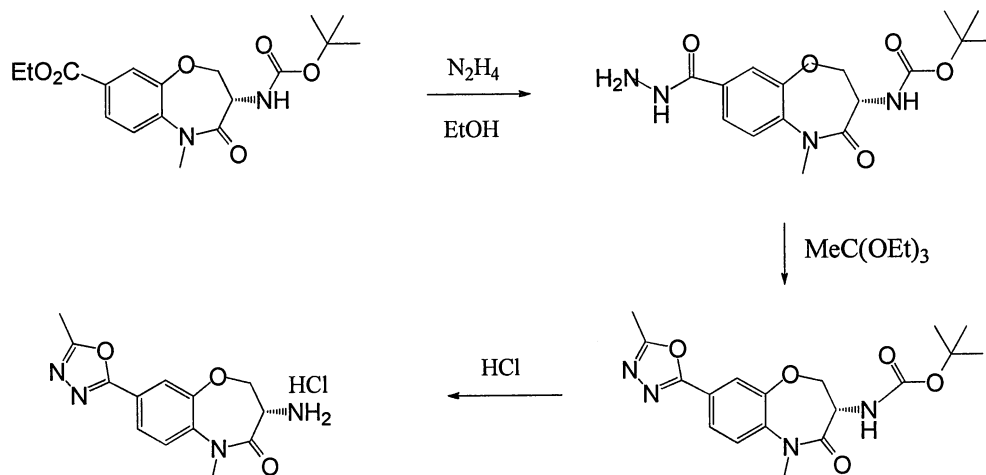
Huyền phù (một phần dung dịch, có màu gần giống màu đỏ sẫm) của 2-(4-flophenyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol (2g, 11,23mmol) trong H₂SO₄ (bốc khói) đậm đặc (8mL) ở 0°C được bổ sung axit nitric (1,394mL, 28,1mmol) (màu sắc của dung dịch chuyển sang màu vàng cam). Sau 30 phút ở 0°C, phản ứng dung dịch được rót vào trong nước lạnh (khoảng 300mL). Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng nước. Chất rắn màu nâu vàng nhạt được làm khô trong lò chân không ở 50°C qua đêm để thu được 2-(4-flo-3-nitrophenyl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol (2,28g, 10,22mmol, hiệu suất 91%); MS (m/z) 224,0 (M+H⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,61 (dd, J = 7,1, 2,3Hz, 1H), 8,38 (ddd, J = 8,8, 4,3, 2,3Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 11,1, 8,8Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

Hợp chất trung gian sau đây được sử dụng cho quy trình bào chế hợp chất ví dụ được nêu ở phần đề mục được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được nêu trên đây.



Ví dụ điều chế 84

(S)-3-amino-5-metyl-8-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on, bis hydroclorua·clorua



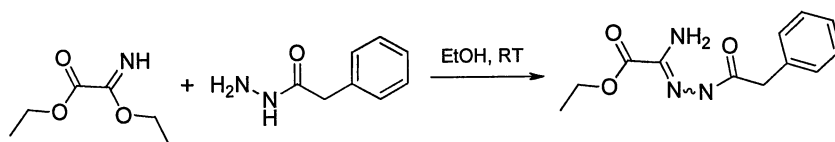
Hỗn hợp gồm (S)-etyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro benzo[b][1,4] oxazepin-8-carboxylat (0,45g, 1,235mmol) và hydrazin khan (0,465mL, 14,82mmol) trong EtOH (5,0mL) được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không, sau đó phần cặn thu được được tạo huyền phù trong etyl ete, được lọc và rửa bằng etyl ete có 5% ethanol để thu được (S)-tert-butyl (8-(hydrazincarbonyl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4] oxazepin-3-yl)carbamate (253,0mg, 58,5%) ; MS (m/z): 351,3 (M+H⁺).

Huyền phù gồm (S)-tert-butyl (8-(hydrazincarbonyl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate (253,0mg, 0,722mmol) trong 1,1,1-triethoxyetan (2896μl, 15,89mmol) được gia nhiệt đến 150°C trong môi trường nitơ. Sau 2 giờ hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Khi làm nguội, sản phẩm rắn được kết tủa và được thu gom bằng cách lọc, sau đó rửa bằng lượng nhỏ etyl ete để thu được (S)-tert-butyl (5-metyl-8-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate (165,0mg, hiệu suất 61%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,89 (dd, J = 8,5, 1,9Hz, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 2H), 7,25 (d, J = 6,6Hz, 1H), 4,42 (br. s., 3H), 3,33 (br. s., 3H), 2,60 (s, 3H), 1,35 (s, 9H) ; MS (m/z): 375,3 (M+H⁺).

Dung dịch chứa (S)-tert-butyl (5-metyl-8-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamát (165,0mg, 0,441mmol) trong DCM (3,0mL) được bổ sung dung dịch chứa HCl 4M trong 1,4 dioxan (1,653mL, 6,61mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sản phẩm rắn được kết tủa từ hỗn hợp phản ứng và được thu gom bằng cách lọc, sau đó rửa bằng etyl ete để thu được muối bis hydroclorua·clorua của (S)-3-amino-5-metyl-8-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on (150,0mg, 89%). MS (m/z): 275,1 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 85

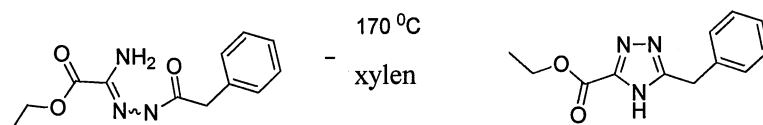
Etyl 2-amino-2-(2-(2-phenylaxetyl)hydrazono)axetat



Dung dịch chứa 2-phenylaxetohydrazit (20g, 133mmol) trong ethanol (75mL) và dietyl ete (250mL) được bổ sung etyl 2-etoxy-2-iminoaxetat (20g, 138mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bắt đầu tạo ra kết tủa sau 10 phút. Chất rắn thu được được lọc, rửa với dietyl ete và làm khô để thu được etyl 2-amino-2-(2-(2-phenylaxetyl)hydrazono)axetat (27,85g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 250 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 86

Etyl 5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylat

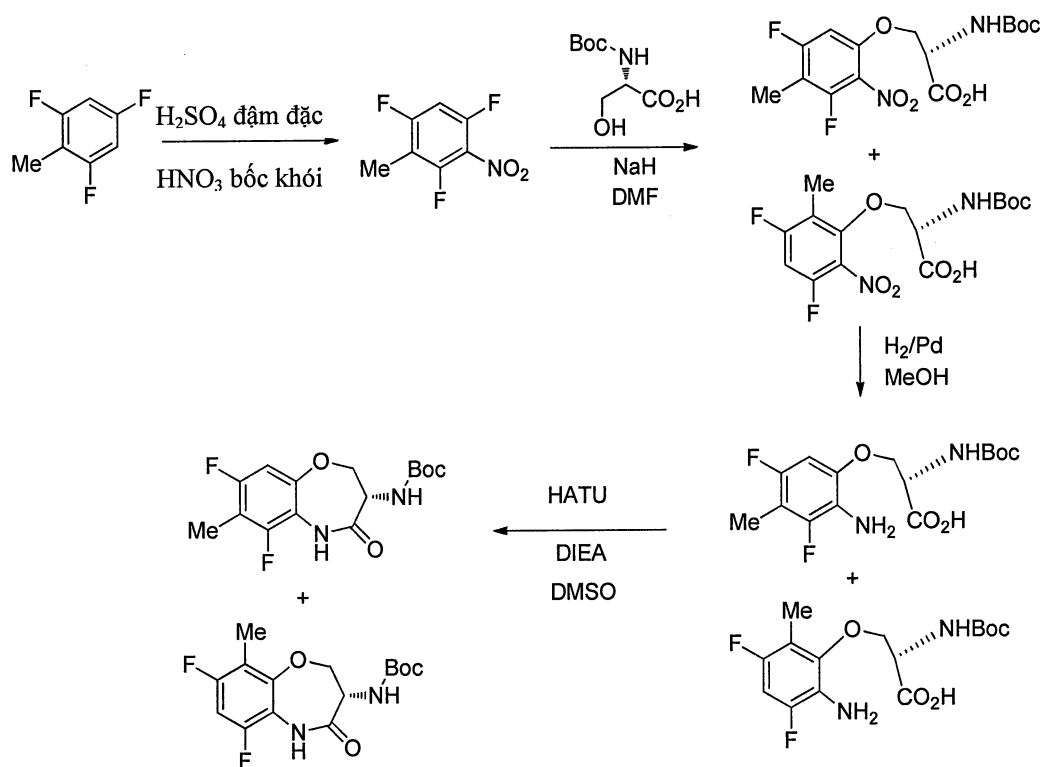


Etyl 2-amino-2-(2-(2-phenylaxetyl)hydrazono)axetat (27,85g, 109mmol) được tạo huyền phù trong xylen (300mL) và được gia nhiệt ở 170°C trong 24 giờ với ống gom Dean-Stark. Ban đầu hỗn hợp rất đặc được tạo ra, hỗn hợp này

chuyển sang màu vàng nhạt và đồng nhất khi phản ứng diễn ra. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và chất rắn được kết tủa. Diethyl ete được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút trong bể nước đá/nước. Chất rắn được lọc, rửa với diethyl ete và hexan và làm khô để thu được ethyl 5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylat (24,67g, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 232 ($M+H^+$).

Ví dụ điều chế 87

(S)-tert-butyl (6,8-difluoro-7-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate



Dung dịch chứa 1,3,5-trifluoro-2-metylbenzen (6,0g, 41,1mmol) trong axit sulfuric (46,0mL, 862mmol) khuấy ở $-10^{\circ}C$ được bổ sung từng giọt hỗn hợp gồm axit nitric (1,835mL, 41,1mmol) trong axit sulfuric (15,32mL, 287mmol) trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -10 đến $15^{\circ}C$ trong 1,5 giờ, tại đó TLC biểu thị chất ban đầu được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được rót lên trên nước đá-nước (500mL), chiết bằng DCM (250mL), và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô để thu được 1,3,5-

triflo-2-metyl-4-nitrobenzen (6,9g, 31,3mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất lỏng màu vàng. TLC: 20% EtOAc trong hexan; Rf: 0,65. GCMS (m/z) 191 (M^+).

Dung dịch chứa 1,3,5-triflo-2-metyl-4-nitrobenzen (6,9g, 36,1mmol) và NaH (2,89g, 72,2mmol) trong DMF (70mL) được khuấy trong môi trường nitơ ở 0°C được bổ sung từ từ dung dịch chứa axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoic (7,41g, 36,1mmol) trong DMF (70mL) trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0-25°C trong 3 giờ, tại đó TLC biểu thị chất ban đầu được tiêu thụ. HCl 0,5M (250mL) sau đó được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc (500mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100mL x 2), sau đó rửa bằng nước muối (100mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô để thu được axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3,5-diflo-2-metyl-6-nitrophenoxy)propanoic thô và axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3,5-diflo-4-metyl-2-nitrophenoxy)propanoic (hỗn hợp 1:1) (12g, 32mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng gồm màu vàng. Hợp chất thô này được sử dụng ở bước tiếp theo. TLC: 10% MeOH trong DCM; Rf: 0,3. MS (m/z) 375 ($M-H^+$).

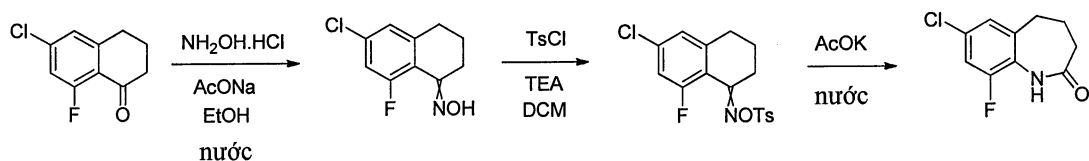
Dung dịch chứa axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3,5-diflo-2-metyl-6-nitrophenoxy)propanoic và axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(3,5-diflo-4-metyl-2-nitrophenoxy)propanoic (1:1) (12g, 32mmol) trong metanol (250mL) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung từ từ paladi trên cacbon (2,55g, 2,392mmol) trong 5 phút. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro ở áp suất 60 PSI ở 25°C trong 3 giờ, ở thời điểm đó TLC biểu thị chất ban đầu được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, rửa bằng metanol dư (300mL) và được cô để thu được hợp chất axit (S)-3-(2-amino-3,5-diflo-4-metylphenoxy)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic thô và axit (S)-3-(2-amino-3,5-diflo-6-metylphenoxy)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic (hỗn hợp 1:1) (9g,

mức thu hồi 92%). TLC: 10% MeOH trong DCM; R_f: 0,4. Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch chứa hợp chất axit (S)-3-(2-amino-3,5-diflo-4-metylphenoxy)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic và axit (S)-3-(2-amino-3,5-diflo-6-metylphenoxy)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoic (1:1) (9g, 26,0mmol) và DIEA (6,81mL, 39,0mmol) trong DMSO (90mL) được khuấy trong môi trường nitơ ở 20°C được bổ sung từ từ HATU (9,88g, 26,0mmol) trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 20 giờ, ở thời điểm đó TLC biểu thị chất ban đầu được tiêu thụ. Phản ứng được tối với nước (500mL), chiết bằng EtOAc (300mL) và lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hỗn hợp chất đồng phân cấu trúc gồm (S)-tert-butyl (6,8-diflo-7-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate và (S)-tert-butyl (6,8-diflo-9-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate (1,98g, 23%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Chất đồng phân cấu trúc mong muốn được tách bằng HPLC không đối xứng (cột: Chiralpak-IC(250*30*5,0μ), pha động: n-hexan:IPA (80:20), tốc độ dòng: 30ml/phút) cho hỗn hợp chất đồng phân cấu trúc (2,57g, 7,8mmol) để thu được (S)-tert-butyl (6,8-diflo-7-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)carbamate (710mg, hiệu suất thu hồi 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9,8 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,35 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (m/z) 329 (M+H⁺).

Ví dụ điều chế 88

7-clo-9-flo-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on



Dung dịch chứa 6-clo-8-flo-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on (3,2g, 16,11mmol) trong etanol (32mL) và nước (16mL) được khuấy trong không khí ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung natri axetat (2,64g, 32,2mmol) và hydroxylamin hydroclorua (2,239g, 32,2mmol) trong một lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Phản ứng được giám sát bằng TLC sử dụng 20% etyl axetat trong hexan làm pha động (rửa giải hai lần). Khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và 25mL nước được bổ sung. Huyền phù được khuấy trong 5 phút và được lọc, rửa bằng nước (10mL), hexan (10mL) và làm khô trong chân không để thu được 6-clo-8-flo-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on oxim (3,35g, 15,68mmol, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, dưới dạng hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 chứa các chất đồng phân lập thể thuận và các chất phản đồng phân lập thể. MS (m/z) 214/216 (M+H⁺).

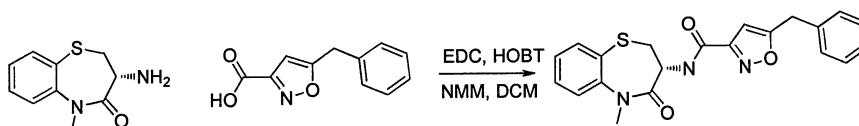
Dung dịch chứa 6-clo-8-flo-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on oxim (3,2g, 14,98mmol) và TEA (6,26mL, 44,9mmol) trong DCM (90mL) được khuấy trong môi trường nitơ ở 5°C được bổ sung từ từ tosyl-clorua (8,57g, 44,9mmol) trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (được giám sát bởi TLC, 20% etyl axetat trong hexan), hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, chiết bằng DCM (2 x 90mL). Lớp hữu cơ được tách và rửa bằng nước (2 x 50mL), và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được bổ sung vào cột silicagel và được rửa giải bằng Hexan/EtOAc. Các phần chiết sản phẩm được thu gom: rửa giải từ 5-6% EtOAc được cô dưới áp suất giảm để thu được 6-clo-8-flo-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on O-tosyl oxim (3,0g, 6,61mmol, hiệu suất 44,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt, dưới dạng hỗn hợp không xác định tỷ lệ 4:1 gồm các chất đồng phân lập thể thuận và phản đồng phân lập thể. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,95 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,8 (m, 2H); MS (m/z) 368/370 (M+H⁺).

Dung dịch chứa 6-clo-8-flo-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on O-tosyl oxim (3g, 8,16mmol) trong etanol (150mL) và nước (80mL) được bổ sung kali axetat (17,61g, 179mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng (phản ứng được giám sát bởi TLC 30% etyl axetat trong hexan), hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi dưới áp suất giảm để loại bỏ etanol, lớp nước còn lại tiếp tục được pha loãng với nước (5mL) và làm nguội trong 30 phút ở 5°C. Chất rắn kết tủa đã tạo ra được lọc, rửa bằng nước lạnh, hexan và làm khô trong chân không để thu được 7-clo-9-flo-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on (1g, 4,16mmol, hiệu suất 51,0%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9,43 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,15 (m, 4H); MS (m/z) 213/215 (M+H⁺).

Ví dụ 1

Phương pháp A

(R)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit



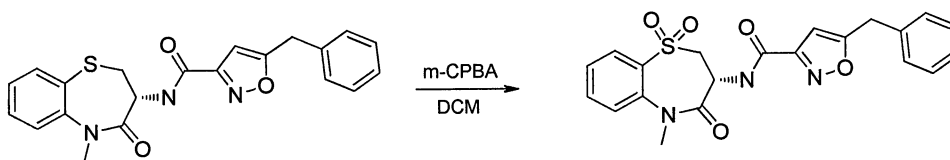
Dung dịch chứa axit 5-benzylisoxazol-3-carboxylic (208mg, 0,919mmol) trong DCM (30mL) được bổ sung N1-((etylimino)metylen)-N3,N3-dimetylpropan-1,3-diamin hydroclorua (129mg, 0,674mmol) và 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hydrat (103mg, 0,674mmol), sau đó 4-metylmorpholin (0,202mL, 1,839mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, sau đó được bổ sung (R)-3-amino-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]thiazepin-4(5H)-on, hydroclorua (150mg, 0,613mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 5 giờ. LCMS thể hiện sản phẩm và phản ứng đã hoàn thành. Toàn bộ DCM được loại bỏ và 200mL EtOAc được bổ sung và hỗn hợp được rửa bằng nước, dung dịch nước HCl 0,1N, dung dịch nước NaHCO₃ và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Tinh chế ISCO (rửa giải bằng 0-

50% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này là (R)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit. Phần cặn được nghiền với ete và hexan. Chất rắn thu được được lọc và rửa với hexan và được thu gom (200mg, 83%). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,96 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,3Hz, 1H), 7,59 (d, J = 4,0Hz, 2H), 7,44 - 7,19 (m, 6H), 6,52 (s, 1H), 4,62 - 4,43 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,52 (dd, J = 6,8, 11,4Hz, 1H), 3,71- 3,44 (m, 1H), 3,30 (s, 3H). MS (m/z) 394 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 2

Phương pháp B

(R)-5-benzyl-N-(5-metyl-1,1-dioxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit



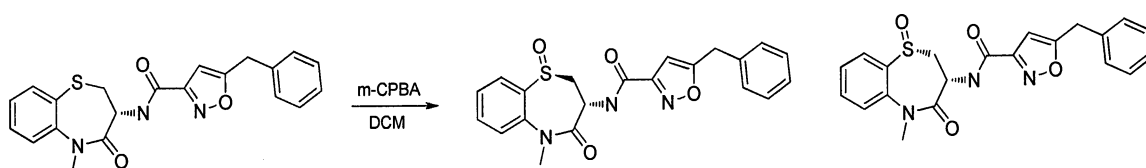
Dung dịch chứa (R)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit (69mg, 0,175mmol) trong DCM (15mL) được bổ sung axit 3-clobenzoperoxoic (101mg, 0,438mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 0°C và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được tôi với dung dịch nước NaOH 1N lạnh. Sau khi chiết bằng DCM, dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 2,5% và nước muối. Sau khi làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và cô, phần cặn được đem đi sắc kí cột (ISCO 40g, dung dịch rửa giải: 5% đến 50% EtOAc/Hex) để thu được (R)-5-benzyl-N-(5-metyl-1,1-dioxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit (60mg, 0,141mmol, hiệu suất 80%) dưới dạng gôm. Nghiền với DCM và hexan để thu được chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9,14 (d, J = 7,6Hz, 1H), 8,06 - 7,90 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,6Hz, 1H),

7,49 - 7,19 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,72 (dt, $J = 7,5, 11,2\text{Hz}$, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,14 - 3,95 (m, 2H), 3,29 (s, 3H). MS (m/z) 426 ($M+H^+$).

Các ví dụ 3 và 4

Phương pháp C

5-benzyl-N-((1S,3R)-5-metyl-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit và 5-benzyl-N-((1R,3R)-5-metyl-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit



Dung dịch chứa (R)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit (75mg, 0,191mmol) trong DCM (15mL) được bổ sung axit 3-clobenzoperoxoic (54,8mg, 0,238mmol) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 0°C và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được tôi với dung dịch nước NaOH 1N lạnh. Sau khi chiết bằng DCM, dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 2,5% và nước muối. Sau khi làm khô bằng MgSO_4 , lọc, và cô, phần cặn được đem đi sắc kí cột (ISCO 40g, dung dịch rửa giải: 0% đến 40%, sau đó đến 60% EtOAc/Hex) để thu được 2 chất đồng phân là 5-benzyl-N-((1R,3R)-5-metyl-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit (64mg, 0,156mmol, hiệu suất 82%) và 5-benzyl-N-((1S,3R)-5-metyl-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit (14mg, 0,034mmol, hiệu suất 17,94%).

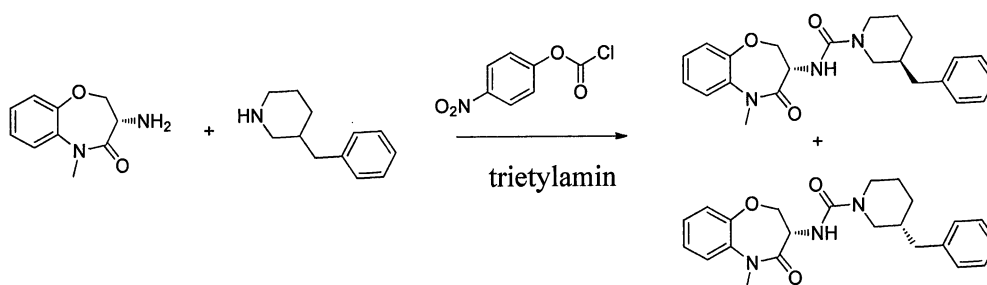
5-benzyl-N-((1S,3R)-5-metyl-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit. MS (m/z) 410 ($M+H^+$). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,06$ (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,88 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,55 - 7,44 (m, 1H), 7,42 - 7,20 (m, 4H), 6,54

(s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,73 (dt, $J = 7,6, 11,1\text{Hz}$, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,83 (dd, $J = 7,5, 14,5\text{Hz}$, 1H), 3,53 (dd, $J = 11,1, 14,4\text{Hz}$, 1H), 3,25 (s, 3H). 5-benzyl-N-((1R,3R)-5-metyl-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit. MS (m/z) 410 ($M+H^+$). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 8,89 - 9,19 (m, 1H), 7,56 - 7,86 (m, 4H), 7,22 - 7,48 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 4,45 - 4,65 (m, 2H), 4,13 - 4,35 (m, 3H), 3,30 (s, 3H).

Ví dụ 5

Phương pháp D

3-benzyl-N-((S)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)piperidin-1-carboxamit



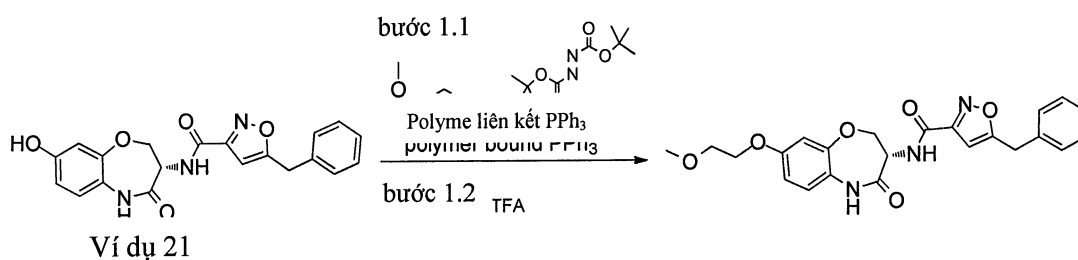
Huyền phù chứa (S)-3-amino-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on, hydroclorua (100mg, 0,437mmol) và Et_3N (0,152mL, 1,093mmol) trong THF (4mL) được bổ sung 4-nitrophenyl carbonochloridat (97mg, 0,481mmol) ở 0°C . Sau 45 phút, 3-benzylpiperidin (0,085mL, 0,481mmol) và Et_3N (0,091mL, 0,656mmol) được bổ sung và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô, sau đó được pha loãng với MeOH-DMSO (2mL, 1:1). Sau khi lọc qua xilanh lọc Acrodisc CR 25 mm với màng 0,2 μm PTFE, dung dịch được tinh chế bằng HPLC (Waters, cột: Waters Sunfire 30x150mm, dung dịch rửa giải: axetonitril:nước TFA 50-100%, tốc độ dòng: 50ml/phút) để thu được 3-benzyl-N-((S)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)piperidin-1-carboxamit (52,2mg, 0,123mmol, hiệu suất 28,2%, chưa được tối ưu hóa) dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang. MS (m/z) 393,9 ($M+H^+$). Sau khi tách bằng cách sử dụng cột không đối xứng (Chiralpak IA-H,

dung dịch rửa giải: đồng dung môi: IPA, % đồng dung môi: 30% Isocratic, tốc độ dòng = 4mL/phút), thu được hai chất đồng phân không đối quang mà không cần chỉ định hóa học lập thể tuyệt đối ở C-3 piperidin. Chất đồng phân A (9,9mg): ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,14-7,36 (m, 9H), 5,50 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 1H), 4,86 (dt, $J = 11,1, 6,8\text{Hz}$, 1H), 4,63 (dd, $J = 9,7, 7,5\text{Hz}$, 1H), 4,16 (dd, $J = 11,2, 9,7\text{Hz}$, 1H), 3,87 (dt, $J = 13,1, 1,6\text{Hz}$, 1H), 3,72 - 3,81 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,88 (ddd, $J = 12,9, 11,4, 3,2\text{Hz}$, 1H), 2,52 - 2,69 (m, 2H), 2,45 (dd, $J = 13,6, 8,1\text{Hz}$, 1H), 1,65 - 1,81 (m, 3H), 1,36 - 1,46 (m, 1H), 1,06 - 1,18 (m, 1H). MS (m/z) 393,9 ($\text{M}+\text{H}^+$). Chất đồng phân B (13,9mg): ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,09 - 7,73 (m, 9H), 5,51 (br. s., 1H), 4,79 - 4,92 (m, 1H), 4,59 - 4,70 (m, 1H), 4,10 - 4,20 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,77 - 2,93 (m, 1H), 2,40 - 2,67 (m, 3H), 1,63 - 1,81 (m, 3H), 1,38 - 1,49 (m, 1H), 1,06 - 1,20 (m, 1H). MS (m/z) 393,9 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 6

Phương pháp E

(S)-5-benzyl-N-(8-(2-metoxyetoxy)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit

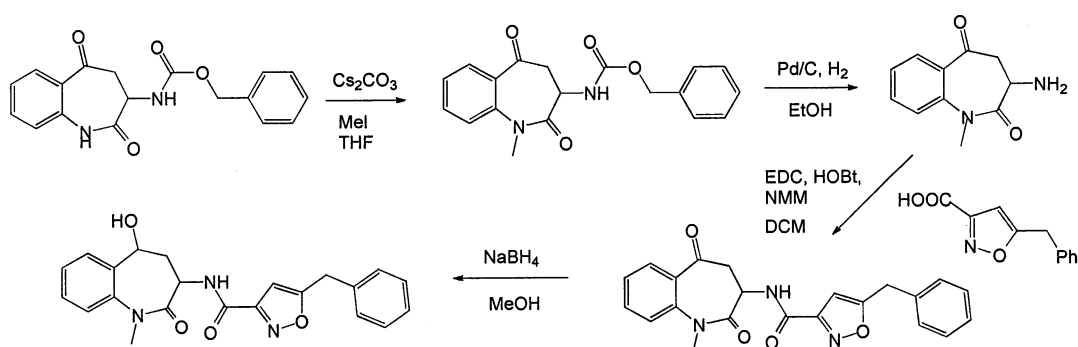


Polyme liên kết PPh_3 (tải 1,6mmol/g, 2,5 eq, 268mg), (S)-5-benzyl-N-(8-hydroxy-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit (65mg, 0,171mmol) và 2-metoxyetanol (0,027mL, 0,343mmol) được kết hợp trong THF (3mL). Sau đó, di-tert-butyl azodicarboxylat (79mg, 0,343mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. TFA (0,066mL, 0,857mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được lọc qua xelit, rửa với MeOH 10%/DCM và được cô. Sản phẩm thô được phân tách giữa DCM và NaHCO_3 bão hòa và các lớp được tách.

Lớp hữu cơ được cô và tinh chế bằng cách sắc kí nhanh, Biotage (4g cột silic oxit; 0,5-3% MeOH/DCM (thêm NH_4OH), 15 phút) để thu được 37mg bột màu trắng với hiệu suất 48%. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 9,92 (s, 1H), 8,77 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,02 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 6,70 - 6,79 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,80 (dt, $J = 10,8, 7,4\text{Hz}$, 1H), 4,50 (t, $J = 10,6\text{Hz}$, 1H), 4,41 (dd, $J = 10,5, 6,7\text{Hz}$, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,01 - 4,13 (m, 2H), 3,60 - 3,68 (m, 2H), 3,30 (s, 3H); MS (m/z) 438,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 7

5-benzyl-N-(1-hydroxy-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit



Benzyl (2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamit (400mg, 1,233mmol) được hòa tan trong 10mL THF, và sau đó Cs_2CO_3 (1,0g, 3,08mmol) được bổ sung, tiếp nữa là metyl iodua (0,116mL, 1,850mmol). Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp sau đó được lọc. Phần lọc được cô, và sau đó tinh chế bằng Isco Combiflash (EtOAc 15%-80%/Hexan; 40g cột Isco RediSep). Các phân chiết chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được benzyl (1-metyl-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamit dưới dạng dầu màu vàng (290mg, hiệu suất 70%). ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 7,53 - 7,72 (m, 2H), 7,26 - 7,44 (m, 6H), 7,21 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 6,14 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 5,02 - 5,18 (m, 2H), 4,95 (ddd, $J = 12,6, 6,6, 4,0\text{Hz}$, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,33 (dd, 1H), 2,94 (dd, $J = 19,3, 12,8\text{Hz}$, 1H); MS (m/z): 339 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Benzyl (1-metyl-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl) carbamat (290mg, 0,857mmol) được hòa tan trong etanol (20mL). Paladi trên cacbon (tải 10% trọng lượng, 91mg, 0,857mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong bình cầu hydro. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô thành dầu màu vàng, dầu này sau đó chuyển thành chất rắn màu trắng khi để trong môi trường chân không cao trong 16 giờ để thu được 3-amino-1-metyl-3,4-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion (158mg, hiệu suất 90%). ¹H NMR (MeOH-d₄) δ ppm 7,60 - 7,88 (m, 2H), 7,23 - 7,59 (m, 2H), 4,50 - 4,72 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,11 - 3,38 (m, 1H), 2,08 - 2,31 (m, 1H); MS (m/z): 205 (M+H⁺).

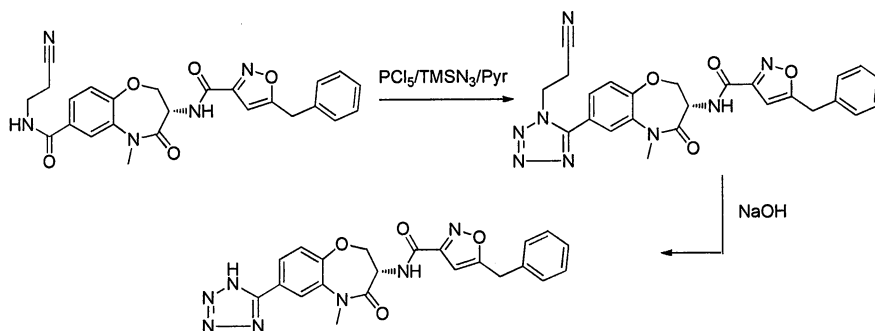
Axit 5-benzylisoxazol-3-carboxylic (29,8mg, 0,147mmol) được hòa tan trong DCM(2mL), và sau đó N-hydroxybenzotriazol (24,75mg, 0,162mmol) và EDC (31,0mg, 0,162mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. N-metylmorpholin (0,057mL, 0,514mmol) và 3-amino-5-metyl-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-1,4(5H)-dion (30mg, 0,147mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô và phần cặn được tinh chế bằng Isco Combiflash (EtOAc 10%-50%/Hexan; 24g cột Isco RediSep). Các phần chiết chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được 5-benzyl-N-(5-metyl-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamid dưới dạng dầu trong suốt, dầu này chuyển sang chất rắn màu trắng khi để trong môi trường chân không cao trong 16 giờ (42mg, hiệu suất 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,00 (dd, J=19,33, 12,76Hz, 1H) 3,39 - 3,48 (m, 4H) 4,13 (s, 2H) 5,26 (ddd, J=12,76, 6,44, 3,79Hz, 1H) 6,35 (s, 1H) 7,19 - 7,43 (m, 7H) 7,55 - 7,72 (m, 2H) 7,99 (d, J=6,57Hz, 1H); MS (m/z): 390 (M+H⁺).

5-benzyl-N-(5-metyl-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamid (20mg, 0,051mmol) được hòa tan trong 2mL MeOH, và sau đó NaBH₄ (2,91mg, 0,077mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô

và phân tách giữa (nước) NaHCO_3 bão hòa và DCM. Lớp hữu cơ được cô và phần cặn được tinh chế bằng Isco Combiflash (1%-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 10% NEt_3 trong MeOH ; 4 g cột RediSep). Các phân chiết thu được chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được 5-benzyl-N-(1-hydroxy-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit dưới dạng dầu trong suốt (14mg, hiệu suất 70%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,34 (d, $J=4,55\text{Hz}$, 1H) 2,44 (ddd, $J=12,13$, 10,86, 7,58Hz, 1H) 2,67 (td, $J=11,68$, 8,21Hz, 1H) 3,43 (s, 3H) 4,12 (s, 2H) 4,51 (dt, $J=10,48$, 7,89Hz, 1H) 5,06 (t, $J=3,66\text{Hz}$, 1H) 6,32 (s, 1H) 7,13 - 7,45 (m, 8H) 7,67 (dd, $J=6,69$, 2,15Hz, 1H) 7,81 (d, $J=7,07\text{Hz}$, 1H); MS (m/z): 392 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 8

(S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-7-(1H-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit



Bước 1: (S)-5-benzyl-N-(7-(1-(2-xyanoetyl)-1H-tetrazol-5-yl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit.

Dung dịch chứa (S)-3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-N-(2-xyanoetyl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamit (69,0mg, 0,146mmol) và pyridin (0,071mL, 0,874mmol) trong DCM (2,0mL) được bổ sung phospho pentaclorua (45,5mg, 0,219mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 3,0 giờ, sau đó 0,25 eq PCl_5 được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó TMSN_3 (0,110mL, 0,831mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Ở thời điểm 20 giờ, 4,0 đương lượng TMS-N_3

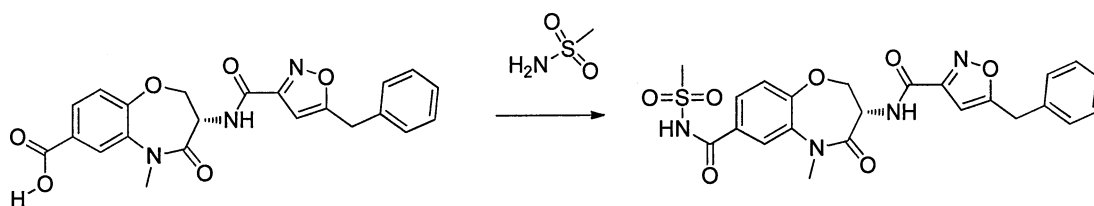
và 3,0 đương lượng pyridin được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được tôi kỹ với vài giọt dung dịch NaHCO_3 bão hòa, sau 5 phút là với NaHCO_3 dư. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Pha hữu cơ được tách và rửa bằng dung dịch axit xitric 10% và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (EtOAc-Hex: 50-70%). MS (m/z) 499,3 ($M+H^+$).

Bước 2: (S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-7-(1H-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit.

Dung dịch chứa (S)-5-benzyl-N-(7-(1-(2-xyanoetyl)-1H-tetrazol-5-yl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit (42,0mg, 0,084mmol) trong THF (2,0mL) được bổ sung NaOH 2,0M (0,051mL, 0,101mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ, sau đó được tôi với HCl 1N lạnh và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc, sau đó được cô trong chân không. Sản phẩm rắn thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (36,0mg, 96%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,92 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 8,12 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,3, 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 - 4,96 (m, 1H), 4,67 (dd, $J = 11,6, 10,1\text{Hz}$, 1H), 4,49 (dd, $J = 9,9, 7,6\text{Hz}$, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,39 (s, 3H). MS (m/z) 446,3 ($M+H^+$).

Ví dụ 9

(S)-3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-5-metyl-N-(metylsulfonyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro benzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamit



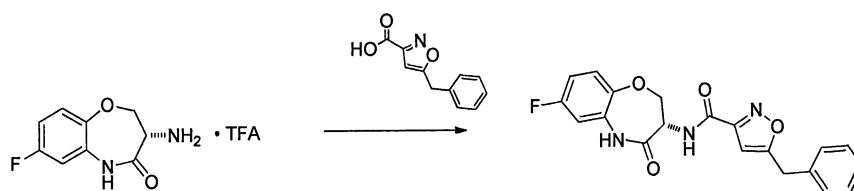
Huyền phù gồm axit (S)-3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro benzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxylic (60,0mg, 0,142mmol) trong DCM (2,0mL) được bổ sung từ từ 1-clo-N,N,2-trimetylprop-

1-en-1-amin (22,83mg, 0,171mmol) làm dung dịch trong DCM (0,10mL) trong 1 phút Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và trở thành dung dịch đồng nhất. Hỗn hợp này được bổ sung từ từ vào hỗn hợp gồm metansulfonamit (54,2mg, 0,570mmol), TEA (0,079mL, 0,570mmol) và DMAP (1,044mg, 8,54 μ mol) trong 1,0mL DCM và khuấy liên tục trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc, sau đó rửa bằng dung dịch axit xitric 10%, nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng FCC [MeOH-DCM: 0-4,0%] để thu được sản phẩm mong muốn (26,0mg, 36,6%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8,82 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,8Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 2,0Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 7,20 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,6, 7,8Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 11,7, 10,0Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,7, 7,7Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,32 (br. s., 3H), 2,95 (s, 3H). MS (m/z) 499,1 (M+H⁺).

Ví dụ 10

Phương pháp F

(S)-5-benzyl-N-(7-flu-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit



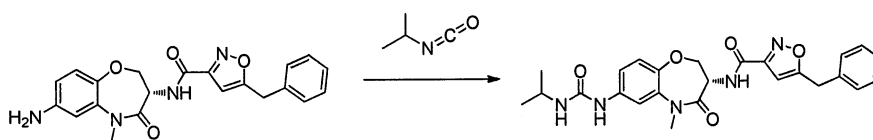
Dung dịch chứa axit 5-benzylisoxazol-3-carboxylic (79mg, 0,390mmol) và DIEA (0,186mL, 1,064mmol) trong DMSO (1mL) được bổ sung HATU (135mg, 0,355mmol) một phần. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, dung dịch chứa (S)-3-amino-7-flu-2,3-dihydrobenzo [b][1,4]oxazepin-4(5H)-on, muối của axit trifloaxetic (110,0mg, 0,355mmol) trong DMSO (1mL) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sự phân tích LCMS chỉ báo chất ban đầu vẫn còn. Một lượng bằng

cách của DIEA (0,20mL) và HATU (0,11g) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc, sau đó rửa bằng nước (3x), NH₄Cl và nước muối. Sau khi làm khô dung dịch trên Na₂SO₄ và cô trong chân không, phần cặn được tinh chế bằng FCC [EtOAc/Hex: 25-60%] để thu được sản phẩm mong muốn (50mg, 37%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10,21 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,17 (dd, J = 8,6, 5,6Hz, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 2H), 6,55 - 6,59 (m, 1H), 4,83 (dt, J = 10,5, 7,5Hz, 1H), 4,38 - 4,53 (m, 2H), 4,23 (s, 2H). MS (m/z) 382,9(M+H⁺).

Ví dụ 11

Phương pháp G

(S)-5-benzyl-N-(7-(3-isopropylureido)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit

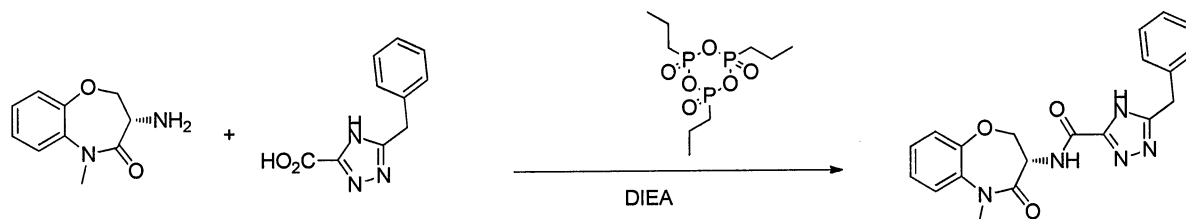


Dung dịch chứa (S)-N-(7-amino-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzylisoxazol-3-carboxamit (50,0mg, 0,112mmol) trong DMF (0,50mL) ở 0°C được bổ sung 2-isoxyanatopropan (0,023mL, 0,235mmol). Sau 2 ngày, 2-isoxyanatopropan (0,023mL, 0,235mmol) được bổ sung và phản ứng tiếp tục xảy ra. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc, sau đó được rửa liên tục với NH₄Cl bão hòa, nước, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc, sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng FCC [EtOAc/Hex-45-80%]. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8,83 (d, J = 8,3Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 5H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,06 (d, J = 7,6Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 11,4, 8,1Hz, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,71 - 3,81 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). MS (m/z) 478,2 (M+H⁺).

Ví dụ 12

Phương pháp H

(S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit



Hỗn hợp gồm (S)-3-amino-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on, hydroclorua (4,00g, 16,97mmol), axit 5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylic, hydroclorua (4,97g, 18,66mmol) và DIEA (10,37mL, 59,4mmol) trong isopropanol (150mL) được khuấy mạnh trong 10 phút và sau đó 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (T3P) (50% trọng lượng trong EtOAc) (15,15mL, 25,5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó được tôi với nước và cô để loại bỏ isopropanol. Nguyên liệu thô thu được được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng HCl 1M, NaHCO₃ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được cô và tinh chế bằng cột sắc kí (220g cột silic oxit; 20-90% EtOAc/hexan, 15 phút; 90%, 15 phút) để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng bột màu cam nhạt (5,37g, 83%). ¹H NMR (MeOH-d₄) δ: 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,21 - 7,35 (m, 8H), 5,01 (dd, J = 11,6, 7,6Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 9,9, 7,6Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 11,4, 9,9Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,41 (s, 3H); MS (m/z) 378,3 (M+H⁺).

Quy trình điều chế thích hợp khác:

Dung dịch chứa (S)-3-amino-5-metyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on hydroclorua (100g, 437mmol), hydroclorua của axit 5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylic (110g, 459mmol) trong DCM (2,5 L) được bổ sung DIPEA (0,267 L, 1531mmol) ở nhiệt độ 15°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit ≥ 50% trọng lượng trong etyl axetat (0,390L, 656mmol) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 15°C. Sau khi khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, LCMS cho

thấy phản ứng đã hoàn thành, ở thời điểm đó hỗn hợp phản ứng thu được được tôi với nước, phân tách giữa DCM và rửa bằng dung dịch HCl 0,5N (2L), dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2L), nước muối (2L) và nước (2L). Pha hữu cơ được tách và than củi hoạt tính (100g) và natri sulfat (200g) được bổ sung. Dung dịch sẫm màu được lọc trong 1 giờ trước khi lọc. Phần lọc sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm dưới dạng bột màu nâu vàng (120g). Sản phẩm được làm khô trong môi trường chân không cao ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. ¹H NMR biểu thị có mặt 4-5% trọng lượng ethyl axetat. Mẫu được hòa tan trong EtOH (650mL) và khuấy trong 30 phút, sau đó dung môi được loại bỏ bằng cách sử dụng máy cô quay chân không (rotavapor) (bể nước T=45°C). Sản phẩm được làm khô trong môi trường chân không cao trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng (118g, hiệu suất 72%). Sản phẩm được tiếp tục làm khô trong môi trường chân không cao ở 50°C trong 5 giờ. ¹H NMR thể hiện EtOH với lượng < 1% và không có ethyl axetat. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,12 (s, 2H), 4,31 - 4,51 (m, 1H), 4,60 (t, *J*=10,36Hz, 1H), 4,83 (dt, *J*=11,31, 7,86Hz, 1H), 7,12 - 7,42 (m, 8H), 7,42 - 7,65 (m, 1H), 8,45 (br. s., 1H), 14,41 (br. s., 1H). MS (*m/z*) 378 (*M* + H⁺).

Kết tinh:

(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamid (100mg) được hòa tan trong 0,9mL toluen và 0,1mL methylcyclohexan ở 60°C, sau đó khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng (20°C) trong 4 ngày. Sau 4 ngày, chất rắn màu trắng nhạt được thu hồi (76mg, hiệu suất thu hồi 76%). Mẫu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) của chất này được thể hiện trên Fig. 7 và dữ liệu nhiễu xạ tương ứng được thể hiện ở bảng 1.

Tiến hành phân tích PXRD bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert Pro được trang bị ống đồng tia X cực dương, các thanh trượt được lập trình programmable slits, và bộ dò X'Celerator được lắp khít với bộ lọc niken. Điện áp máy phát điện và dòng điện được đặt ở 45kV và 40mA để tạo ra mẫu nhiễu xạ bột bức xạ Kα đồng trong khoảng 2 - 40°2θ. Mẫu thử nghiệm được tán

nhẹ bằng cách sử dụng cối làm bằng đá mã não và chày và bột mịn thu được được đặt lên trên đĩa nền hình bầu dục làm bằng silic.

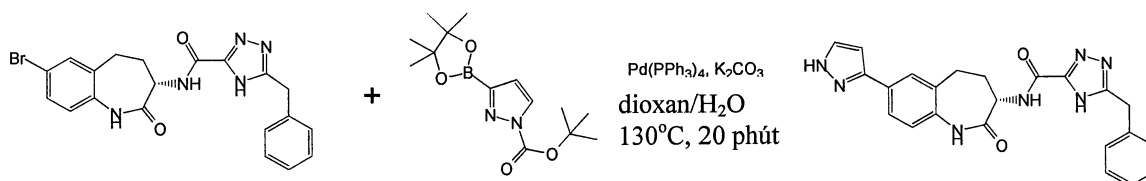
Bảng 1

Góc nhiễu xạ ($^{\circ}2\theta$)
5,70
8,46
11,46
16,36
17,10
19,82
21,63
22,03
23,11
23,75
24,35
24,94

Ví dụ 13

Phương pháp I

(S)-5-benzyl-N-(2-oxo-7-(1H-pyrazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit

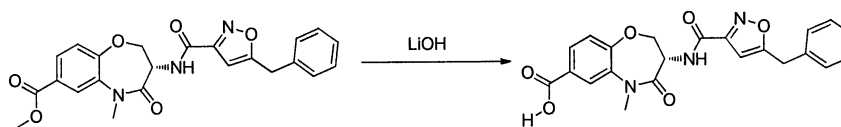


(S)-5-benzyl-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (60mg, 0,136mmol), tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (40,1mg, 0,136mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (29,8mg, 0,026mmol) và K_2CO_3 (107mg, 0,775mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (2mL) và nước (1mL). Hỗn hợp phản ứng được đặt vào thiết bị Emrys Optimizer (150W, chuẩn hấp thụ) và được chiếu vi sóng ở 130°C , trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC đảo pha (Waters Sunfire 30x150mm, 26-60%

CH₃CN:H₂O (0,1% TFA), 50mg/mL). Các phân chiết thu được chứa sản phẩm được kết hợp, được trung hòa bằng NaHCO₃, và sau đó được cô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (6mg, hiệu suất 11%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10,05 (s, 1H), 8,31 (br. s., 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 2H), 7,19 - 7,42 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,5Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,2, 7,9Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,66 - 2,90 (m, 2H), 2,42 - 2,51 (m, 1H), 2,28 (br. s., 1H); MS (m/z): 428 (M+H⁺).

Ví dụ 14

Axit (S)-3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxylic



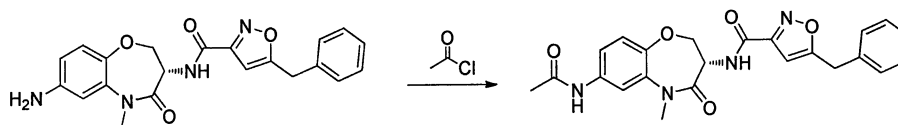
Ví dụ 78

Dung dịch chứa (S)-metyl 3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxylat (332mg, 0,762mmol) trong THF (6mL)/nước (2,0mL) được bổ sung LiOH (1,144mL, 1,144mmol) làm dung dịch trong nước. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, sau đó chiết bằng EtOAc hai lần. Pha nước được axit hóa đến độ pH~3,0, sau đó được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, sau đó được lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn. Chất rắn được làm ẩm trong toluen, tiếp đó được lắng gạn để thu được sản phẩm rắn sau cùng mà được sử dụng trực tiếp ở bước kế tiếp. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 13,18 (br. s., 1H), 8,87 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,3, 2,0Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,8, 7,7Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,6, 10,1Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 9,9, 7,6Hz, 1H), 4,22 (s, 2H). MS (m/z) 422,3 (M+H⁺).

Ví dụ 15

Phương pháp J

(S)-N-(7-axetamido-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzylisoxazol-3-carboxamit

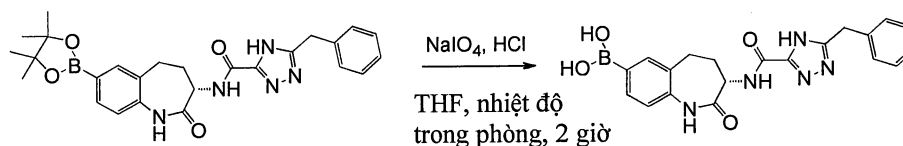


(S)-N-(7-axetamido-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzylisoxazol-3-carboxamit. Dung dịch chứa (S)-N-(7-amino-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-benzylisoxazol-3-carboxamit (60,0mg, 0,153mmol) trong THF (2,0mL) ở 0°C được bổ sung DIEA (0,061mL, 0,352mmol), sau đó là AcCl (10,87μL, 0,153mmol). Hỗn hợp phản ứng được giám sát bởi LCMS. Phản ứng biểu hiện khối lượng mong muốn sau 10 phút với tất cả chất ban đầu được tiêu thụ. Hỗn hợp phản ứng được cô thành phần cặn rắn. Chất rắn được tạo huyền phù với lượng nhỏ DCM và 1mL EtOAc 25%/Hex. Huyền phù được làm ấm sau khi làm nguội và được lọc để thu được sản phẩm rắn. Chất rắn này được rửa bằng etyl ete. Hiệu suất=56mg bột chất rắn; NMR thể hiện có nhiều tạp chất so mẫu được đem đi FCC [MeOH-DCM:0-3,0%]. Hiệu suất = 18mg. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10,11 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,25 - 7,42 (m, 6H), 7,15 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,6, 8,0Hz, 1H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). MS (m/z) 435,3 (M+H⁺).

Ví dụ 16

Phương pháp K

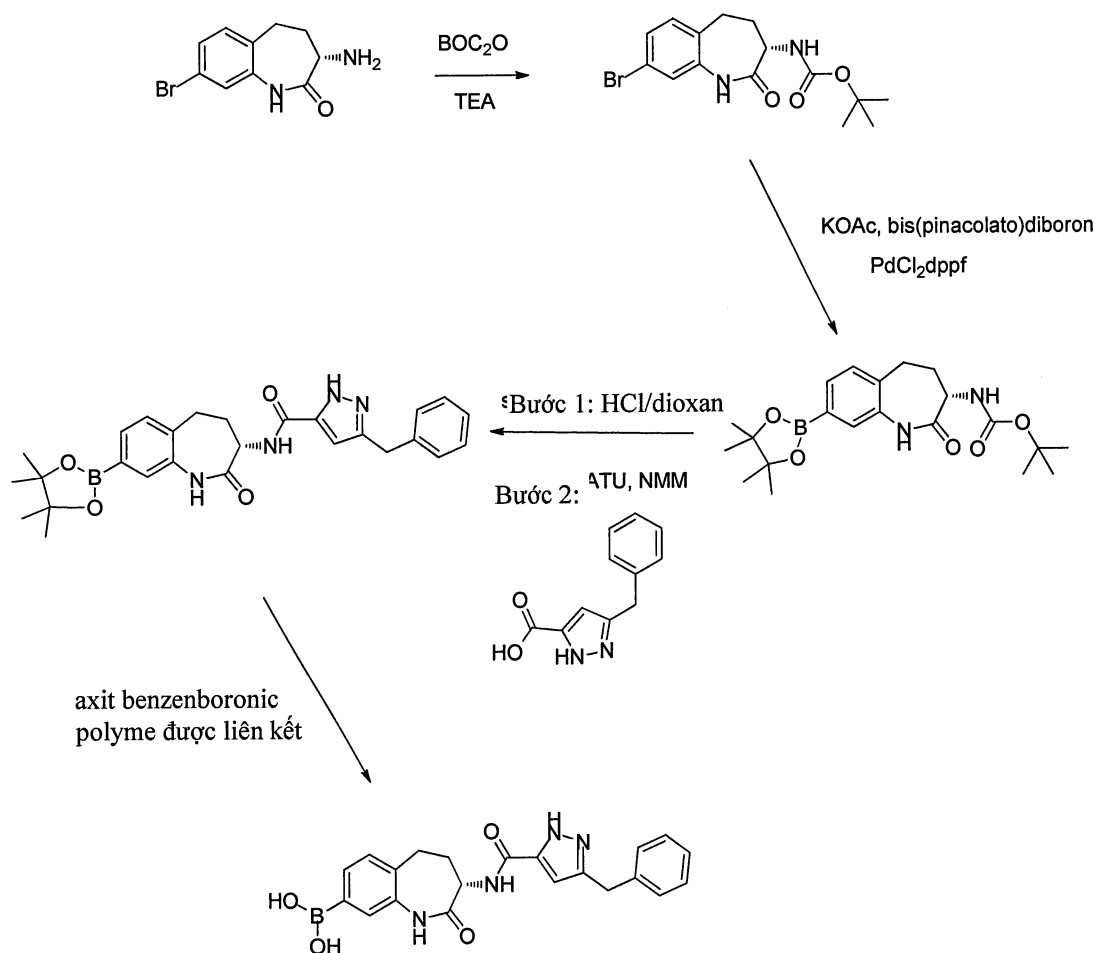
Axit (S)-(3-(5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-7-yl)boronic



(S)-5-benzyl-N-(2-oxo-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (65mg, 0,133mmol) được hòa tan trong 2mL THF, và sau đó natri periodat (28,5mg, 0,133mmol) được bổ sung, tiếp sau là HCl (1N trong H₂O, 0,041mL, 1,334mmol). Hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô và phần cặn được tinh chế bằng Isco Combiflash (MeOH 2%-10%/CH₂Cl₂, 10% NEt₃ trong MeOH; 40g cột RediSep). Các phần chiết thu được chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu, sản phẩm này sau đó được đông khô nhanh thành chất rắn màu trắng (36mg, hiệu suất 67%). ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 2,11 - 2,32 (m, 1H) 2,57 - 2,74 (m, 1H) 2,74 - 2,89 (m, 1H) 2,97 (td, J=13,33, 7,96Hz, 1H) 4,12 - 4,22 (m, 2H) 4,49 - 4,65 (m, 1H) 6,98 - 7,17 (m, 1H) 7,19 - 7,43 (m, 5H) 7,51 - 7,66 (m, 1H) 7,71 (br. s., 1H); MS (m/z): 406 (M+H⁺).

Ví dụ 17

Axit (S)-(3-(3-benzyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-8-yl)boronic



Hỗn hợp gồm (S)-3-amino-8-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on (1,0g, 3,92mmol) trong DCM (30mL) được bổ sung TEA (0,820mL, 5,88mmol) và BOC_2O (0,956mL, 4,12mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ và chất rắn được kết tủa. Nước được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút và chất rắn được lọc và làm khô để thu được 869mg (S)-tert-butyl (8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Các lớp của phần lọc được tách và các lớp hữu cơ được cô thành chất rắn. Chất rắn thu được được nghiền trong diethyl ete, được lọc và làm khô để thu được 390mg chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất = 87%. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,81 (s, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,18 (d, $J = 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,05 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 3,86 (dt, $J = 12,0, 8,1\text{Hz}$, 1H), 2,56 - 2,72 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,06 (td, $J = 12,3, 7,3\text{Hz}$, 1H), 1,34 (s, 9H); MS (m/z) 355/357 (mẫu tách brom) ($\text{M}+\text{H}^+$).

Nitơ được thổi qua hỗn hợp gồm (S)-tert-butyl (8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (385mg, 1,084mmol), kali axetat (532mg, 5,42mmol) và bis(pinacolato)diboron (330mg, 1,301mmol) trong 1,4-dioxan (10mL) trong 5 phút. Sau đó, sản phẩm cộng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (89mg, 0,108mmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở 95°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với nước và etyl axetat và được lọc qua nút xelit. Các lớp của phần lọc được tách. Lớp hữu cơ được cô và tinh chế bằng Biotage (10g cột silic oxit, E 10-50%/H, 10 phút; 70%, 5 phút) để thu được 344mg (S)-tert-butyl (2-oxo-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu nâu vàng với hiệu suất 77%. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,3Hz, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,3Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 11,9, 8,3Hz, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,30 (s, 12H); MS (m/z) 403,4 (M+H⁺).

Hỗn hợp gồm (S)-tert-butyl (2-oxo-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)carbamate (70mg, 0,174mmol) trong DCM (3mL) được bổ sung HCl 4,0M trong dioxan (218μL, 0,870mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày, được cô để loại bỏ dung môi thu được (S)-3-benzyl-N-(2-oxo-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamid mà được sử dụng ngay ở bước kế tiếp. MS (m/z) 303,3 (M+H⁺).

Dung dịch chứa axit 3-benzyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (38,7mg, 0,191mmol) và HATU (79mg, 0,209mmol) trong CH₃CN (1mL) và DMSO (0,3mL) được khuấy trong 40 phút. Sau đó, dung dịch này được bổ sung vào hỗn hợp gồm N-metylmorpholin (0,067mL, 0,609mmol) và (S)-3-amino-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on (thu được từ bước trước đó) trong CH₃CN (1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Nước (5mL) được bổ sung từ từ

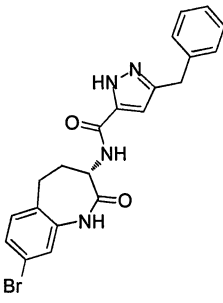
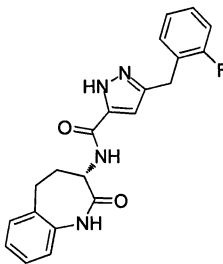
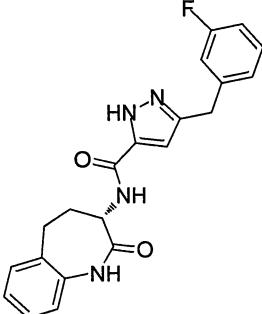
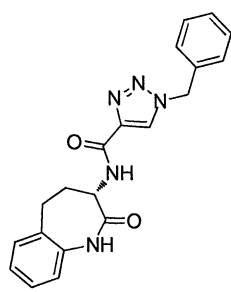
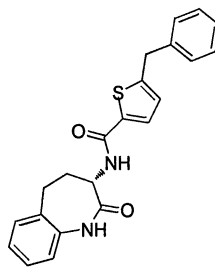
đồng thời khuấy mạnh. Chất rắn được kết tủa và được khuấy trong 5 phút, được lọc và làm khô để thu được 60mg chất rắn màu nâu sáng với hiệu suất 70%. ^1H NMR (MeOH-d_4) δ : 7,58 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 4H), 7,19 - 7,26 (m, 4H), 6,49 (br. s., 1H), 4,54 (dd, $J = 11,6, 8,1\text{Hz}$, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,98 (td, $J = 13,2, 8,0\text{Hz}$, 1H), 2,75 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,16 - 2,28 (m, 1H), 1,36 (s, 12H); MS (m/z) 487,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

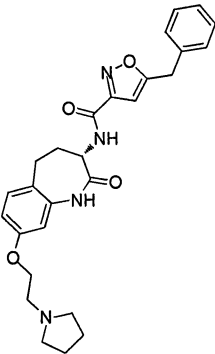
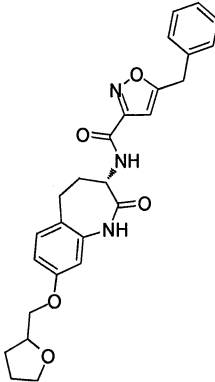
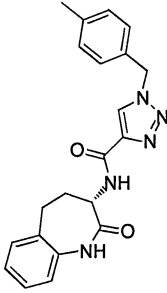
Dung dịch chứa (S)-3-benzyl-N-(2-oxo-8-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit (45mg, 0,093mmol) trong THF (2mL) được bổ sung axit benzenboronic, polyme liên kết [5 eq, 0,46mmol, 170mg (giả sử tải trọng 2,6mmol/g), tải trọng 2,6-3,2mmol/g] và HCl đậm đặc (0,039mL, 0,463mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Phản ứng không xảy ra hoàn toàn, axit benzenboronic, polyme liên kết (50mg) được tiếp tục bổ sung và hỗn hợp được khuấy thêm 4 giờ nữa, sau đó được lọc để loại bỏ nhựa và được cô. Nước (3mL) được bổ sung và chất rắn được hình thành. Chất rắn được lọc và tinh chế bằng cách sắc kí cột (4g cột silic oxit; etyl axetat 50-100%/hexan, sau đó metanol 10%/etyl axetat) để thu được 9mg axit (S)-(3-(3-benzyl-1H-pyrazol-5-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-8-yl)boronic dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt với hiệu suất 33%. ^1H NMR (MeOH-d_4) δ : 7,46 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 4H), 7,21 - 7,26 (m, 3H), 6,48 (br. s., 1H), 4,56 (dd, $J = 11,2, 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,92 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,63 (br. s., 1H), 2,20 (m, 1H); MS (m/z) 405,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

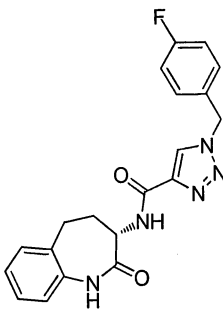
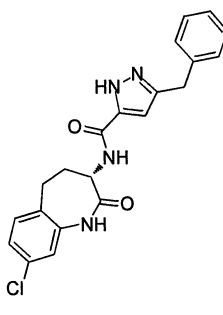
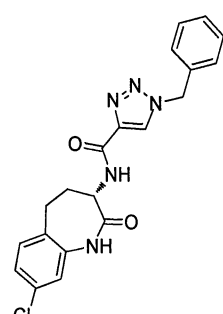
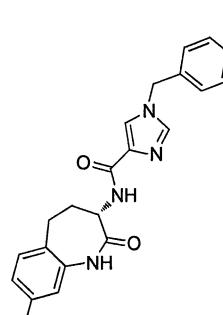
Các hợp chất sau đây được điều chế bằng cách liên kết amin thích hợp với và axit nhờ sử dụng phương pháp được chỉ định.

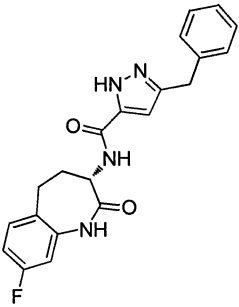
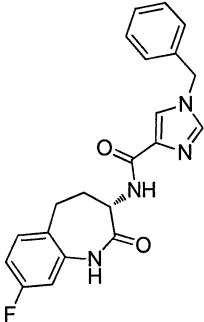
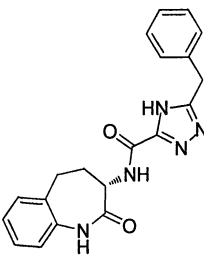
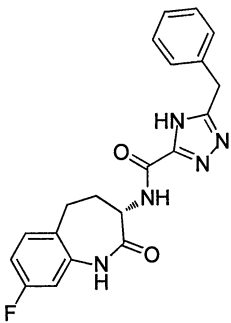
Ví dụ	Tên	Cấu trúc	^1H NMR	MS (M^+H) +	Phương pháp
18	(S)-5-benzyl-N-(7-bromo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 8,88 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,78 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,6, 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,24 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,85 (dt, $J = 11,7, 7,9\text{Hz}$, 1H), 4,54 - 4,64 (m, 1H), 4,41 (dd, $J = 9,9, 7,8\text{Hz}$, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	456/ 458	F
19	(S)-N-(7-bromo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-3-(4-metylbenzyl)-1H-pyrazol-5-carboxamit		^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 13,18 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,76 (d, $J = 2,3\text{Hz}$, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,6, 2,5\text{Hz}$, 1H), 7,19 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,11 (s, 4H), 6,32 - 6,36 (m, 1H), 4,79 - 4,89 (m, 1H), 4,50 - 4,59 (m, 1H), 4,39 (dd, $J = 9,7, 7,7\text{Hz}$, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	469/ 471	F
20	(S)-3-benzyl-N-(7-bromo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit		^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,25 (br. s., 1H), 7,24 - 7,42 (m, 6H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 8,6\text{Hz}$, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,14 (dt, $J = 11,6, 7,6\text{Hz}$, 1H), 4,61 (dd, $J = 9,7, 7,5\text{Hz}$, 1H), 4,31 (dd, $J = 11,6, 9,9\text{Hz}$, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,39 (s, 3H)	455/ 457	F
21	(S)-5-benzyl-N-(8-hydroxy-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 9,79 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,23 - 7,41 (m, 5H), 6,91 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 6,50 - 6,61 (m, 3H), 4,79 (dt, $J = 11,1, 7,3\text{Hz}$, 1H), 4,47 (t, $J = 10,6\text{Hz}$, 1H), 4,38 (dd, $J = 10,4, 7,1\text{Hz}$, 1H), 4,22 (s, 2H)	380	F

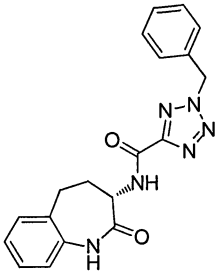
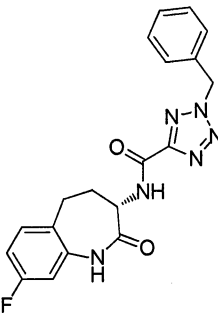
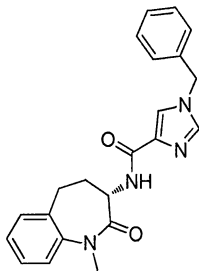
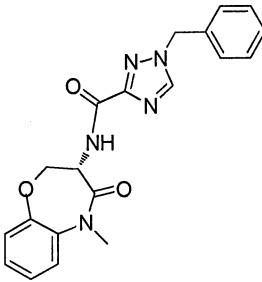
22	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-7-(1H-pyrazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 12,94 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2, 1,9Hz, 1H), 7,20 - 7,39 (m, 7H), 6,81 (br. m., 1H), 6,55 (s, 1H), 4,84 - 4,96 (m, 1H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 4,36 - 4,47 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,36 (s, 3H)	444	F
23	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-7-(1H-pyrazol-1-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,90 (d, J = 8,3Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 2H), 7,24 - 7,39 (m, 6H), 6,56 - 6,60 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6, 8,0Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 10,1Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,38 (s, 3H)	444	F
24	(S)-5-benzyl-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,03 (s, 1H), 8,72 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 7H), 7,21 (d, J = 2,0Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,28 - 4,40 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,61 - 2,78 (m, 2H), 2,25 - 2,38 (m, 2H)	440/ 442	F
25	(S)-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-3-(4-methylbenzyl)-1H-pyrazol-5-carboxamid		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,36 (dd, J = 8,0, 1,9Hz, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,06 - 7,16 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 11,6, 8,1Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 2,74 - 2,83 (m, 1H), 2,57 - 2,70 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (m, 1H)	453/ 455	F

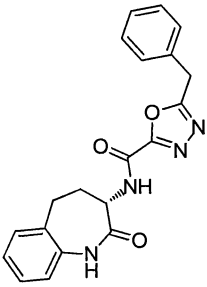
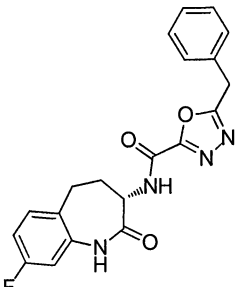
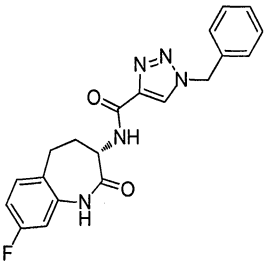
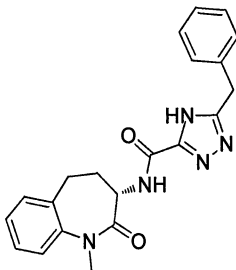
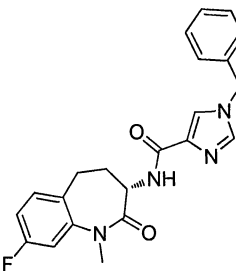
26	(S)-3-benzyl-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit		^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13,15 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,16 - 7,39 (m, 8H), 6,36 (s, 1H), 4,28 - 4,39 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,33 - 2,46 (m, 1H), 2,09 - 2,31 (m, 1H)	439/ 441	F
27	(S)-3-(2-flobenzyl)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit		^1H NMR (MeOH- d_4) δ : 7,18 - 7,36 (m, 6H), 7,04 - 7,16 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 8,1Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,58 - 2,67 (m, 1H), 2,13 - 2,25 (m, 1H)	379	F
28	(S)-3-(3-flobenzyl)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit		^1H NMR (MeOH- d_4) δ : 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,17 - 7,25 (m, 1H), 7,03 - 7,14 (m, 2H), 6,98 (d, J = 9,6Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 8,0Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,90 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,60 - 2,71 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H)	379	F
29	(S)-1-benzyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,23 - 7,45 (m, 7H), 7,11 - 7,21 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,8Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,37 (dt, J = 11,6, 8,0Hz, 1H), 2,65 - 2,85 (m, 2H), 2,34 - 2,46 (m, 1H), 2,18 - 2,32 (m, 1H)	362	F
30	(S)-5-benzyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)thiophen-2-carboxamit		^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,83 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,8Hz, 1H), 7,19 - 7,36 (m, 7H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,5Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,14	377	F

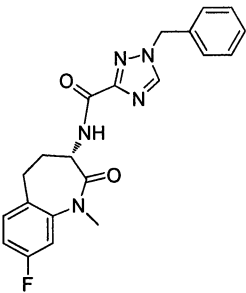
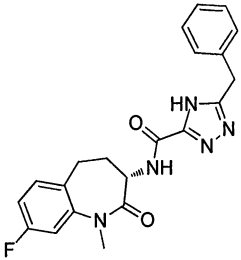
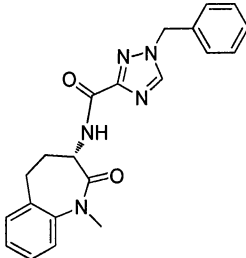
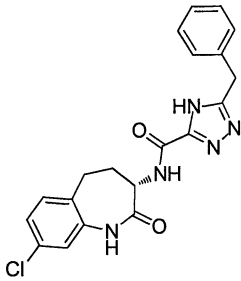
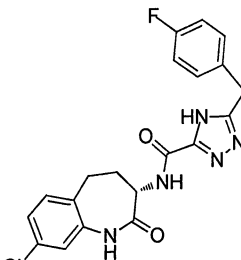
			(s, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,28 (m, 2H)		
31	(S)-5-benzyl-N-(2-oxo-8-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,87 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,3, 2,8Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,5Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,29 - 4,41 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,96 - 4,12 (m, 2H), 2,78 (t, J = 5,7Hz, 2H), 2,60 - 2,71 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,21 - 2,35 (m, 2H), 1,69 (dt, J = 6,7, 3,2Hz, 4H)	475	F
32	5-benzyl-N-((3S)-2-oxo-8-((tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,87 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,3, 2,5Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,5Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,35 (dt, J = 11,2, 8,3Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,10 - 4,18 (m, 1H), 3,83 - 4,00 (m, 2H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 3,63 - 3,72 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 9,5, 5,7Hz, 2H), 2,19 - 2,36 (m, 2H), 1,94 - 2,05 (m, 1H), 1,77 - 1,93 (m, 2H), 1,57 - 1,73 (m, 1H)	462	F
33	(S)-1-(4-methylbenzyl)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 8,41 (d, J = 7,1Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,15 - 7,39 (m, 8H), 7,09 (d, J = 7,8Hz, 1H), 5,55 - 5,64 (m, 2H), 4,53 - 4,64 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 13,4, 8,1Hz, 1H), 2,73 - 2,84 (m, 1H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 - 2,29 (m, 1H)	376	F

34	(S)-1-(4-flobenzyl)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		^1H NMR (MeOH- d_4) δ : 8,40 - 8,46 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,07 - 7,17 (m, 3H), 5,64 (s, 2H), 4,53 - 4,62 (m, 1H), 2,91 - 3,04 (m, 1H), 2,75 - 2,82 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,24 (m, 1H)	380	F
35	(S)-3-benzyl-N-(8-chloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit		^1H NMR (MeOH- d_4) δ : 7,27 - 7,36 (m, 4H), 7,17 - 7,27 (m, 4H), 7,13 (d, J = 2,0Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 8,0Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,91 (dd, J = 13,8, 8,0Hz, 1H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,59 - 2,70 (m, 1H), 2,21 (m, 1H)	395/ 397	F
36	(S)-1-benzyl-N-(8-chloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,95 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 3H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,8Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,71 (dt, J = 11,2, 7,7Hz, 1H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,66 - 2,85 (m, 2H), 2,14 (td, J = 11,8, 7,5Hz, 1H)	396/ 398	F
37	(S)-1-benzyl-N-(8-chloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamit		^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,92 (d, J = 7,3Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,32 - 7,46 (m, 3H), 7,19 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,70 (dt, J = 11,1, 7,7Hz, 1H), 2,89 - 3,04 (m, 1H), 2,59 - 2,86 (m, 2H), 2,01 - 2,20 (m, 1H)	395/ 397	F

38	(S)-3-benzyl-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,29 - 7,40 (m, 3H), 7,18 - 7,27 (m, 3H), 6,95 (td, J = 8,5, 2,7Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,5, 2,7Hz, 1H), 6,49 (br. s., 1H), 4,56 (dd, J = 11,6, 8,1Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,90 (td, J = 13,5, 8,0Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 13,6, 7,1Hz, 1H), 2,62 (br. s., 1H), 2,12 - 2,27 (m, 1H)	379	F
39	(S)-1-benzyl-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,78 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 6H), 6,95 (td, J = 8,5, 2,5Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,6, 2,5Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,55 (dd, J = 11,6, 8,1Hz, 1H), 2,86 - 2,97 (m, 1H), 2,75 - 2,83 (m, 1H), 2,57 - 2,69 (m, 1H), 2,18 (td, J = 12,0, 7,3Hz, 1H)	379	F
40	(S)-5-benzyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,18 - 7,48 (m, 8H), 7,10 (d, J = 7,6Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,23 (m, 1H)	362	F
41	(S)-5-benzyl-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,22 - 7,40 (m, 6H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,7Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,6, 2,5Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,5, 8,0Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,86 - 2,98 (m, 1H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,57 - 2,72 (m, 1H), 2,14 - 2,27 (m, 1H)	380	F

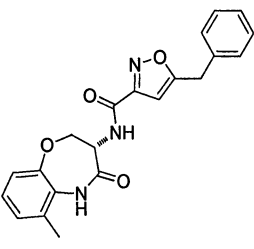
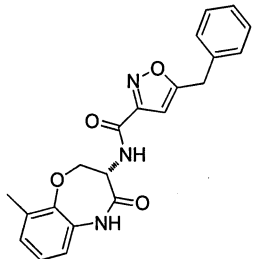
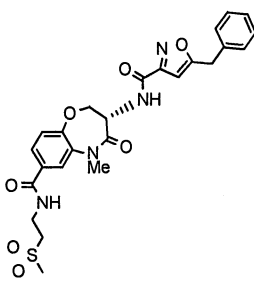
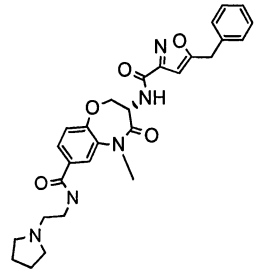
42	(S)-2-benzyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-2H-tetrazol-5-carboxamid		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,36 - 7,54 (m, 5H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,60 (dd, J = 11,6, 8,1Hz, 1H), 2,98 (td, J = 13,4, 8,1Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,3, 6,9Hz, 1H), 2,57 - 2,72 (m, 1H), 2,24 - 2,37 (m, 1H)	363	F
43	(S)-2-benzyl-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-2H-tetrazol-5-carboxamid		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,38 - 7,47 (m, 5H), 7,34 (dd, J = 8,3, 6,3Hz, 1H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,8Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,5, 2,7Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,61 (dd, J = 11,6, 8,1Hz, 1H), 2,88 - 2,99 (m, 1H), 2,76 - 2,85 (m, 1H), 2,56 - 2,68 (m, 1H), 2,23 - 2,36 (m, 1H)	381	F
44	(S)-1-benzyl-N-(1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamid		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,77 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,23 - 7,44 (m, 9H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 11,4, 7,8Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,89 (td, J = 13,4, 7,8Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 13,5, 6,7Hz, 1H), 2,54 (tt, J = 13,1, 7,3Hz, 1H), 2,09 - 2,20 (m, 1H)	375	F
45	(S)-1-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 8,58 (s, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 7H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,02 (dd, J = 11,4, 7,6Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 9,9, 7,6Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,4, 9,9Hz, 1H), 3,42 (s, 3H)	378	H

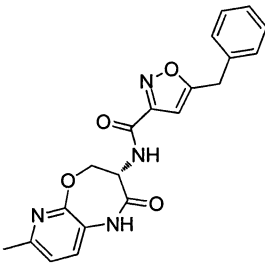
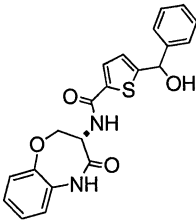
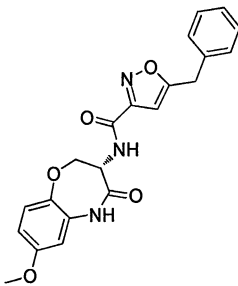
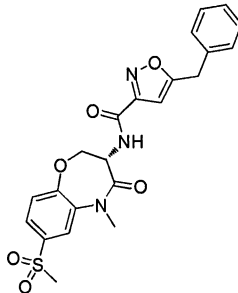
46	(S)-5-benzyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,27 - 7,41 (m, 7H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,8Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,7, 8,2Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,91 - 3,05 (m, 1H), 2,80 (dt, J = 14,0, 7,1Hz, 1H), 2,52 - 2,66 (m, 1H), 2,25 - 2,38 (m, 1H)	363	H
47	(S)-5-benzyl-N-(8-flo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,27 - 7,40 (m, 6H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,7Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,6, 2,5Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,9, 8,1Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,90 (dd, J = 13,4, 7,8Hz, 1H), 2,76 - 2,83 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 1H), 2,26 - 2,37 (m, 1H)	381	H
48	(S)-1-benzyl-N-(8-flo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,07 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 6H), 7,00 (td, J = 8,5, 2,7Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,9, 2,5Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,38 (dt, J = 11,6, 8,0Hz, 1H), 2,63 - 2,80 (m, 2H), 2,21 - 2,47 (m, 2H)	380	H
49	(S)-5-benzyl-N-(1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,22 - 7,45 (m, 10H), 4,54 (dd, J = 11,6, 7,8Hz, 1H), 4,14 - 4,20 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 2,70 - 2,78 (m, 1H), 2,50 - 2,63 (m, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 1H)	376	H
50	(S)-1-benzyl-N-(8-flo-1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,25 - 7,44 (m, 6H), 7,19 (dd, J = 9,9, 2,5Hz, 1H), 6,96 - 7,08 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 11,4, 7,8Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,72 - 2,91 (m, 2H), 2,45 - 2,59 (m, 1H),	393	A

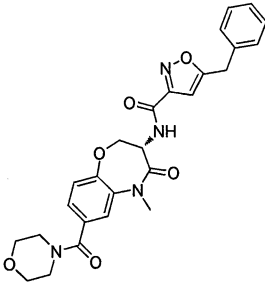
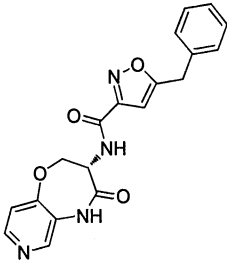
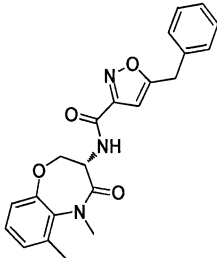
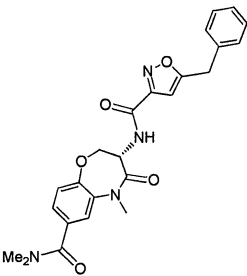
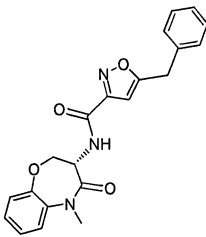
			2,07 - 2,21 (m, 1H)		
51	(S)-1-benzyl-N-(8-flo-1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 8,57 (s, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 9,9, 2,8Hz, 1H), 7,03 (td, J = 8,4, 2,7Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 (dd, J = 11,5, 8,0Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,71 - 2,89 (m, 2H), 2,49 - 2,62 (m, 1H), 2,13 - 2,24 (m, 1H)	394	A
52	(S)-5-benzyl-N-(8-flo-1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,25 - 7,39 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 9,9, 2,5Hz, 1H), 7,03 (td, J = 8,4, 2,7Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,4, 7,8Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,71 - 2,91 (m, 2H), 2,48 - 2,62 (m, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 1H)	394	A
53	(S)-1-benzyl-N-(1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 8,57 (s, 1H), 7,32 - 7,44 (m, 8H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 (dd, J = 11,4, 7,8Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,83 - 2,93 (m, 1H), 2,68 - 2,79 (m, 1H), 2,49 - 2,63 (m, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 1H)	376	A
54	(S)-5-benzyl-N-(8-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,24 - 7,37 (m, 7H), 7,22 (dd, J = 8,1, 2,0Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,0Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,6, 8,1Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,87 - 3,00 (m, 1H), 2,75 - 2,84 (m, 1H), 2,59 - 2,70 (m, 1H), 2,16 - 2,29 (m, 1H)	396/ 398	H
55	(S)-N-(8-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-5-(4-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,26 - 7,40 (m, 4H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 - 7,11 (m, 2H), 4,57 (dd, J = 11,4, 8,1Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,86 - 3,01 (m, 1H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,58 - 2,73 (m, 1H), 2,14 - 2,30	414/ 416	H

			(m, 1H)		
56	(S)-N-(8-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-5-(3-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,1, 2,3Hz, 1H), 6,96 - 7,16 (m, 4H), 4,57 (dd, J = 11,6, 8,1Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,93 (td, J = 13,3, 8,0Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 13,9, 6,8Hz, 1H), 2,58-2,71 (m, 1H), 2,19 - 2,29 (m, 1H)	414/ 416	H
57	(S)-N-(8-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-5-(4-methylbenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,33 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1, 2,0Hz, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 5H), 4,57 (dd, J = 11,6, 8,1Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,87 - 2,99 (m, 1H), 2,76 - 2,84 (m, 1H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,17-2,28 (m, 1H)	410/ 412	H
58	(S)-N-(8-flo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-5-(4-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,27 - 7,44 (m, 3H), 7,02 - 7,15 (m, 2H), 6,96 (td, J = 8,4, 2,4Hz, 1H), 6,82 - 6,90 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6, 8,1Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,86 - 2,99 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 13,6, 7,1Hz, 1H), 2,59 - 2,73 (m, 1H), 2,13 - 2,27 (m, 1H)	398	H
59	(S)-N-(8-flo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-5-(4-methylbenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,34 (dd, J = 8,3, 6,3Hz, 1H), 7,10 - 7,23 (m, 6H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,7Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,5, 2,7Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6, 8,1Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,92 (td, J = 13,5, 7,8Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,9, 6,8Hz, 1H), 2,58 - 2,70 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14-2,26 (m, 1H)	394	H

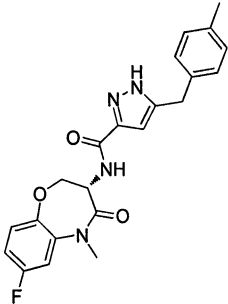
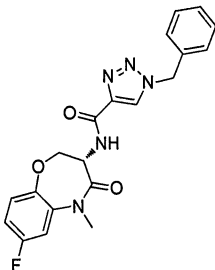
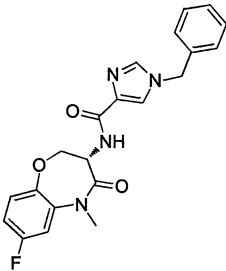
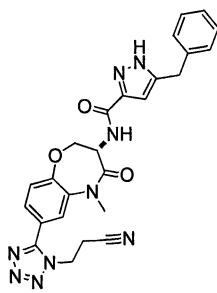
60	(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-5-(3-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) δ: 7,28 - 7,41 (m, 2H), 6,93 - 7,18 (m, 4H), 6,81 - 6,92 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 11,4, 8,1Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,90 (dd, J = 13,3, 7,7Hz, 1H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,58 - 2,72 (m, 1H), 2,15 - 2,29 (m, 1H)	398	H
61	(S)-5-benzyl-N-(4-oxo-7-(triflometyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		N22077-36-A1: ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,36 (s, 1H), 8,92 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3, 1,8Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 6,59 (s, 1H), 4,86 (ddd, J = 9,5, 8,0, 5,6Hz, 1H), 4,44 - 4,57 (m, 2H), 4,23 (s, 2H).	431,9	F
62	(S)-5-benzyl-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ ppm 13,75 - 15,37 (m, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,06 - 8,97 (m, 1H), 6,93 - 7,69 (m, 6H), 4,24 - 4,59 (m, 1H), 4,14 (br. s., 2H), 2,68 - 2,95 (m, 2H), 2,32 - 2,46 (m, 1H), 2,25 (br. s., 1H)	398	H
63	(S)-5-benzyl-N-(8-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,01 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 5H), 6,94 - 7,02 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 4,75 - 4,83 (m, 1H), 4,45 - 4,52 (m, 1H), 4,36 - 4,42 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).	377,9	F
64	(S)-N-(1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-5-(4-methylbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ = 13,16 (s, 1H), 7,91 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,29 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,88 - 7,20 (m, 8H), 6,34 (s, 1H), 5,39 (d, J=5,3Hz, 1H), 4,46 - 4,87 (m, 1H), 3,93 (s,	390	F

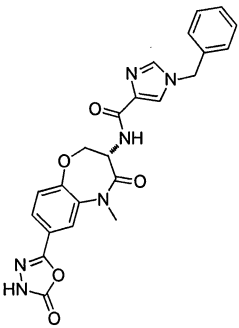
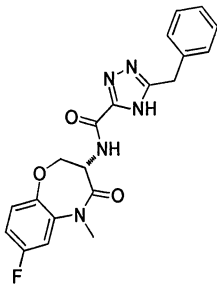
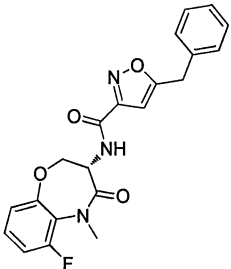
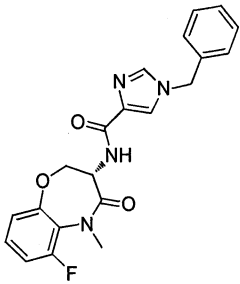
			2H), 3,37 - 3,49 (m, 1H), 2,66 - 2,76 (m, 3H), 2,26 ppm (s, 3H)		
65	(S)-5-benzyl-N-(6-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,70 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,24 - 7,39 (m, 5H), 7,01 - 7,15 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (dt, J = 11,4, 8,1Hz, 1H), 4,54 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 10,1, 8,1Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).	377,9	F
66	(S)-5-benzyl-N-(9-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,02 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 5H), 7,02 - 7,08 (m, 2H), 6,91 - 6,96 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (dt, J = 11,1, 7,9Hz, 1H), 4,44 - 4,58 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).	378,2	F
67	(S)-3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-5-methyl-N-(2-(methylsulfonyl)ethyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,89 (d, J = 8,1Hz, 1H), 8,84 (t, J = 5,6Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3, 2,0Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 6H), 6,54 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,9, 7,8Hz, 1H), 4,60 - 4,68 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 9,7, 7,7Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,65 - 3,73 (m, 2H), 3,39 (t, J = 6,7Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).	526,9	F
68	(S)-3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-5-methyl-4-oxo-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (d, 1H), 8,52 - 8,59 (m, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3, 2,0Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,6, 7,8Hz, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 9,9, 7,6Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 - 3,46 (m, 2H), 2,56 - 2,64 (m, 2H), 1,69 (t, J =	518,0	F

			3,3Hz, 4H)		
69	(S)-5-benzyl-N-(7-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,18 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,8Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,7, 1,4Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 5H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,77 - 4,86 (m, 1H), 4,43 - 4,52 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).	379,2	F
70	5-(hydroxy(phenyl)methyl)-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)thiophen-2-carboxamid		¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10,06 (s, 1H), 8,62 (d, J=8,69Hz, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 4H), 6,87 - 6,95 (m, 1H), 6,40 (br. s., 1H), 5,92 (br. s., 1H), 4,81 (dt, J=10,39, 8,03Hz, 1H), 4,45 (td, J=10,67, 4,72Hz, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H).	395,1	F
71	(S)-5-benzyl-N-(7-methoxy-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,06 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,8, 3,0Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,8Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,81 (dt, J = 11,2, 7,7Hz, 1H), 4,35 - 4,50 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).	394,2	F
72	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-7-(methylsulfonyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,94 (d, J = 8,1Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3, 2,3Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 6,55 (s, 1H), 4,89 (dt, J = 11,6, 7,8Hz, 1H), 4,66 - 4,72 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 9,9, 7,6Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,31 (s, 3H) [456,1].	456,1	F

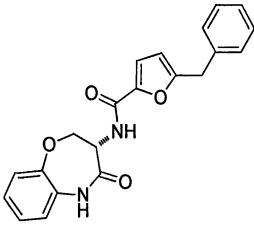
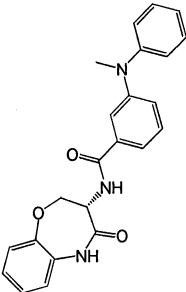
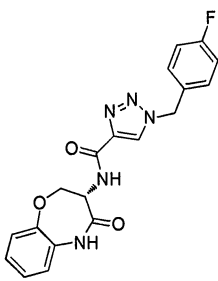
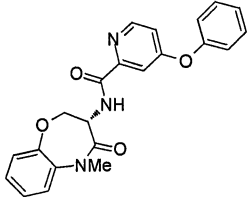
73	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-7-(morpholin-4-carbonyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,75 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 6H), 7,22 - 7,25 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,06 (dt, $J = 11,2, 7,2\text{Hz}$, 1H), 4,75 (dd, $J = 9,7, 7,2\text{Hz}$, 1H), 4,31 (dd, $J = 11,1, 10,1\text{Hz}$, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,75 (br. s., 8H), 3,46 (s, 3H).	491,2	F
74	(S)-5-benzyl-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[4,3-b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 10,42 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 5,3\text{Hz}$, 1H), 7,24 - 7,40 (m, 5H), 7,02 (d, $J = 5,6\text{Hz}$, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,82 (td, $J = 8,0, 3,3\text{Hz}$, 1H), 4,40 - 4,52 (m, 2H), 4,24 (s, 2H).	365,2	F
75	(S)-5-benzyl-N-(5,6-dimethyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 8,77 (d, $J = 7,8\text{Hz}$, 1H), 7,19 - 7,38 (m, 7H), 7,08 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,74 - 4,82 (m, 1H), 4,47 (dd, $J = 11,1, 10,1\text{Hz}$, 1H), 4,27 (dd, $J = 10,0, 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).	392,1	F
76	(S)-3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-N,N,5-trimethyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxamit		^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 8,86 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,56 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,24 - 7,39 (m, 7H), 6,55 (s, 1H), 4,88 (dt, $J = 11,4, 7,9\text{Hz}$, 1H), 4,57 - 4,65 (m, 1H), 4,44 (dd, $J = 10,0, 7,7\text{Hz}$, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,98 (d, $J = 13,6\text{Hz}$, 6H).	449,2	F
77	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 8,85 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,8, 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 7H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,83 (dt, $J = 11,6, 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,58 (dd, $J = 11,6, 9,9\text{Hz}$,	378,3	F

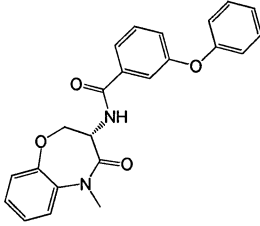
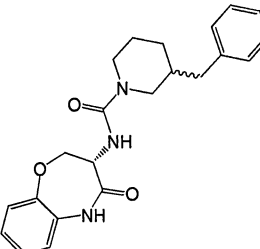
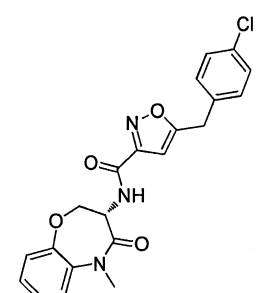
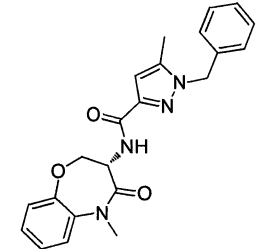
			1H), 4,39 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)		
78	(S)-metyl 3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-carboxylat		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,90 (d, J = 7,8Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,3, 2,0Hz, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,7, 7,8Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 11,6, 9,9Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,6Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).	436,4	F
79	S)-5-(xyclopentylmetyl)-N-(5-metyl-7-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ = 8,66 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,22 - 7,44 (m, 6H), 7,07 - 7,17 (m, 1H), 6,96 - 7,06 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,32 (d, J=4,5Hz, 1H), 4,65 (dt, J=11,7, 7,0Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,47 - 3,69 (m, 2H), 3,33 ppm (s, 3H)	452	H
80	(S)-5-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8,33 - 8,57 (m, 1H), 8,04 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,3, 2,0Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6, 7,6Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 9,7, 7,5Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,72 (d, J = 7,3Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,18 - 2,31 (m, 1H), 1,40 - 1,80 (m, 5H), 1,07 - 1,31 (m, 3H)	462,2	F
81	(S)-5-benzyl-N-(7-flo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,22 (br. s., 1H), 8,11 (br. s., 1H), 7,47 (dd, J = 9,9, 2,8Hz, 1H), 7,19 - 7,34 (m, 6H), 7,09 - 7,16 (m, 1H), 6,37 (br. s., 1H), 4,84 (dt, J = 11,5, 8,0Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,35 - 4,42 (m,	395,2	F

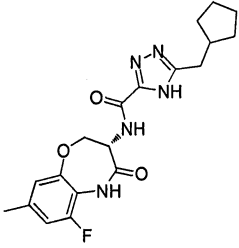
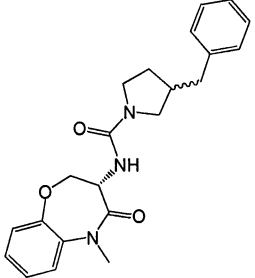
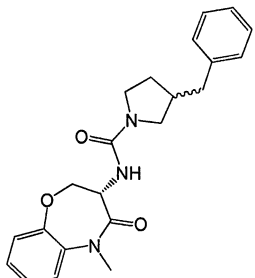
			1H), 3,98 (br. s., 2H), 3,30 (s, 3H).		
82	(S)-N-(7-flo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-(4-methylbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,18 (br. s., 1H), 8,09 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,9, 3,0Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,0, 5,7Hz, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 5H), 6,34 (br. s., 1H), 4,84 (dt, J = 11,4, 8,1Hz, 1H), 4,46 - 4,56 (m, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 3,93 (br. s., 2H), 3,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).	409,3	F
83	(S)-1-benzyl-N-(7-flo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,69 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,9, 3,0Hz, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 5H), 7,27 (dd, J = 9,0, 5,7Hz, 1H), 7,13 (td, J = 8,5, 3,0Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,6, 7,9Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,5, 10,0Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 3,31 (s, 3H).	396,2	F
84	(S)-1-benzyl-N-(7-flo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,01 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,7, 2,9Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 6H), 7,13 (td, J = 8,5, 2,9Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,3, 7,9Hz, 1H), 4,37 - 4,50 (m, 2H), 3,31 (s, 3H).	395,3	F
85	(S)-5-benzyl-N-(7-(1-(2-xyanoetyl)-1H-tetrazol-5-yl)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,23 (br. s., 1H), 8,11 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,0Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,2, 2,1Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 4,95 (dt, J = 11,6, 7,6Hz, 1H), 4,74 - 4,88	498,4	F

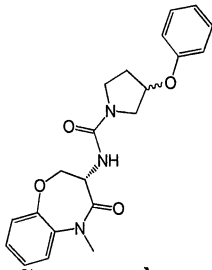
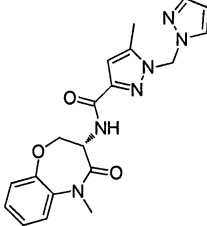
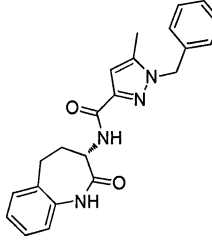
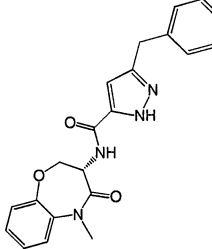
	carboxamit		(m, 2H), 4,59 - 4,67 (m, 1H), 4,48 - 4,54 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,24 (t, J = 6,3Hz, 2H).		
86	(S)-1-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 12,66 (br. s., 1H), 8,02 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5, 2,1Hz, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 6H), 5,23 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 11,6, 7,7Hz, 1H), 4,53 - 4,60 (m, 1H), 4,43 - 4,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H).	377,3	A
87	(S)-5-benzyl-N-(7-flo-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,38 (br. s., 1H), 8,45 (br. s., 1H), 7,48 (dd, J = 9,9, 3,0Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 6H), 7,14 (td, J = 8,5, 2,9Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,81 - 4,90 (m, 1H), 4,60 (t, J = 10,5Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,7, 7,7Hz, 1H), 4,13 (br. s., 2H), 3,31 (s, 3H).	396,2	A
88	(S)-5-benzyl-N-(6-flo-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,26 - 7,43 (m, 7H), 7,13 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,88 (dt, J = 11,6, 7,9Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,4, 10,1Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,0, 7,7Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,22 (d, 2H).	396,3	F
89	(S)-1-benzyl-N-(6-flo-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,02 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,24 - 7,43 (m, 7H), 7,14 (d, J = 8,3Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,87 (dt, J = 11,4, 7,8Hz, 1H), 4,49 - 4,57 (m, 1H), 4,40 (dd, J	395,3	F

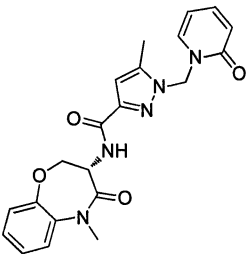
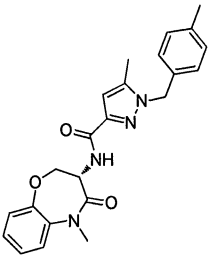
			= 10,0, 7,7Hz, 1H), 3,23 (d, 3H).		
90	(S)-5-benzyl-N-(6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,08 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,12 - 7,39 (m, 7H), 7,06 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,3, 7,7Hz, 1H), 4,62 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,2, 7,5Hz, 1H), 4,21 - 4,26 (m, 2H).	382,3	F
91	(S)-5-benzyl-N-(6-fluoro-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,48 (br. s., 1H), 8,52 (br. s., 1H), 7,21 - 7,45 (m, 7H), 7,14 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,89 (dt, J = 11,5, 7,8Hz, 1H), 4,58 - 4,70 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,23 (d, J = 2,3Hz, 3H).	396,3	H
92	(S)-N-(7-fluoro-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-(4-methylbenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,31 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,3Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,9, 3,0Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0, 5,7Hz, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 5H), 4,85 (dt, J = 11,3, 7,9Hz, 1H), 4,54 - 4,70 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,31 (s, 3H).	410,2	H
93	(S)-N-(6-fluoro-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-(3-fluorobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,50 (br. s., 1H), 7,25 - 7,44 (m, 3H), 7,06 - 7,17 (m, 4H), 4,89 (dt, J = 11,6, 7,8Hz, 1H), 4,64 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,23 (d, 3H).	414,2	H

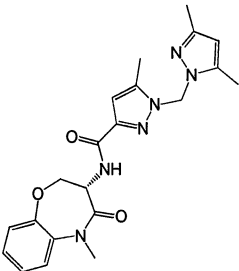
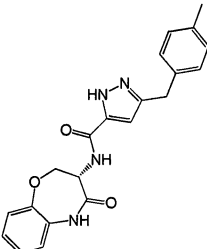
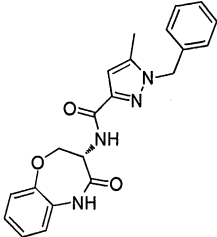
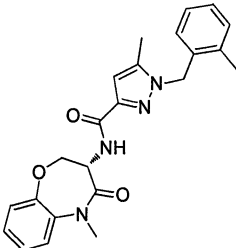
94	(S)-5-benzyl-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)furan-2-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,10 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 3H), 7,09 - 7,18 (m, 5H), 6,30 (d, J = 3,3Hz, 1H), 4,76 - 4,86 (m, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 4,06 (s, 2H)	363	F
95	(S)-3-(methyl(phenyl)amino)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)benzamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,07 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,27 - 7,49 (m, 5H), 7,09 - 7,21 (m, 5H), 6,97 - 7,08 (m, 3H), 4,88 (dt, J = 10,7, 7,7Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,37 - 4,45 (m, 1H), 3,30 (s, 3H)	388	F
96	(S)-1-(4-flobenzyl)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,15 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 5,6Hz, 2H), 7,23 (t, J = 8,9Hz, 2H), 7,14 (s, 4H), 5,66 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 10,5, 7,3Hz, 1H), 4,49 - 4,58 (m, 1H), 4,39 - 4,47 (m, 1H)	382	F
97	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4-phenoxyphenolamin		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 8,89 (d, J = 7,3Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,6Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 2H), 7,12 - 7,26 (m, 5H), 7,01 - 7,10 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 5,7, 2,7Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 11,3, 7,4Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 9,7, 7,5Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,1, 9,9Hz, 1H), 3,42 (s, 3H)	390	A

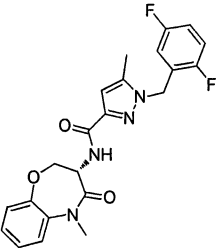
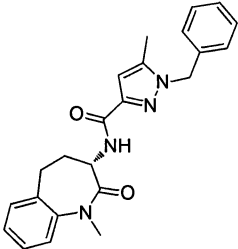
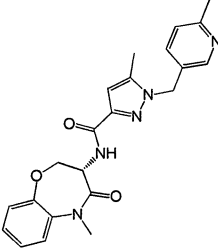
98	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-3-phenoxy benzamit		^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,75 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 3H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 7,13 - 7,37 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,0Hz, 2H), 4,91 (dt, J = 11,7, 8,2Hz, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	389	F
99	3-benzyl-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)piperidin-1-carboxamit	 (Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang)	^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,93 (br. s., 1H), 7,02 - 7,34 (m, 9H), 6,56 (d, J = 8,3Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 10,8, 7,9Hz, 1H), 4,23 - 4,44 (m, 2H), 3,69 - 3,93 (m, 2H), 2,64 - 2,85 (m, 1H), 2,53 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,48 (m, 2H), 1,51 - 1,72 (m, 3H), 1,17 - 1,40 (m, 1H), 0,99 - 1,17 (m, 1H)	380	D
100	(S)-5-(4-clobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,88 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,19 - 7,38 (m, 5H), 6,56 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,5, 8,0Hz, 1H), 4,53 - 4,63 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)	412	F
101	(S)-1-benzyl-5-methyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,07 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9Hz, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,0Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,8Hz, 1H), 4,50 - 4,60 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7, 7,7Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)	391	F

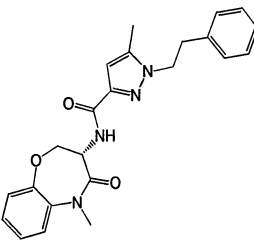
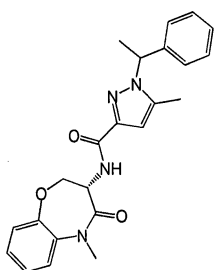
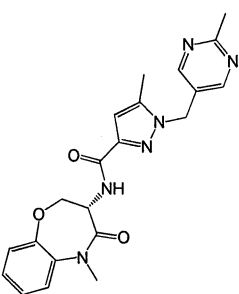
102	(S)-5-(cyclopentylmethyl)-N-(6-fluoro-8-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,17 (br. s., 1H), 10,03 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,8Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,86 (dt, J = 11,0, 7,6Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9, 7,4Hz, 1H), 2,74 (d, J = 7,3Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 - 2,30 (m, 1H), 1,46 - 1,76 (m, 6H), 1,14 - 1,28 (m, 2H)	388,3	F
103	3-benzyl-N-((S)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxamit	 Chất đồng phân không đối quang đơn. Hóa học lập thể tuyệt đối ở C3 pyrrolidin là chưa biết.	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7,27 - 7,34 (m, 4H), 7,15 - 7,26 (m, 5H), 5,24 (d, J = 6,6Hz, 1H), 4,88 (dt, J = 11,2, 7,0Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 9,7, 7,5Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 11,2, 9,7Hz, 1H), 3,44 - 3,55 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,27 - 3,36 (m, 1H), 3,01 - 3,09 (m, 1H), 2,71 (d, J = 7,6Hz, 2H), 2,44 - 2,54 (m, 1H), 1,96 - 2,06 (m, 1H), 1,61 - 1,71 (m, 1H)	380	D
104	3-benzyl-N-((S)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)pyrrolidin-1-carboxamit	 Chất đồng phân không đối quang đơn. Hóa học lập thể tuyệt đối ở C3 pyrrolidin là chưa biết.	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7,27 - 7,34 (m, 4H), 7,15 - 7,26 (m, 5H), 5,27 (d, J = 6,6Hz, 1H), 4,87 (dt, J = 11,2, 7,0Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 9,7, 7,5Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 11,2, 9,7Hz, 1H), 3,46 - 3,57 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,30 (td, J = 9,1, 7,3Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 9,6, 7,8Hz, 1H), 2,67 - 2,74 (m, 2H), 2,43 - 2,56 (m, 1H), 1,94 - 2,06 (m, 1H), 1,60 - 1,72 (m, 1H)	380	D

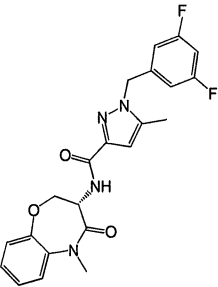
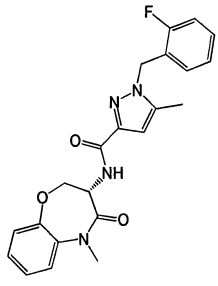
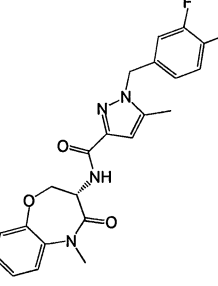
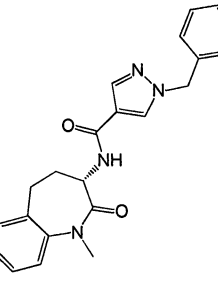
105	N-((S)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-3-phenoxy pyrolidin-1-carboxamit	 (Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,18 - 7,33 (m, 5H), 6,90 - 6,99 (m, 3H), 6,38 (t, J = 8,8Hz, 1H), 5,03 (br. s., 1H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 4,36 - 4,45 (m, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 1H), 3,37 - 3,62 (m, 4H), 3,30 & 3,28 (hai s, 3H), 2,03 - 2,19 (m, 2H)	382	D
106	(S)-1-((1H-pyrazol-1-yl)methyl)-5-methyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,08 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8Hz, 1H), 7,26 - 7,36 (m, J = 14,7, 7,4, 7,4, 1,9Hz, 2H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 6,41 - 6,47 (m, 3H), 6,30 - 6,35 (m, 1H), 4,83 (dt, J = 11,4, 8,0Hz, 1H), 4,48 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,7Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,46 (s, 3H)	381	F
107	(S)-1-benzyl-5-methyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,00 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,25 - 7,41 (m, 5H), 7,09 - 7,22 (m, 3H), 7,04 (d, J = 7,5Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8Hz, 1H), 2,64 - 2,85 (m, 2H), 2,37 - 2,49 (m, 1H), 2,13 - 2,30 (m, 4H)	375	F
108	(S)-3-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,22 (br. s., 1H), 8,11 (br. s., 1H), 7,50 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,18 - 7,36 (m, 8H), 6,41 (br. s., 1H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,8Hz, 1H), 4,51 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)	377	F

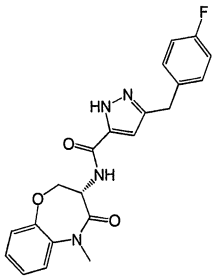
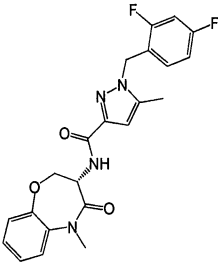
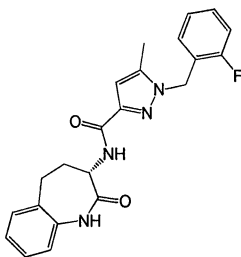
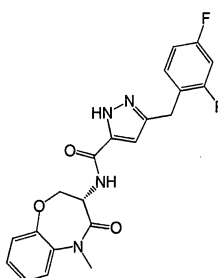
109	(S)-5-methyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1-((2-oxopyridin-1(2H)-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,07 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 6,9, 1,6Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,21 - 7,36 (m, 3H), 6,40 - 6,47 (m, 2H), 6,33 (td, J = 6,8, 1,3Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,4, 8,0Hz, 1H), 4,46 - 4,56 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,47 (s, 3H)	408	F
110	(S)-5-methyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1-(4-methylbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,06 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,21 - 7,37 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,4, 9,9Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)	405	F

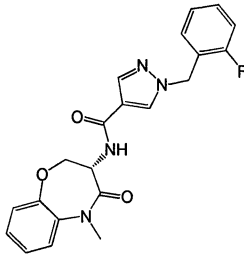
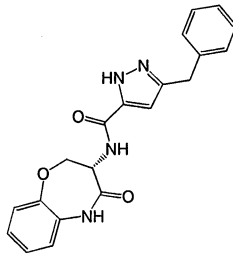
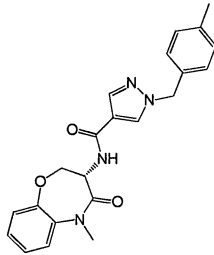
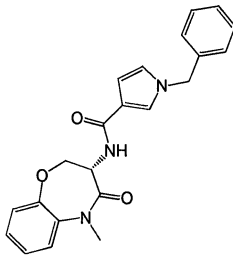
111	(S)-1-((3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-5-methyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,01 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,81 (dt, J = 11,3, 7,8Hz, 1H), 4,37 - 4,55 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,07 (s, 3H)	409	F
112	(S)-3-(4-methylbenzyl)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,18 (br. s., 1H), 10,13 (s, 1H), 8,10 (br. s., 1H), 7,02 - 7,27 (m, 8H), 6,37 (br. s., 1H), 4,72 - 4,87 (m, 1H), 4,34 - 4,53 (m, 2H), 3,93 (br. s., 2H), 2,27 (s, 3H)	377	F
113	(S)-1-benzyl-5-methyl-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,15 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,27 - 7,42 (m, 3H), 7,09 - 7,19 (m, 6H), 6,52 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 10,4, 7,2Hz, 1H), 4,40 - 4,53 (m, 2H), 2,23 (s, 3H)	377	F
114	(S)-5-methyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1-(2-methylbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,02 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,07 - 7,38 (m, 6H), 6,53 (s, 1H), 6,40 (d, J = 7,5Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8Hz, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,7Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H)	405	F

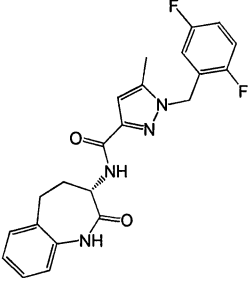
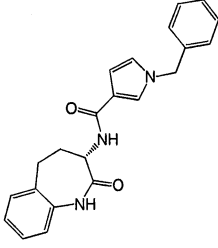
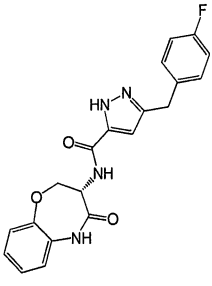
115	(S)-1-(2,5-diflobenzyl)-5-methyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,05 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9Hz, 1H), 7,21 - 7,38 (m, 5H), 6,76 (ddd, J = 8,8, 5,6, 3,1Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,4, 8,0Hz, 1H), 4,48 - 4,57 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	427	F
116	(S)-1-benzyl-5-methyl-N-(1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 7,89 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,23 - 7,42 (m, 7H), 7,12 (d, J = 7,0Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,34 (dt, J = 11,5, 7,8Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,63 - 2,80 (m, 2H), 2,35 (tt, J = 12,8, 7,4Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,06 - 2,20 (m, 1H)	389	F
117	(S)-5-methyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,47 (d, J = 1,8Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 2,0Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,21 - 7,36 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,4, 7,8Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,5, 10,0Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	406	F

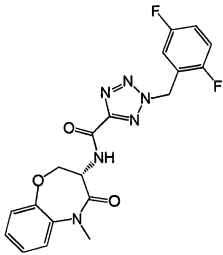
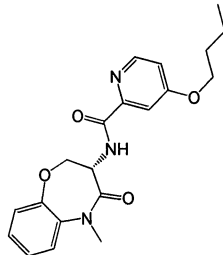
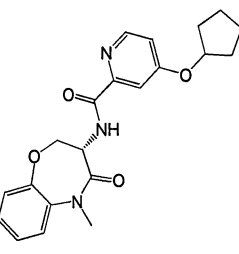
118	(S)-5-metyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)-1-phenetyl-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,04 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 6H), 7,13 (d, J = 7,0Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,4, 8,0Hz, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 9,7, 7,7Hz, 1H), 4,29 (t, J = 7,2Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,08 (t, J = 7,2Hz, 2H), 1,97 (s, 3H)	405	F
119	5-metyl-N-((S)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)-1-(1-phenyletyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit	 (Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,07 (dd, J = 7,9, 2,4Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,23 - 7,39 (m, 6H), 7,17 (d, J = 8,0Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,68 (q, J = 7,0Hz, 1H), 4,81 - 4,91 (m, 1H), 4,57 (ddd, J = 11,4, 9,9, 4,3Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,85 (dd, J = 6,8, 3,8Hz, 3H, trên thực tế là hai vạch đôi từ các chất đồng phân không đối quang)	405	F
120	(S)-5-metyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)-1-((2-metylpyrimidin-5-yl)metyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,60 (s, 2H), 8,08 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,9Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,4, 9,9Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	407	F

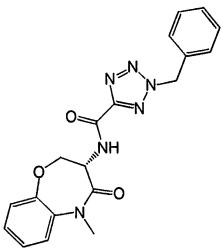
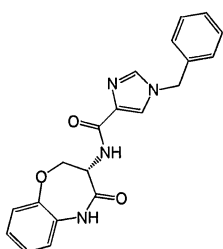
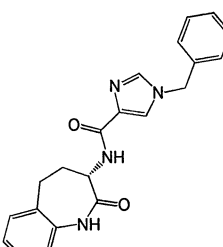
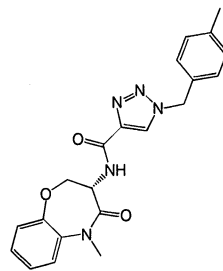
121	(S)-1-(3,5-diflobenzyl)-5-metyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,11 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,8, 1,8Hz, 1H), 7,17 - 7,37 (m, 4H), 6,78 - 6,88 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,4, 9,9Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	427	v
122	(S)-1-(2-flobenzyl)-5-metyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,03 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9Hz, 1H), 7,15 - 7,44 (m, 6H), 6,93 (td, J = 7,7, 1,5Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8Hz, 1H), 4,48 - 4,58 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)	409	F
123	(S)-1-(3,4-diflobenzyl)-5-metyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,09 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 2H), 7,20 - 7,37 (m, 4H), 6,96 (ddd, J = 6,1, 4,0, 2,0Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9Hz, 1H), 4,50 - 4,59 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	427	F
124	(S)-1-benzyl-N-(1-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,20 - 7,43 (m, 9H), 5,35 (s, 2H), 4,37 (dt, J = 11,2, 8,4Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,66 - 2,74 (m, 2H), 2,12 - 2,23 (m,	375	F

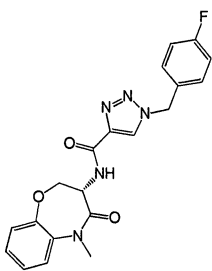
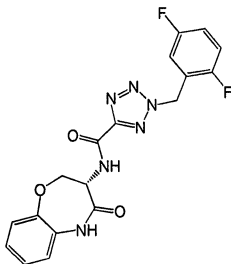
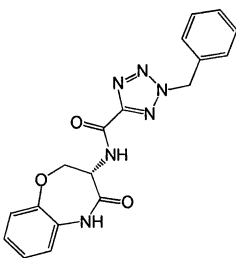
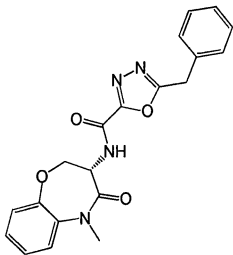
			2H)		
125	(S)-3-(4-flobenzyl)-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenz o[b][1,4]oxaze pin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,23 (br. s., 1H), 8,09 (br. s., 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 1,8Hz, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 5H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 6,37 (br. s., 1H), 4,83 (dt, J = 11,3, 8,0Hz, 1H), 4,50 (t, J = 11,0Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,7, 7,9Hz, 1H), 3,98 (br. s., 2H), 3,31 (s, 3H)	395	F
126	(S)-1-(2,4-diflobenzyl)-5-metyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenz o[b][1,4]oxaze pin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,02 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 4H), 7,00 - 7,15 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5, 7,8Hz, 1H), 4,48 - 4,56 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	427	F
127	(S)-1-(2-flobenzyl)-5-metyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,99 (br. s., 1H), 7,78 - 7,94 (m, 1H), 7,11 - 7,48 (m, 6H), 6,88 - 7,10 (m, 2H), 6,50 (br. s., 1H), 5,43 (br. s., 2H), 4,25 - 4,42 (m, 1H), 2,64 - 2,85 (m, 2H), 2,38 - 2,61 (m, 4H), 2,05 - 2,22 (m, 1H)	393	F
128	(S)-3-(2,4-diflobenzyl)-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenz o[b][1,4]oxaze pin-3-yl)-1H-		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,22 (br. s., 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,19 - 7,40 (m, 5H), 7,06 (td, J = 8,5, 1,8Hz, 1H), 6,41 (br. s., 1H), 4,83 (dt, J	413	F

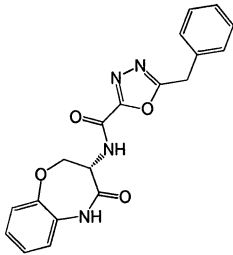
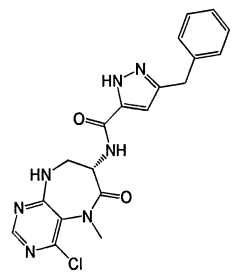
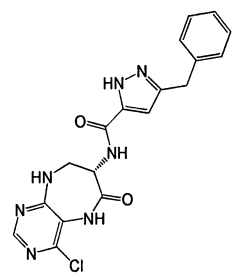
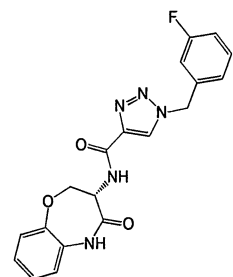
	pyrazol-5-carboxamit		= 11,5, 8,0Hz, 1H), 4,51 (t, J = 10,8Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)		
129	(S)-1-(2-flobenzyl)-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenz o[b][1,4]oxaze pin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,37 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,8Hz, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 1H), 7,18 - 7,36 (m, 6H), 5,42 (s, 2H), 4,89 (dt, J = 11,7, 8,2Hz, 1H), 4,30 - 4,48 (m, 2H), 3,30 (s, 3H)	395	F
130	(S)-3-benzyl-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenz o[b][1,4]oxaze pin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,13 (s, 1H), 8,19 (br. s., 1H), 7,10 - 7,36 (m, 10H), 6,44 (br. s., 1H), 4,80 (dt, J = 10,2, 7,4Hz, 1H), 4,37 - 4,51 (m, 2H), 3,99 (s, 2H)	363	F
131	(S)-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenz o[b][1,4]oxaze pin-3-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-pyrazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,33 (d, J = 8,8Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,10 - 7,37 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 4,83 - 4,94 (m, 1H), 4,30 - 4,49 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)	391	F
132	(S)-1-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenz o[b][1,4]oxaze pin-3-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 7,91 - 7,98 (m, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,42 (t, J = 1,9Hz, 1H), 7,19 - 7,39 (m, 8H), 6,86 (t, J = 2,5Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 2,8, 1,8Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,9, 8,2Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 11,8, 9,8Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 9,8,	773 (2M+ Na)	F

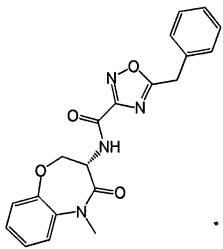
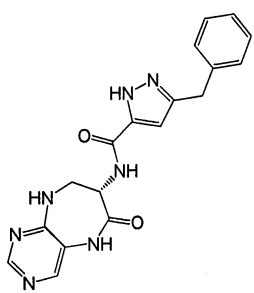
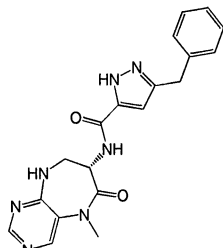
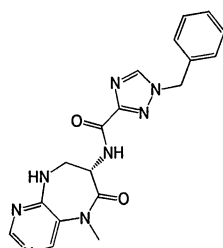
			7,8Hz, 1H), 3,30 (s, 3H)		
133	(S)-1-(2,5-diflobenzyl)-5-methyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,99 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,21 - 7,40 (m, 4H), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,8Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 8,7, 5,6, 3,3Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,33 (dt, J = 11,5, 7,9Hz, 1H), 2,64 - 2,82 (m, 2H), 2,37 - 2,48 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (td, J = 12,0, 7,7Hz, 1H)	411	F
134	(S)-1-benzyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,80 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,20 - 7,44 (m, 8H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,5Hz, 1H), 6,84 (t, J = 2,5Hz, 1H), 6,48 - 6,54 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,32 - 4,46 (m, 1H), 2,64 - 2,80 (m, 2H), 2,24 (td, J = 9,6, 5,6Hz, 2H)	360	F
135	(S)-3-(4-flobenzyl)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,21 (br. s., 1H), 10,13 (br. s., 1H), 8,11 (d, J = 6,3Hz, 1H), 7,06 - 7,36 (m, 8H), 6,40 (br. s., 1H), 4,80 (d, J = 8,3Hz, 1H), 4,35 - 4,53 (m, 2H), 3,99 (br. s., 2H)	381	F

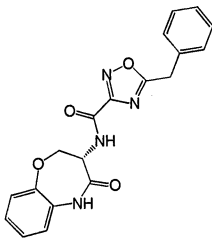
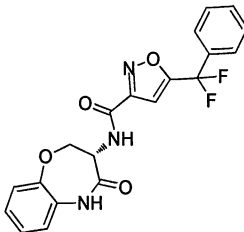
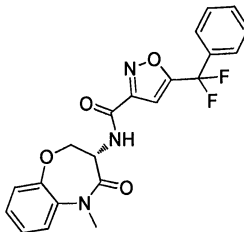
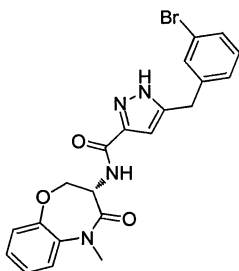
136	(S)-2-(2,5-diflobenzyl)-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenz o[b][1,4]oxazepin-3-yl)-2H-tetrazol-5-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,15 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 2H), 7,22 - 7,41 (m, 5H), 6,09 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,5, 7,9Hz, 1H), 4,66 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 9,5, 8,0Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	415	F
137	(S)-4-butoxy-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenz o[b][1,4]oxazepin-3-yl) picolinamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (d, J = 8,0Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,5Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 1,8Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 5,8, 2,8Hz, 1H), 4,86 (dt, J = 11,2, 7,8Hz, 1H), 4,44 - 4,60 (m, 2H), 4,12 (t, J = 6,5Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,66 - 1,78 (m, 2H), 1,43 (sxt, J = 7,4Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,4Hz, 3H)	370	F
138	(S)-4-(xyclopentyl oxy)-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenz o[b][1,4]oxazepin-3-yl) picolinamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,88 (d, J = 8,0Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,8Hz, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 1H), 7,42 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 5,5, 2,5Hz, 1H), 5,00 (t, J = 5,6Hz, 1H), 4,86 (dt, J = 11,1, 8,0Hz, 1H), 4,39 - 4,61 (m, 2H), 3,34 (br. s., 3H), 1,86 - 2,03 (m, 2H), 1,51 - 1,77 (m, 6H)	382	F

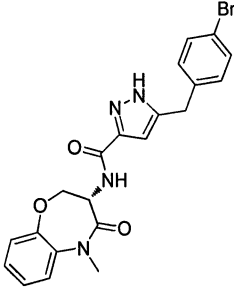
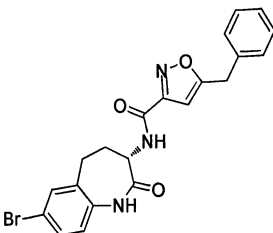
139	(S)-2-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-2H-tetrazol-5-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,14 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,19 - 7,45 (m, 8H), 6,03 (s, 2H), 4,87 (dt, J = 11,5, 7,9Hz, 1H), 4,65 (t, J = 10,8Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,8, 8,0Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	379	F
140	(S)-1-benzyl-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 5H), 7,03 - 7,24 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 4,71 - 4,84 (m, 1H), 4,38 - 4,48 (m, 2H)	363	F
141	(S)-1-benzyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,01 (s, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,24 - 7,43 (m, 7H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,8Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,32 (dt, J = 11,4, 7,9Hz, 1H), 2,65 - 2,84 (m, 2H), 2,40 - 2,50 (m, 1H), 2,10 (td, 1H)	361	F
142	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1-(4-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,66 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,17 - 7,36 (m, 6H), 5,60 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 11,5, 7,9Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,8Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,7, 7,9Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	392	F

143	(S)-1-(4-flobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,70 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,4Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 5,6Hz, 2H), 7,18 - 7,37 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 11,5, 8,0Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,7, 7,9Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	396	F
144	(S)-2-(2,5-diflobenzyl)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)-2H-tetrazol-5-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 9,15 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,09 - 7,19 (m, 4H), 6,10 (s, 2H), 4,80 - 4,90 (m, 1H), 4,57 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,45 (dd, 1H)	401	F
145	(S)-2-benzyl-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)-2H-tetrazol-5-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 9,14 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 5H), 7,10 - 7,18 (m, 4H), 6,05 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 10,5, 7,3Hz, 1H), 4,57 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,45 (dd, 1H)	365	F
146	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,43 (br. s., 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,21 - 7,41 (m, 8H), 4,80 (br. s., 1H), 4,65 (dd, J = 11,6, 9,9Hz, 1H), 4,35 - 4,45 (m, 3H), 3,31 (s, 3H)	379	F

147	(S)-5-benzyl-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 9,43 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 5H), 7,11 - 7,17 (m, 4H), 4,79 (dt, J = 10,5, 7,3Hz, 1H), 4,56 (t, J = 10,5Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 10,5, 6,5Hz, 1H), 4,39 (s, 2H)	365	F
148	(S)-3-benzyl-N-(4-clo-5-metyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,23 (br. s., 1H), 8,22 - 8,31 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (br. s., 1H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 3H), 6,41 (br. s., 1H), 4,80 - 4,92 (m, 1H), 3,99 (br. s., 2H), 3,64 (br. s., 1H), 3,39 - 3,50 (m, 1H), 3,17 (s, 3H)	412	F
149	(S)-3-benzyl-N-(4-clo-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,24 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,0Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,0Hz, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,73 (t, J = 7,5Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,42 - 3,53 (m, 1H)	398	F
150	(S)-1-(3-flobenzyl)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)-1,2,3-triazol-4-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,44 (q, J = 7,1Hz, 1H), 7,06 - 7,28 (m, 7H), 5,70 (s, 2H), 4,77 - 4,92 (m, 1H), 4,48 - 4,61 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H)	382	F

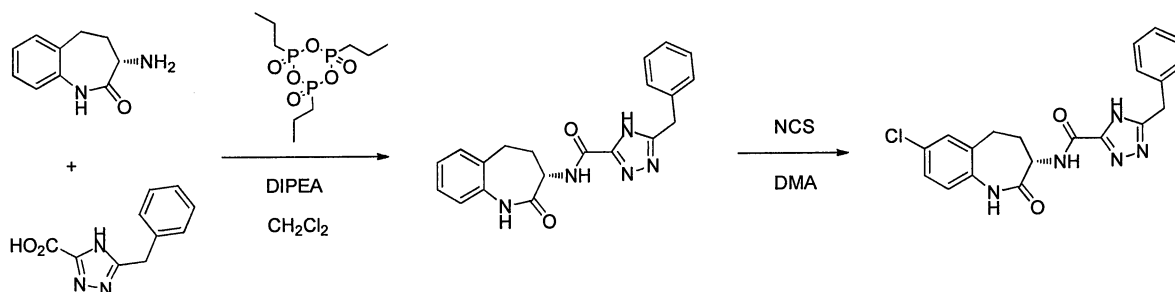
151	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,10 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,8Hz, 1H), 7,21 - 7,41 (m, 8H), 4,84 (dt, J = 11,4, 7,9Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,5, 10,0Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,42 (dd, J = 9,9, 7,6Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	379	F
152	(S)-3-benzyl-N-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,22 (br. s., 1H), 10,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (br. s., 1H), 7,95 - 8,04 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 4,55 - 4,65 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,54 - 3,63 (m, 1H), 3,38 - 3,48 (m, 1H)	364	F
153	(S)-3-benzyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,08 (br. s., 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (br. s., 1H), 7,19 - 7,36 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 4,78 - 4,89 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,55 - 3,70 (m, 2H), 3,33 (s, 3H)	378	F
154	(S)-1-benzyl-N-(5-methyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,10 (br. s., 1H), 8,87 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 - 8,49 (m, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 5H), 5,51 (s, 2H), 4,82 - 4,89 (m, 1H), 3,58 - 3,71 (m, 2H), 3,34 (s, 3H)	379	F

155	(S)-5-benzyl-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,17 (s, 1H), 9,07 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,08 - 7,46 (m, 9H), 4,76 - 4,89 (m, 1H), 4,37 - 4,61 (m, 4H)	365	F
156	(S)-5-(difluorophenyl)methyl-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 4,34 (t, 1H) 4,79 (dd, J=10,36, 6,57Hz, 1H) 5,09 (dt, J=10,55, 6,60Hz, 1H) 6,87 (s, 1H) 7,05 - 7,10 (m, 1H) 7,13 - 7,23 (m, 3H) 7,45 - 7,68 (m, 5H) 7,83 (d, J=6,82Hz, 1H) 8,26 (s, 1H)	400	A
157	(S)-5-(difluorophenyl)methyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3,46 (s, 3H) 4,28 (dd, J=11,12, 9,85Hz, 1H) 4,76 (dd, J=9,85, 7,33Hz, 1H) 5,04 (dt, J=11,12, 7,07Hz, 1H) 6,83 (s, 1H) 7,18 - 7,32 (m, 5H) 7,45 - 7,56 (m, 3H) 7,56 - 7,64 (m, 2H) 7,83 (d, J=6,82Hz, 1H)	414	A
158	(S)-5-(3-bromobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3,34 (s, 3H) 3,91 (s, 2H) 4,21 (dd, J=11,37, 9,85Hz, 1H) 4,59 (dd, J=9,85, 7,58Hz, 1H) 5,06 (dt, J=11,49, 7,64Hz, 1H) 6,43 (s, 1H) 7,00 - 7,21 (m, 6H) 7,21 - 7,32 (m, 2H) 8,07 (d, J=7,58Hz, 1H) 12,45 (br. s., 1H)	455	A

159	(S)-5-(4-bromobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,31 (s, 3H) 3,97 (s, 2H) 4,39 (dd, J=9,60, 7,83Hz, 1H) 4,52 (t, J=10,74Hz, 1H) 4,83 (d, J=11,62Hz, 1H) 6,38 (s, 1H) 7,09 - 7,40 (m, 5H) 7,43 - 7,62 (m, 3H) 8,08 (d, J=8,08Hz, 1H) 13,22 (s, 1H)	455	A
160	5-benzyl-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,02 - 2,75 (m, 2H) 2,77 - 3,09 (m, 2H) 4,12 (s, 2H) 4,66 (dt, J=11,18, 7,67Hz, 1H) 6,34 (s, 1H) 6,91 (d, J=8,34Hz, 1H) 7,23 - 7,39 (m, 5H) 7,39 - 7,49 (m, 3H) 7,68 (d, J=6,82Hz, 1H)	442	F

Ví dụ 161

(S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit



Quy trình điều chế 1: Hợp chất được nêu ở phần đề mục này được bào chế bằng cách liên kết amin thích hợp với axit sử dụng phương pháp H.

Quy trình điều chế 2: Dung dịch chứa (S)-3-amino-4,5-dihydro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on (50g, 284mmol), axit 5-benzyl-4H-1,2,4-triazol-3-

carboxylic (72,1g, 355mmol) trong diclometan (1500mL) được bổ sung DIPEA (173mL, 993mmol) ở 15°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (236mL, 397mmol) được bổ sung từ từ ở 15°C. Phản ứng được khuấy qua đêm. Chất rắn thu được được lọc và chất rắn được rửa bằng DCM. Chất rắn được làm khô trong chân không ở 50°C qua đêm. Để lọc, chất rắn nêu trên được cô trong thiết bị làm bay hơi-quay và phần cặn nhót được bổ sung nhiều nước lạnh và khuấy, chất rắn màu trắng được kết tủa từ từ được thu gom và rửa chất rắn này bằng nước và etyl ete. Chất rắn được làm khô trong chân không ở 50°C trong 3 ngày để thu được sản phẩm (S)-5-benzyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (Tổng mức thu hồi: 102g, 282mmol, hiệu suất 99%). ^1H NMR (MeOH- d_4) δ : 7,18 - 7,48 (m, 8H), 7,10 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,97 (m 1H), 2,77 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,23 (m, 1H). MS (m/z) 362 ($M+H^+$).

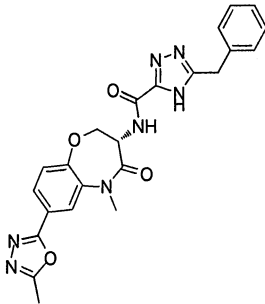
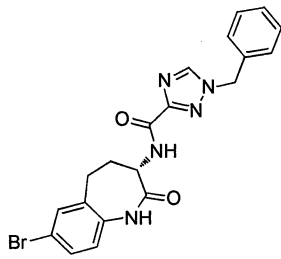
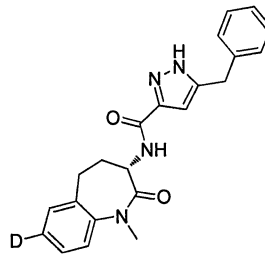
Dung dịch chứa (S)-5-benzyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (35g, 97mmol) trong DMA (700mL) được bổ sung NCS (14,87g, 111mmol) ở 0°C. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy liên tục trong 5 giờ. Phần NCS thứ hai (3,88g, 29,1mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và khuấy liên tục trong 24 giờ nữa. Phần NCS thứ ba (1,293g, 9,68mmol) sau đó được bổ sung và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm 16 giờ nữa. Phản ứng sau đó được tôi với nước lạnh. Chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng nước 3 lần để thu được (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (36g, 91mmol, hiệu suất 94%). Sản phẩm được làm khô bằng không khí qua đêm. Sự tinh chế thêm đạt được bằng cách tạo huyền phù (S)-5-benzyl-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (10g, 25,3mmol) trong metanol nóng (500mL) trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được lọc và chất rắn được rửa 2 lần bằng metanol (75mL) để thu được sản phẩm (7g, hiệu suất 70%). ^1H NMR (DMSO-

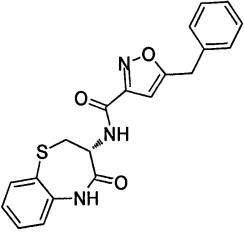
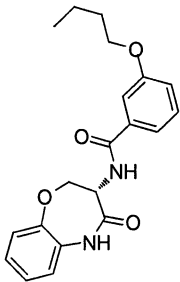
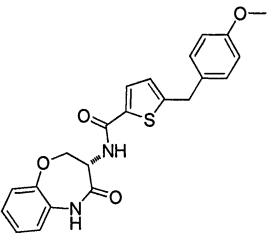
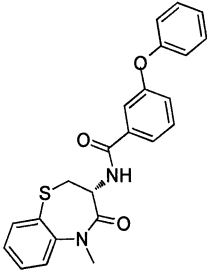
d_6) δ : 10,06 (s, 1H), 8,31 (br. s., 1H), 7,44 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 7,18-7,40 (m, 7H), 7,05 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 4,32 (dt, $J=11,5, 7,9\text{Hz}$, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,63-2,80 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,25 (br. s., 1H). MS (m/z) 396/398 ($M+H^+$).

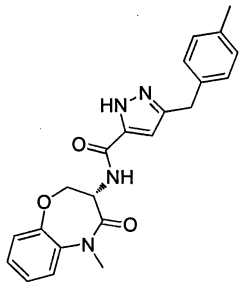
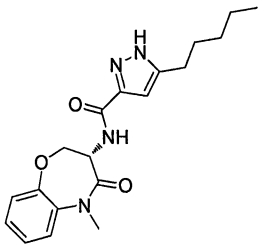
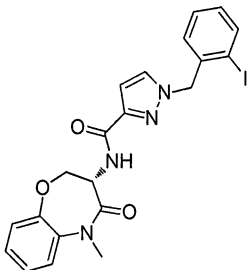
Các hợp chất sau đây được bào chế bằng cách cho amin thích hợp liên kết với axit sử dụng phương pháp được chỉ định.

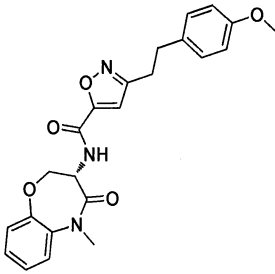
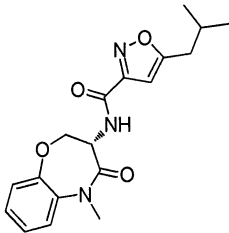
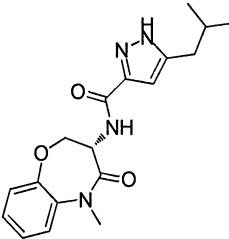
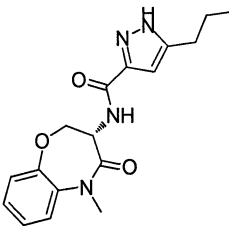
162	(S)-5-benzyl-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,17 (m, 1H) 2,65 (m, 1H) 2,72 - 2,81 (m, 1H) 2,86 - 3,00 (m, 1H) 4,03 (s, 2H) 4,55 (dd, $J=11,62, 8,08\text{Hz}$, 1H) 6,47 (s, 1H) 7,01 (d, $J=8,34\text{Hz}$, 1H) 7,23 (d, $J=7,58\text{Hz}$, 3H) 7,30 (d, $J=6,82\text{Hz}$, 2H) 7,46 (dd, $J=8,46, 2,15\text{Hz}$, 1H) 7,53 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1H)	440	F
163	(S)-5-benzyl-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,66 - 2,80 (m, 2H) 3,39 (m, 2H) 4,12 (br. s., 2H) 4,24 - 4,42 (m, 1H) 6,99 (d, $J=8,34\text{Hz}$, 1H) 7,16 - 7,41 (m, 5H) 7,47 (dd, $J=8,34, 2,27\text{Hz}$, 1H) 7,57 (d, $J=2,27\text{Hz}$, 1H) 10,06 (s, 1H)	442	H
164	(S)-5-benzyl-N-(6-fluoro-8-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 14,38 (br. s., 1H), 10,02 (s, 1H), 8,42 (br. s., 1H), 7,21 - 7,38 (m, 5H), 7,00 (d, $J=10,8\text{Hz}$, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,85 (dt, $J=11,1, 7,6\text{Hz}$, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 1H), 4,45 (dd, $J=9,9, 7,4\text{Hz}$, 1H), 4,13 (br. s., 2H), 2,30 (s, 3H)	396,2	F

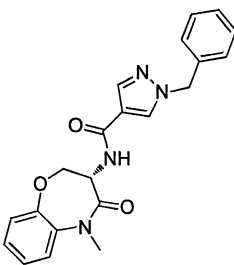
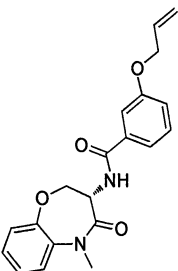
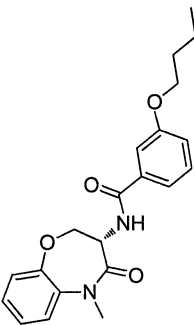
165	(S)-5-benzyl-N-(7-xyano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,34 (m, 2H) 2,62 - 2,87 (m, 2H) 4,12 (br. s., 2H) 4,23 - 4,48 (m, 1H) 7,19 (d, J=8,34Hz, 1H) 7,21 - 7,39 (m, 5H) 7,75 (dd, J=8,21, 1,89Hz, 1H) 7,83 (d, J=1,77Hz, 1H) 8,30 (br. s., 1H) 10,38 (s, 1H)	387	F
166	(S)-5-benzyl-N-(2-oxo-7-(1H-tetrazol-5-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,20 - 2,39 (m, 1H) 2,44 (m, 1H) 2,75 - 2,85 (m, 2H) 4,11 (s, 2H) 4,39 (dt, J=11,37, 7,83Hz, 1H) 7,12 (d, J=8,34Hz, 1H) 7,20 - 7,38 (m, 5H) 7,91 (dd, J=8,21, 1,89Hz, 1H) 7,97 (d, J=1,52Hz, 1H) 8,32 (br. s., 1H) 10,12 (s, 1H)	430	F 1
167	(S)-5-benzyl-N-(2-oxo-7-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 (d, J=7,83Hz, 1H) 1,80 - 1,96 (m, 1H) 1,97 - 2,11 (m, 1H) 2,11 - 2,27 (m, 1H) 3,35 (s, 2H) 3,82 (dd, J=11,49, 7,96Hz, 1H) 6,29 (d, J=8,08Hz, 1H) 6,38 - 6,59 (m, 5H) 6,65 - 6,82 (m, 2H) 7,19 (br. s., 2H)	428	F
168	5-benzyl-N-(1-methyl-2-oxo-7-(2,2,2-triflo-1,1-dihydroxyetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,11 (m, 2H) 2,51 - 2,70 (m, 2H) 3,44 (s, 3H) 4,00 (s, 2H) 4,68 (dt, J=11,56, 7,86Hz, 1H) 6,50 (s, 1H) 7,14 - 7,32 (m, 6H) 7,37 (d, J=8,34Hz, 1H) 7,96 (s, 1H) 8,05 (d,	489	F

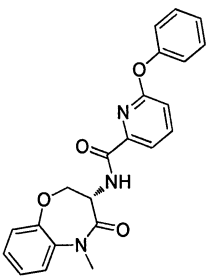
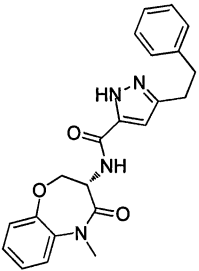
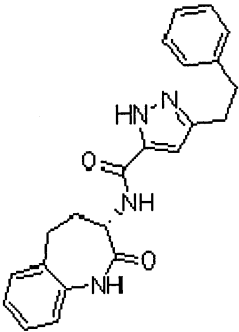
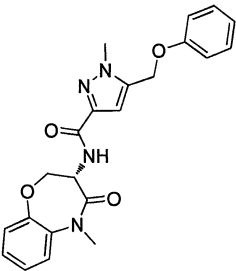
			J=8,34Hz, 1H) 8,22 (d, J=7,83Hz, 1H)		
169	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-7-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,38 (br. s., 1H), 8,45 (br. s., 1H), 8,04 (d, J = 1,5Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,3, 1,8Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 5H), 4,91 (dt, J = 11,5, 7,8Hz, 1H), 4,62 - 4,81 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 9,4, 7,9Hz, 1H), 4,14 (br. s., 2H), 3,39 (s, 3H), 2,61 (s, 3H)	460,2	F
170	(S)-1-benzyl-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,22 (t, J=11,62Hz, 1H) 2,37 - 2,48 (m, 1H) 2,63 - 2,79 (m, 2H) 4,32 (dt, J=11,43, 7,80Hz, 1H) 5,48 (s, 2H) 6,99 (d, J=8,34Hz, 1H) 7,27 - 7,42 (m, 5H) 7,47 (dd, J=8,46, 2,40Hz, 1H) 7,57 (d, J=2,27Hz, 1H) 8,29 (d, J=7,58Hz, 1H) 8,82 (s, 1H) 10,07 (s, 1H)	442	F
171	N-[(3S)-7-deuterio-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-3-yl]-5-(phenylmethyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 2,10 - 2,21 (m, 1H) 2,54 (br. s., 1H) 2,68 - 2,81 (m, 1H) 2,86 (dd, J=13,26, 7,96Hz, 1H) 3,41 (s, 3H) 4,02 (s, 2H) 4,52 (dd, J=11,62, 7,83Hz, 1H) 6,45 (br. s., 1H) 7,23 (d, J=7,33Hz, 3H) 7,26 - 7,35 (m, 4H) 7,35 - 7,44 (m, 2H)	376	A

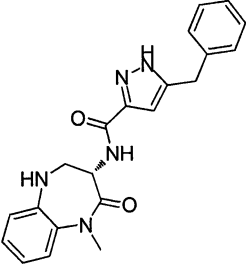
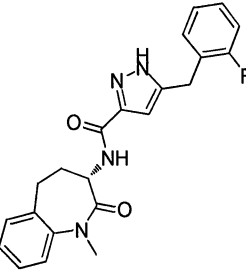
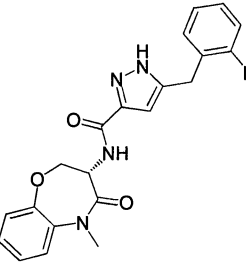
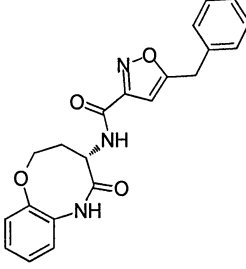
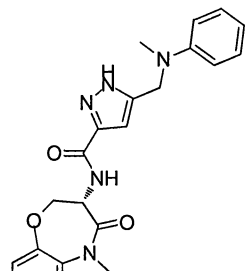
172	(R)-5-benzyl-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7,80 (br. s., 1H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,4Hz, 1H), 7,49 - 7,60 (m, 1H), 7,18 - 7,48 (m, 5H), 7,14 (dd, J = 7,8, 1,3Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,86 (dt, J = 11,7, 7,0Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,98 (dd, J = 11,1, 6,6Hz, 1H), 3,04 (t, J = 11,4Hz, 1H)	380	A
173	(S)-3-butoxy-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)benzamidit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,08 (br. s., 1H), 8,67 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,42 (d, J = 4,5Hz, 4H), 7,16 (br. s., 6H), 4,90 (d, J = 8,0Hz, 1H), 4,33 - 4,67 (m, 2H), 4,02 (br. s., 2H), 1,72 (d, J = 5,0Hz, 2H), 1,30 - 1,56 (m, 2H), 0,77 - 1,06 (m, 3H)	355	F
174	(S)-5-(4-methoxybenzyl)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)thiophen-2-carboxamidit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,07 (s, 1H), 8,52 - 8,69 (m, 1H), 7,69 (d, J = 3,8Hz, 1H), 7,05 - 7,28 (m, 6H), 6,78 - 7,01 (m, 3H), 4,67 - 4,94 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,72 (s, 3H)	409	F
175	(R)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)-3-phenoxybenzamidit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,56 - 7,75 (m, 4H), 6,92 - 7,55 (m, 8H), 4,58 (dt, J = 12,1, 7,4Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 11,4, 7,1Hz, 2H), 3,29 (s, 3H)	405	A

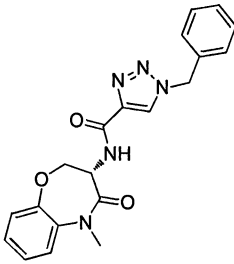
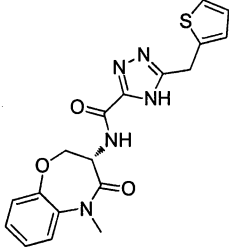
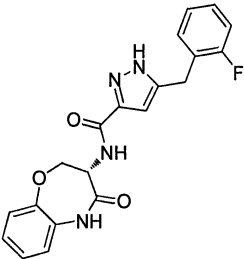
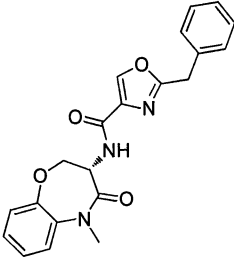
176	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-(4-methylbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,18 (br. s., 1H), 8,40 - 8,72 (m, 1H), 8,05 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,01 - 7,40 (m, 6H), 6,34 (br. s., 1H), 5,76 (s, 1H), 4,72 - 5,01 (m, 1H), 4,25 - 4,68 (m, 2H), 3,93 (br. s., 3H), 2,26 (s, 3H)	391	A
177	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-pentyl-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,04 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,08 - 7,41 (m, 3H), 6,38 (d, J = 1,5Hz, 1H), 4,71 - 4,97 (m, 1H), 4,28 - 4,64 (m, 2H), 2,49 - 2,56 (m, 3H), 1,46 - 1,80 (m, 2H), 1,12 - 1,43 (m, 6H), 0,86 (t, J = 6,9Hz, 3H)	357	F
178	(S)-1-(2-iodobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8,15 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,82 - 8,01 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,19 - 7,45 (m, 4H), 7,11 (td, J = 7,7, 1,5Hz, 1H), 6,65 - 6,83 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,85 (dt, J = 11,5, 7,9Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5, 10,0Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,16 - 3,40 (m, 3H)	503	F

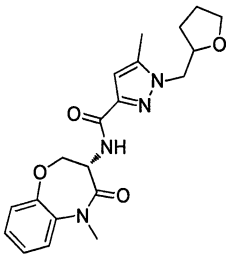
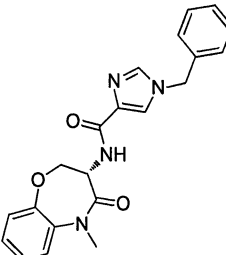
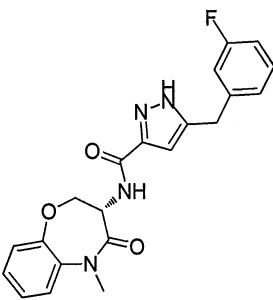
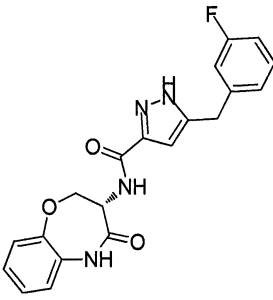
179	(S)-3-(4-methoxyphenetyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-5-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,14 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 1,8Hz, 1H), 6,96 - 7,41 (m, 5H), 6,75 - 6,97 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,5, 8,0Hz, 1H), 4,31 - 4,68 (m, 2H), 3,64 - 3,78 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,83 - 3,07 (m, 4H)	422	F
180	(S)-5-isobutyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,86 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,10 - 7,44 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,6, 8,0Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6, 9,9Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7, 7,7Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,71 (d, J = 7,1Hz, 2H), 2,00 (dt, J = 13,5, 6,8Hz, 1H), 0,91 (d, 6H)	344	F
181	(S)-5-isobutyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,04 (br. s., 1H), 8,09 (br. s., 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,9Hz, 1H), 7,09 - 7,43 (m, 3H), 6,39 (br. s., 1H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9Hz, 1H), 4,27 - 4,65 (m, 2H), 2,48 (d, J = 7,0Hz, 3H), 1,88 (dt, J = 13,6, 6,8Hz, 2H), 1,09 - 1,41 (m, 1H), 0,67 - 1,06 (m, 6H)	343	F
182	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-propyl-1H-pyrazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8,11 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,9Hz, 1H), 7,16 - 7,44 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,5, 7,9Hz, 1H), 4,25 - 4,67 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,58 (t, J = 7,4Hz, 2H), 1,51 -	329	F

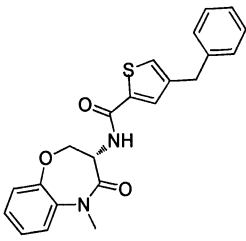
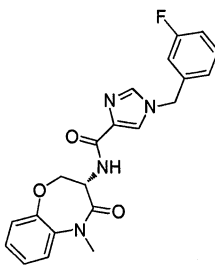
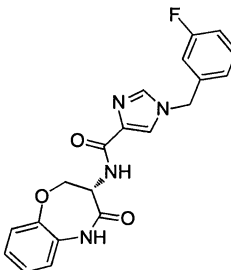
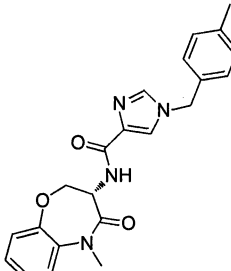
			1,69 (m, 2H), 1,20 - 1,30 (m, 0H), 0,88 (t, J = 7,3Hz, 3H)		
183	(S)-1-benzyl-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8,17 - 8,45 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 1,8Hz, 1H), 7,14 - 7,43 (m, 9H), 5,28 - 5,47 (m, 2H), 4,89 (dt, J = 11,7, 8,3Hz, 1H), 4,24 - 4,57 (m, 2H), 3,40 (br. s., 3H)	377	F
184	(S)-3-(allyloxy)-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)benzamidit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8,66 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,94 - 7,65 (m, 8H), 5,93 - 6,21 (m, J = 17,3, 10,5, 5,2, 5,2Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 17,2, 1,6Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 10,5, 1,5Hz, 1H), 4,93 (dt, J = 11,7, 8,1Hz, 1H), 4,51 - 4,73 (m, 3H), 4,41 (dd, J = 9,8, 7,8Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	353	F
185	(S)-3-butoxy-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)benzamidit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8,65 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 1,8Hz, 1H), 7,19 - 7,47 (m, 5H), 7,05 - 7,17 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,93 (dt, J = 11,8, 8,2Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,8, 10,0Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,9Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,61 - 1,82 (m, 2H), 1,34 - 1,60 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4Hz, 3H)	367	F

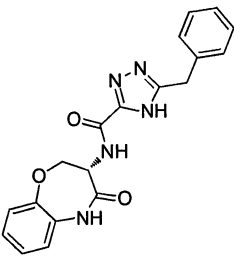
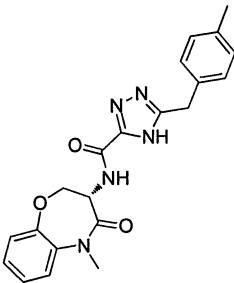
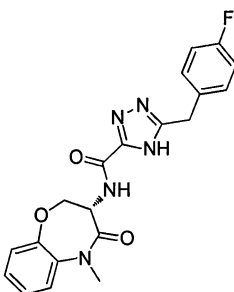
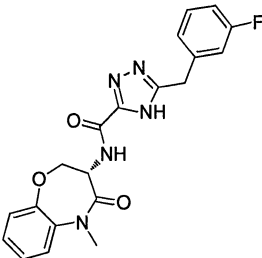
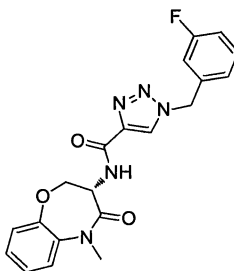
186	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-6-phenoxy picolinamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8,42 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,94 - 8,11 (m, 1H), 7,73 (d, J = 6,8Hz, 1H), 7,42 - 7,61 (m, 3H), 7,20 - 7,39 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,4, 7,6Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 9,9, 7,6Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 11,4, 10,1Hz, 1H), 3,33 - 3,39 (m, 3H)	390	F
187	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-3-phenethyl-1H-pyrazol-5-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,09 (br. s., 1H), 8,06 (br. s., 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,07 - 7,39 (m, 8H), 6,38 (br. s., 1H), 4,83 (dt, J = 11,2, 7,9Hz, 1H), 4,25 - 4,62 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,92 (s, 4H)	391	A
188	(S)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-3-phenethyl-1H-pyrazol-5-carboxamit	 MW:375	¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,09 (br. s., 1H), 8,06 (br. s., 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,07 - 7,39 (m, 8H), 6,38 (br. s., 1H), 4,83 (dt, J = 11,2, 7,9Hz, 1H), 4,25 - 4,62 (m, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,81-2,91 (m, 2H)	375	A
189	(S)-1-methyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-(phoxymethyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8,11 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,89 - 7,61 (m, 9H), 6,76 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,6, 7,9Hz, 1H), 4,32 - 4,66 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,32 (d, J = 4,0Hz, 2H)	407	F

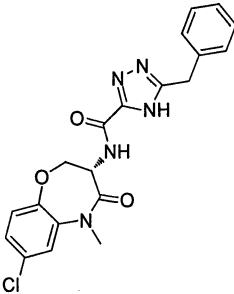
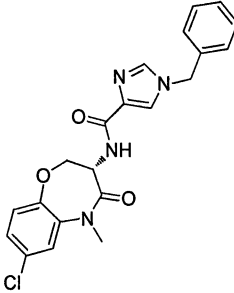
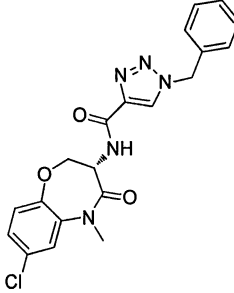
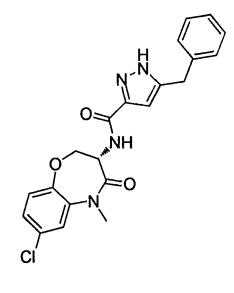
190	(S)-5-benzyl-N-(1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,19 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,3Hz, 1H), 6,91 - 7,46 (m, 9H), 6,37 (s, 1H), 5,38 (d, J = 5,6Hz, 1H), 4,64 (d, J = 6,6Hz, 1H), 3,85 - 4,20 (m, 3H), 3,65 (d, J = 1,0Hz, 1H), 3,36 - 3,56 (m, 1H), 3,33 (s, 3H)	376	F
191	(S)-5-(2-flobenzyl)-N-(1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,19 (br. s., 1H), 7,91 (br. s., 1H), 6,83 - 7,68 (m, 7H), 6,29 (br. s., 1H), 4,22 - 4,47 (m, 1H), 3,86 - 4,20 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,57 - 2,87 (m, 2H), 2,14 (br. s., 2H)	393	A
192	(S)-5-(2-flobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,27 (br. s., 1H), 8,43 - 8,79 (m, 1H), 8,09 (br. s., 1H), 7,49 (d, J = 7,3Hz, 1H), 7,01 - 7,41 (m, 6H), 6,32 (br. s., 1H), 4,75 - 4,97 (m, 1H), 4,25 - 4,66 (m, 2H), 4,01 (br. s., 2H), 3,34 (s, 3H)	395	A
193	(S)-5-benzyl-N-(5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[b][1,4]oxazocin-4-yl)isoxazol-3-carboxamid		¹ H NMR (CDCl ₃) 7,90 (d, J = 6,8Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,07 - 7,47 (m, 7H), 6,32 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,56 - 4,88 (m, 2H), 3,93 - 4,25 (m, 3H), 2,26 - 2,48 (m, 1H), 1,98 - 2,20 (m, 1H)	378	A
194	(S)-5-((metyl(phenyl)amino)metyl)-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,27 (br. s., 1H), 7,85 - 8,22 (m, 1H), 6,42 - 7,68 (m, 9H), 6,36 (br. s., 1H), 4,83 (br. s., 1H), 4,28 - 4,74 (m, 4H), 3,17 - 3,42 (m, 3H), 2,69 (s, 3H)	406	A

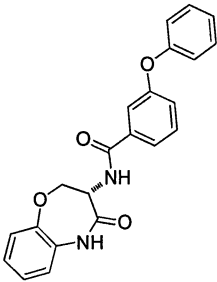
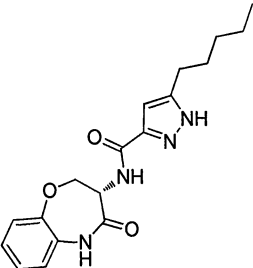
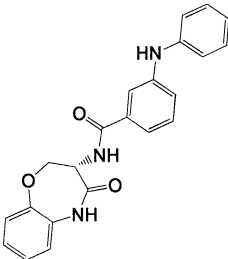
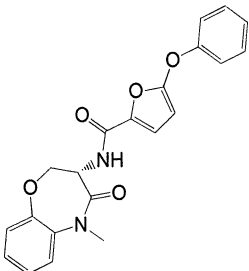
	pyrazol-3-carboxamit				
195	(S)-1-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,69 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,17 - 7,43 (m, 8H), 5,66 (s, 2H), 4,86 (d, J = 11,6Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,6, 10,1Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,6Hz, 1H), 3,22 - 3,40 (m, 3H)	378	A
196	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,42 (br. s., 1H), 8,42 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,22 - 7,45 (m, 4H), 6,93 - 7,02 (m, 2H), 4,78 - 4,88 (m, 1H), 4,59 (t, J = 10,5Hz, 1H), 4,24 - 4,47 (m, 3H), 3,32 (s, 3H)	384,1	F
197	(S)-5-(2-flobenzyl)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,26 (br. s., 1H), 10,12 (br. s., 1H), 8,11 (br. s., 1H), 6,96 - 7,48 (m, 9H), 6,34 (br. s., 1H), 4,78 (br. s., 1H), 4,29 - 4,63 (m, 2H), 4,02 (br. s., 2H)	381	A
198	(S)-2-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)oxazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8,56 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,9Hz, 1H), 7,12 - 7,43 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,6, 7,9Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 10,0Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,20 - 3,38 (m, 3H)	378	A

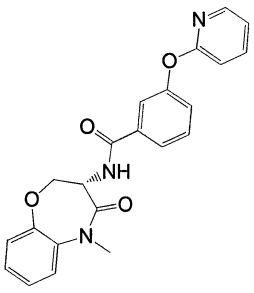
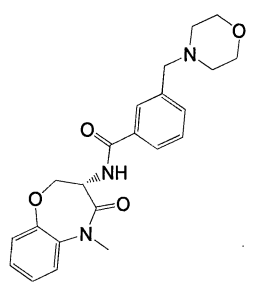
199	5-methyl-N-((S)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (CDCl ₃) 8,58 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,1Hz, 1H), 6,98 - 7,39 (m, 3H), 6,47 (d, J = 8,1Hz, 1H), 4,97 - 5,40 (m, 1H), 4,51 - 4,85 (m, 1H), 3,94 - 4,47 (m, 3H), 3,64 - 3,94 (m, 1H), 3,44 (d, J = 1,3Hz, 3H), 2,21 - 2,42 (m, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,63 - 1,95 (m, 2H), 1,18 - 1,41 (m, 2H)	385	A
200	(S)-1-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 7,98 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,0Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,16 - 7,42 (m, 7H), 5,23 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 11,2, 7,9Hz, 1H), 4,27 - 4,60 (m, 2H), 3,22 - 3,43 (m, 3H)	377	A
201	(S)-5-(3-flobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,23 (br. s., 1H), 8,08 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,16 - 7,43 (m, 4H), 6,91 - 7,16 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 4,72 - 4,97 (m, 1H), 4,27 - 4,63 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,15 - 3,43 (m, 3H)	395	A
202	(S)-5-(3-flobenzyl)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,22 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,24 - 7,58 (m, 2H), 6,94 - 7,22 (m, 6H), 6,43 (s, 1H), 4,71 - 4,94 (m, 1H), 4,37 - 4,54 (m, 2H), 4,02 (s, 2H)	381	A

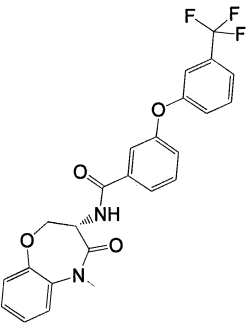
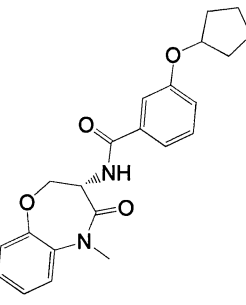
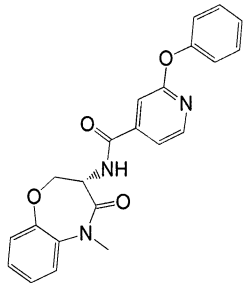
203	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)thiophen-2-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,60 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,8Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6Hz, 1H), 7,15 - 7,38 (m, 8H), 6,95 (d, J = 3,8Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 11,7, 8,1Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 11,7, 10,0Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	393	A
204	(S)-1-(3-flobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,37 (không, 1H), 7,99 (d, J = 7,83Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,26Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,01Hz, 1H), 7,00 - 7,59 (m, 8H), 5,25 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 8,02, 11,24Hz, 1H), 4,32 - 4,57 (m, 2H), 3,32 (d, J = 4,29Hz, 3H)	395	A
205	(S)-1-(3-flobenzyl)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 9,83 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,89 - 8,13 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,69 - 7,57 (m, 7H), 5,76 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,23 - 4,50 (m, 1H), 2,61 - 2,84 (m, 2H), 2,13 - 2,37 (m, 2H)	379	A
206	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1-(4-methylbenzyl)-1H-imidazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 7,97 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,0Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,3Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8Hz, 1H), 6,97 - 7,41 (m, 6H), 5,76 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 11,2, 7,9Hz, 1H), 4,21 - 4,59 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	391	A

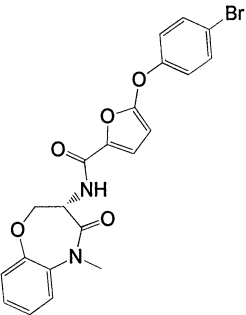
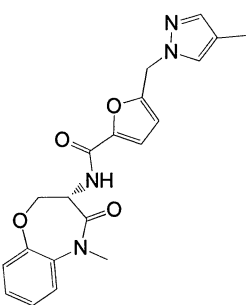
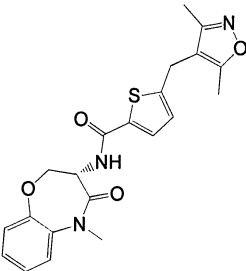
207	(S)-5-benzyl-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,95 - 14,91 (m, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,51 (br. s., 1H), 7,08 - 7,52 (m, 7H), 4,80 (dt, J = 10,5, 7,1Hz, 1H), 4,35 - 4,64 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)	364	A
208	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-(4-methylbenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 14,13 - 14,72 (m, 1H), 8,31 - 8,77 (m, 1H), 6,82 - 7,66 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,6, 7,9Hz, 1H), 4,29 - 4,72 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,10 - 3,45 (m, 3H), 2,27 (s, 3H)	392	A
209	(S)-5-(4-flobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 14,08 - 14,88 (m, 1H), 8,48 (br. s., 1H), 6,84 - 7,75 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,6, 7,9Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,00 - 3,47 (m, 3H)	396	A
210	(S)-5-(3-flobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 14,09 - 14,89 (m, 1H), 8,50 (br. s., 1H), 6,75 - 7,62 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,4, 7,8Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,6Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7, 7,7Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,32 (s, 3H)	396	A
211	(S)-1-(3-flobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8,72 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,07 - 7,65 (m, 8H), 5,68 (s, 2H), 4,87 (d, J = 11,6Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,6, 9,9Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 3,21 - 3,41 (m, 3H)	396	A

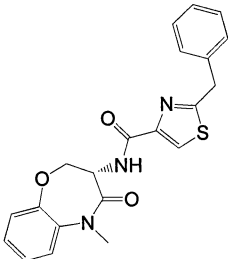
212	(S)-5-benzyl-N-(7-clo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,93 - 15,01 (m, 1H), 8,22 - 8,73 (m, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 2,53Hz, 1H), 7,06 - 7,45 (m, 6H), 4,74 - 5,11 (m, 1H), 4,54 - 4,70 (m, 1H), 4,42 (dd, <i>J</i> = 7,58, 9,85Hz, 1H), 3,14 - 3,46 (m, 3H)	412	A
213	(S)-1-benzyl-N-(7-clo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-imidazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8,00 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 1,3Hz, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,3Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 2,5Hz, 1H), 7,14 - 7,51 (m, 7H), 5,23 (s, 2H), 4,83 (dt, <i>J</i> = 11,4, 7,8Hz, 1H), 4,28 - 4,64 (m, 2H), 3,26 - 3,39 (m, 3H)	411	A
214	(S)-1-benzyl-N-(7-clo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 2,3Hz, 1H), 7,10 - 7,52 (m, 6H), 5,66 (s, 2H), 4,88 (dt, <i>J</i> = 11,6, 8,0Hz, 1H), 4,62 (dd, <i>J</i> = 11,5, 10,0Hz, 1H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 9,7, 7,7Hz, 1H), 3,22 - 3,40 (m, 3H)	412	A
215	(S)-5-benzyl-N-(7-clo-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 13,21 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,1Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 2,5Hz, 1H), 7,06 - 7,51 (m, 5H), 6,37 (d, <i>J</i> = 1,8Hz, 2H), 4,84 (dt, <i>J</i> = 11,6, 7,9Hz, 1H), 4,31 - 4,67 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,18 - 3,41 (m, 3H)	411	A

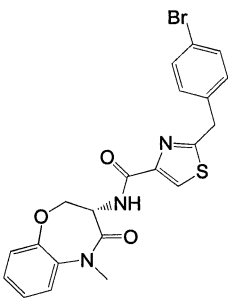
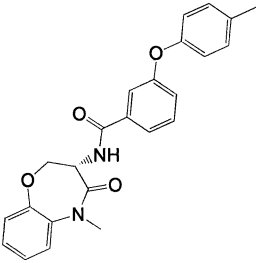
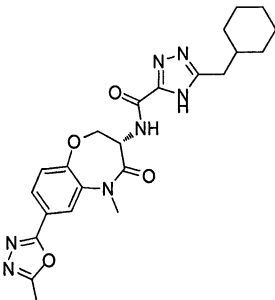
216	(S)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-3-phenoxybenzamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,06 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,09 - 7,24 (m, 6H), 7,01 - 7,06 (m, 2H), 4,81 - 4,93 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 11,5, 10,6Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,6, 7,0Hz, 1H)	375	A
217	(S)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-pentyl-1H-pyrazol-3-carboxamid		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,01 (br s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8Hz, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 4H), 6,39 (d, J = 1,8Hz, 1H), 4,76 - 4,83 (m, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,6Hz, 2H), 1,59 (quin, J = 7,5Hz, 2H), 1,19 - 1,36 (m, 4H), 0,86 (t, J = 6,9Hz, 3H)	343	A
218	(S)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-(phenylamino)benzamid		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,34Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,05Hz, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 3H), 7,11 - 7,19 (m, 4H), 7,09 (d, J = 7,58Hz, 2H), 6,86 (t, J = 7,20Hz, 1H), 4,84 - 4,93 (m, 1H), 4,47 - 4,57 (m, 1H), 4,38 - 4,46 (m, 1H)	374	A
219	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-phenoxyfuran-2-carboxamid		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,44 (d, 1H), 7,51 (dd, J = 1,77, 7,83Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,08Hz, 2H), 7,23 - 7,36 (m, 3H), 7,22 (d, J = 3,54Hz, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 5,88 (d, J = 3,54Hz, 1H), 4,84	379	A

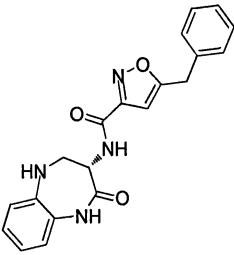
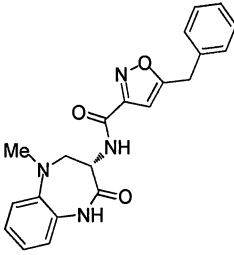
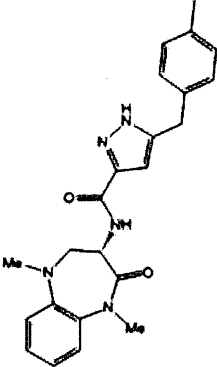
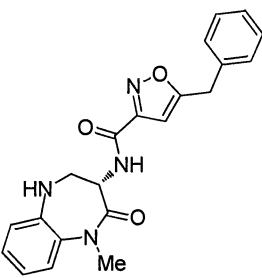
			(dt, $J = 8,08, 11,62\text{Hz}$, 1H), 4,54 (dd, $J = 9,85, 11,62\text{Hz}$, 1H), 4,36 (dd, $J = 7,71, 9,98\text{Hz}$, 1H), 3,33 (s, 3H)		
220	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-3-(pyridin-2-yloxy)benzamid		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (d, $J = 8,34\text{Hz}$, 1H), 8,16 (dd, $J = 1,26, 4,80\text{Hz}$, 1H), 7,85 - 7,93 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 8,08\text{Hz}$, 1H), 7,63 (t, $J = 1,89\text{Hz}$, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 8,34\text{Hz}$, 1H), 4,92 (dt, $J = 8,12, 11,81\text{Hz}$, 1H), 4,56 (dd, $J = 9,98, 11,75\text{Hz}$, 1H), 4,40 (dd, $J = 7,71, 9,98\text{Hz}$, 1H), 3,31 (s, 3H)	390	A
221	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-3-(morpholino methyl)benzamid		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (d, $J = 8,53\text{Hz}$, 1H), 7,96 (br. s., 2H), 7,56 - 7,72 (m, 2H), 7,54 (dd, $J = 1,76, 7,78\text{Hz}$, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 4,94 (dt, $J = 8,22, 11,67\text{Hz}$, 1H), 4,58 (dd, $J = 9,91, 11,67\text{Hz}$, 1H), 4,43 (dd, $J = 7,91, 9,91\text{Hz}$, 1H), 4,36 (br. s., 1H), 3,79 - 4,04 (m, 2H), 3,59 - 3,77 (m, 3H), 3,32 (br. s., 5H)	396	A

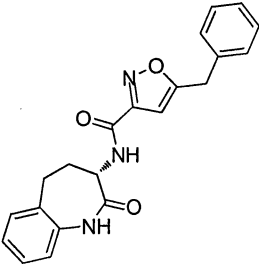
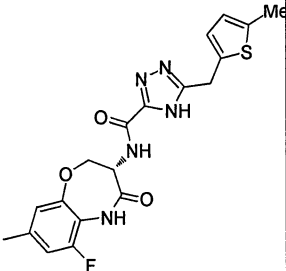
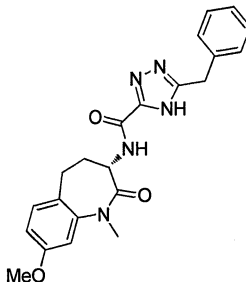
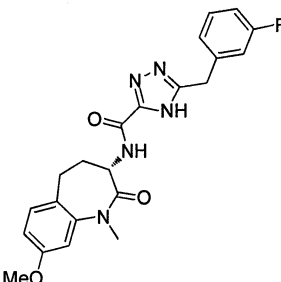
222	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)benzamid		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,78 (d, <i>J</i> = 8,28Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,03Hz, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 5,52Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 1,51Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 1,76Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 4,91 (dt, <i>J</i> = 8,16, 11,80Hz, 1H), 4,56 (dd, <i>J</i> = 10,04, 11,80Hz, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 7,78, 9,79Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	457	A
223	(S)-3-(cyclopentyloxy)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)benzamid		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 (d, <i>J</i> = 8,53Hz, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 1,76, 7,78Hz, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 3H), 7,32 (t, <i>J</i> = 2,51Hz, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,10 (dt, <i>J</i> = 1,98, 7,59Hz, 1H), 4,90 - 4,98 (m, 1H), 4,84 - 4,90 (m, 1H), 4,58 (dd, <i>J</i> = 9,91, 11,67Hz, 1H), 4,40 (dd, <i>J</i> = 7,78, 9,79Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,84 - 1,99 (m, 1H), 1,65 - 1,77 (m, 3H), 1,53 - 1,65 (m, 2H)	381	A
224	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-2-phenoxyisonicotinamid		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,03 (d, <i>J</i> = 8,34Hz, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 5,05Hz, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 4,91 (dt, <i>J</i> = 7,99, 11,81Hz,	390	A

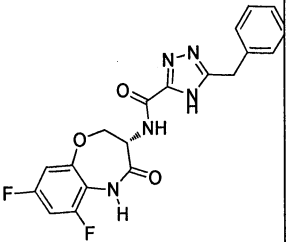
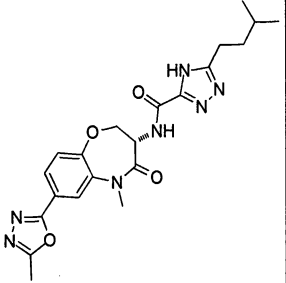
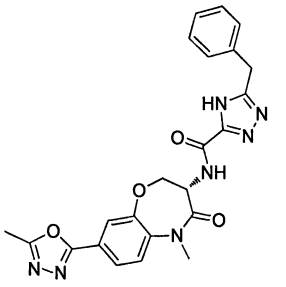
			1H), 4,56 (dd, J = 10,11, 11,62Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 7,83, 9,85Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)		
225	(S)-5-(4-bromophenoxy)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)furan-2-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (d, J = 8,28Hz, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 1,76, 7,78Hz, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,23 (q, J = 2,76Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 1H), 5,96 (d, J = 3,76Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 8,16, 11,80Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 10,04, 11,54Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 7,78, 9,79Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,08 (s, 1H)	459	A
226	(S)-5-((4-methyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)furan-2-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 1,89, 7,71Hz, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, J = 3,54Hz, 1H), 6,51 (d, J = 3,54Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 8,27, 11,75Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 9,85, 11,62Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 7,71, 9,73Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,00 (s, 2H)	381	A
227	(S)-5-((3,5-dimethylisoxazol-4-yl)methyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)thiophen-2-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,59 (d, J = 8,28Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 1,76, 7,78Hz, 1H), 7,20 - 7,42 (m, 7H), 5,74 (s, 2H), 4,87 (dt, J = 8,03, 11,54Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 10,04, 11,54Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 7,91,	412	A

			9,91Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,21 (d, $J = 6,27\text{Hz}$, 1H)		
228	(S)-2-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)thiazol-4-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (d, $J = 7,78\text{Hz}$, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 1,88, 7,65\text{Hz}$, 1H), 7,38 (d, $J = 4,52\text{Hz}$, 3H), 7,29 - 7,37 (m, 4H), 7,27 (td, $J = 1,88, 7,84\text{Hz}$, 1H), 4,86 (dt, $J = 7,87, 11,36\text{Hz}$, 1H), 4,54 - 4,64 (m, 1H), 4,45 (dd, $J = 7,78, 9,79\text{Hz}$, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,08 (s, 1H)	394	A

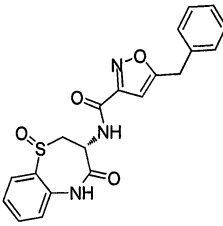
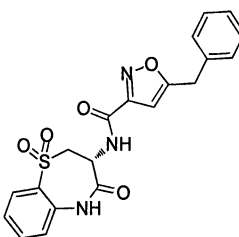
229	(S)-2-(4-bromobenzyl)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)thiazol-4-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10 (d, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 1,76, 7,78Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 4,84 (dt, <i>J</i> = 7,91, 11,54Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,41 (dd, <i>J</i> = 7,91, 9,91Hz, 1H), 2,60 (t, <i>J</i> = 7,65Hz, 2H), 1,57 (dt, <i>J</i> = 7,59, 14,93Hz, 2H), 1,29 (dq, <i>J</i> = 7,34, 14,87Hz, 2H), 0,89 (t, <i>J</i> = 7,40Hz, 3H)	472 474	A
230	(S)-N-(5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-3-(p-tolyloxy) benzamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,72 (d, <i>J</i> = 8,53Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,03Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,20 - 7,25 (m, 3H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 1,63, 8,16Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,53Hz, 2H), 4,90 (dt, <i>J</i> = 8,06, 11,73Hz, 1H), 4,56 (dd, <i>J</i> = 10,04, 11,80Hz, 1H), 4,39 (dd, <i>J</i> = 7,91, 9,91Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)	403	A
231	((S)-5-(xyclohexylmethyl)-N-(5-methyl-7-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,17 (s, 1H), 8,42 (d, <i>J</i> = 7,8Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 2,0Hz, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,0Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,3Hz, 1H), 4,91 (dt, <i>J</i> = 11,6, 7,7Hz, 1H), 4,65 - 4,73 (m, 1H), 4,50 (dd, <i>J</i> = 9,9, 7,3Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,61 - 2,68 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 0,90 - 1,76 (m, 11H)	466,3	F

232	(S)-5-benzyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ = 8,72 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,21 - 7,48 (m, 6H), 7,07 - 7,17 (m, 1H), 6,96 - 7,06 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,30 (d, J=4,5Hz, 1H), 4,59 (dt, J=11,7, 7,2Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,47 - 3,69 (m, 2H), 3,14 (t, J=7,2Hz, 1H).	363	F
233	(S)-5-benzyl-N-(1-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ = 9,90 (s, 1H), 8,71 (d, J=7,8Hz, 1H), 6,92 - 7,45 (m, 9H), 6,56 (s, 1H), 4,51 (dt, J=12,1, 7,3Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,65 (dd, J=11,9, 10,1Hz, 1H), 3,17 - 3,31 (m, 1H), 2,74 ppm (s, 3H)	377	F
234	(S)-N-(1,5-dimethyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-5-(4-methylbenzyl)-1H-pyrazol-3-carboxamit	 C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂ – MW: 403 (M+H: 404)	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ = 13,17 (br. s., 1H), 7,93 (d, J=7,6Hz, 1H), 6,89 - 7,56 (m, 8H), 6,33 (s, 1H), 4,35 - 4,67 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,49 (t, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,26 ppm (s, 3H)	404	F
235	(S)-5-benzyl-N-(1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ = 8,66 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,22 - 7,44 (m, 6H), 7,07 - 7,17 (m, 1H), 6,96 - 7,06 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,32 (d, J=4,5Hz, 1H), 4,65 (dt, J=11,7, 7,0Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,47 - 3,69 (m, 2H), 3,33 ppm (s, 3H)	377	F

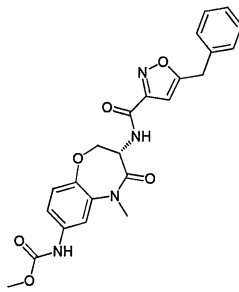
236	(S)-5-benzyl-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,93 (s, 1H), 8,65 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,23 - 7,40 (m, 7H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,27 - 4,48 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,63 - 2,83 (m, 2H), 2,17 - 2,39 (m, 2H)	362,0	F
237	(S)-N-(6-fluoro-8-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-((5-methyl thiophen-2-yl)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,53 (br. s., 1H), 10,02 (s, 1H), 8,49 (br. s., 1H), 6,97 - 7,03 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (d, J = 3,3Hz, 1H), 6,61 - 6,65 (m, 1H), 4,85 (dt, J = 11,4, 7,6Hz, 1H), 4,63 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1, 7,3Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)	416,2	F
238	(S)-5-benzyl-N-(8-methoxy-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 14,35 (br. S., 1H), 8,19 (br. s., 1H), 7,23 - 7,33 (m, 6H), 6,99 (d, J=8,5Hz, 1H), 6,85 (dd, J=8,28, 2,26Hz, 1H), 4,31 - 4,44 (m, 1H), 4,12 (br. s., 2H), 3,79 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,56 - 2,68 (m, 2H), 2,25 - 2,40 (m, 1H) 2,14 (s, 1H)	406,2	H
239	(S)-5-(3-flobenzyl)-N-(8-methoxy-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 14,31 (br. S., 1H), 8,21 (br. s., 1H), 7,37 (q, J=7,4Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,03 - 7,19 (m, 3H), 6,93 - 7,03 (m, 1H), 6,84 (dd, J=8,28, 2,26Hz, 1H), 4,27 - 4,43 (m, 1H), 4,15 (br. s., 2H),	424,2	H

			3,79 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,59 - 2,71 (m, 2H), 2,32 (d, $J=8,03\text{Hz}$, 1H), 2,08 (s, 1H)		
240	(S)-5-benzyl-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 14,45 (br. s., 1H), 10,09 (s, 1H), 8,46 (br. s., 1H), 7,20 - 7,37 (m, 6H), 7,04 (dt, $J = 9,3, 2,3\text{Hz}$, 1H), 4,90 (dt, $J = 11,2, 7,5\text{Hz}$, 1H), 4,67 (t, $J = 10,7\text{Hz}$, 1H), 4,51 (dd, $J = 10,1, 7,1\text{Hz}$, 1H), 4,13 (s, 2H).	400,2	H
241	(S)-5-isopentyl-N-(5-methyl-7-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 14,16 (br. s., 1H), 8,33 - 8,45 (m, 1H), 8,04 (d, $J = 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,5, 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,45 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 4,91 (dt, $J = 11,5, 7,8\text{Hz}$, 1H), 4,69 (t, $J = 11,7\text{Hz}$, 1H), 4,51 (dd, $J = 9,6, 7,6\text{Hz}$, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,73 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,50 - 1,63 (m, 3H), 0,91 (d, $J = 6,3\text{Hz}$, 6H); MS (m/z):	440,2	H
242	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-8-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 14,41 (br. s., 1H), 8,53 (br. s., 1H), 7,91 (dd, $J = 8,3, 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,78 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H), 7,71 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 5H), 4,89 (dt, $J = 11,6, 7,9\text{Hz}$, 1H), 4,71 (t, $J = 10,7\text{Hz}$, 1H), 4,52 (dd, $J = 9,7, 7,7\text{Hz}$, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,60 (s, 3H);	460,2	F

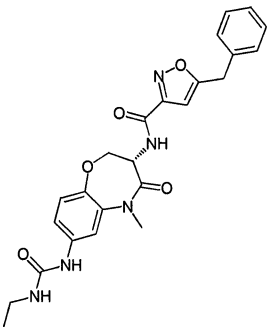
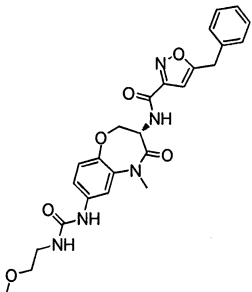
Các hợp chất sau đây được bào chế bằng phương pháp oxy hóa được chỉ định.

243	5-benzyl-N-((3R)-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 10,34 (br. s., 1H), 9,24 - 8,70 (m, 1H), 7,87 - 7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,12(m, 6H), 6,53 (s, 1H), 4,88 - 4,55 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,03 (dd, J = 7,6, 14,4Hz, 1H), 3,56 (dd, J = 11,0,14,5Hz, 1H)	396	C
244	(R)-5-benzyl-N-(1,1-dioxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]thiazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (MeOH-d ₄) 8,06 (dd, J = 7,8, 1,3Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,5Hz, 1H), 7,48 - 7,68 (m, 1H), 7,15 - 7,45 (m, 8H), 6,41 (s, 1H), 4,97 (dd, J = 11,6, 7,3Hz, 1H), 4,10 - 4,31 (m, 2H), 3,89 - 4,07 (m, 2H)	412	B

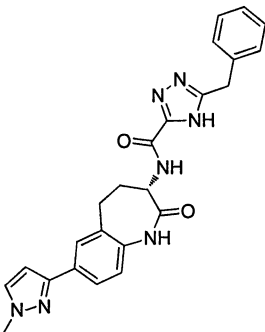
Các hợp chất sau đây được bào chế bằng cách axyl hóa hoặc bổ sung isoxyant vào amin thích hợp sử dụng phương pháp được chỉ định.

245	(S)-metyl (3-(5-benzylisoxazol-3-carboxamido)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-yl)carbamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,80 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 7,15 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,83 (dt, J = 11,5, 8,0Hz, 1H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).	451,2	J
-----	---	---	--	-------	---

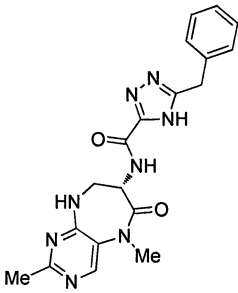
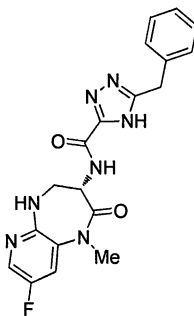
246	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-7-(1-methyl-1H-pyrazol-4-carboxamido)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,96 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,3Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,5Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,6, 8,0Hz, 1H), 4,51 - 4,58 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).	501,4	J
247	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-7-(N-methylacetamido)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,87 (d, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 7H), 6,54 (s, 1H), 4,88 (dt, J = 11,5, 8,0Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,41 - 4,47 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (br. s., 3H), 1,83 (br. s., 3H)	449,2	J
248	(S)-5-benzyl-N-(7-(3-methoxypropanamido)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,12 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,26 - 7,43 (m, 6H), 7,16 (d, J = 8,6Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,6, 8,1Hz, 1H), 4,49 - 4,57 (m, 1H), 4,33 - 4,39 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,62 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (t, 2H).	479,2	J

249	(S)-5-benzyl-N-(7-(3-ethylureido)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,85 (d, J = 8,1Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,17 (t, J = 5,6Hz, 1H), 4,79 - 4,87 (m, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,07 - 3,15 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).	464,3	G
250	(S)-5-benzyl-N-(7-(3-(2-methoxyethyl)ureido)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)isoxazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,83 (d, J = 8,3Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 5H), 7,14 - 7,17 (m, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,26 (t, J = 5,6Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 11,4, 8,1Hz, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,9, 7,8Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 - 3,40 (m, 2H), 3,24 - 3,29 (m, 8H).	494,4	G

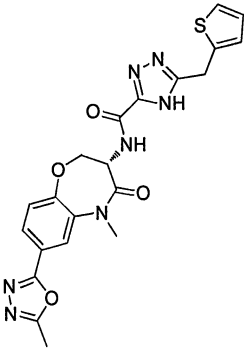
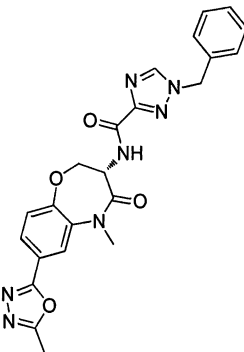
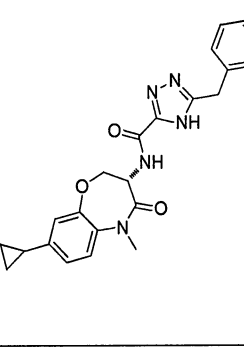
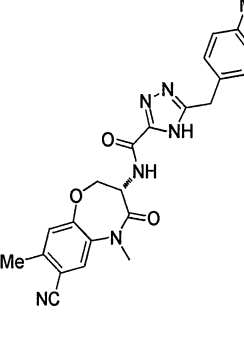
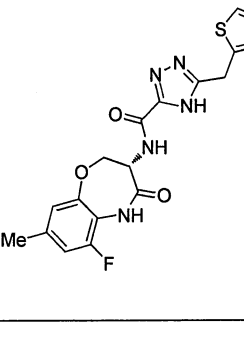
Các hợp chất sau đây được bào chế bằng cách liên kết Suzuki sử dụng phương pháp được chỉ định.

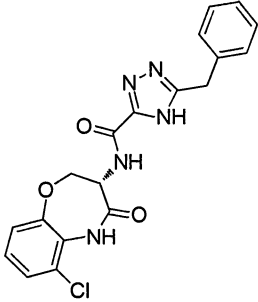
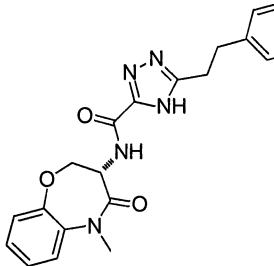
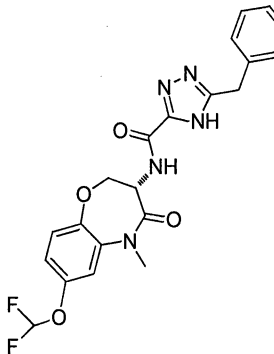
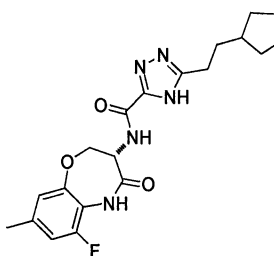
251	(S)-5-benzyl-N-(7-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,12 - 2,42 (m, 2H) 2,78 (m, 2H) 3,88 (s, 3H) 4,11 (br. s., 2H) 4,37 (dt, J=11,43, 7,93Hz, 1H) 6,68 (d, J=2,27Hz, 1H) 7,05 (d, J=8,08Hz, 1H) 7,18 - 7,39 (m, 5H) 7,68 (dd, J=8,21, 1,89Hz, 1H) 7,74 (dd, J=8,84, 2,02Hz, 2H) 8,22 (br. s., 1H) 10,03 (s, 1H)	442	I
-----	---	---	---	-----	---

Các hợp chất sau đây được bào chế bằng cách cho amin thích hợp liên kết với axit sử dụng phương pháp được chỉ định.

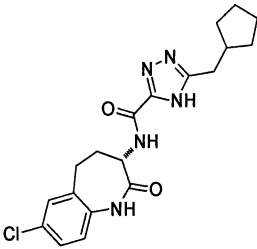
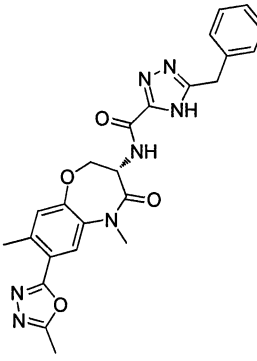
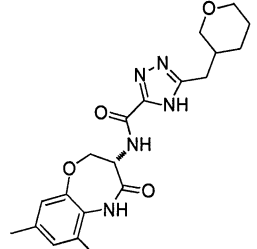
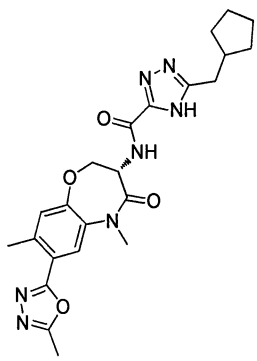
252	(S)-5-benzyl-N-(2,5-dimethyl-6-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,45 (br. s., 1H), 8,37 (br. s., 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,3Hz, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 5H), 4,68 (t, J = 7,5Hz, 1H), 4,13 (br. s., 2H), 3,57 - 3,67 (m, 1H), 3,41 - 3,50 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)	393	F
253	(S)-5-benzyl-N-(8-fluoro-1-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,40 (br. s., 1H), 8,37 (br. s., 1H), 8,02 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 9,6, 2,8Hz, 1H), 7,22 - 7,38 (m, 5H), 6,44 (d, J = 6,6Hz, 1H), 4,72 (ddd, J = 11,5, 6,9, 4,5Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (ddd, J = 11,0, 6,7, 4,5Hz, 1H), 3,44 - 3,55 (m, 1H), 3,29 (s, 3H)	396	F

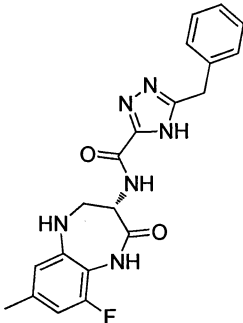
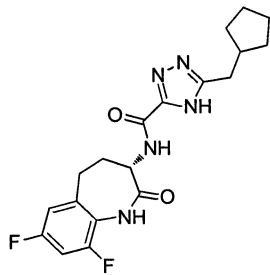
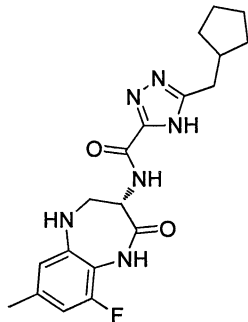
254	(S)-5-benzyl-N-(7-bromo-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,38 - 8,66 (m, 1H), 7,77 (d, J = 2,5Hz, 1H), 7,02 - 7,60 (m, 7H), 4,85 (dt, J = 11,6, 7,8Hz, 1H), 4,62 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9, 7,6Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,18 - 3,43 (m, 3H)	456/ 458	H
255	5-benzyl-N-(7-(1H-pyrazol-4-yl)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 8,10 (d, J = 7,3Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,12 - 7,47 (m, 8H), 5,12 (br. s., 1H), 4,63 - 4,82 (m, 1H), 4,32 (t, J = 10,5Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,48 (s, 3H)	444	I
256	((S)-N-(6-fluoro-8-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-(2-flobenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,49 (none, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,28 - 8,68 (m, 1H), 6,73 - 7,53 (m, 6H), 4,84 (dt, J = 11,1, 7,6Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,6Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 10,1, 7,3Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)	414	H
257	(S)-5-benzyl-N-(8-(difluoromethoxy)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,37 (br. s., 1H), 8,42 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,09 - 7,38 (m, 8H), 4,85 (dt, J = 11,6, 7,8Hz, 1H), 4,62 (t, J = 10,9Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 9,9, 7,6Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	444	F

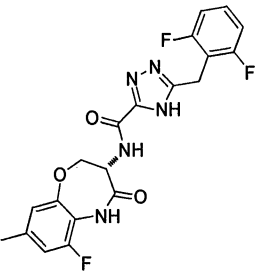
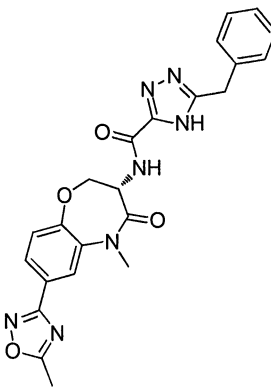
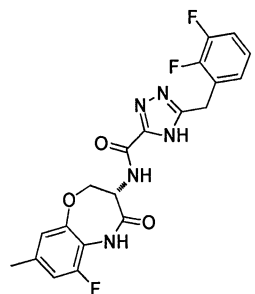
258	(S)-N-(5-methyl-7-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		NA	466	F
259	(S)-1-benzyl-N-(5-methyl-7-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		Quan sát thấy các tín hiệu rất rộng khi chạy ^1H NMR trong DMSO-d_6 .	460	F
260	(S)-5-benzyl-N-(8-xyclopropyl-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 14,34 (br. s., 1H), 8,33 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,22-7,61 (m, 7H), 6,84-7,03 (m, 1H), 4,08-5,08 (m, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 0,58-1,46 (m, 5H)	418	H
261	(S)-N-(7-xyano-5,8-dimetyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-(4-metylbenzyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 14,31 (br. s., 1H), 8,39 (d, $J=7,1\text{Hz}$, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (m, 4H), 4,86 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	431	H
262	(S)-N-(6-flo-8-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-(thiophen-2-ylmetyl)-4H-1,2,4-triazol-3-		^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 14,56 (br. s., 1H), 10,02 (s, 1H), 8,53 (br. s., 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 6,87 - 7,03 (m, 3H), 6,48 - 6,59 (m, 1H), 4,85 (dt, $J = 11,4$,	402	F

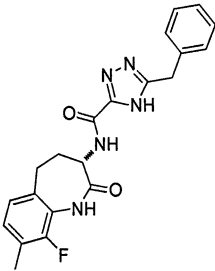
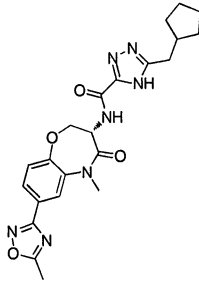
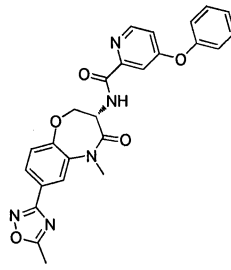
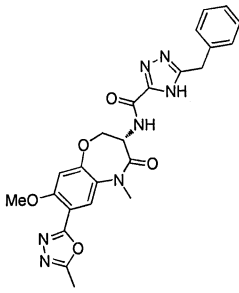
	carboxamit		7,6Hz, 1H), 4,63 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1, 7,3Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)		
263	(S)-5-benzyl-N-(6-clo-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,01 (br. s., 1H), 8,51 (br. s., 1H), 7,17-7,48 (m, 9H), 4,81 (dt, J=11,3, 7,9Hz, 1H), 4,66 (t, J=10,7Hz, 1H), 4,47 (dd, J=9,9, 7,8Hz, 1H), 4,12 (s, 2H)	399	H
264	(S)-N-(5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-phenetyl-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,18 (br. s., 1H), 8,37 (br. s., 1H), 7,52 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,11 - 7,40 (m, 8H), 4,79 - 4,90 (m, 1H), 4,54 - 4,63 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,05 (br. s., 4H)	392	F
265	(S)-5-benzyl-N-(7-(diflometoxy)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,35 (br. s., 1H), 8,43 (br. s., 1H), 7,06 - 7,49 (m, 9H), 4,86 (dt, J = 11,3, 8,0Hz, 1H), 4,55 - 4,68 (m, 1H), 4,35 - 4,47 (m, 1H), 4,13 (br. s., 2H), 3,32 (s, 3H)	444	F
266	(S)-5-(2-xyclopentyletyl)-N-(6-flo-8-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,24 (br. s., 1H), 10,01 (br. s., 1H), 8,38 (br. s., 1H), 6,99 (dd, J = 10,7, 1,1Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,1, 7,6Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,6Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1, 7,3Hz, 1H), 2,74 (t, J =	402	F

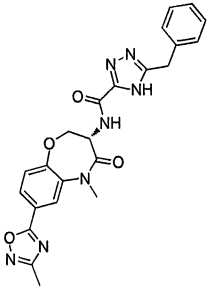
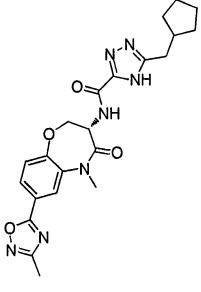
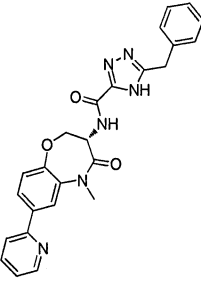
			7,3Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,66 - 1,79 (m, 6H), 1,44 - 1,62 (m, 5H)		
--	--	--	--	--	--

267	(S)-N-(7-clo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-5-(xyclopentylmetyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,09 (s, 1H), 8,25 (br. s., 1H), 7,45 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 2,5Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3Hz, 1H), 4,33 (dt, J = 11,6, 7,8Hz, 1H), 3,09 - 3,56 (m, 2H), 2,24 (dt, J = 15,1, 7,5Hz, 2H), 1,37 - 1,86 (m, 5H), 1,01 - 1,34 (m, 3H)	388	H
268	(S)-5-benzyl-N-(5,8-dimetyl-7-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,29 - 8,63 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,09 - 7,52 (m, 7H), 4,90 (dt, J = 11,6, 7,7Hz, 1H), 4,67 (br. s., 1H), 4,46 (dd, J = 9,9, 7,3Hz, 1H), 4,12 (br. s., 2H), 3,32 (s, 3H), 2,54 - 2,68 (m, 6H)	474	F
269	N-((S)-6-flo-8-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit	 (Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang)	Phức hợp ¹ H NMR do chất đồng phân không đối quang hỗn hợp	404	F
270	(S)-5-(xyclopentylmetyl)-N-(5,8-dimetyl-7-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,26 - 8,44 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,90 (dt, J = 11,6, 7,6Hz, 1H), 4,66 (br. s., 1H), 4,48 (dd, J = 9,7, 7,5Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,72 (d, J = 7,3Hz, 2H), 2,58 - 2,65 (m, 6H), 2,19 -	466	A

			2,30 (m, 1H), 1,43 - 1,80 (m, 8H)		
271	(S)-5-benzyl-N-(9-fluoro-7-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,38 (br. s., 1H), 9,69 (s, 1H), 8,29 (br. s., 1H), 7,20 - 7,40 (m, 5H), 6,41 - 6,55 (m, 2H), 6,12 (br. s., 1H), 4,62 (ddd, J = 10,4, 6,5, 4,1Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,65 - 3,71 (m, 2H), 2,19 (s, 3H)	395	F
272	(S)-5-(xyclopentylmethyl)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,10 (br. s., 1H), 9,97 (s, 1H), 8,25 (br. s., 1H), 7,23 - 7,37 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,8Hz, 1H), 4,36 (dt, J = 11,2, 7,9Hz, 1H), 2,76 - 2,85 (m, 2H), 2,72 (d, J = 7,3Hz, 2H), 2,40 - 2,49 (m, 1H), 2,20 - 2,34 (m, 2H), 1,49 - 1,75 (m, 6H), 1,15 - 1,27 (m, 2H)	390	F
273	(S)-5-(xyclopentylmethyl)-N-(9-fluoro-7-methyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 13,94 (br. s., 1H), 9,71 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,8Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,46 (d, J = 10,8Hz, 1H), 6,15 (br. s., 1H), 4,64 (ddd, J = 10,5, 6,5, 4,0Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 11,0, 3,8Hz, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 1H), 2,75 (d, J = 7,5Hz, 2H), 2,23 - 2,36 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,48 - 1,77 (m, 6H), 1,16 - 1,30 (m, 2H)	387	F

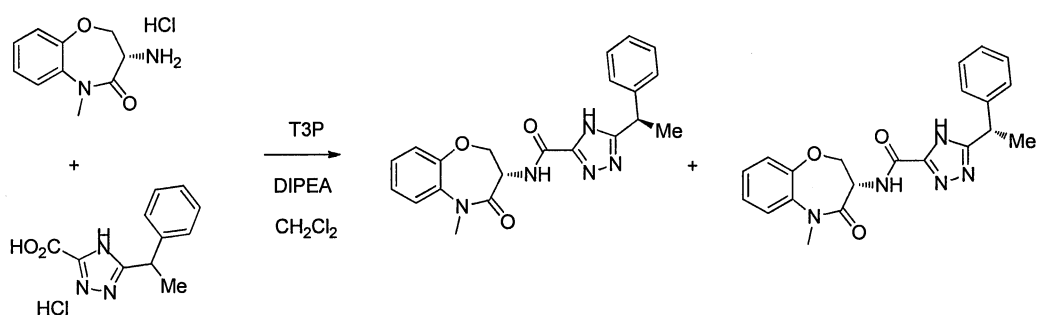
274	(S)-5-(2,6-diflobenzyl)-N-(6-flo-8-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,46 (br. s., 1H), 10,01 (s, 1H), 8,39 (br. s., 1H), 7,41 (quin, J = 7,5Hz, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 6,99 (d, J = 10,5Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,2, 7,6Hz, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 10,0, 7,3Hz, 1H), 4,15 (br. s., 2H), 2,30 (s, 3H)	432	F
275	(S)-5-benzyl-N-(5-metyl-7-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,45 (br. s., 1H), 8,50 (br. s., 1H), 8,02 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3, 2,0Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 3H), 4,90 (dt, J = 11,6, 7,7Hz, 1H), 4,68 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 10,0, 7,5Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,69 (s, 3H)	460	F
276	(S)-5-(2,3-diflobenzyl)-N-(6-flo-8-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,40 (br. s., 1H), 10,00 (s, 1H), 8,34 (br. s., 1H), 7,13 - 7,33 (m, 3H), 6,99 (d, J = 10,8Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,3, 7,5Hz, 1H), 4,55 - 4,69 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 10,0, 7,3Hz, 1H), 4,18 (br. s., 2H), 2,30 (s, 3H)	432	F

277	(S)-5-benzyl-N-(9-flo-8-metyl-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 9,95 (s, 1H), 6,96-7,41 (m, 8H), 4,26-4,50 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,67-2,98 (m, 3H), 2,15-2,35 (m, 4H)	394	H
278	(S)-5-(cyclopentylmethyl)-N-(5-methyl-7-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,20 (br. s., 1H), 8,42 (br. s., 1H), 8,02 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3, 2,0Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6, 7,6Hz, 1H), 4,67 (t, J = 10,7Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,9, 7,6Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,72 (d, J = 7,6Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,25 (dt, J = 15,0, 7,6Hz, 1H), 1,47 - 1,75 (m, 6H), 1,14 - 1,29 (m, 2H)	452	H
279	(S)-N-(5-methyl-7-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4-phenoxy picolinamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,67 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,29-7,07 (m, 10H), 5,04 (m, 1H), 4,29-4,49 (m, 2H), 2,62-2,93 (m, 3H), 2,25 (s, 3H)	472	H
280	(S)-5-benzyl-N-(8-metoxy-5-metyl-7-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 7,88 (s, 1H), 7,12-7,43 (m, 6H), 4,91 (s, 1H), 4,61-4,73 (m, 1H), 4,46-4,57 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)	490	A

281	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-7-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,53 (d, J=7,3Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,0Hz, 1H), 8,00 (dd, J=8,3, 2,0Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,5Hz, 1H), 7,21-7,36 (m, 6H), 4,91 (dt, J=11,6, 7,7Hz, 1H), 4,68-4,75 (m, 1H), 4,51 (dd, J=9,8, 7,3Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H)	460	F
282	((S)-5-(xyclopentylmethyl)-N-(5-methyl-7-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 8,46 (d, J=7,8Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,0Hz, 1H), 8,01 (dd, J=8,3, 2,0Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,3Hz, 1H), 4,92 (dt, J=11,5, 7,7Hz, 1H), 4,67-4,76 (m, 1H), 4,52 (dd, J=9,8, 7,5Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,72 (d, J=7,5Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,24 (dt, J=15,2, 7,6Hz, 1H), 1,45-1,73 (m, 6H), 1,14-1,25 (m, 2H)	452	F
283	(S)-5-benzyl-N-(5-methyl-4-oxo-7-(pyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,43 (br. s., 1H), 8,67-8,71 (m, 1H), 8,49 (br. s., 1H), 8,17 (d, J=2,3Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 7,92 (td, J=7,7, 1,8Hz, 1H), 7,21-7,41 (m, 7H), 4,91 (dt, J=11,6, 7,7Hz, 1H), 4,60-4,69 (m, 1H), 4,46 (dd, J=9,9, 7,6Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,40 (s, 3H)	455	F

284	(S)-5-benzyl-N-(6,8-difluoro-7-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 10,09 (br. s., 1H), 8,49 (d, J=7,0Hz, 1H), 7,19-7,38 (m, 5H), 7,02 (dd, J=9,8, 1,5Hz, 1H), 4,87 (dt, J=11,3, 7,5Hz, 1H), 4,64 (t, J=10,7Hz, 1H), 4,48 (dd, J=10,0, 7,3Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,15 (s, 3H)	414	F
285	(S)-N-(7-chloro-9-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-3-yl)-5-(cyclopentylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 14,14 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,22 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,36 (dt, J=11,3, 7,9Hz, 1H), 2,62-2,88 (m, 4H), 2,34-2,48 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 2H), 1,44-1,78 (m, 6H), 1,10-1,29 (m, 2H)	406/408	F

Ví dụ 286



Bằng cách sử dụng quy trình được nêu trong ví dụ 12, (S)-3-amino-5-methyl-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-on hydroclorua (220mg, 0,96mmol) được cho phản ứng với hydroclorua của axit 5-(1-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxylic (256mg, 1,0mmol) để thu được N-((S)-5-methyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-(1-phenylethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit (330mg, hiệu suất 89%) dưới dạng hỗn hợp bao gồm 2 chất

đồng phân không đối quang. Tách được 2 chất đồng phân không đối quang này bằng cách sử dụng Gilson LC rửa giải bằng EtOAc 20:80/Hexan với 0,1% DEA. 2 chất đồng phân không đối quang được tách có lượng dư đồng phân không đối quang > 99% và hiệu suất là 138mg cho từng hợp chất.

N-((S)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-((S)-1-phenyletyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,46 (br. s., 1H), 7,51 (dd, $J = 7,7, 1,6\text{Hz}$, 1H), 7,08 - 7,45 (m, 8H), 4,84 (dd, $J = 11,2, 8,0\text{Hz}$, 1H), 4,52 - 4,72 (m, 1H), 4,25 - 4,49 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H). MS (m/z) 392 ($\text{M}+\text{H}^+$).

N-((S)-5-metyl-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-yl)-5-((R)-1-phenyletyl)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamit: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8,45 (br. s., 1H), 7,51 (dd, $J = 7,7, 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,12 - 7,42 (m, 9H), 4,76 - 4,94 (m, 1H), 4,53 - 4,70 (m, 1H), 4,28 - 4,49 (m, 2H), 3,26 - 3,42 (m, 3H), 1,63 (d, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H). MS (m/z) 392 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Dược phẩm

Ví dụ A

Viên nén được bào chế bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường và được phối chế như sau:

Thành phần	Lượng của từng viên nén
Hợp chất	5mg
Xenluloza vi kết tinh	100mg
Lactoza	100mg
Natri tinh bột glycolat	30mg
Magie stearat	2mg
Tổng	237mg

Ví dụ B

Viên nang được bào chế bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường và được phối chế như sau:

Thành phần	Lượng của từng viên nén
Hợp chất	15mg
Tinh bột khô	178mg

Magie stearat	2mg
Tổng	195mg

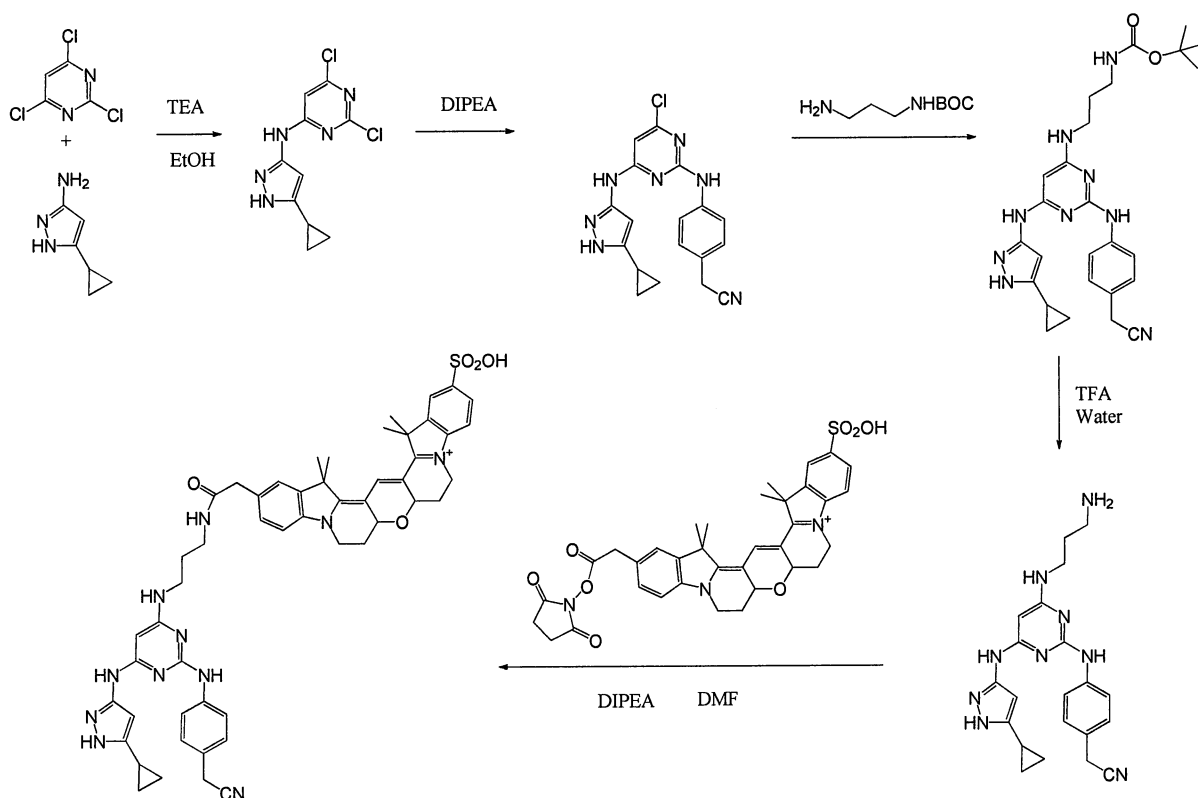
Thử nghiệm sinh học:

Thử nghiệm sinh học *in vitro*

Thử nghiệm liên kết trên cơ sở sự phân cực huỳnh quang được tiến hành để xác định lượng sự tương tác của hợp chất thử nghiệm mới ở nhóm liên kết ATP của RIP1, bằng sự cạnh tranh với phối tử cạnh tranh ATP được đánh dấu huỳnh quang. GST-RipK1(1-375) được tinh chế từ hệ biểu hiện Baculovirus và được sử dụng ở nồng độ thử nghiệm sau cùng 10nM. Phối tử được đánh dấu huỳnh quang (14-(2-{[3-({2-{[4-(xyanometyl)phenyl]amino}-6-[(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-4-pyrimidinyl}amino)propyl]amino}-2-oxoethyl)-16,16,18,18-tetrametyl-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahydrobenzo[2",3"]indolizino[8",7":5',6']pyrano[3',2':3,4]pyrido[1,2-a]indol-5-i-2-sulfonat (được điều chế như được đề cập ở dưới đây) được sử dụng ở nồng độ thử nghiệm sau cùng 5nM. Cả enzym lẫn phối tử được bào chế trong dung dịch trong HEPES 50mM có độ pH = 7,5, NaCl 10mM, MgCl₂ 50mM, DTT 0,5mM, và CHAPS 0,02%. Hợp chất thử nghiệm được bào chế trong DMSO nguyên chất và 100nL được phân tán vào các lỗ riêng biệt của đĩa có nhiều lỗ. Tiếp theo, 5ul GST-RipK1(1-375) được bổ sung vào các hợp chất thử nghiệm ở nồng độ thử nghiệm sau cùng lần hai, và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi ủ, 5ul dung dịch phối tử được đánh dấu huỳnh quang được bổ sung vào từng phản ứng, ở nồng độ thử nghiệm sau cùng lần hai, và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong ít nhất 15 phút. Sau cùng, mẫu được đo bằng dụng cụ có khả năng đo sự phân cực huỳnh quang. Mức ức chế của hợp chất thử nghiệm được biểu hiện bằng tỷ lệ phần trăm (%) ức chế các nhóm đối chứng trong thử nghiệm. Đối với các thử nghiệm đáp ứng nồng độ, dữ liệu chuẩn hóa là khớp và các mức pIC₅₀ được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Mức pIC₅₀ được tính trung bình để xác định giá trị trung bình, cho ít nhất là 2 thử nghiệm.

Như được xác định bằng cách sử dụng phương pháp nêu trên, hợp chất của ví dụ 1-286 thể hiện pIC_{50} nằm trong khoảng từ 5,0 đến 9,0. Cụ thể, các hợp chất của các ví dụ 12, 91, 102, 161, 163 và 169 ức chế RIP1 kinaza trong phương pháp nêu trên với pIC_{50} trung bình lần lượt là khoảng 7,6, 7,6, 7,8, 7,9, 7,9 và 7,2. Tiếp tục thử nghiệm dẫn đến sự thay đổi nhỏ về pIC_{50} trung bình đã báo cáo cho các hợp chất này (ví dụ 161 (7,7) và ví dụ 169 (7,3)).

Điều chế (14-(2-{[3-(2-{[4-(xyanometyl)phenyl]amino}-6-[(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-4-pyrimidinyl]amino)propyl]amino}-2-oxoethyl)-16,16,18,18-tetrametyl-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahydrobenzo[2",3"]indolizino[8",7":5',6'] pyrano[3',2':3,4] pyrido[1,2-a]indol-5-i-2-sulfonat



Dung dịch chứa 2,4,6-triclopyrimidin (Alfa, 12,25g, 66,8mmol), 3-amino-5-xyclopropyl-1H-pyrazol (Flochem 8,23g, 66,8mmol) và trietylamin (11,2mL, 80,4mmol) trong etanol (100mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ trong môi trường Ar (bình cầu). Dung môi được loại bỏ trong chân không và nguyên liệu thô được hòa tan trong etyl axetat. Dung dịch được rửa bằng nước và làm khô (Na₂SO₄), được lọc và bay hơi để thu được chất rắn màu be. Sản

phẩm tinh khiết thu được dưới dạng chất rắn tinh thể màu trắng sau khi tái kết tinh từ axetonitril. Có thể thu được sản phẩm nêu trên lần thứ hai. Từ hai quy trình điều chế được thực hiện dưới cùng các điều kiện, 29,0g 2,6-diclo-N-(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-4-amin (88%). Sản phẩm chứa ~10% axetonitril nhưng vẫn được đưa đến bước kế tiếp.

Huyền phù chứa (5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-(2,6-diclo-pyrimidin-4-yl)-amin (25,8g, 0,1mol) và 4-aminophenylaxetonitril (Alfa, 13,91g, 0,11mol) trong diisopropyletylamin (Alfa, 342mL) được khuấy ở 110°C trong 16 giờ trong môi trường Ar (bình cầu). Huyền phù dính thu được được hòa tan trong DCM, rửa bằng nước và làm khô (Na_2SO_4), được lọc và cô. Khi DCM giảm đến thể tích nhỏ hơn, chất này được để lắng và sản phẩm thoát ra khỏi dung dịch. Sau khi lọc và rửa với DCM, tạo thành 2-(4-((4-clo-6-((5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)axetonitril thu được dưới dạng bột màu be (10,6g, 30,3%).

Hỗn hợp gồm {4-[4-clo-6-(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-axetonitril (1,54g, 4,2mmol) và *tert*-butyl *N*-(2-aminopropyl)carbamate (Aldrich, 2,20g, 12,6mmol, 3,0eq) được gia nhiệt ở 115°C trong 16 giờ trong môi trường Ar (bình cầu). Chất rắn trong suốt thu được được tinh chế bằng cách sắc kí cột (độ cao silic oxit ít nhất là 25cm, dung dịch rửa giải = DCM $\rightarrow$ 5% MeOH trong DCM). Chất ban đầu thu được là dải màu vàng thứ nhất để rửa giải từ cột (dung dịch rửa giải ~ 2% MeOH trong DCM) và sản phẩm rửa giải khi dải màu vàng thứ hai đã di chuyển qua cột (dung dịch rửa giải ~ 4% MeOH trong DCM). Dải màu tía rửa giải một lần khi toàn bộ sản phẩm đã rửa giải. Dung dịch rửa giải để phân tích TLC cho các phần chiết là EtOAc/Pet. Ether với tỷ lệ 1:1. Phần chiết ban đầu của sản phẩm có lẫn tạp chất với vết của chất có R_f cao hơn, ngược lại phần chiết sau cùng của sản phẩm chứa vết của chất có R_f thấp hơn. Do vậy, chỉ có các phần chiết giữa được kết hợp. *Tert*-butyl (3-((2-((4-(xyanometyl)phenyl)amino)-6-((5-xyclopropyl-

1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)propyl)carbamate thu được dưới dạng bột màu vàng (0,7g, 33,0%).

Tert-butyl (3-((2-((4-(cyanomethyl)phenyl)amino)-6-((5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-4-yl)amino)propyl)carbamate (20mg, 0,040mmol) được hòa tan trong dung dịch được làm lạnh bằng băng chứa nước (0,1mL) trong axit trifloaxetic (TFA) (1,9mL). Hỗn hợp phản ứng được cho để ấm đến nhiệt độ trong phòng và để yên trong 2 giờ. Axit dư được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn dạng dầu được nghiền với các phần ete khan. Chất rắn dư được làm khô dưới áp suất giảm. MS (m/z) 403 (M+H⁺). Sự phân tích C18 HPLC chỉ thể hiện một thành phần chính. Hiệu suất của 2-(4-((4-((3-aminopropyl)amino)-6-((5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)axetonitril ước tính khoảng 98%.

Muối của axit 2-(4-((4-((3-Aminopropyl)amino)-6-((5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)axetonitril trifloaxetic (3,2mg, 6,18μmol) và muối của axit 14-{2-[(2,5-dioxo-1-pyrolidinyl)oxy]-2-oxoethyl}-16,16,18,18-tetramethyl-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahydrobenzo[2",3"]indolizino[8",7":5',6']pyrano[3',2':3,4]pyrido[1,2-a]indol-5-i-2-sulfonat trifloaxetic (2,6mg, 3,37μmol) được cho vào trong ống Eppendorf 2ml và DMF (200μl) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy cho đến khi tất cả chất rắn được hòa tan và sau đó hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung DIPEA (2μl, 0,011mmol). Phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và được hòa tan trong DMSO/MeOH (<1ml), lọc (0,2μm) và phủ lên cột điều chế Phenomenex Jupiter C18 và rửa giải với gradien sau đây (A = 0,1% axit trifloaxetic trong nước, B= 0,1% TFA/90% axetonitril/10% nước): Tốc độ dòng = 10mL/phút, AU = 20/10 (214nm). Thành phần mong muốn được rửa giải trong hai phần chiết. Cả hai phần chiết được kết hợp và bay hơi đến khô để thu được 1,4mg 14-(2-{[3-({2-([4-(cyanomethyl)phenyl]amino)-6-[(5-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)amino]-4-pyrimidinyl}amino)propyl]amino}-2-oxoethyl)-16,16,18,18-tetramethyl-

6,7,7a,8a,9,10,16,18-

octahydrobenzo[2",3"]indolizino[8",7":5',6']pyrano[3',2':3,4]pyrido[1,2-a]indol-5-i-2-sulfonat.

Điều chế GST-RipK1: His.GST.TEV.RIPK1 1-375

Gen RIPK1 [serin-threonin kinaza 1 tương tác thụ thể (TNFRSF)] được nhân dòng từ ADN hỗ trợ tuyến thượng thận của người. Các đoạn mồi được tạo ra từ trình tự tham chiếu NM_003804.3 có thể định hướng CACC Kozak bổ sung để nhân dòng thành pENTR/TEV/D-TOPO. Sự nhân dòng Gateway® LR được sử dụng để tái hỗn hợp đặc hiệu vị trí dòng dưới RIPK1 với HisGST có đầu kết thúc N được chứa trong vật truyền đến pDEST8-His.GST theo phương thức được đề cập trong Invitrogen. Codon kết thúc được đính sau axit amin 375 bằng cách sử dụng kit gây đột biến Quikchange Stratagene theo chỉ dẫn của nhà sản xuất và dẫn đến pDEST8.His.GST.TEV.RIPK1 1-375 của người. Baculovirus His.GST.Tev.RIPK1 1-375 người được tạo ra bằng cách sử dụng hệ thống Bac to Bac (Invitrogen) theo các chỉ dẫn kỹ thuật từ nhà sản xuất. Sự chuyển nhiễm của các tế bào côn trùng *Spodoptera frugiperda* (Sf9) được tiến hành bằng cách sử dụng Eugene 6 (Roche), theo phương thức của nhà sản xuất. Baculovirus His.GST.TEV.RIPK1 1-375 người nhiễm các tế bào côn trùng (BIICs) được bào chế trong quá trình hình thành baculovirus theo tài liệu David Wasilko và S Edward Lee, TIPS: Titerless Infected Cells Preservation và Scale up, BioProcessing Journal Fall 2006 p29-32. 20L Sf9 cells were grown in serum free Hyclone, SFX media (HyClone Laboratories, 925 West 1800 South Logan, Utah 84321) ở 27°C trong các túi sóng được nhân giống với mật độ 8×10^6 tế bào/ml ở tốc độ lắc 25 vòng/phút, dòng khí .18 đến .22. trong bình phản ứng sóng (WAVE Bioreactor, System 20/50EH). Các tế bào được sinh trưởng ON ở 27°C. Baculovirus His.GST.TEV.RIPK1 1-375 người được nhiễm các tế bào côn trùng (BIIC) được sử dụng để gây nhiễm các Sf9 ở mật độ tế bào $1,7$ đến $2,4 \times 10^6$. 2mL BIIC (1×10^7 tế bào/mL) được bổ sung vào 20L tế bào. Tốc độ lắc được gia tăng đến 25 vòng/phút ở lúc lây nhiễm. 72 giờ sau khi gây nhiễm bằng

cách sử dụng các hạt Viafuge. Đo trọng lượng hạt, bịt kín túi sóng và làm đông ở -80.

50g hạt tế bào được tạo huyền phù trong 250ml dung dịch đệm phân giải (50mM Tris, độ pH = 7,5, 250mM NaCl, 1mM DTT và các viên nén ức chế hoàn toàn proteaza (1/50ml, từ Roche Diagnostics). Tế bào được phân giải bằng siêu âm trên băng, 3x30" ở mức công suất 4 sử dụng đoạn dò lớn trên Branson Sonicator. Huyền phù sau đó được lọc bằng cách li tâm ở 15000g trong 30 phút, ở nhiệt độ 4°C. Dịch phân giải được lắng gạn khỏi các hạt không tan và được cho vào 10mL Glutathione Agarose (Pierce) trong 2 giờ ở 4°C với sự quay đều. Các hạt này sau đó được cho vào trong cột và rửa đến vạch ranh giới bằng dung dịch đệm phân giải (không có các tác nhân ức chế proteaza) và sau đó rửa giải bằng 20mM glutathion được khử trong 50mM Tris, độ pH = 8.

Phần chiết được xác nhận bằng SDS-PAGE vì chứa protein mong muốn được tập hợp (tổng thể tích 10ml), được cô đến khoảng 5ml và được tải lên trên cột 300ml SDX200 SEC (GE Healthcare) mà đã được làm cân bằng trong 50mM Tris, độ pH = 7,5, 150mM NaCl, 1mM DTT và 10% Glyxerol. Protein Rip1 được rửa giải dưới dạng dime của cột SEC.

Nồng độ protein được xác định bằng thử nghiệm Bradford sử dụng BSA làm chuẩn. Hiệu suất là 12,5mg ở 0,63mg/ml. Độ tinh khiết là > 95% như được xác định bằng cách quét gel SDS-PAGE được nhuộm Coomassie.

Quá trình phân tích LCMS cho thấy rằng các loài chính đã hao hụt methionin có đầu kết thúc N, được axetyl hóa và có một vị trí được phosphoryl hóa. Protein được chia đều và được cấp đông ở -80°C để sử dụng nếu cần.

Thử nghiệm *in vivo* sinh học

Hiệu quả của các tác nhân ức chế RIP1 có thể được thử nghiệm ở chuột *in vivo* sử dụng mẫu hội chứng đáp ứng viêm hệ thống được biến đổi bằng TNF (Duprez, L., et al. 2011. Immunity 35(6):908-918). Mẫu này có thể hoạt động theo phương thức lâu dài (sử dụng TNF riêng biệt trong tĩnh mạch) mà dẫn đến sự hoàn thành nghiên cứu trong khoảng 7 giờ (theo chỉ dẫn IACUC đối với sự

giảm nhiệt độ) hoặc phương thức ngăn (sử dụng TNF cộng tác nhân ức chế zVAD trong tĩnh mạch) mà cần được kết thúc ở khoảng 3 giờ (theo chỉ dẫn IACUC đối với sự giảm nhiệt độ). TNF (hoặc TNF/zVAD) gây ra các triệu chứng bao gồm sự giảm nhiệt độ, sự sản sinh số lượng lớn xytokin (bao gồm IL-6, IL-1b, MIP1 β và MIP2) ở chúng gây viêm ngoại biên, viêm gan và viêm ruột và sự gia tăng các gen đánh dấu của tế bào (LDH và CK) và sự tổn hại gan (AST và ALT) trong huyết thanh. Sự ức chế các TNF này (hoặc TNF/zVAD) gây ra các triệu chứng có thể được biểu hiện bởi liều dùng đầu tiên theo đường miệng hoặc theo đường IP với hợp chất được lựa chọn theo sáng chế.

Mỗi hợp chất thử nghiệm được hoạt động bởi các mẫu TNF/zVAD và TNF (riêng biệt) theo cơ chế này. Ví dụ, chuột (7 con chuột cho một nhóm) được dùng liều đầu tiên theo đường miệng có chất dẫn thuốc hoặc hợp chất thử nghiệm ở 50mg/kg 15 phút trước khi sử dụng đồng thời TNF chuột (30 μ g/chuột) và zVAD chuột (0,4mg/chuột) trong tĩnh mạch. Sự giảm nhiệt độ ở chuột được đo bằng que dò theo đường trực tràng. Nghiên cứu này kết thúc khi nhóm đối chứng giảm 7 độ, cho mỗi quá trình IACUC. Dữ liệu điển hình được biểu hiện theo thời gian hoặc ở thời điểm 2,5 giờ lần lượt được thể hiện trên các Fig. 1A, 1B, 4A và 4B. Tất cả các dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn của giá trị trung bình này. Dữ liệu của hợp chất được thử nghiệm trong mẫu này được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2

Ví dụ số	Liều lượng (mg/kg)	% ức chế
12	30	93
20	30	52
45	10	91
64	30	62
125	30	25
108	30	56
161	50	85

163	10	73
176	30	34
190	30	85
97	30	70
235	30	58
236	30	23

Ngoài mẫu TNF/zVAD, mỗi hợp chất cũng được thử nghiệm ở cơ chế chỉ có TNF. Đối với mẫu TNF (riêng biệt) theo cơ chế này, chuột (7 con chuột mỗi nhóm) được cho dùng liều đầu tiên theo đường miệng với chất dẫn thuốc hoặc hợp chất thử nghiệm ở 50mg/kg 15 phút trước khi sử dụng TNF chuột (30µg/chuột) trong tĩnh mạch. Ví dụ về cơ chế sử dụng TNF (riêng biệt) theo thời gian và ở thời điểm 6 giờ được thể hiện trên các Fig. 2A, 2B, 5A và 5B. Tất cả dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn của giá trị trung bình này. Dữ liệu của hợp chất được thử nghiệm trong cơ chế này được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3

Ví dụ số	Liều lượng (mg/kg)	% ức chế
12	50	87
20	50	51
161	50	82
190	50	56
235	50	73

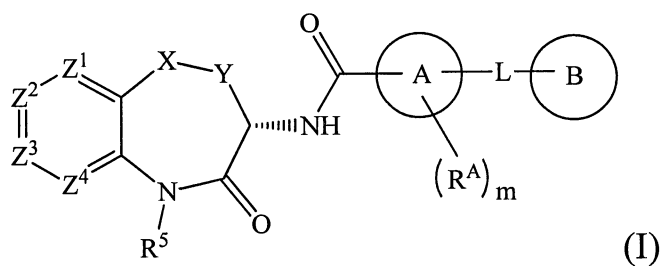
Thử nghiệm tế bào *in vitro* sinh học

Hiệu quả của tác nhân ức chế RIP1 có thể được thử nghiệm ở chuột *in vitro* sử dụng bệnh bạch cầu đơn nhân U937 của người hoặc tế bào sacom xơ L929 chuột trong thử nghiệm hoại tử tế bào được lập trình (He, S. et al. 2009. Cell 137(6):1100-1111). Các tế bào được nuôi trong RPMI được bổ sung 10% huyết thanh thai bò, 100U/ml penixilin, 100ug/ml streptomycin. Dùng cho thử nghiệm, các tế bào được tạo huyền phù ở 5e5 tế bào/ml trong đồ phenol không chứa RPMI được bổ sung 1% huyết thanh thai bò, 100U/ml penixilin, 100ug/ml

streptomycin. Ba mươi lăm (35) μ l huyền phù tế bào được chia vào trong tám thử nghiệm bán diện tích, màu trắng. Năm (5) μ l QVD (nồng độ sau cùng 50 μ M) hoặc hợp chất được bổ sung vào tế bào và ủ ở 37°C trong 30 phút đến 1 giờ. Sau khi ủ, 5 μ l TNF α (nồng độ sau cùng 100ng/ml) được bổ sung vào tế bào và các mẫu được ủ qua đêm. Ngày kế tiếp, mức ATP tế bào được xác định bằng cách sử dụng kit Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability (bán tại Promega Corporation, Madison, Wisconsin, USA). Ví dụ, tế bào L929 (Fig. 3A) hoặc U937 (Fig. 3B) được xử lý với chất dẫn thuốc hoặc 10 μ M của ví dụ 77. Ví dụ, tế bào L929 (Fig. 6A) hoặc U937 (Fig. 6B) được xử lý với chất dẫn thuốc hoặc nồng độ được chỉ định của hợp chất của ví dụ 161. Khả năng sống sót được đo bằng cách định lượng mức ATP tế bào sử dụng kit Cell Titer-Glo. Toàn bộ dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn của giá trị trung bình này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

X là O;

Y là CH₂ hoặc CH₂CH₂;

Z¹ là N, CH hoặc CR¹;

Z² là CH hoặc CR²;

Z³ là N, CH hoặc CR³;

Z⁴ là CH hoặc CR⁴;

R¹ là flo hoặc metyl;

một trong số R² và R³ là halogen, xyano, (C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, hydroxyl, B(OH)₂, -COOH, halo(C₁-C₄)alkylC(OH)₂-, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkylSO₂-, (C₁-C₄)alkylSO₂NHC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)NH-, ((C₁-C₄)alkyl)((C₁-C₄)alkyl)NC(O)-, (C₁-C₄)alkylOC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)N(C₁-C₄)alkyl-, (C₁-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylSO₂(C₂-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, hydroxy(C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh-C(O)-, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh-(C₁-C₄)alkyl-NHC(O)-, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh-(C₁-C₄)alkoxy-, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh-C(O)NH;

trong đó xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $(C_1-C_4)alkyl$ và $-(C_1-C_4)alkyl-CN$;

và nhóm còn lại trong số R^2 và R^3 là halogen, xyano hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R^4 là flo, clo, metyl hoặc triflometyl;

R^5 là H hoặc metyl;

A là phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó gốc cacbonyl và L được thế ở vị trí 1,3 trên vòng A;

m là 0 hoặc m là 1 và R^A là $(C_1-C_4)alkyl$; và

L là O, S, NH, $N(CH_3)$, CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(CH_3)$, CHF, CF_2 , CH_2O , $CH_2N(CH_3)$, CH_2NH , hoặc $CH(OH)$;

B là $(C_3-C_6)xycloalkyl$, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

trong đó $(C_3-C_6)xycloalkyl$, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ halogen, $(C_1-C_4)alkyl$, $halo(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_4)alkoxy$, $halo(C_1-C_4)alkoxy$, nitro, và $(C_1-C_4)alkylC(O)-$;

hoặc gốc $-L-B$ là $(C_3-C_6)alkyl$, $(C_3-C_6)alkoxy$, $halo(C_3-C_6)alkoxy$, $(C_3-C_6)alkenyl$, hoặc $(C_3-C_6)alkenyloxy$;

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là O;

Y là CH_2 hoặc CH_2CH_2 ;

Z^1 là N, CH hoặc CR^1 ;

Z^2 là CH hoặc CR^2 ;

Z^3 là N, CH hoặc CR^3 ;

Z^4 là CH hoặc CR^4 ;

R^1 là flo hoặc metyl;

một trong số R^2 và R^3 là halogen, xyano, (C_1-C_6) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, halo (C_1-C_4) alkoxy, hydroxyl, $B(OH)_2$, $-COOH$, halo (C_1-C_4) alkyl $C(OH)_2-$, (C_1-C_4) alkoxy (C_1-C_4) alkoxy, (C_1-C_4) alkyl SO_2- , (C_1-C_4) alkyl $SO_2NHC(O)-$, (C_1-C_4) alkyl $C(O)NH-$, $((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)NC(O)-$, $(C_1-C_4)alkylOC(O)-$, $(C_1-C_4)alkylC(O)N(C_1-C_4)alkyl-$, $(C_1-C_4)alkylNHC(O)-$, $(C_1-C_4)alkoxy(C_2-C_4)alkylNHC(O)-$, $(C_1-C_4)alkoxy(C_2-C_4)alkylNHC(O)NH-$, $(C_1-C_4)alkylSO_2(C_2-C_4)alkylNHC(O)-$, $(C_1-C_4)alkylNHC(O)NH-$, $(C_1-C_4)alkylOC(O)NH-$, hydroxy $(C_1-C_4)alkylOC(O)NH-$, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh- $C(O)-$, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh- $(C_1-C_4)alkyl-NHC(O)-$, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh- $(C_1-C_4)alkoxy-$, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh- $C(O)NH$,

trong đó xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế này độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $(C_1-C_4)alkyl$ và $-(C_1-C_4)alkyl-CN$;

và nhóm còn lại trong số R^2 và R^3 là halogen hoặc $(C_1-C_6)alkyl$;

R^4 là flo, clo, hoặc metyl;

R^5 là H hoặc metyl;

A là phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó gốc cacbonyl và L được thế ở vị trí 1,3 trên vòng A;

m là 0 hoặc m là 1 và R^A là $(C_1-C_4)alkyl$; và

L là O, S, NH, $N(CH_3)$, CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(CH_3)$, CHF, CF_2 , CH_2O , $CH_2N(CH_3)$, CH_2NH , hoặc $CH(OH)$;

B là (C_3-C_6) xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

trong đó (C_3-C_6) xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh,

hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh là không được thể hoặc được thể bằng một hoặc hai phần tử thể, mỗi phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, (C₁-C₄)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, halo(C₁-C₄)alkoxy, nitro, và (C₁-C₄)alkylC(O)-;

hoặc gốc -L-B là (C₃-C₆)alkyl, (C₃-C₆)alkoxy, halo(C₃-C₆)alkoxy, (C₃-C₆)alkenyl, hoặc (C₃-C₆)alkenyloxy.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là O;

Y là CH₂ hoặc CH₂CH₂;

Z¹ là N, CH hoặc CR¹;

Z² là CH hoặc CR²;

Z³ là N, CH hoặc CR³;

Z⁴ là CH hoặc CR⁴;

R¹ là flo hoặc metyl;

một trong số R² và R³ là halogen, xyano, (C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, hydroxyl, B(OH)₂, -COOH, halo(C₁-C₄)alkylC(OH)₂-, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkylSO₂-, (C₁-C₄)alkylSO₂NHC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)NH-, ((C₁-C₄)alkyl)((C₁-C₄)alkyl)NC(O)-, (C₁-C₄)alkylOC(O)-, (C₁-C₄)alkylC(O)N(C₁-C₄)alkyl-, (C₁-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkoxy(C₂-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylSO₂(C₂-C₄)alkylNHC(O)-, (C₁-C₄)alkylNHC(O)NH-, (C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, hydroxy(C₁-C₄)alkylOC(O)NH-, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh-C(O)-, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh-(C₁-C₄)alkyl-NHC(O)-, heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh-(C₁-C₄)alkoxy-, xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh -C(O)NH,

trong đó xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh nêu trên tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thể mỗi phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₄)alkyl và -(C₁-C₄)alkyl-CN;

và nhóm còn lại trong số R² và R³ là halogen hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R⁴ là flo, clo, hoặc metyl;

R^5 là H hoặc metyl;

A là phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh, trong đó gốc cacbonyl và L được thế ở vị trí 1,3 trên vòng A;

m là 0 hoặc m là 1 và R^A là (C_1-C_4) alkyl; và

L là O, S, NH, $N(CH_3)$, CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(CH_3)$, CHF, CF_2 , CH_2O , $CH_2N(CH_3)$, CH_2NH , hoặc $CH(OH)$;

B là (C_3-C_6) xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

trong đó (C_3-C_6) xycloalkyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_4) alkyl, halo (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, halo (C_1-C_4) alkoxy, nitro, và (C_1-C_4) alkylC(O)-;

hoặc gốc -L-B là (C_3-C_6) alkyl, (C_3-C_6) alkoxy, halo (C_3-C_6) alkoxy, (C_3-C_6) alkenyl, hoặc (C_3-C_6) alkenyloxy.

4. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là O;

Y là CH_2 hoặc CH_2CH_2 ;

mỗi Z^1 , Z^2 , Z^3 và Z^4 là CH; hoặc

Z^1 là CR^1 và mỗi Z^2 , Z^3 và Z^4 là CH; hoặc

mỗi Z^1 , Z^2 , và Z^4 là CH và Z^3 là CR^3 ; hoặc

mỗi Z^1 , Z^3 , và Z^4 là CH và Z^2 là CR^2 ; hoặc

mỗi Z^1 , Z^2 , và Z^3 là CH và Z^4 là CR^4 ; hoặc

Z^1 và Z^3 là CH, Z^2 là CR^2 , và Z^4 là CR^4 ;

hoặc cả Z^1 và Z^3 là N, Z^2 là CH và Z^4 là CH hoặc CR^4 ; hoặc

Z^1 là N, Z^2 là CR^2 và Z^3 và Z^4 là CH; hoặc

Z^1 là N, và Z^2 , Z^3 và Z^4 là CH;

R^1 là metyl,

R^2 là clo, brom, -CN, $-CH_3$, OH, $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$,

CH₃OCH₂CH₂O-, 5*H*-tetrazol-5-yl, pyrazol-3-yl, hoặc 5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl;

R³ là flo, clo, brom, -OCH₃, B(OH)₂, -COOH, CH₃SO₂-, CH₃SO₂NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃OC(O)-, (CH₃)C(O)N(CH₃)-, HOCH₂CH₂C(O)NH-, CH₃OCH₂CH₂NHC(O)NH-, CH₃SO₂CH₂CH₂NHC(O)-, CH₃CH₂NHC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, morpholin-4-yl-CO-, pyrrolidin-1-yl-CH₂CH₂NHC(O)-, tetrahydrofuran-2-yl-CH₂O-, pyrrolidin-1-yl-CH₂CH₂O-, tetrazol-5-yl, 1-(2-xyanoetyl)-tetrazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, 1-metyl-pyrazol-3-yl, 1-metyl-pyrol-4-yl-C(O)NH-, hoặc 5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl;

R⁴ là flo hoặc metyl;

A là furyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, piperidiny, pyrrolidiny, phenyl hoặc pyridyl;

m là 0 hoặc m là 1 và R^A là metyl;

L là O, S, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), CF₂, CH₂O, CH₂N(CH₃), hoặc CH(OH); và

B là thien-2-yl, pyrazol-1-yl, 3,5-dimetylpyrazol-1-yl, 4-metylpyrazol-1-yl, 3,5-dimetylisoxazol-4-yl, tetrahydrofuran-2-yl, morpholin-4-yl, pyridin-2-yl, 2-oxo-pyridin-1-yl, 6-metylpyridin-3-yl, 2-metylpyrimidin-5-yl, cyclopentyl, cyclohexyl, phenyl, 2-metylphenyl, 4-metylphenyl, 2-triflometylphenyl, 2-flophenyl, 3-flophenyl, 4-flophenyl, 2-iodophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl, 4-clophenyl, 2,5-diflophenyl, 2,4-diflophenyl, 3,4-diflophenyl, 3,5-diflophenyl, hoặc 4-methoxyphenyl;

hoặc -L-B là OCH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, hoặc -CH₂CH(CH₃)₂.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là CH₂.

6. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là CH₂.

7. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Y là CH₂.

8. Được phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, và một

hoặc nhiều tá dược được dụng.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Fig. 1A

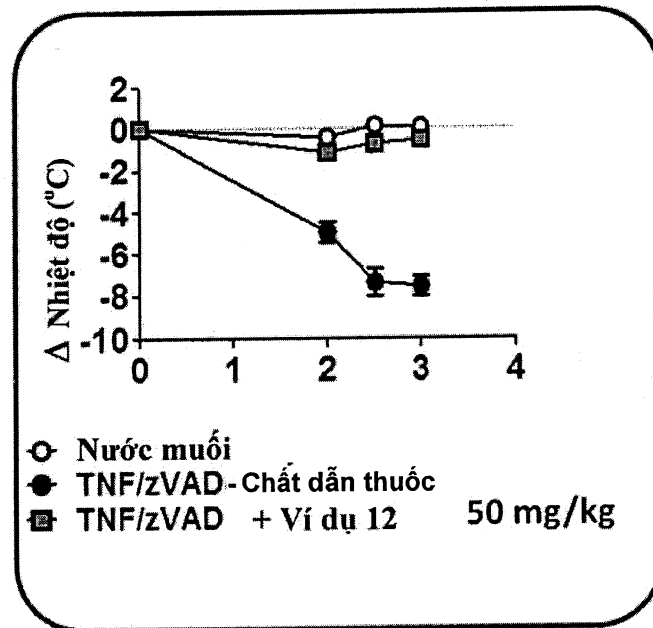


Fig. 1B

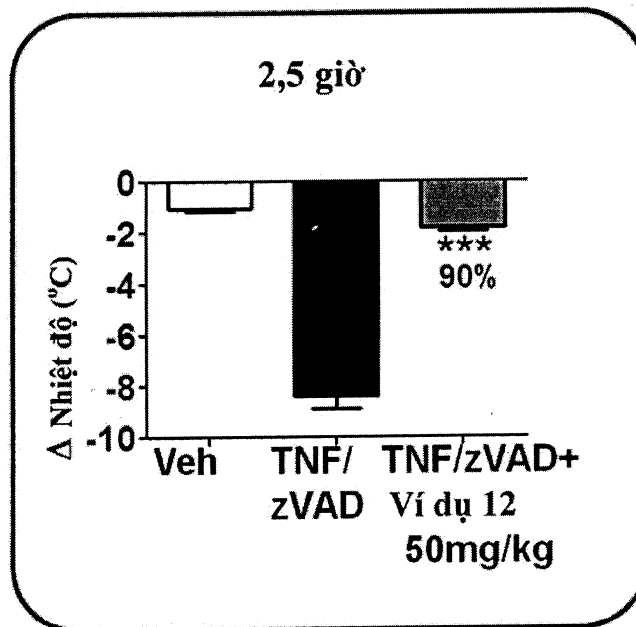


Fig. 2A

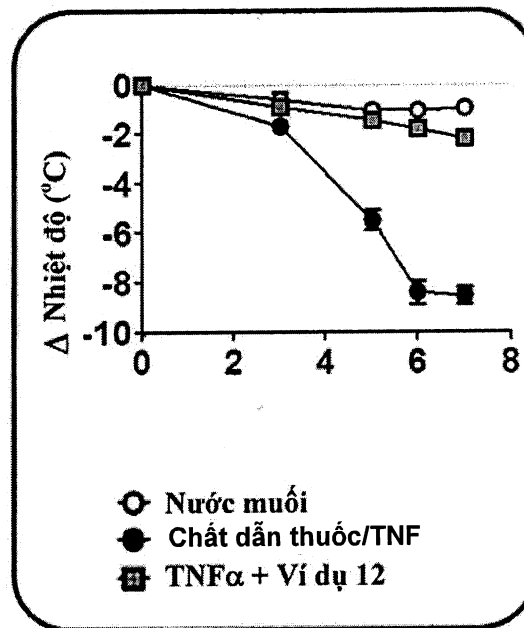


Fig. 2B

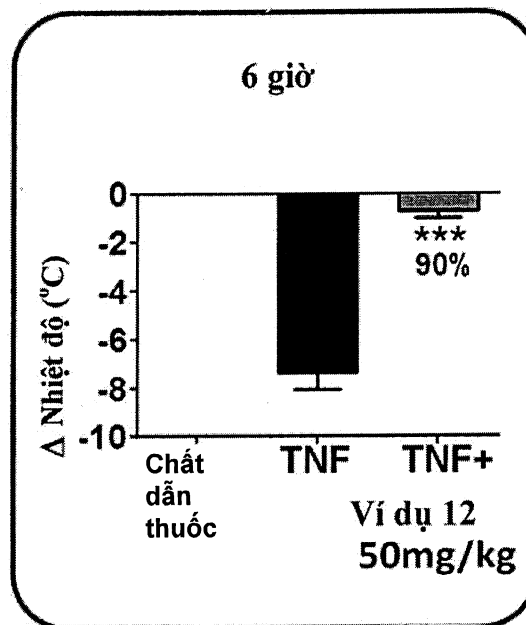


Fig. 3A

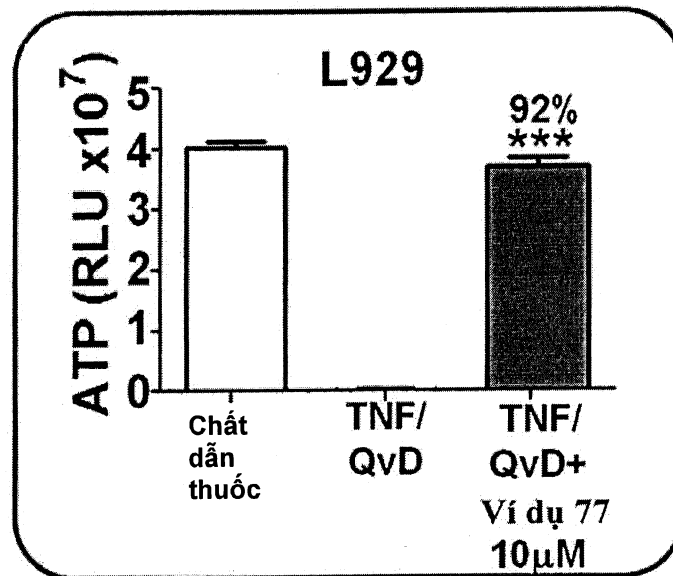


Fig. 3B

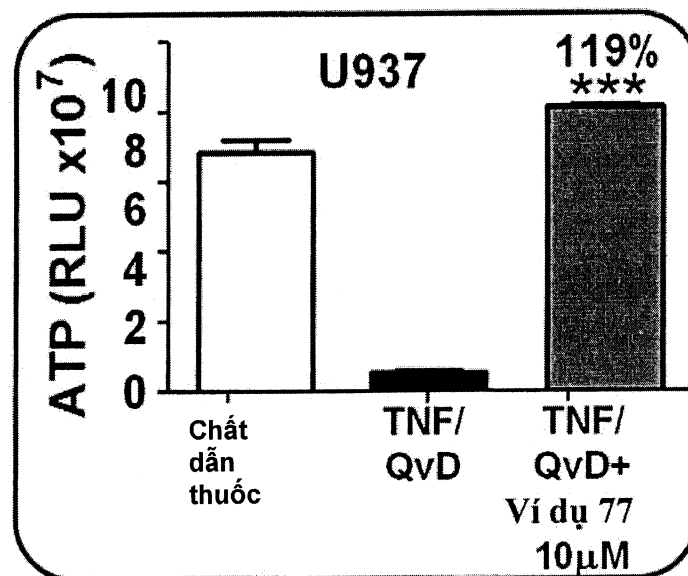


Fig. 4A

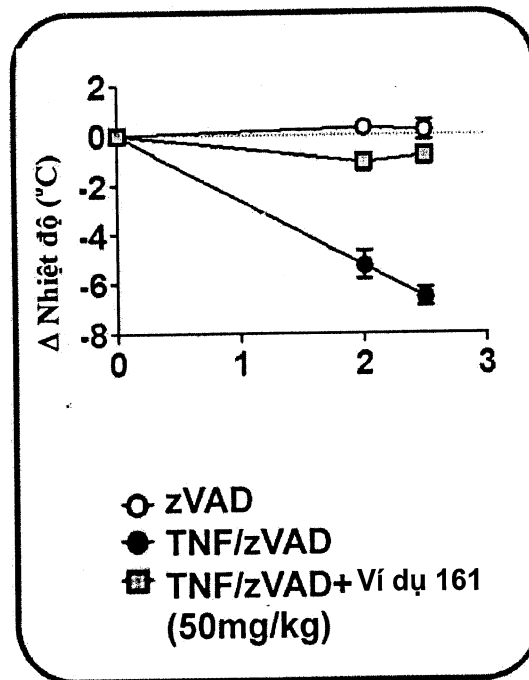


Fig. 4B

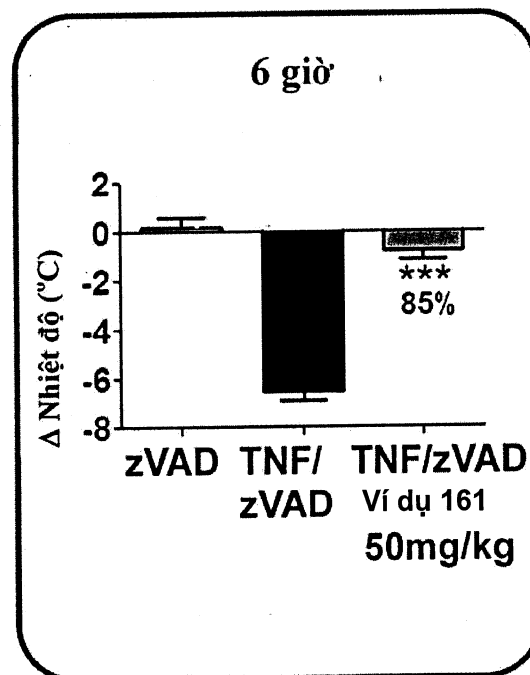


Fig. 5A

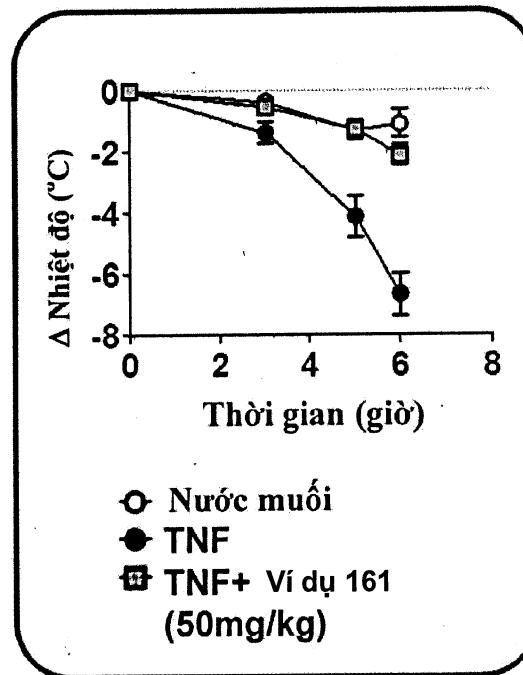


Fig. 5B

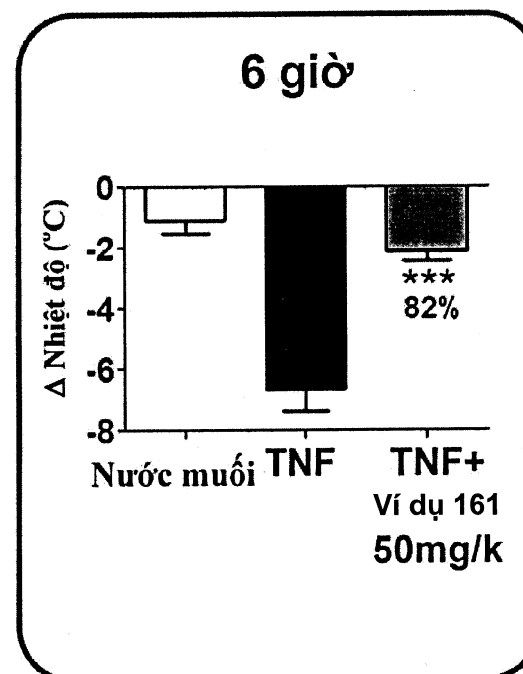


Fig. 6A

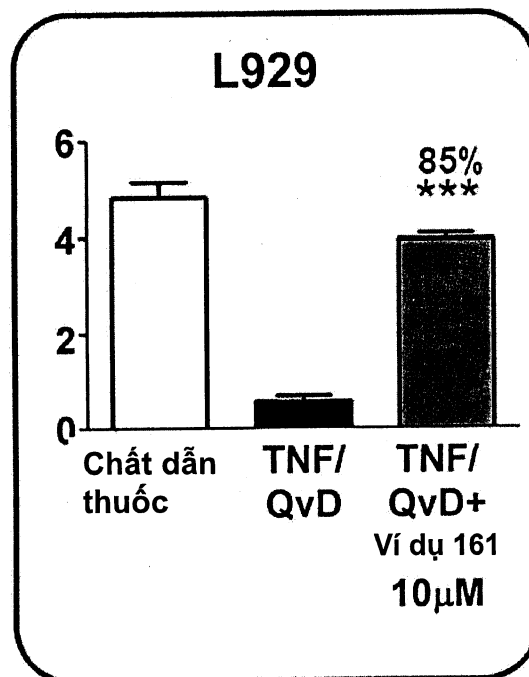


Fig. 6B

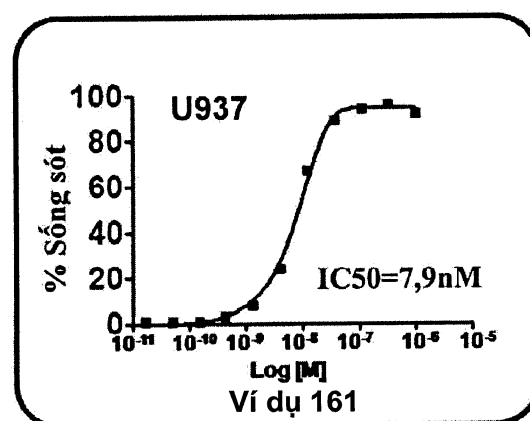


Fig. 7

