



(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)



1-0025753

(51)⁷ C07D 401/14; A61K 31/536; A61P 29/00; C07D 413/14; A61P 37/00; C07D 413/04; A61K 31/498; A61P 35/00 (13) B

(21) 1-2016-02504

(22) 06/01/2015

(86) PCT/IB2015/050090 06/01/2015

(87) WO2015/104653 16/07/2015

(30) 125/CHE/2014 09/01/2014 IN

(45) 26/10/2020 391

(43) 26/12/2016 345A

(73) ORION CORPORATION (FI)

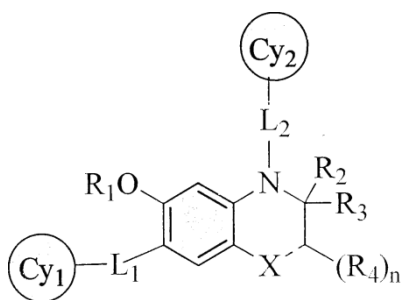
Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finland

(72) SAMAJDAR, Susanta (IN); ABBINENI, Chandrasekhar (IN); SASMAL, Sanjita (IN); HOSAHALLI, Subramanya (IN).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG HAI VÒNG ỨC CHẾ MIỀN BROM, DƯỢC PHẨM VÀ CHẾ PHẨM KẾT HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

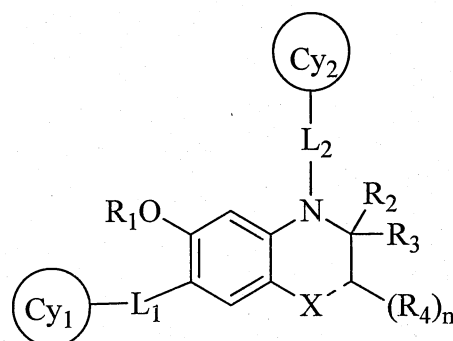
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng hai vòng ức chế miền brom có công thức (I), trong đó R₁, R₂, R₃, R₄, L₁, L₂, Cy₁, Cy₂, X, n và đường chấm chấm như được định nghĩa trong bản mô tả, và muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, dược phẩm và chế phẩm kết hợp chứa hợp chất này.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng hai vòng ức chế miền brom có công thức (I), được phẩm và chế phẩm kết hợp chứa hợp chất này.



(I)

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Quá trình axetyl hóa histon lysin là quá trình chủ yếu để điều hòa động quá trình phiên mã gen dựa trên cơ sở chất nhiễm sắc. Miền brom (bromdomain - BRD), mà là môđun cấu trúc bảo toàn trong protein liên quan đến chất nhiễm sắc và histon axetyltransferaza, đã biết là miền protein duy nhất nhận diện các gốc axetyl-lysin trên protein.

Họ BET chứa miền brom chứa các protein bao gồm 4 protein (BRD2, BRD3, BRD4 và BRD-t) chứa các miền brom nối tiếp có khả năng gắn kết với hai gốc lysin đã được axetyl hóa nằm gần nhau, làm gia tăng tính đặc hiệu của quá trình tương tác này. Đã có thông báo rằng BRD2 và BRD3 liên kết với histon dọc theo các gen đã được phiên mã một cách tích cực và có thể tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình kéo dài sự phiên mã (Leroy et al, Mol. Cell. 2008 30(1):51 -60), trong khi BRD4 dường như liên quan tới việc bổ sung phức pTEF-[beta] vào các gen có thể cảm ứng được, dẫn đến quá trình phosphoryl hoá ARN polymeaza và hiệu suất phiên mã gia tăng (Hargreaves et al, Cell, 2009 138(1): 129-145). Cũng đã có thông báo rằng BRD4 hoặc BRD3 có thể dung hợp với NUT (protein có nhân trong tinh hoàn) để tạo ra gen dung hợp gây bệnh ung thư mới là BRD4-NUT hoặc BRD3-NUT, ở dạng khối u biểu mô mới ác tính ở mức cao (French et al. Cancer Research, 2003, 63, 304-307 và French et al. Journal of Clinical Oncology,

2004, 22 (20), 4135-4139). Dữ liệu gợi ý rằng protein dung hợp BRD-NUT góp phần vào quá trình tạo ra chất gây bệnh ung thư (Oncogene, 2008, 27, 2237-2242). BRD-t được biểu hiện duy nhất trong tinh hoàn và buồng trứng. Đã có thông báo rằng toàn bộ các thành viên trong họ này có một số chức năng trong việc kiểm soát hoặc thực hiện các khía cạnh của chu trình tế bào, và đã nhận thấy rằng chúng có khả năng duy trì ở dạng phức với các chất nhiễm sắc trong quá trình phân chia tế bào gợi ý vai trò trong việc duy trì khả năng nhớ biểu sinh. Ngoài ra một số virus sử dụng các protein này để gắn bộ gen của chúng với chất nhiễm sắc của tế bào chủ, là một phần của quy trình sao chép virus (You et al Cell, 2004 117(3):349-60).

Đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản JP2008156311 đề cập đến hợp chất benzimidazol là chất gắn kết với miền brom BRD2 có tác dụng đối với bệnh nhiễm virus/quá trình tăng sinh.

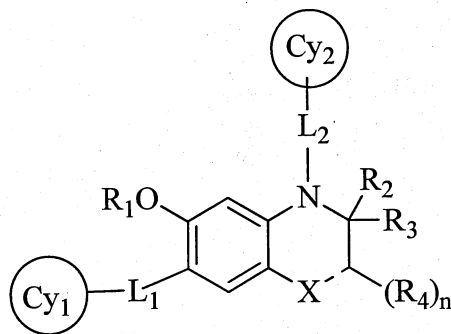
WO2009084693A1 đề cập đến hợp chất thienotriazolodiazepien có khả năng ức chế quá trình gắn kết giữa histon đã được axetyl hóa và miền brom chứa protein có tác dụng trị bệnh ung thư.

WO2011054846A1 đề cập đến hợp chất quinolin ức chế quá trình gắn kết miền brom của họ BET với gốc lysin đã được axetyl hóa.

Tuy nhiên, vẫn có nhu cầu về các chất ức chế miền brom tiềm năng có các tính chất điều trị bệnh mong muốn. Đã phát hiện ra rằng các hợp chất dị vòng hai vòng nhất định theo sáng chế là nhóm hợp chất có khả năng ức chế quá trình gắn kết miền brom của họ BET với gốc lysin đã được axetyl hóa để kiểm soát sự biểu hiện gen ở người khỏe mạnh và đối tượng bị bệnh. Các hợp chất này dưới đây được gọi là “các chất ức chế miền brom”.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất dị vòng hai vòng có công thức (I) ức chế quá trình gắn kết miền brom của họ BET với gốc lysin đã được axetyl hóa.



(I)

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của nó;

trong đó:

đường chấm chấm[---] thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

X được chọn từ C , $C(O)$, N hoặc O ; trong đó C và N được thế bằng một hoặc nhiều R_5 để đáp ứng các quy tắc hóa trị mong muốn;

L_1 là liên kết trực tiếp hoặc gốc liên kết được chọn từ $-NH-$, $-NHC(O)-$ hoặc $-NHS(O)_2-$;

L_2 là gốc liên kết được chọn từ $-(CHR_6)_n-$, $-C(O)-$ hoặc $-S(O)_2-$;

Cy_1 là hệ vòng một vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại/nhóm khác loại độc lập được chọn từ N , NH , O hoặc $-C(O)-$; trong đó mỗi khi có mặt phần tử thế tùy ý này độc lập được chọn từ một hoặc nhiều R_7 ;

Cy_2 là hệ vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế chứa từ 0 đến 3 nguyên tử/nhóm khác loại độc lập được chọn từ N , NH , O hoặc S ; trong đó mỗi khi có mặt phần tử thế tùy ý này độc lập được chọn từ một hoặc nhiều R_8 ;

R_1 được chọn từ hydro, alkyl, alkenyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl;

R_2 và R_3 độc lập là hydro, alkyl hoặc cùng nhau tạo ra nhóm oxo;

R_4 mỗi khi có mặt độc lập được chọn từ hydro, alkyl, xycloalkyl, xyanoalkyl, hydroxyalkyl, hoặc haloalkyl tùy ý được thế; trong đó phần tử thế tùy ý này là một hoặc nhiều hydroxyl;

R_5 mỗi khi có mặt độc lập được chọn từ hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc xyano;

R_6 là hydro hoặc alkyl;

R_7 được chọn từ alkyl, hydroxy hoặc xycloalkyl;

R_8 được chọn từ alkyl, alkoxy, amino, xyano, halogen, haloalkyl, hydroxy, -C(O)alkyl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; trong đó phần tử thế tùy ý này được chọn từ một hoặc nhiều alkyl hoặc hydroxy; và

n là số nguyên được chọn từ 1 hoặc 2.

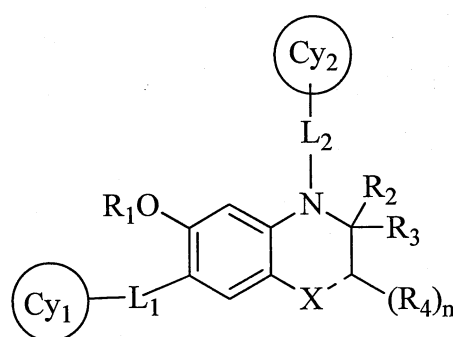
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế và ít nhất một tá dược được dụng (như chất mang hoặc chất pha loãng được dụng). Tốt hơn, nếu dược phẩm này chứa lượng hữu hiệu điều trị bệnh của ít nhất một hợp chất nêu trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế và ít nhất một hoạt chất khác. Tốt hơn, nếu hoạt chất được dụng khác này có thể là hoạt chất kháng bệnh ung thư, hoạt chất điều trị bệnh tự miễn, hoạt chất điều trị bệnh tim mạch và/hoặc hoạt chất điều trị bệnh viêm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng hai vòng ức chế miễn brom có công thức (I).

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



(I)

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của nó;

trong đó:

đường chấm chấm[---] thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

X được chọn từ C, C(O), N hoặc O; trong đó C và N được thế bằng một hoặc nhiều R₅ để đáp ứng các quy tắc hóa trị mong muốn;

L₁ là liên kết trực tiếp hoặc gốc liên kết được chọn từ -NH-, -NHC(O)- hoặc -NHS(O)₂-;

L₂ là gốc liên kết được chọn từ -(CHR₆)_n-, -C(O)- hoặc -S(O)₂-;

Cy₁ là hệ vòng một vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại/nhóm khác loại độc lập được chọn từ N, NH, O hoặc -C(O)-; trong đó mỗi khi có mặt phần tử thế tùy ý này độc lập được chọn từ một hoặc nhiều R₇;

Cy₂ là hệ vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế chứa từ 0 đến 3 nguyên tử/nhóm khác loại độc lập được chọn từ N, NH, O hoặc S; trong đó mỗi khi có mặt phần tử thế tùy ý này độc lập được chọn từ một hoặc nhiều R₈;

R₁ được chọn từ hydro, alkyl, alkenyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl;

R₂ và R₃ độc lập là hydro, alkyl hoặc cùng nhau tạo ra nhóm oxo;

R₄ mỗi khi có mặt độc lập được chọn từ hydro, alkyl, xycloalkyl, xyanoalkyl, hydroxyalkyl, hoặc haloalkyl tùy ý được thế; trong đó phần tử thế tùy ý này là một hoặc nhiều hydroxyl;

R₅ mỗi khi có mặt độc lập được chọn từ hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc xyano;

R₆ là hydro hoặc alkyl;

R₇ được chọn từ alkyl, hydroxy hoặc xycloalkyl;

R₈ được chọn từ alkyl, alkoxy, amino, xyano, halogen, haloalkyl, hydroxy, -C(O)alkyl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; trong đó phần tử thế tùy ý này được chọn từ một hoặc nhiều alkyl hoặc hydroxy; và

n là số nguyên được chọn từ 1 hoặc 2.

Các phương án sau chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế chứ không giới hạn phạm vi của bộ yêu cầu bảo hộ ở các phương án cụ thể.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó X được chọn từ O, N, C(O), CH₂, CH, C(R₅)₂ hoặc CR₅.

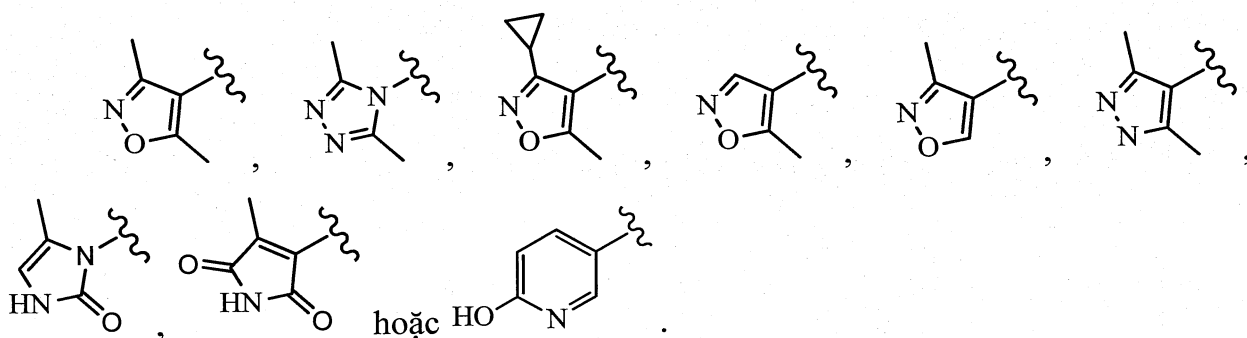
Theo phương án nêu trên, R₅ được chọn từ alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc xyano; cụ thể alkyl là metyl, haloalkyl là -CF₃ và xycloalkyl là xyclopropyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó L₁ là liên kết trực tiếp.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó L₁ là gốc liên kết được chọn từ -NH-, -NHC(O)- hoặc -NHS(O)₂-.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó Cy₁ được chọn từ hệ vòng một vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại/nhóm khác loại độc lập được chọn từ N, NH, O hoặc -C(O)-.

Theo phương án nêu trên, Cy₁ được chọn từ nhóm bao gồm các hệ vòng có công thức:



Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó L₂ được chọn từ -(CHR₆)_n-, -C(O)- hoặc -S(O)₂-; trong đó n là số nguyên được chọn từ 1 hoặc 2 và R₆ được chọn từ hydro hoặc alkyl; cụ thể alkyl là metyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó Cy₂ được chọn từ hệ vòng một vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế hoặc hệ vòng hai vòng có 12 cạnh chứa từ 0 đến 3 nguyên tử/nhóm khác loại độc lập được chọn từ N, N(H), O hoặc S.

Theo phương án nêu trên, Cy₂ được chọn từ nhóm bao gồm thiazol, pyrazin, tetrahydro-2H-pyran, morpholin, pyrimidin, quinolin, piperidin tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế hoặc pyridyl tùy ý được thế.

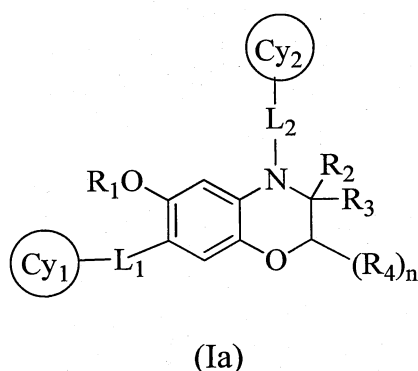
Theo các phương án nêu trên, các phần tử thế tùy ý được chọn từ halogen, alkoxy, amino, xyano, alkyl, haloalkyl, hydroxy, -C(O)alkyl và heterocyclyl; cụ thể, alkyl là metyl, halogen là flo, clo hoặc brom, alkoxy là metoxy, -C(O)alkyl là propan-1-on, và heterocyclyl là pyrrolidin-3-ol, 3,5-đimetyl-1H-pyrazol và 1-metyl-1H-pyrazol.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R_1 là hydro, alkyl, alkenyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl hoặc alkyl amino được thế bằng alkyl; cụ thể, alkyl là metyl hoặc butyl, alkenyl là prop-1-en, hydroxyalkyl là $-(CH_2)_2OH$ hoặc $-(CH_2)_3OH$, haloalkyl là $-CF_3$ hoặc $-CH_2CF_3$, alkoxyalkyl là metoxyetyl, và aminoalkyl là đimetylaminetyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R_1 là heterocyclyl hoặc heterocyclylalkyl; cụ thể, heterocyclyl là piperidin, và heterocyclylalkyl là morpholinyl-etyl, piperđinyl-metyl, piperđinyl-etyl, piperaziny-etyl, pyridyl-metyl, tetrahydropyran-metyl và pyrrolidinyl-etyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó R_4 là hydro, alkyl, xycloalkyl, xyanoalkyl, hydroxyalkyl hoặc haloalkyl tùy ý được thế; Cụ thể alkyl là metyl, xycloalkyl là xyclohexyl, xyanoalkyl là $-CH_2CN$, hydroxyalkyl là $-CH_2OH$; và haloalkyl tùy ý được thế là $-CH_2F$, $-CH(OH)CF_3$ hoặc $-C(OH)(OH)CF_3$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ia):

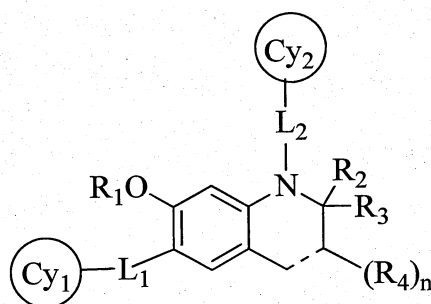


trong đó:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Cy_1 , Cy_2 , L_1 , L_2 và n được định nghĩa tương tự như trong công thức (I);

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ib):



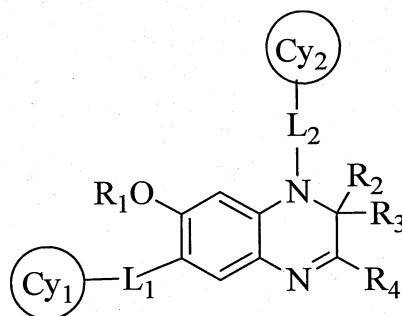
(Ib)

trong đó:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Cy_1 , Cy_2 , L_1 , L_2 và n được định nghĩa tương tự như trong công thức (I);

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ic):



(Ic)

trong đó:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Cy_1 , Cy_2 , L_1 , L_2 và n được định nghĩa tương tự như trong công thức (I);

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của nó.

Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

Hợp chất	Danh pháp IUPAC
----------	-----------------

1	4-(4-clobenzyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin;
2	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)quinolin-2(1H)-on;
3	6-(3,5-đimetyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
4	1-(4-clobenzyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxoquinoxalin-2(1H)-on;
5	1-(4-clobenzyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on;
6	4-(1-(4-clophenyl)etyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin;
7	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(1-(pyridin-3-yl)etyl)-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin;
8	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyrazin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
9	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-7-metoxoquinolin-2(1H)-on;
10	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on;
11	4-((3-clophenyl)sulfonyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin;
12	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(pyridin-3-ylsulfonyl)-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin;
13	N-(4-(4-clobenzyl)-6-metoxo-3-oxo-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)-3,5-đimetylisoxazol-4-sulfonamit;
14	1-((4-clophenyl)sulfonyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxoquinolin-2(1H)-on;
15	1-(4-clobenzoyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxoquinolin-2(1H)-on;
16	2-((7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)metyl)anilin;
17	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(pyridin-4-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
18	4-(4-clobenzyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
19	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(1-(pyridin-4-yl)etyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (chất đồng phân-1);
20	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(1-(pyridin-4-yl)etyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (chất đồng phân-2);
21	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(pyridin-3-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
22	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
23	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
24	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(1-(pyridin-3-yl)etyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (chất đồng phân-1);
25	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(1-(pyridin-3-yl)etyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (chất đồng phân-2);
26	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-((6-metoxo pyridin-3-yl)metyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
27	6-((7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)metyl)nicotinonitril;
28	4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
29	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-((5-flopyridin-2-yl)metyl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
30	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-((5-metoxo pyridin-2-yl)metyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
31	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(1-(pyridin-2-yl)etyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
32	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
33	4-(1-(4-clophenyl)etyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (chất đồng phân-1);
34	4-(1-(4-clophenyl)etyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;

	on (chất đồng phân-2);
35	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(2-(pyridin-2-yl)etyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
36	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-3-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
37	1-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxoquinolin-2(1H)-on;
38	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(2-morpholinoetyl)quinolin-2(1H)-on;
39	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(thiazol-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
40	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(1-(pyridin-2-yl)etyl)quinolin-2(1H)-on;
41	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(1-(pyridin-3-yl)etyl)quinolin-2(1H)-on;
42	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(2-(pyridin-2-yl)etyl)quinolin-2(1H)-on;
43	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyrimidin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
44	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyrimidin-4-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
45	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-((5-flopyridin-2-yl)metyl)-7-metoxoquinolin-2(1H)-on;
46	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
47	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)quinolin-2(1H)-on;
48	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-4,4-đimetyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on;
49	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-2,2-đimetyl-4-(pyridin-3-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
50	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-3-metyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
51	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-3,3-đimetyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2,4(1H,3H)-đion;
52	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-3,3-đimetyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on;
53	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-4-metyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
54	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-4-(triflometyl)quinolin-2(1H)-on;
55	4-xyclopropyl-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
56	1-(4-clobenzyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxoquinolin-2(1H)-on;
57	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(quinolin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
58	1-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-3-metylquinolin-2(1H)-on;
59	1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-3-metylquinolin-2(1H)-on;
60	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(piperidin-4-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
61	6-(6-hydroxypyridin-3-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
62	6-(3-xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
63	7-metoxo-6-(5-metylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
64	7-metoxo-6-(3-metylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
65	4-(4-clobenzyl)-7-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
66	6-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
67	1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxoquinolin-2(1H)-on;
68	3-xyclohexyl-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
69	3-xyclohexyl-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-3-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
70	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-((6-hydroxypyridin-3-yl)metyl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
71	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-(2-metoxoetoxo)-4-(pyridin-4-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
72	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-hydroxy-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
73	1-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-hydroxyquinolin-2(1H)-on;
74	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(2,2,2-trifloetoxo)quinolin-2(1H)-on;
75	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-(2-morpholinoetoxo)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
76	7-(2-(đimetylamin)etoxo)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
77	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-(piperidin-4-ylmetoxo)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
78	7-butoxy-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;

79	7-(allyloxy)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmethyl)quinolin-2(1H)-on;
80	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-(2-hydroxyetoxy)-1-(pyridin-2-ylmethyl)quinolin-2(1H)-on;
81	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmethyl)-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy)quinolin-2(1H)-on;
82	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)-1-(pyridin-2-ylmethyl)quinolin-2(1H)-on;
83	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmethyl)-7-(pyridin-4-ylmetoxy)quinolin-2(1H)-on;
84	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-(3-hydroxypropoxy)-1-(pyridin-2-ylmethyl)quinolin-2(1H)-on;
85	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmethyl)-7-(triflometoxy)quinolin-2(1H)-on;
86	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-(piperidin-4-yloxy)-1-(pyridin-2-ylmethyl)quinolin-2(1H)-on;
87	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmethyl)-7-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)quinolin-2(1H)-on;
88	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-(2-(piperidin-4-yl)etoxy)-1-(pyridin-2-ylmethyl)quinolin-2(1H)-on;
89	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmethyl)-7-(2-(pyrrolidin-3-yl)etoxy)quinolin-2(1H)-on hydroclorua;
90	7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-6-metoxi-4-((1-propionylpiperidin-4-yl)metyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
91	7-metoxi-6-(5-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl)-1-(pyridin-2-ylmethyl)quinolin-2(1H)-on;
92	3-(7-metoxi-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1,2-dihydroquinolin-6-yl)-4-metyl-1H-pyrol-2,5-dion;
93	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmethyl)quinoxalin-2(1H)-on;
94	N-(4-(4-clobenzyl)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-7-yl)-3,5-dimethylisoxazol-4-carboxamit;
95	4-(4-clobenzyl)-7-((3,5-dimethylisoxazol-4-yl)amino)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
96	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmethyl)quinolin-2(1H)-on;
97	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-3-(flometyl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmethyl)quinolin-2(1H)-on;
98	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-((5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)metyl)quinolin-2(1H)-on;
98a	1-((5-bromopyridin-2-yl)metyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi quinolin-2(1H)-on;
99	1-((5-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on;
100	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-((5-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on;
101	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-yl metyl)-3-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)quinolin-2(1H)-on;
102	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-yl metyl)-3-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)quinolin-2(1H)-on (chất đồng phân-1);
103	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-yl metyl)-3-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)quinolin-2(1H)-on (chất đồng phân-2);
104	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-yl metyl)-3-(2,2,2-triflo-1,1-dihydroxyetyl)quinolin-2(1H)-on;
105	1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-3-metyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-cacbonitril; và
106	2-(1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)axetonitril,

hoặc muối được dùng hoặc chất đồng phân lập thể được dùng của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất dị vòng hai vòng có công thức (I).

Cần phải hiểu rằng về mặt cấu trúc, các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib) và (Ic) bao gồm toàn bộ các chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang, và các muối được dụng có thể được dự định bao gồm từ cấu trúc hóa học của công thức tổng quát (I) nêu trong bản mô tả này.

Cấu hình tuyệt đối ở nguyên tử không đối xứng được chỉ rõ bởi *R* hoặc *S*. Các hợp chất đã được phân giải có cấu hình tuyệt đối chưa biết có thể được ký hiệu bởi (+) hoặc (-) tùy thuộc vào hướng mà theo đó chúng quay ánh sáng phân cực phẳng. Nếu chất đồng phân lập thể đặc trưng được nhận biết, thì điều đó có nghĩa là chất đồng phân lập thể này hầu như là tự do, tức là liên quan tới ít hơn 50%, tốt hơn là ít hơn 20%, tốt hơn nữa là ít hơn 5%, cụ thể là ít hơn 2% hoặc 1% chất đồng phân khác. Do đó, nếu hợp chất có công thức (1) là, ví dụ, được chỉ rõ bởi (*R*), thì tức là hợp chất này hầu như không chứa chất đồng phân (*S*); nếu hợp chất có công thức (1) là, ví dụ, được chỉ rõ bởi *E*, thì tức là hợp chất này không chứa chất đồng phân *Z*; nếu hợp chất có công thức (1) là, ví dụ, được chỉ rõ bởi chất đồng phân *cis*, thì tức là hợp chất này không chứa chất đồng phân *trans*.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế và ít nhất một tá dược được dụng (như chất mang hoặc chất pha loãng được dụng). Tốt hơn, nếu dược phẩm này chứa lượng hữu hiệu điều trị bệnh của ít nhất một hợp chất nêu trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp chứa hợp chất có công thức (I) theo sáng chế và ít nhất một hoạt chất khác. Tốt hơn, nếu hoạt chất được dụng khác này có thể là hoạt chất kháng bệnh ung thư, hoạt chất điều trị bệnh tự miễn, hoạt chất điều trị bệnh tim mạch và/hoặc hoạt chất điều trị bệnh viêm.

Trừ khi có quy định khác, toàn bộ các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học nêu trong bản mô tả này có nghĩa tương tự như được hiểu theo cách thông thường bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực mà đối tượng trong bản mô tả này thuộc về. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các định nghĩa sau được thể hiện để thuận tiện cho việc hiểu sáng chế.

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chuỗi hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa số lượng nguyên tử cacbon xác định, ví dụ, nhóm C_1 - C_6 alkyl có thể có từ 2 đến 6 (kể cả) nguyên tử cacbon trong nhóm này. Ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, isopropyl, isobutyl, butyl bậc hai, tert-butyl, isopentyl, neopentyl, và isohexyl.

Thuật ngữ “alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chuỗi hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chứa số lượng nguyên tử cacbon xác định có ít nhất một liên kết $-C=C-$, ví dụ, nhóm C_2 - C_6 alkenyl có thể có từ 2 đến 6 (kể cả) nguyên tử $-C=C-$ trong nhóm này. Ví dụ về nhóm C_2 - C_6 alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở etylen, prop-1-en, but-1-en, but-2-en, pent-1-en, pent-2-en, hex-1-en, hex-2-en và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm Ak-O- hoặc -O-Ak, trong đó Ak là nhóm alkyl, như được xác định nêu trên. Ví dụ về nhóm C_1 - C_6 alkyl bao gồm nhóm alkoxy bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở metoxy, etoxy, n-propoxy, 1-propoxy, isopropoxy, n-butoxy và t-butoxy.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm alkoxy; nhóm alkyl và nhóm alkoxy được định nghĩa tương tự như trên đây. Ví dụ về nhóm alkoxyalkyl bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “xyanoalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl, như được xác định nêu trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl này được thế bằng $-CN$. Ví dụ về nhóm xyanoalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-C(CH_2)_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$ và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “aryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hệ vòng hydrocarbon thơm một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng tùy ý được thế có khoảng từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm C_6 - C_{14} aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở phenyl, naphtyl, biphenyl, antryl, biphenylenyl, và axenaphtyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hệ vòng hydrocarbon không thơm, no, một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng C_3 - C_{10} . Ví dụ về C_3 -

C₁₀ xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclooctyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “xyano” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm -CN.

Thuật ngữ “hydroxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “amino” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm -NH₂.

Thuật ngữ “aminoalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl, như được xác định nêu trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thế bằng nhóm amin. Hơn nữa, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nhóm amino có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl. Ví dụ về nhóm aminoalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở -CH₂NH₂, -CH₂N(H)CH₃, -CH₂N(CH₃)₂, -(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₂N(H)CH₃, -(CH₂)₂N(CH₃)₂ và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl, như được xác định nêu trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thế bằng nhóm -OH. Ví dụ về nhóm hydroxylalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, butan-2-ol và hexanol.

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ -F, -Cl, -Br và -I.

Thuật ngữ “haloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl, như được xác định nêu trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thế bằng -F, -Cl, -Br hoặc -I. Ví dụ về nhóm haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở -CH₂F, -CCl₃, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Br, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂I, -CH₂CH(Br)CH₃, -CH₂CH(Cl)CH₂CH₃, và -CH(F)CH₂CH₃.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ “heteroxycloalkyl” và “heteroaryl”.

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hệ vòng không thơm, no, một vòng có từ 5 đến 10 cạnh có ít nhất một nguyên tử khác loại hoặc nhóm khác loại được chọn từ O, N, S, S(O), S(O)₂, NH và C(O). Ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm piperđinyl, piperazinyl, pyrrolidiny, morpholiny, morpholinyl,

thiomorpholinyl, 1,3-đioxolanyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydro-2H-pyran và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “heteroaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hệ vòng thơm không no, một vòng, hai vòng, hoặc nhiều vòng chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ. Ví dụ về nhóm C₅-C₁₂ heteroaryl bao gồm furan, thiophen, indol, azaindol, oxazol, thiazol, thiadiazol, isoxazol, isothiazol, imidazol, imidazol-2-on, N-metylimidazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyrol, pyrol-2,5-đion, N-metylpyrol, pyrazol, N-metylpyrazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metyl-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metyltetrazol, benzoxazol, benzothiazol, benzofuran, benzisoxazol, benzimidazol, N-metylbenzimidazol, azabenzimidazol, indazol, quinazolin, quinolin và isoquinolin. Ví dụ về nhóm heteroaryl hai vòng bao gồm nhóm trong đó hệ vòng phenyl, pyridin, pyrimidin hoặc pyridazin được dung hợp với hệ vòng heterocyclyl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử khác loại trên hệ vòng này, một nguyên tử nitơ cùng với một nguyên tử oxy hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên hệ vòng này, hoặc một nguyên tử O hoặc S trên hệ vòng này.

Thuật ngữ “heterocyclalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl, như được xác định nêu trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thế bằng nhóm heterocyclyl. Ví dụ về nhóm heterocyclalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở pyrrolidinyl-1-etyl-, morpholinyl-1-etyl-, piperazinyl-1-etyl-, pyridinylmetyl-, piperidinyl-metyl, hoặc 1-propylpyrrolidin và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lưu huỳnh, nitơ, hoặc nguyên tử oxy.

“Hệ vòng một vòng” hoặc “hệ vòng hai vòng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hệ vòng có từ 3 đến 12 cạnh no, no một phần hoặc không no, trong đó 0 đến 4 nguyên tử trên vòng cacbon có thể được thế bằng nguyên tử khác loại/nhóm khác loại như N, O, S, -C(O)-, -S(O), -NH và S(O)₂. Ví dụ về hệ vòng có từ 3 đến 12 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở cyclopropyl, cyclohexyl, isoxazol, triazol, imidazol-2-on, oxiran, phenyl, pyridyl, pyrazol, pyrimidin, piperdin, piperazin, thiazol, furan, pyrrolidinyl, pyrazin, pyrol-2,5-đion, quinolin, morpholin, 1,2,3,6-tetrahydropyridin, tetrahydro-2H-pyran, 2,3-đihydrobenzo[b][1,4] đioxin, 1H-indazol và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “chứa” thường được sử dụng theo nghĩa bao gồm, nói một cách khác là cho phép có mặt một hoặc nhiều dấu hiệu hoặc hợp phần.

Việc sử dụng thuật ngữ “bao gồm” cũng như các dạng khác, như “gồm có”, “gồm”, và “được bao gồm”, là không giới hạn ở các dạng này.

Thuật ngữ “điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một trong hai hoặc cả hai cách điều trị đáp ứng và điều trị dự phòng, ví dụ, các cách này được thiết kế để ức chế hoặc trì hoãn sự khởi phát của bệnh hoặc rối loạn, để giảm toàn bộ hoặc một phần các triệu chứng hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc để làm thuyên giảm, cải thiện, giảm nhẹ, hoặc chữa trị bệnh hoặc rối loạn và/hoặc các triệu chứng của nó. Các thuật ngữ “điều trị”, “được điều trị” hoặc “việc điều trị”, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc điều trị phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh chứng.

Thuật ngữ “đối tượng” hoặc “đối tượng bị bệnh” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này để chỉ động vật có vú, bao gồm chó, mèo, chuột, chuột nhắt, khỉ, bò, ngựa, dê, cừu, lợn, lạc đà, và, tốt nhất là người. Theo một số phương án, đối tượng là đối tượng có nhu cầu điều trị bệnh hoặc đối tượng mắc bệnh hoặc rối loạn. Tuy nhiên, theo các phương án khác, đối tượng có thể là đối tượng khỏe mạnh. Thuật ngữ không thể hiện độ tuổi hoặc giới tính cụ thể. Do đó, thuật ngữ này được sử dụng trong bản mô tả để chỉ đối tượng trưởng thành và mới sinh, mà là giống đực hoặc giống cái.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị bệnh” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng đủ của hợp chất hoặc chế phẩm cần được dùng để làm giảm nhẹ tới mức độ nhất định một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cần điều trị. Kết quả là có thể giảm được và/hoặc thuyên giảm các dấu hiệu, triệu chứng, hoặc nguyên nhân gây ra bệnh, hoặc thay đổi mong muốn khác bất kỳ của hệ sinh học. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị bệnh” bao gồm, ví dụ, lượng hữu hiệu phòng bệnh.

Thuật ngữ “được dụng” có nghĩa là hữu ích trong việc bào chế được phẩm thường là an toàn, không độc, và không có tác dụng không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác và bao gồm các chất có thể chấp nhận được cho động vật cũng như sử dụng cho người trong lĩnh vực được phẩm.

Thuật ngữ “muối được dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ muối của các hợp chất là được dụng và có hoạt tính được lý mong muốn của hợp chất gốc. Muối được

dụng của các hợp chất theo sáng chế này bao gồm các muối có nguồn gốc từ axit và bazơ hữu cơ và vô cơ thích hợp. Các muối như vậy bao gồm: muối cộng axit, được tạo ra với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự; hoặc được tạo ra với các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit succinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit benzoic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metan sulfonic, axit etan sulfonic, axit 1,2-etan-disulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzen sulfonic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluenulfonic, axit sulfonic của long não, axit 4-metylbi-xyclo[2.2.2]-oct-2-ene-1-carboxylic, axit glucoheptonic, axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxyl naphthoic, axit salixylic, axit stearic, axit muconic, và các axit tương tự.

Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và/hoặc rối loạn trong đó hoạt tính khác thường, không bình thường hoặc không điều hòa được của miền brom chứa các protein góp phần vào việc gây ra bệnh và/hoặc triệu chứng của các bệnh và/hoặc rối loạn này. Các bệnh và/hoặc rối loạn như vậy gây ra bởi một hoặc nhiều kinaza này được đề cập trong bản mô tả này.

Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế là hữu ích trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và/hoặc rối loạn trong đó khác thường, hoạt tính không bình thường hoặc không điều hòa được của họ BET của miền brom chứa các protein; cụ thể là các protein BRD2, BRD3, BRD4 và BRD-t.

Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế là hữu ích trong sản xuất thuốc sử dụng để điều trị các bệnh liên quan tới miền brom ở các động vật kể cả người.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà chất ức chế miền brom được chỉ định bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

Theo phương án cụ thể khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà chất ức chế miền brom được chỉ định là bệnh tự miễn, bệnh viêm hoặc bệnh ung thư.

Các chất ức chế miễn brom được cho là có tác dụng điều trị nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến bệnh viêm toàn thân hoặc mô, các đáp ứng viêm với bệnh nhiễm khuẩn hoặc giảm oxy huyết, quá trình hoạt hóa và tăng sinh tế bào, quá trình chuyển hóa lipit, chứng xơ hóa và trong việc phòng ngừa và điều trị chứng nhiễm virut.

Các chất ức chế miễn brom có thể có tác dụng điều trị nhiều tình trạng tự miễn và viêm mạn tính như bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, bệnh gút cấp tính, bệnh vẩy nến, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột (bệnh Crohn và bệnh viêm loét ruột kết mạn tính), bệnh hen, bệnh tắc nghẽn đường thở mạn tính, bệnh viêm thành phế nang, bệnh viêm cơ tim, bệnh viêm màng ngoài tim, bệnh viêm cơ, bệnh eczema, bệnh viêm da, bệnh rụng lông, bệnh bạch biến, bệnh trên da có bọt nước, bệnh viêm thận, bệnh viêm mạch, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh Alzheimer, bệnh trầm cảm, bệnh viêm màng lưới, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm củng mạc, bệnh viêm gan, bệnh viêm tụy, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh viêm đường mật xơ cứng, bệnh Addison, bệnh viêm tuyến yên tự miễn, viêm tuyến giáp, bệnh đái tháo đường typ I và tình trạng đào thải cấp tính của các cơ quan cấy ghép.

Các chất ức chế miễn brom có thể có tác dụng điều trị nhiều tình trạng bệnh viêm cấp tính như bệnh gút cấp tính, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh viêm thận bao gồm bệnh viêm thận do bệnh luput, bệnh viêm mạch liên quan tới cơ quan như bệnh viêm tiểu cầu thận, bệnh viêm mạch bao gồm bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh u hạt Wegener, bệnh viêm đa động mạch nổi nhiều u cục, bệnh Behcet, bệnh Kawasaki, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm mạch liên quan tới cơ quan và tình trạng đào thải cấp tính của các cơ quan cấy ghép.

Các chất ức chế miễn brom có thể có tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan tới các đáp ứng viêm với bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn, virut, nấm, vật ký sinh hoặc độc tính của chúng, như bệnh nhiễm khuẩn, hội bệnh nhiễm khuẩn, sốc nhiễm khuẩn, chứng nhiễm nội độc tố huyết, hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), hội chứng loạn chức năng đa cơ quan, hội chứng sốc độc tố, tổn thương phổi cấp tính, ARDS (hội chứng suy kiệt phổi cấp tính ở người trưởng thành), suy thận cấp tính, bệnh viêm gan bạo phát, kiệt sức, bệnh viêm tụy cấp, hội chứng sau phẫu thuật, bệnh saccoit, phản ứng Herxheimer, bệnh viêm não, bệnh viêm tủy, bệnh viêm màng não,

bệnh sốt rét và SIRS liên quan tới chứng nhiễm virus như bệnh cúm, bệnh zona, bệnh hecpet thông thường và bệnh do coronavirut gây ra.

Các chất ức chế miễn dịch brom có thể có tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan tới tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ như chứng nhồi máu cơ tim, chứng thiếu máu cục bộ não-mạch (bệnh đột quỵ), hội chứng động mạch vành cấp tính, tổn thương tái tưới máu ở thận, cấy ghép cơ quan, ghép nối tắt động mạch vành, phương pháp nối tắt tim phổi, chuyển hóa bộ phận ngoại vi hoặc phổi, thận, gan, dạ dày-ruột.

Các chất ức chế miễn dịch brom có thể có tác dụng điều trị các rối loạn chuyển hóa lipid bằng cách điều hòa APO-A1 như chứng tăng cholesteryl trong máu, bệnh xơ vữa động mạch và bệnh Alzheimer.

Các chất ức chế miễn dịch brom có thể có tác dụng điều trị các tình trạng xơ hóa như chứng xơ hóa phổi tự phát, chứng xơ hóa thận, chứng co thắt sau phẫu thuật, tạo sẹo lồi, bệnh xơ cứng bì và chứng xơ hóa tim.

Các chất ức chế miễn dịch brom có thể có tác dụng phòng ngừa và điều trị chứng nhiễm virus như virus hecpet, virus papilom của người, adenovirus và poxvirus và các virus ADN khác. Các chất ức chế miễn dịch brom có thể có tác dụng điều trị bệnh ung thư, bao gồm bệnh ung thư máu, biểu mô bao gồm bệnh ung thư biểu mô phổi, ngực và ruột kết, bệnh ung thư biểu mô nội tạng, khối u trung mô, gan, thận và thần kinh.

Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà chất ức chế miễn dịch brom được chỉ định được chọn từ các bệnh liên quan tới hội chứng đáp ứng viêm toàn thân, như bệnh nhiễm khuẩn, kiệt sức, bệnh viêm tụy, chấn thương nặng, chứng xuất huyết và chứng thiếu máu cục bộ. Theo phương án này, chất ức chế miễn dịch brom có thể được sử dụng trong thời điểm chẩn đoán để làm giảm tỷ lệ mắc phải của: SIRS, khởi phát sốc, hội chứng loạn chức năng đa cơ quan, bao gồm khởi phát tổn thương phổi cấp tính, ARDS, tổn thương thận, gan, tim và dạ dày-ruột cấp tính và làm giảm tỷ lệ tử vong.

Theo một phương án khác, chất ức chế miễn dịch brom có thể được dùng trước khi phẫu thuật hoặc các phương pháp khác liên quan tới nguy cơ nhiễm khuẩn cao, chứng xuất huyết, tổn hại mô toàn diện, SIRS hoặc MODS (hội chứng loạn chức năng nhiều cơ quan).

Theo phương án cụ thể, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà chất ức chế miễn brom được chỉ định là bệnh nhiễm khuẩn, hội bệnh nhiễm khuẩn, sốc nhiễm khuẩn và chứng nhiễm nội độc tố huyết. Theo một phương án khác, chất ức chế miễn brom được chỉ định để điều trị bệnh viêm tụy cấp tính hoặc mạn tính. Theo một phương án khác, miễn brom được chỉ định điều trị chứng kiệt sức. Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà chất ức chế miễn brom được chỉ định được chọn từ bệnh nhiễm khuẩn và phục hồi do bệnh hecpet thông thường gây ra, bệnh espec môi, bệnh nhiễm khuẩn và phục hồi do bệnh zona gây ra, bệnh thủy đậu, bệnh zona, virus papilom của người, chứng tạo khối u mới ở cổ, bệnh nhiễm adenovirus, bao gồm bệnh hô hấp cấp tính, bệnh nhiễm poxvirus như bệnh đậu mùa ở gia súc và bệnh đậu mùa và sốt virus ở lợn châu Phi. Theo một phương án cụ thể, chất ức chế miễn brom được chỉ định để điều trị bệnh nhiễm virus papilom ở biểu mô da hoặc cổ của người.

Thuật ngữ “bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà chất ức chế miễn brom được chỉ định” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ mỗi tình trạng bệnh lý hoặc toàn bộ các tình trạng bệnh lý nêu trên.

Mặc dù có thể được sử dụng trong điều trị bệnh, nhưng hợp chất có công thức (I) cũng như muối được dùng của nó có thể được sử dụng dưới dạng hợp chất thô, thông thường hợp chất thô này là hoạt chất như trong dược phẩm.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị bệnh” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng của hợp chất sẽ tạo ra đáp ứng sinh học hoặc dược học của mô, hệ, động vật hoặc người mà được thực hiện bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ hoặc nhà lâm sàng khác.

Các hợp chất và dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với dược chất khác được sử dụng trong điều trị/phòng ngừa/kìm hãm hoặc cải thiện các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà các hợp chất theo sáng chế có thể là hữu ích. Các dược chất khác như vậy có thể được dùng, theo đường và với lượng thường dùng, đồng thời hoặc tương ứng bằng hợp chất theo sáng chế. Khi hợp chất theo sáng chế được dùng đồng thời với một hoặc nhiều dược chất khác, thì dược phẩm chứa các dược chất khác như vậy ngoài hợp chất theo sáng chế cũng có thể được ưu tiên. Do đó, dược phẩm theo sáng chế bao gồm dược phẩm còn chứa một hoặc nhiều hoạt chất khác, ngoài hợp chất theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế theo cách tương hợp với đường dùng được chỉ ra của nó, tốt hơn là dùng qua đường miệng. Ví dụ về dược phẩm theo

sáng chế có thể được bào chế để sử dụng qua đường xông hít, như dạng khí dung hoặc bột khô; để sử dụng qua đường miệng, như viên nén, viên nang, gel, sirô, hỗn dịch, nhũ tương, cốm ngọt, dung dịch, bột hoặc cốm; để sử dụng theo đường trực tràng hoặc âm đạo, như thuốc đạn; hoặc để sử dụng qua đường tiêm (bao gồm tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm vào mạch, hoặc tiêm truyền) như dung dịch vô trùng, hỗn dịch hoặc nhũ tương.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao nang trong viên vi nang đã được bào chế, ví dụ, bằng kỹ thuật giọt tụ hoặc bằng cách polyme bề mặt chung, ví dụ, hydroxymetyl xenluloza hoặc viên vi nang gelatin và viên vi nang poly-(metylmetyxylat), tương ứng trong hệ phân phối thuốc đạo keo (ví dụ, liposom, vi cầu albumin, vi nhũ tương, hạt nano và viên nang nano) hoặc trong vi nhũ tương. Các kỹ thuật tương tự được bộc lộ trong Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, *Osol, A. Ed.* (1980).

Hợp chất dị vòng hai vòng có công thức (I) theo sáng chế có thể được điều chế từ các nguyên liệu có sẵn ban đầu một cách dễ dàng bằng cách sử dụng các phương pháp và quy trình dưới đây. Cần phải hiểu rằng trong đó các điều kiện thử nghiệm tùy ý hoặc được ưu tiên (tức là nhiệt độ phản ứng, thời gian, số mol của các chất phản ứng, dung môi v.v.) được thể hiện, thì các điều kiện thử nghiệm khác cũng có thể được sử dụng trừ khi có chỉ dẫn khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi theo các chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể đã dùng, nhưng các điều kiện như vậy có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, bằng cách sử dụng các phương pháp tối ưu thông thường. Mô tả chi tiết về các quy trình theo sáng chế được nêu trong phần ví dụ được đề cập dưới đây.

Theo một khía cạnh khác, các hợp chất theo sáng chế có thể còn chứa tỷ lệ bất thường của các chất đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành nên các hợp chất này. Ví dụ, sáng chế cũng bao gồm các biến thể được đánh dấu đồng vị theo sáng chế là giống với các biến thể đã nêu trong bản mô tả này, nhưng trên thực tế một hoặc nhiều nguyên tử của hợp chất được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác nhau so với khối lượng nguyên tử hoặc số khối chiếm ưu thế thường tìm thấy được trong tự nhiên đối với nguyên tử đó. Toàn bộ các chất đồng vị của nguyên tử hoặc yếu tố cụ thể bất kỳ như được nêu cụ thể là nằm trong phạm vi của các hợp chất theo sáng chế, và việc sử dụng chúng. Ví dụ về các chất đồng vị có thể được kết hợp vào

các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo, clo và iot, như ^2H ("D"), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I và ^{125}I . Các hợp chất đã được đánh dấu đồng vị theo sáng chế nói chung có thể được điều chế bằng các phương pháp sau tương tự với các phương pháp được bộc lộ trong các Sơ đồ và/hoặc trong các Ví dụ nêu dưới đây, bằng cách thế chất phản ứng đã được đánh dấu đồng vị cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị.

Các ký hiệu viết tắt được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả này là như sau.

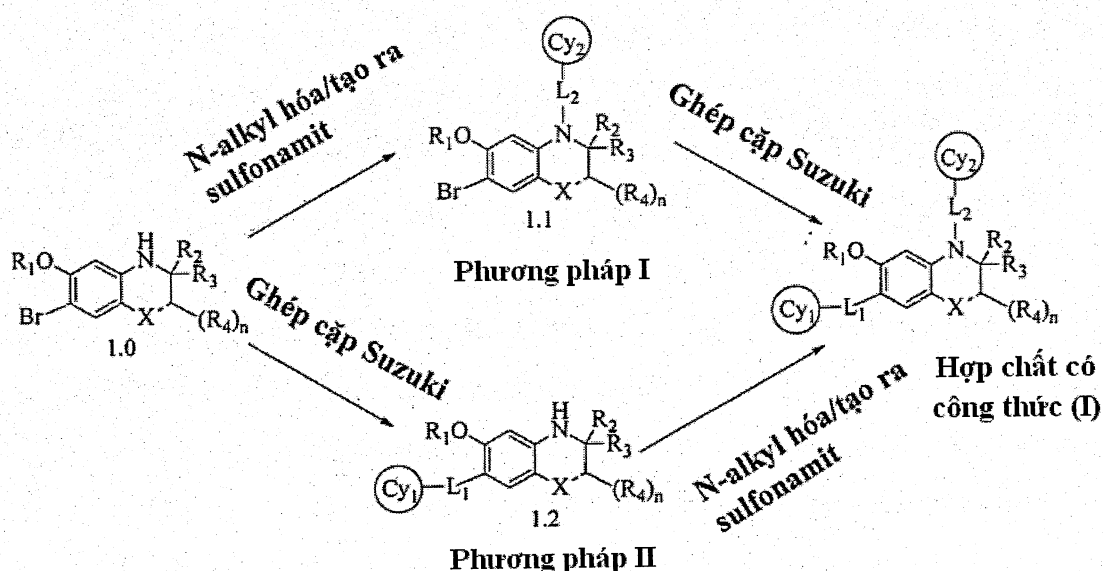
MeOH-Metanol; EtOH-Etanol; DME-1,2-đimetoxyetan; CHCl_3 -Cloroform; DCM-điclometan; DMF-N,N-đimetylformamit; DMSO-đimetylsulfoxit; CDCl_3 -Deutechuoted cloroform; EtOAc-Etylaxetat; CH_3CN -Axetonitril; THF-Tetrahydrofuran; TEA -Trietylamin; DIPEA-điisopropyletylamin; TFA-Axit trifloaxetic; AcOH-Axit axetic; AlCl_3 -Nhôm clorua; AlBr_3 -Nhôm bromua; Br_2 -brom; NBS-N-bromsucinimit; NCS-N-closucinimit; MeI-metyl iotua; KI-Kali iotua; TPP-Triphenyl phosphen; NaOAc-Natriaxetat; KOAc-Kaliaxetat; Na_2SO_4 -Natri sulphat; H_2SO_4 -Axit sulfuric; HNO_3 -Axit nitric; HBr-Axit bromhydric; NaHCO_3 -Natri bicacbonat; KHCO_3 -Kali bicacbonat; Na_2CO_3 -Natri cacbonat; K_2CO_3 -Kali cacbonat; Cs_2CO_3 -Cesiumcacbonat; NaH-Natri hydrua; t-BuOK-Kali tert-butoxit; LDA-lithi diisopropylamit; n-BuLi-n-Butyllithi; DIAD-điisopropylazodicarboxylat; BBr_3 -Boron tribromua; NMP-N-metyl pyrolidin; DAST-đietylaminosulfurtriflorua; AgBF_4 -Bạc tetraflorurat; NaN_3 -Natri azit; CuI-Đồng(I)iotua; $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Stannous clorua đihydrat; NaBH_4 -Natri borohydrit; NaCNBH_3 -Natri xyanoborohydrit; $(\text{BOC})_2\text{O}$ -đi-tert-butylđicacbonat; EDC.HCl-1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua; HOBT-1-hydroxybenzotriazol; POCl_3 -Phospho oxycloclorua; SOCl_2 -Thionyl clorua; AcCl-Axetyl clorua; Ac_2O -Axetic anhydrit; NH_4Cl -Amoni clorua; NiCl_2 -Niken clorua; H_2O_2 -Hydro peroxit; NaOEt-Natri etoxit; NaOMe-Natri metoxit; NaOH-Natri hydroxit; KOH-kali hydroxit; HCl-Axit clohydric; $\text{Pd}(\text{pph}_3)_4$ -Tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0); $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ -[1,1'-Bis(điphenyl phosphino)feroxen]điclopalađi (II), phức với điclometan; $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -Palađi(II)axetat; BINAP-2,2'-Bis(điphenylphosphin)-1,1'-binaphtalen; TMS- CF_3 -(Triflometyl)trimetylsilan; TBAF-Tetrabutylamoni florua; KCN-Kali xyanua; Pd/C-Palađi trên cacbon hoạt tính; H_2O -Nước; Fe-Bột sắt; mL-Millilit; TLC-Phương pháp sắc

ký bản mỏng; RT-Nhiệt độ phòng; h-Giờ; N-Tiêu chuẩn; M-Nồng độ phân tử gam; s-Vạch đơn; d-Vạch đôi; t-Vạch ba; m-Vạch bội; ¹HNMR-Cộng hưởng từ hạt nhân proton; MS-Khối phổ; LC-Sắc ký lỏng; H-Proton; MHz-Mega hec; Hz-Hertz; ppm-Phần triệu; Bs-Vạch đơn rộng; ES-Phun điện tử; Conc-Được cô; g-Gam và mmol-Mili mol.

Sơ đồ chung:

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất dị vòng hai vòng có công thức (I).

Sơ đồ I:



Trong Sơ đồ I, các hợp chất có công thức (I) được điều chế theo hai phương pháp:

Phương pháp I: N-alkyl hóa/tạo ra sulfonamit, sau đó ghép cặp Suzuki.

Phương pháp II: ghép cặp Suzuki, sau đó N-alkyl hóa/tạo ra sulfonamit.

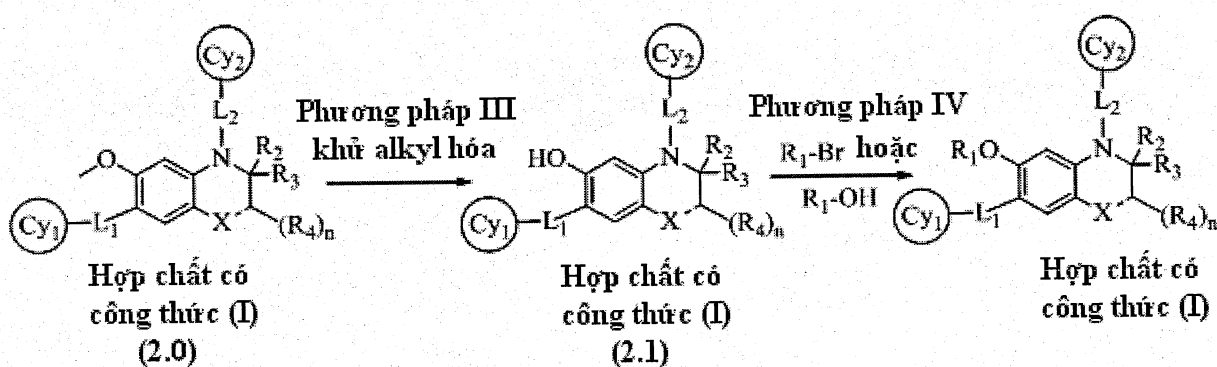
N-alkyl hóa/tạo ra sulfonamit:

Hợp chất có công thức 1.0 và 1.2 có thể được N-alkyl hóa/sulfonyl hóa bằng các hợp chất sulfonyl clorua/sulfonat/alkylhalogenua trong sự có mặt của dung môi thích hợp (ví dụ, ACN, DMF, DCM, THF, dioxan, và dung môi tương tự) và bazơ thích hợp (ví dụ, Cs₂CO₃, *t*-BuOK, K₂CO₃, Na₂CO₃, pyridin, và bazơ tương tự) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C trong khoảng thời gian từ 2 đến 48 giờ để tương ứng thu được hợp chất có công thức 1.1 và hợp chất có công thức (I).

Ghép cặp Suzuki:

Hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức 1.2 có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức 1.1 và hợp chất có công thức 1.0 phản ứng tương ứng với axit Cy_1 -boronic/este trong sự có mặt của dung môi thích hợp (ví dụ, DME/ H_2O , 1,4-đioxan/ H_2O , DMF, DMSO, và dung môi tương tự), bazơ thích hợp (ví dụ, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KOAc, và bazơ tương tự) và chất xúc tác Pd thích hợp (ví dụ, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)_2Cl_2$, và tương tự) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $60^\circ C$ đến $150^\circ C$ trong khoảng thời gian từ 2 đến 24 giờ.

Sơ đồ II:



Phương pháp III: (Khử alkyl hóa):

Hợp chất có công thức (I) (2.0) có thể được cho phản ứng với axit mạnh (ví dụ, BBR_3 , HCl , HBr , và axit tương tự) trong sự có mặt của dung môi thích hợp (ví dụ, DCM, $CHCl_3$, DCE hoặc 1,4-đioxan, và dung môi tương tự) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến $35^\circ C$ trong khoảng thời gian từ 2 đến 24 giờ để thu được hợp chất có công thức (I) (2.1).

Phương pháp IV: Phương pháp này có thể được thực hiện theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình khác được mô tả dưới đây.

O-alkyl hóa: Hợp chất có công thức (I) (2.1) có thể được O-alkyl hóa bằng R_1-Br trong sự có mặt của dung môi thích hợp (ví dụ, DMF, ACN, THF, đioxan, và dung môi tương tự) và bazơ thích hợp (ví dụ, NaH , Cs_2CO_3 , $t-BuOK$, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , pyridin, và bazơ tương tự) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $20^\circ C$ đến $120^\circ C$ trong khoảng thời gian từ 2 đến 48 giờ để thu được hợp chất có công thức (I).

Phản ứng kiểu Mitsunobu hoặc Mitsunobu: Hợp chất có công thức (I) (2.1) có thể được cho phản ứng với R_1 -OH trong sự có mặt của triphenylphosphin, và chất phản ứng thích hợp như DIAD hoặc DEAD trong dung môi thích hợp (ví dụ, diethyl ete, THF, và dung môi tương tự) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 35°C trong khoảng thời gian từ 8 đến 24 giờ để thu được hợp chất có công thức (I).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Mặc dù sáng chế được minh họa bởi các ví dụ nhất định đã nêu, nhưng sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này; và tất nhiên sáng chế bao gồm các phạm vi chung như đã nêu trên. Các cải biến và các phương án khác nhau có thể được thực hiện mà không nằm ngoài ý tưởng và phạm vi của sáng chế.

Dữ liệu MS đưa ra trong các ví dụ được mô tả dưới đây thu được như sau:

Khối phổ: LC/MS Agilent 6120 Quadrapole LC/MS.

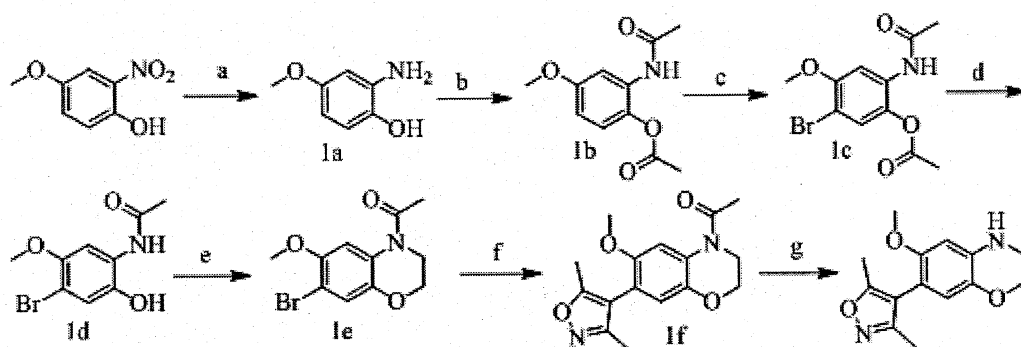
Dữ liệu NMR được mô tả trong các ví dụ sau thu được như sau:

^1H -NMR: Varian 400 MHz.

Hóa học vi sóng được thực hiện trên CEM Explorer.

Quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) được mô tả chi tiết dưới đây theo từng bước bao gồm quy trình tổng hợp chung các hợp chất trung gian khác nhau tham gia vào quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất trung gian 1: Điều chế 7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-6-metoxi-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin



Hợp chất trung gian 1

Bước a: Điều chế 2-amino-4-metoxyphenol

Bổ sung Pd-C 10% (2,5g) vào dung dịch chứa 4-metoxi-2-nitrophenol (5,0g, 29,58mmol) trong MeOH (50mL) và khuấy trong điều kiện áp suất khí H₂ ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4,0g, 97%). Hợp chất thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,75-6,60 (m, 1H), 6,40-6,28 (m, 1H), 6,25-6,15 (m, 1H), 3,75-3,60 (bs, 3H); LC-MS: *m/z* 140,1 (M+1)⁺.

Bước b: Điều chế 2-axetamido-4-metoxyphenylaxetat

Bổ sung triethylamin (25mL, 179,85mmol) vào dung dịch nước đá chứa 2-amino-4-metoxi-phenol (5g, 35,97mmol) trong THF (130mL) và khuấy trong 10 phút trước khi axetyl clorua (7,7mL, 107,91mmol) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NaHCO₃ (lên đến độ pH khoảng 8) và chiết bằng EtOAc (200mL X 2). Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (200mL), nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô để thu được phần cặn. Phần cặn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (5,0g, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90-7,75 (bs, 1H), 7,25-7,10 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,70-6,60 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 224,1 (M+1)⁺.

Bước c: Điều chế 2-axetamido-5-brom-4-metoxyphenylaxetat

Bổ sung từng phần N-bromsucinimit (4,79g, 26,90mmol) vào dung dịch nước đá chứa 2-axetamido-4-metoxyphenyl axetat (5,0g, 22,42mmol) trong DMF (65mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá được nghiền, các chất rắn đã được phân tách được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (4,0g, 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20-7,10 (bs, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 302,0 (M+1)⁺.

Bước d: Điều chế N-(4-brom-2-hydroxy-5-metoxyphenyl)axetamid

Bổ sung từng phần kali cacbonat (1,36g, 9,86mmol) vào dung dịch chứa 2-axetamido-5-brom-4-metoxyphenyl axetat (1,0g, 3,29mmol) trong MeOH (10mL) và

khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá được nghiền, các chất rắn đã được phân tách được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (0,7g, 81%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,70 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LC-MS: m/z 262,0 ($M+1$) $^+$.

Bước e: Điều chế 1-(7-brom-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)etanon

Bổ sung 1,2-đibrometan (0,8mL, 9,23), NaOH (0,37g, 9,23mmol), benzyltriethylamoni clorua (0,12g) vào dung dịch chứa N-(4-brom-2-hydroxy-5-metoxiphenyl)axetamid (0,60g, 2,30mmol) trong DCM (7,5mL) và CH_3CN (4,5mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (80mL) và chiết bằng EtOAc (200mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (200mL), nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,5g, 75%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,05-7,80 (bs, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,21 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J=4,6$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); LC-MS: m/z 288,0 ($M+1$) $^+$.

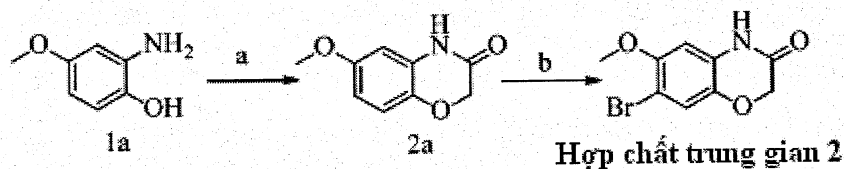
Bước f: Điều chế 1-(7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)etanon

Bổ sung vào axit 3,5-đimetylisoxazol boronic (0,66g, 4,72mmol), natri cacbonat (0,42g, 3,93mmol) vào dung dịch chứa 1-(7-brom-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)etanon (0,45g, 1,57mmol) trong 1,2-DME (4,5mL) và H_2O (1,5mL) và loại khí bằng cách sục nitơ trong 20 phút. Sau đó tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,09g, 0,078mmol) được bổ sung vào và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô để thu được phần cặn. Phần cặn thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo, mà không cần tinh chế thêm (0,3g, 66%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,00-7,80 (bs, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,23 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J=4,6$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LC-MS: m/z 303,1 ($M+1$) $^+$.

Bước g: Điều chế 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxi-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4] oxazin

Bổ sung KOH (0,35g, 6,35mmol) vào dung dịch chứa 1-(7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)etanon (0,3g, 0,99mmol) trong MeOH (3mL) và H₂O (1mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cần thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo, mà không cần tinh chế thêm (0,2g, 77%); LC-MS: m/z 261,1 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian 2: Điều chế 7-brom-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on



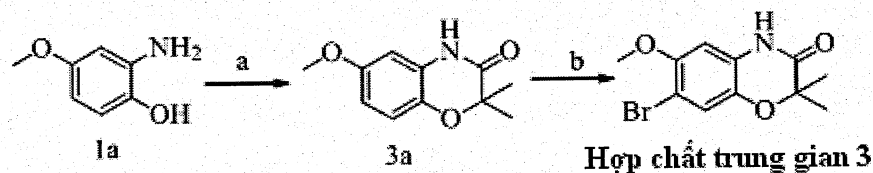
Bước a: Điều chế 6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

Bổ sung K₂CO₃ (12,0g, 86,33mmol) vào dung dịch nước đá chứa 2-amino-4-metoxi phenol (4g, 28,77mmol) trong CH₃CN (50mL) và khuấy trong 10 phút trước khi 2-cloaxetyl clorua (3,43g, 57,55mmol) được bổ sung vào. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được cô và xử lý bằng nước đá để phá vỡ các chất rắn. Các chất rắn đã được phân tách được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không (4,1g, 78%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,61 (bs, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,68 (s, 3H); LC-MS: m/z 178,2 (M-1)⁺.

Bước b: Điều chế 7-brom-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

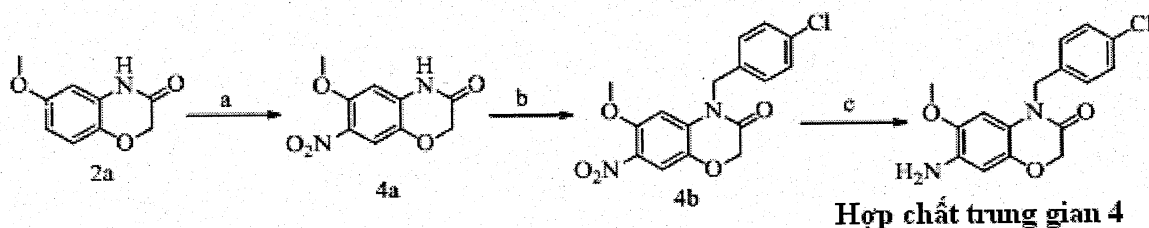
Bổ sung từng phần N-bromsuxinimit (10,17g, 58,0mmol) vào dung dịch nước đá chứa 6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (4,0g, 22,9mmol) trong DMF (50mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, các chất rắn đã được phân tách được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không (4,0g, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,72 (bs, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,76 (s, 3H); LC-MS: m/z 257,0 (M-1)⁺.

Hợp chất trung gian 3: Điều chế 7-brom-6-metoxi-2,2-đimetyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on



Hợp chất này được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình điều chế hợp chất trung gian 2. Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (0,09g, 60%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,64 (bs, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Hợp chất trung gian 4: Điều chế 7-amino-4-(4-clobenzyl)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on



Bước a: Điều chế 6-metoxi-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

Bổ sung từng phần HNO_3 70% (0,6mL) vào dung dịch nước đá chứa 6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (0,60g, 3,35mmol) trong AcOH (1,8mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (100g), các chất rắn đã được phân tách được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (0,60g, 80%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,14 (bs, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,85 (s, 3H). LC-MS: m/z 223,1 ($\text{M}-1$) $^+$.

Bước b: Điều chế 4-(4-clobenzyl)-6-metoxi-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

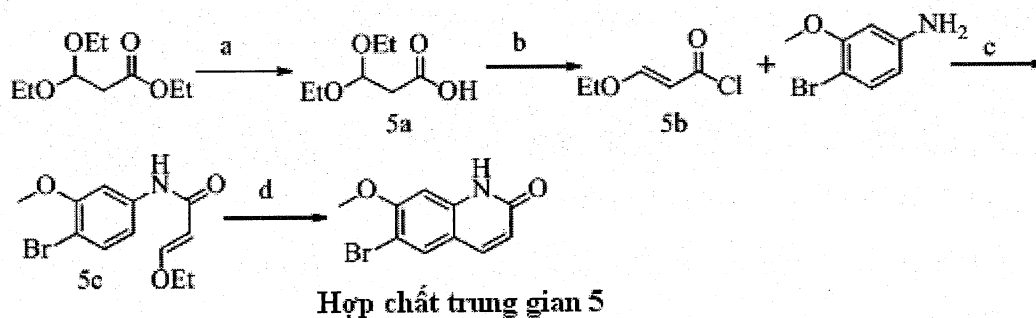
Bổ sung K_2CO_3 (1,06g, 7,68mmol), sau đó bổ sung 4-clo benzyl bromua (0,41g, 2,00mmol) vào dung dịch chứa 6-metoxi-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (0,60g, 2,67mmol) trong DMF (6mL), và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Sau khi

phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (100g), các chất rắn đã được phân tách được lọc, rửa kỹ bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (0,48g, 51%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 6,89 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Bước c: Điều chế 7-amino-4-(4-clobenzyl)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

Bổ sung NH_4Cl (0,22g, 4,14mmol) sau đó bổ sung bột Fe (0,39g, 7,00mmol) vào dung dịch chứa 4-(4-clobenzyl)-6-metoxi-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (0,48g, 1,38mmol) trong EtOH (5mL) và nước (2,5mL) ở nhiệt độ phòng và hồi lưu ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm xelit và rửa bằng EtOAc (200mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat (50mL), nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (100-200 mesh (149-74 μm)) để thu được hợp chất mong muốn (0,20g, 46%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,39 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,60 (s, 3H); LC-MS: m/z 319,1 ($M+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 5: Điều chế 6-brom-7-metoxiquinolin-2(1H)-on



Bước a: Điều chế axit 3,3-đietoxypropanoic

Bổ sung NaOH (4,10g, 102,6mmol) vào hỗn dịch được khuấy chứa etyl 3,3-đietoxypropanoat (15,0g, 78,88mmol) trong nước (32mL) và gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 1,5 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm nguội, axit hóa đến độ pH khoảng 3 bằng dung dịch nước HCl 3N và chiết bằng EtOAc (500mL x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (200mL), nước muối (100mL), làm khô

trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (11,50g, 91%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,20 (s, 1H), 4,81 (t, $J=5,9$ Hz, 1H), 3,58-3,59 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 1,09 (t, $J=7,3$ Hz, 6H).

Bước b: Điều chế 3-etoxyacryloyl clorua

Bổ sung thionyl clorua (10,0mL, 142,9mmol) vào dung dịch nước đá chứa axit 3,3-diethoxypropanoic (5,00g, 31,05mmol) trong thời gian 10 phút, và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được cô và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng màu nâu sẫm (3,0g, 73%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,50 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J=12,2$ Hz, 1H), 3,94 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

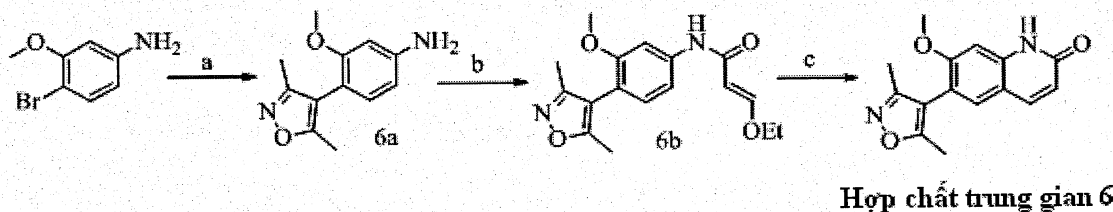
Bước c: Điều chế (*E/Z*)-N-(4-brom-3-metoxypheyl)-3-etoxyacrylamit

Bổ sung (*E/Z*)-3-etoxyacryloyl clorua (2,98g, 22,27mmol) vào dung dịch nước đá chứa 4-brom-3-metoxyanilin (3,00g, 14,85mmol) trong pyridin (20mL) trong thời gian 5 phút và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đá và chiết bằng EtOAc (150mL x 2). Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch nước HCl 1N (100mL), nước (150mL), nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (3,20g, 72%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,86 (s, 1H), 7,54-7,42 (m, 3H), 7,12-7,08 (m, 1H), 5,50 (d, $J=12,7$ Hz, 1H), 3,95 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,27 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 301,1 ($M+1$) $^+$.

Bước d: Điều chế 6-brom-7-metoxiquinolin-2(1H)-on

Dung dịch chứa (*E/Z*)-N-(4-brom-3-metoxypheyl)-3-etoxyacrylamit (3,0g, 10,0mmol) trong H_2SO_4 đậm đặc (30mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá; các chất rắn đã được phân tách được lọc, rửa kỹ bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (2,08g, 82%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,70 (bs, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,36 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); LC-MS: m/z 256,0 ($M+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 6: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on



Bước a: Điều chế 4-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-3-metoxyanilin

Bước này được thực hiện tương tự như bước f của quy trình điều chế hợp chất trung gian 1. Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,6g, 60%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6,78 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,30-6,19 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LC-MS: m/z 219,2 ($M+1$) $^+$.

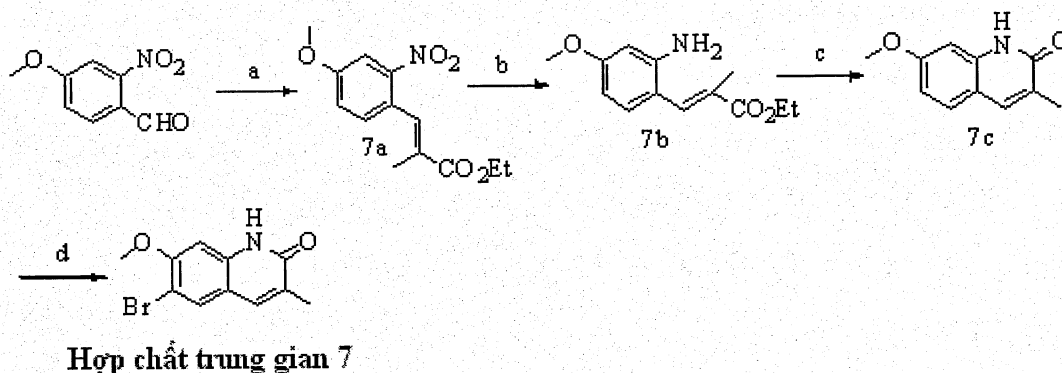
Bước b: Điều chế (E)-N-(4-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-3-metoxyphenyl)-3-etoxyacryl amit

Bước này được thực hiện tương tự như bước c của quy trình điều chế hợp chất trung gian 5. Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,4g, 46%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,85 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 5,53 (d, $J=12,2$ Hz, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,30-1,22 (m, 2H); LC-MS: m/z 317,2 ($M+1$) $^+$.

Bước c: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on

Bước này được thực hiện tương tự như bước d của quy trình điều chế hợp chất trung gian 5. Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,2g, 59%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,76 (bs, 1H), 7,82 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,35 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LC-MS: m/z 271,1 ($M+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 7: Điều chế 6-brom-7-metoxy-3-metylquinolin-2(1H)-on



Bước a: Điều chế (E)-ethyl 3-(4-metoxxy-2-nitrophenyl)-2-metylacrylat

Bổ sung 4-metoxxy-2-nitrobenzaldehyt (1,0g, 5,52mmol) và etyl-2-(triphenyl phosphoranylidèn)propanoat (2,0g, 5,52mmol) vào hỗn dịch được khuấy chứa natri hydrua (0,44g, 11,04mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C, được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (200mL X 2). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (200mL), nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cần được tinh chế trên silicagel (100-200 mesh (149-74µm)) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (0,33g, 22%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 4,28 (q, *J*=7,3 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,35 (t, *J*=7,4 Hz, 3H).

Bước b: Điều chế (E)-ethyl 3-(2-amino-4-metoxxyphenyl)-2-metylacrylat

Bổ sung HCl đậm đặc (2,0mL) và SnCl₂.2H₂O (1,46g, 6,05mmol) vào dung dịch chứa (E)-ethyl 3-(4-metoxxy-2-nitrophenyl)-2-metylacrylat (0,33g, 1,23 mmol) trong MeOH (10mL), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, dịch lọc được cô. Phần cần được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (200mL X 2). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (200mL), nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cần được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (100-200 mesh (149-74µm)) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (0,2g, 69%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,50 (s, 1H), 7,01 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,29 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J*=8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,24 (bs, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,25 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* 236,2 (M+1)⁺.

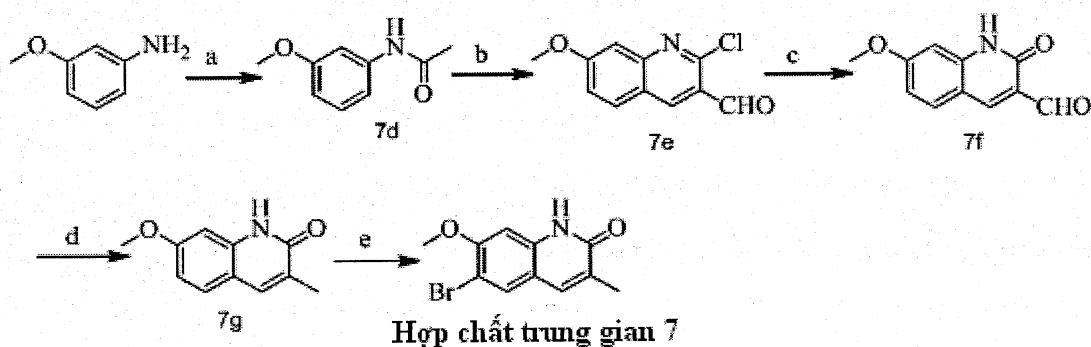
Bước c: Điều chế 7-metoxi-3-metylquinolin-2(1H)-on

Dung dịch chứa (E)-etyl 3-(2-amino-4-metoxyphenyl)-2-metylacrylat (0,13g, 0,55mmol) trong đioxan.HCl (4mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong ống kín trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được để đến nhiệt độ phòng và cô, trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO₃ lạnh. Phần cặn được chiết hai lần bằng EtOAc (200mL X 2). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (200mL), nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,06g, 58%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,59 (bs, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,79-6,75 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 190,2 (M+1)⁺.

Bước d: Điều chế 6-brom-7-metoxi-3-metylquinolin-2(1H)-on

Bước này được thực hiện tương tự như bước b của quy trình điều chế hợp chất trung gian 2. Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,06g, 53%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,72 (bs, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 268,0 (M+1)⁺.

Quy trình khác: Điều chế 6-brom-7-metoxi-3-metylquinolin-2(1H)-on



Bước a: Điều chế N-(3-metoxiphenyl)axetamit

Bổ sung từng phần axeticanhydrit (40mL) vào dung dịch nước đá chứa 3-metoxyanilin (40g, 325,0mmol) trong AcOH (40mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá; chất rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước, làm khô trong điều kiện áp suất giảm qua đêm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (60g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 7,27

(s, 1H), 7,18 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J=2,2$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LC-MS: m/z 166,2 ($M+1$)⁺.

Bước b: Điều chế 2-clo-7-metoxiquinolin-3-carbaldehyt

POCl_3 (339mL, 3636,0mmol) được bổ sung từng phần vào DMF (112mL, 1454,4mmol) ở nhiệt độ 0°C, sau đó khuấy trong 5 phút, N-(3-metoxyphenyl)axetamid (60g, 363,6mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và rót vào nước đá; chất rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước, làm khô trong điều kiện áp suất giảm qua đêm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (88g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,18 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J=2,5$ Hz, 9,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H); LC-MS: m/z 222,1 ($M+1$)⁺.

Bước c: Điều chế 7-metoxy-2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-3-carbaldehyt

Hỗn dịch chứa 2-clo-7-metoxiquinolin-3-carbaldehyt (8,0g, 36,2mmol) trong axit axetic 70% (370mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Trong quá trình làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và hỗn hợp này được rót vào nước đá được nghiền; chất rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước, làm khô trong điều kiện áp suất giảm qua đêm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (5,6g, 76%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,07 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J=2,5$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,82 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H); LC-MS: m/z 204,1 ($M+1$)⁺.

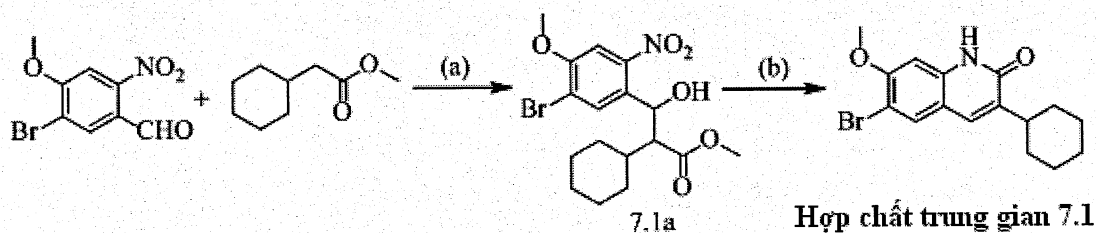
Bước d: Điều chế 7-metoxy-3-metylquinolin-2(1H)-on

Bổ sung từng phần triethyl silan (13,2mL) vào dung dịch nước đá chứa 7-metoxy-2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-3-carbaldehyt (6g, 29,55mmol) trong TFA (110mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá; chất rắn được lọc bỏ và rửa bằng nước, làm khô trong điều kiện áp suất giảm qua đêm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt thô (6g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,59 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,78-6,75 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LC-MS: m/z 190,1 ($M+1$)⁺.

Bước e: Điều chế 6-brom-7-metoxy-3-metylquinolin-2(1H)-on

Bước này được thực hiện tương tự như bước b của quy trình điều chế hợp chất trung gian 2.

Hợp chất trung gian 7.1: Điều chế 6-brom-3-xyclohexyl-7-metoxiquinolin-2(1H)-on:



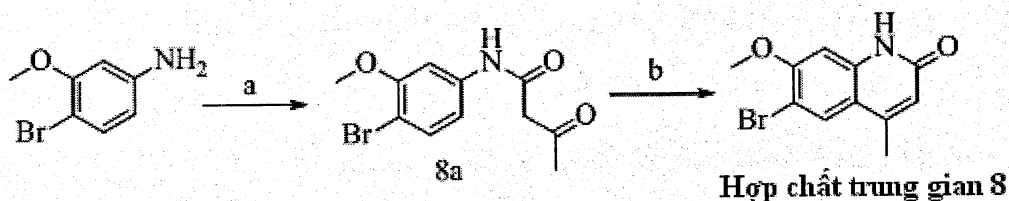
Bước a: Điều chế metyl 3-(5-brom-4-metoxi-2-nitrophenyl)-2-xyclohexyl-3-hydroxy propanoat

Bổ sung LDA 2,0M trong THF (2,4mL, 4,80mmol) vào dung dịch chứa metyl 2-xyclohexylaxetat (0,39g, 2,49mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ -78°C và khuấy trong 1 giờ ở điều kiện tương tự, sau đó bổ sung 5-brom-4-metoxi-2-nitrobenzaldehyt (0,5g, 1,92mmol) trong THF vào và khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (150mL) và rửa bằng nước (150mL), làm khô trên natri sulphat và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế (0,07 g thô).

Bước b: Điều chế 6-brom-3-xyclohexyl-7-metoxiquinolin-2(1H)-on

Bổ sung bột sắt (0,2g, 3,88mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(5-brom-4-metoxi-2-nitrophenyl)-2-xyclohexyl-3-hydroxy propanoat (0,5g, 1,29mmol) trong AcOH (10mL) và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, rửa bằng EtOAc, dịch lọc thu gom được được cô, phần cặn được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (100mL), rửa bằng nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế (thô-0,4g). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,70 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,67-2,55 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 6H), 1,34-1,23 (m, 4H); LC-MS: m/z 336,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 8: Điều chế 6-brom-7-metoxi-4-metylquinolin-2(1H)-on



Bước a: Điều chế N-(4-brom-3-metoxypheyl)-3-oxobutanamit

Bổ sung etylaxetoaxetat (0,5mL, 3,71), natri etoxit (0,34g, 4,94mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-brom-3-metoxyanilin (0,5g, 2,47mmol) trong toluen (5mL), và gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100mL), rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel (60-120 mesh (250-125µm)) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (0,4g, 90%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,21 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,11-7,08 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,20 (s, 3H); ES-MS: m/z 286,1 ($M+1$) $^+$.

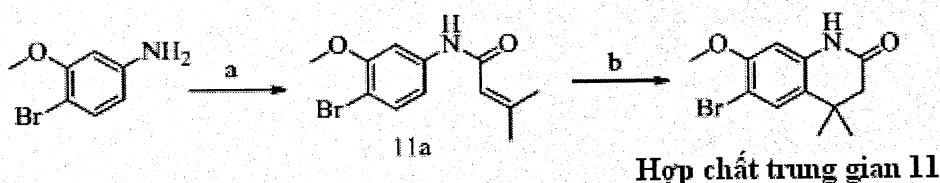
Bước b: Điều chế 6-brom-7-metoxi-4-metylquinolin-2(1H)-on

Bước này được thực hiện tương tự như bước d của quy trình điều chế hợp chất trung gian 5. Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,33g, 90%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,56 (bs, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); LC-MS: m/z 268,1 ($M+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 9 và hợp chất trung gian 10 được điều chế theo quy trình nêu trên.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Dữ liệu mô tả cấu trúc
9		LC-MS: m/z 323,3 ($M+1$) $^+$.
10		LC-MS: m/z 297,0 ($M+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 11: Điều chế 6-brom-7-metoxi-4,4-đimetyl-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on:



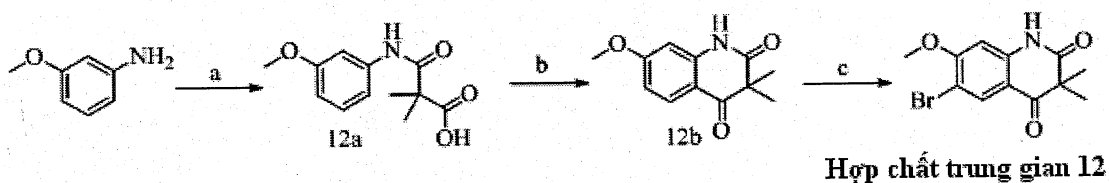
Bước a: Điều chế N-(4-brom-3-metoxypheyl)-3-metylbut-2-enamit

Bổ sung 3-metylbut-2-enoyl clorua vào dung dịch chứa 4-brom-3-metoxyanilin (2,0g, 9,90mmol) trong cloroform (20mL) và hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước NaHCO_3 lạnh và chiết bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (1,7g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,95 (s, 1H), 7,56 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J=2,2, 8,4$ Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,84 (s, 3H); LC-MS: m/z 284,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước b: Điều chế 6-brom-7-metoxi-4,4-đimetyl-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on

N-(4-brom-3-metoxypheyl)-3-metylbut-2-enamit (0,5g, 1,76mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C trước khi nhôm clorua (0,35g, 2,64mmol) được bổ sung từng phần vào trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O (50mL), chiết bằng EtOAc (100mL X 2). Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel (100-200 mesh (149-74 μm)) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. (0,15g, 31%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,14 (bs, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 1,19 (s, 6H); ES-MS: m/z 285,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 12: Điều chế 6-brom-7-metoxi-3,3-đimetylquinolin-2,4(1H,3H)-đion



Bước a: Điều chế axit 3-((3-metoxypheyl)amino)-2,2-đimetyl-3-oxopropanoic

Dung dịch chứa axit 2,2-đimethylmalonic (5,3g, 40,65mmol) và thionyl clorua (3,5mL, 48,78mmol) trong THF (20mL) được hồi lưu trong 2 giờ, sau đó cô. Phần cặn được hoà tan trong THF (20mL) và dung dịch thu được được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 3-metoxi anilin (5g, 40,65mmol) và triethylamin (5,6mL, 40,65mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được cô và pha loãng bằng dung dịch NaOH 5N (độ pH nằm trong khoảng từ 9 đến 11), rửa bằng EtOAc. Lóp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc và phần kết tủa thu được thu gom được và rửa bằng nước để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (2,5g, 29%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,65 (bs, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,33 (t, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,63-6,60 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,40 (s, 6H); ES-MS: m/z 236,1 (M-1) $^-$.

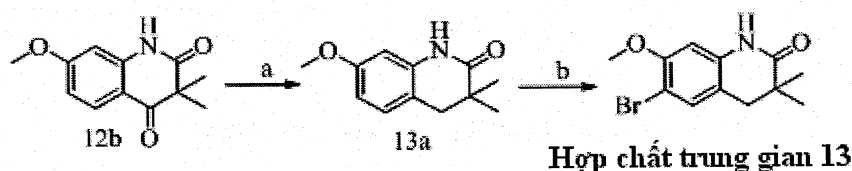
Bước b: Điều chế 7-metoxi-3,3-đimethylquinolin-2,4(1H,3H)-đion

Dung dịch chứa axit 3-((3-metoxi phenyl) amino)-3-oxopropanoic (0,5g, 2,39mmol) trong axit polyphosphoric (5mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 130°C trong 4 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và chiết bằng EtOAc (100mL). Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế trên silicagel (60-120 mesh (250-125 μm)) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (0,25g, 54%); ES-MS: m/z 220,1 (M+1) $^+$.

Bước c: Điều chế 6-brom-7-metoxi-3,3-đimethylquinolin-2,4(1H,3H)-đion

Bước này được thực hiện tương tự như bước b của quy trình điều chế hợp chất trung gian 2. Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng 0,15 g (73%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,80 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,33 (s, 6H); LC-MS: m/z 299,1 (M+1) $^+$.

Hợp chất trung gian 13: Điều chế 6-brom-7-metoxi-3,3-đimethyl-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on



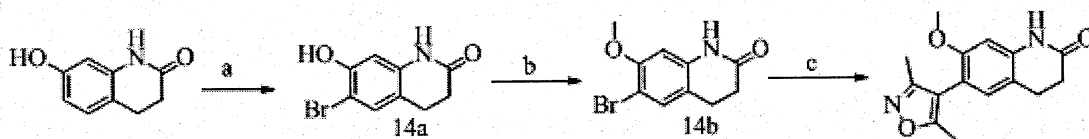
Bước a: Điều chế 7-metoxi-3,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung Ac_2O (0,12mL), dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (0,02mL), Pd-C 10% vào dung dịch được khuấy chứa 7-metoxi-3,3-dimetylquinolin-2,4(1H,3H)-dion (0,25g, 1,14mmol) trong AcOH (28mL), sau đó hydro hóa bằng cách sử dụng áp suất khí hydro ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc, NaHCO_3 dạng bột được bổ sung vào dịch lọc và chiết bằng EtOAc (100mL) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột bằng cách sử dụng silicagel (60-120 mesh (250-125 μm)) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,15g, 65%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,91 (s, 1H), 7,04 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,50-6,43 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 1,03 (s, 6H); LC-MS: m/z 206,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước b: Điều chế 6-brom-7-metoxi-3,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on

Bước này được thực hiện tương tự như bước b của quy trình điều chế hợp chất trung gian 2. Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (0,09g, 60%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,03 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 1,03 (s, 6H); LC-MS: m/z 286,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 14: Điều chế 6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on



Hợp chất trung gian 14

Bước a: Điều chế 6-brom-7-hydroxy-3, 4-dihydroquinolin-2(1H)-on

Bước này được thực hiện tương tự như bước b của quy trình điều chế hợp chất trung gian 2. Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (2,2g, 75%); ^1H NMR (400 MHz DMSO-d_6) δ 9,46 (bs, 1H), 9,39 (bs, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,82 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J=7,3$ Hz, 2H); ES-MS m/z 244,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

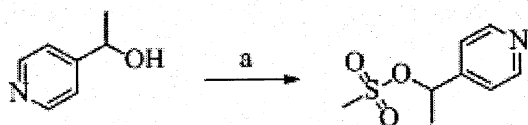
Bước b: Điều chế 6-brom-7-metoxi-3, 4-dihydroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung K_2CO_3 (2,49g, 18,1mmol) vào hỗn dịch được khuấy chứa 6-brom-7-hydroxy-3, 4-dihiđroquinolin-2(1H)-on (2,2g, 9mmol) trong ethanol. Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 2 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ $0^\circ C$ và methyl iodua (2,5g, 18,1mmol), KI (0,075g, 18,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 12 giờ, lọc, cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silic oxit (10% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,7g, 73%). 1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 10,07 (bs, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,81- 2,78 (m, 2H), 2,43-2,40 (m, 2H); ES-MS m/z 256,1 ($M+1$) $^+$.

Bước c: Điều chế 6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxý-3,4-dihiđroquinolin-2(1H)-on

Bước này được thực hiện tương tự như bước f của quy trình điều chế hợp chất trung gian 1. Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,150g, 47%). 1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 10,09 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,82 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); ES-MS m/z 273,1 ($M+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 15: Điều chế 1-(pyridin-4-yl)etylmetansulfonat



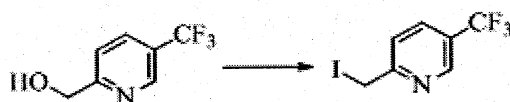
Hợp chất trung gian 15

Bước a: Bổ sung trietylamin (0,58mL, 4,14mmol) sau đó bổ sung metansulfonylclorua (0,32mL, 4,14mmol) vào dung dịch nước đá chứa 1-(pyridin-4-yl)etanol (0,25g, 2,07mmol) trong DCM (5mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (50mL) và rửa bằng nước (50mL), nước muối (20mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (0,42g, 100%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,61 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 5,80 (qt, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,60 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 202,1 ($M+1$) $^+$.

Các hợp chất trung gian từ 16 đến 26, 26a, 26b, 26c và 26d được điều chế theo quy trình nêu trên.

Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Dữ liệu mô tả cấu trúc	Hợp chất trung gian	Cấu trúc	Dữ liệu mô tả cấu trúc
16		-	17		LC-MS: m/z 202,1 (M+1) ⁺ .
18		LC-MS: m/z 221,1 (M+1) ⁺ .	19		-
20		LC-MS: m/z 206,1 (M+1) ⁺ .	21		-
22		-	23		ES-MS: m/z 202,1 (M+1) ⁺ .
24		-	25		ES-MS: m/z 189,1 (M+1) ⁺ .
26		ES-MS: m/z 194,1 (M+1) ⁺ .	26a		LC-MS: m/z 218,1 (M+1) ⁺ .
26b		-	26c		-
26d		-			

Hợp chất trung gian 27: Điều chế 2-(iodomethyl)-5-(triflometyl)pyridin

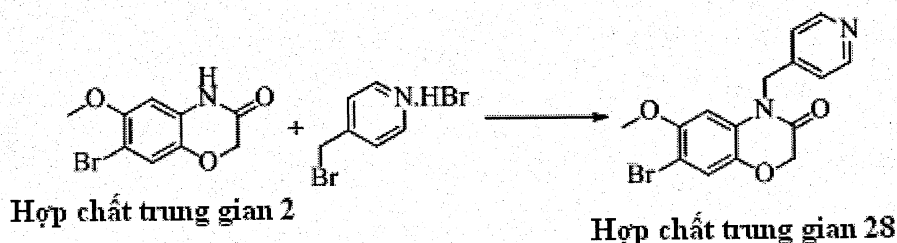


Hợp chất trung gian 27

Triphenylphosphin (1,97g, 7,54mmol), imidazol (1,02g, 15,08mmol) và iot (1,92g, 7,54mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch được khuấy chứa (5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metanol (0,9g, 5,02mmol) trong THF khan (10mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri thiosulfat (20mL). Dung môi hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết bằng dietyl ete. Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch nước muối và làm khô trên Na₂SO₄ khan. Các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được

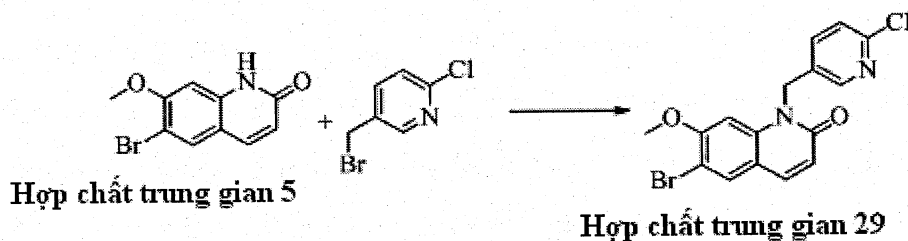
ting chế bằng phương pháp sắc ký cột (60-120 silicagel và 2% EtOAc trong hexan làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất mong muốn (0,30g, 20%). ^1H NMR, CDCl_3 , 300 MHz: δ 8,82 (s, 1H), 7,86 (dd, $J=8,1$ và $1,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H); LC-MS: m/z 287,8 ($M+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 28: Điều chế 7-brom-6-metoxi-4-(pyridin-4-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4] oxazin-3(4H)-on (Phương pháp A)



Bổ sung xesi cacbonat (1,58g, 4,85mmol), sau đó bổ sung 4-(brommetyl)pyridin.HBr (0,73g, 2,91mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 2 (0,5g, 1,98mmol) trong CH_3CN (20mL) và khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 6 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được cô, pha loãng bằng nước và chiết hai lần bằng EtOAc (200mL X 2). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (200mL), nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên silicagel (100-200 mesh (149-74 μm)) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,52g, 74%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52 (d, $J=4,4$ Hz, 2H), 7,31-7,30 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

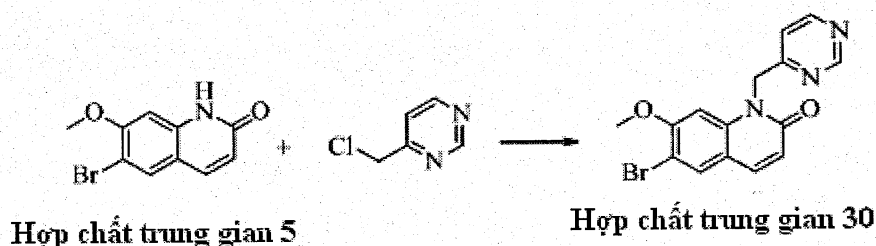
Hợp chất trung gian 29: Điều chế 6-brom-1-((6-clopyridin-3-yl) metyl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on (Phương pháp B)



Bổ sung kali cacbonat (0,32g, 0,99mmol), sau đó bổ sung 2-clo-5-(clometyl)pyridin (0,33g, 2,36mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 5 (0,2g,

0,78mmol) trong DMF (5mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (200mL X 2). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (200mL), nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,05g, 17%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,44 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=5,9$ và 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,60 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,86 (s, 3H); LC-MS: m/z 379,0 ($M+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 30: Điều chế 6-brom-7-metoxi-1-(pyrimidin-4-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on (Phương pháp C)



Bổ sung NaH 60% (0,035g, 0,088mmol), 4-(clometyl)pyrimidin (0,113g, 0,88mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 5 (0,15g, 0,59mmol) trong DMF (5mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, pha loãng bằng EtOAc (30mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế trên silicagel (100-200 mesh (149-74 μ m)) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,08g, 39%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,07-9,06 (m, 1H), 8,73 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,57 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); LC-MS: m/z 346,1 ($M+1$) $^+$.

Các hợp chất trung gian dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng ba phương pháp khác nhau nêu trên. Phản ứng N-alkyl hóa này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp có alkylhalogenua/mesylat trong sự có mặt của bazơ thích hợp.

Hợp chất trung	Cấu trúc	Phương pháp	Dữ liệu mô tả cấu trúc
----------------	----------	-------------	------------------------

gian			
31		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,10 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,67 (s, 3H); ES-MS: m/z 382,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
32		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,56 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,15-6,05 (m, 1H), 4,74-4,65 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,79 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 364,1,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
33		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63-8,56 (m, 2H), 7,59 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,69 (s, 3H); LC-MS: m/z 351,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
34		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,66 (td, $J=7,6$ và 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); LC-MS: m/z 349,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
35		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,26 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,92 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (dd, $J=11,6$ và 2,8 Hz, 2H), 3,21 (t, $J=5,8$ Hz, 2H), 1,94 - 1,89 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,30-1,18 (m, 2H); LC-MS: m/z 358,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
36		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,60 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J=8,4$ và 3,6 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,14 (q, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,73-4,63 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,83 (d, $J=7,6$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 364,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
37		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,13 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=8,8$ và 2,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,72 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,74 (s, 3H). LC-MS: m/z 381,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
38		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,84 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J=7,6$ và 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,77 (s, 3H); LC-MS: m/z 376,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
39		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=8,8$ và 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,70 (s, 3H); LC-MS: m/z 384,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
40		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); LC-MS: m/z 367,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

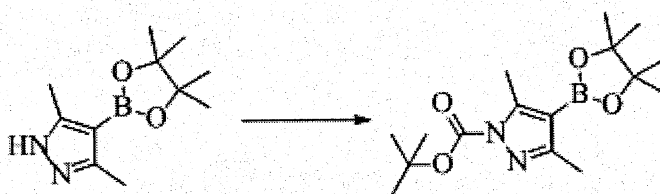
41		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H); LC-MS: m/z 381,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
42		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59-8,58 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,23-6,18 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,80 (d, $J=6,9$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 365,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
43		A	LC-MS: m/z 363,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
44		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,45-7,35 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 6,13-6,11 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 2H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 1,78 (d, $J=6,9$ Hz, 3H); ES-MS: m/z 398,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
45		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,52 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,30 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,05 (t, $J=7,0$ Hz, 2H); LC-MS: m/z 363,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
46		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,25-4,14 (m, 2H), 4,15-3,80 (m, 5H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 2H).
47		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,59 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J=3,9$ và 1,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,60 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); LC-MS: m/z 346,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
48		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,57-8,55 (m, 1H), 8,18-8,15 (m, 2H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,49 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,99 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,45-6,44 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,67 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 361,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
49		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,75 (s, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 8,18-8,14 (m, 2H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,95 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,68 (d, $J=6,4$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 359,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
50		A	LC-MS: m/z 359,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

51		A	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,49 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,57 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); LC-MS: m/z 365,0 (M+1) $^+$.
52		A	^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6): δ 8,41 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 8,01 (t, $J=9,3$ Hz, 2H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,69 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,97 (s, 3H); LC-MS: m/z 395,0 (M+1) $^+$.
53		B	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,50 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,36 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,57 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,81 (s, 3H); LC-MS: m/z 380,1 (M+1) $^+$.
54		B	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,74-8,73 (m, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,86 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,41- 7,38 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,54 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 3,75 (s, 3H); LC-MS: m/z 348,0 (M+1) $^+$.
55		B	ES-MS: m/z 367,1 (M+1) $^+$.
56		B	LC-MS: m/z 353,0 (M+1) $^+$.
57		B	^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,82 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,66 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,71 (bs, 2H), 3,91 (s, 3H); LC-MS: m/z 414,8 (M+1) $^+$.
58		B	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,50 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 1,23 (s, 6H); LC-MS: m/z 377,1 (M+1) $^+$.
59		B	ES-MS: m/z 377,0 (M+1) $^+$.
60		B	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); LC-MS: m/z 361,0 (M+1) $^+$.

61		B	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,55 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,75 (d, $J=1,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LC-MS: m/z 393,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
62		B	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,22 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,45 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,02 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H); LC-MS: m/z 406,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
63		B	LC-MS: m/z 427,1 ($\text{M}+\text{H}$, 97,56%).
64		B	LC-MS: m/z 429,1 ($\text{M}+2$) $^{2+}$.
65		B	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,50 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,40 (s, 6H); LC-MS: m/z 391,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
66		B	LC-MS: m/z 375,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
67		B	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,50 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); LC-MS: m/z 359,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
68		B	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,49-8,48 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); LC-MS: m/z 413,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
69		B	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,59 (dt, $J=7,8$, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,64 (bs, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,23-1,07 (m, 2H), 0,83-0,78 (m, 2H); LC-MS: m/z 385,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

70		C	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8,49 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,58 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); MS (ES) m/e 347,0 ($M+2$) $^{2+}$.
71		C	$^1\text{HNMR}$ 400 MHz (DMSO- d_6) δ 8,02 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,40-7,39 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,60 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); MS (LC) m/e 378,0 ($M+1$) $^+$.

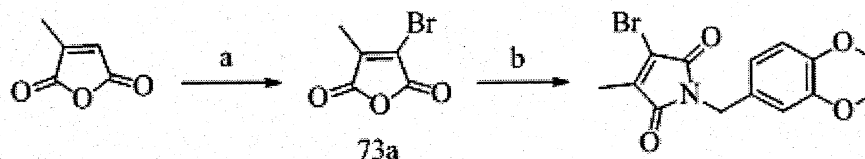
Hợp chất trung gian 72: Điều chế tert-butyl 3, 5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat



Hợp chất trung gian 72

Bổ sung Boc-anhydrit (0,62mL, 2,70mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 3,5-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,5g, 2,25mmol) trong 1,4-đioxan (10,0mL) và dung dịch Na_2CO_3 2M (2,5mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (200mL), rửa bằng nước (100mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế trên silicagel (100-200 mesh (149-74 μm)) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,45g, 62%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,26 (s, 12H); LC-MS: m/z 323,2 ($M+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 73: Điều chế 3-brom-1-(3,4-đimetoxybenzyl)-4-metyl-1H-pyrol-2,5-đion



Hợp chất trung gian 73

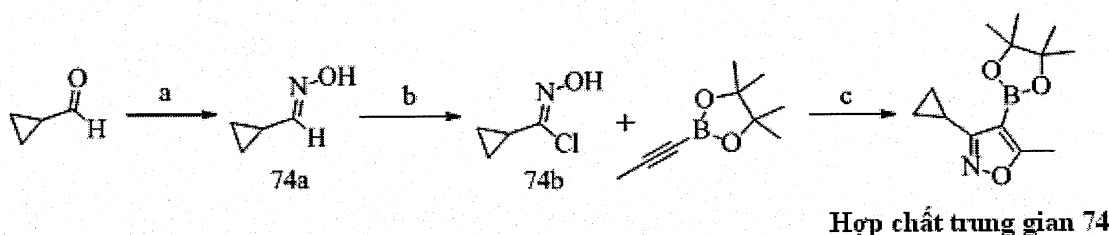
Bước a: Điều chế 3-brom-4-metylfuran-2,5-đion

Hỗn hợp được khuấy chứa 3-metyl-2,5-furandion (2,0g, 17,85mmol), AlBr_3 (0,11g, 3,18mmol) và Br_2 (1,6mL, 71,4mmol) được gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 120°C . Khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng bằng etyl axetat (100mL). Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 0,1% và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế (3,20g, thô). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2,21 (s, 3H).

Bước b: Điều chế 3-brom-1-(3,4-đimetoxybenzyl)-4-metyl-1H-pyrol-2,5-đion

Dung dịch được khuấy chứa 3-brom-4-metyl-2,5-furandion (1,0g, 5,29mmol) trong axit axetic (10mL) được xử lý bằng 1-[3,4-bis(metyloxy)phenyl]metanamin (0,8g, 5,29mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 100°C . Khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (TLC), hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được bổ sung vào AcOH (20mL) và AcONa (0,315g, 4,23mmol) được bổ sung vào dung dịch nêu trên. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng bằng nước lạnh, trước khi chiết bằng DCM (3 x 50mL). Pha hữu cơ thu gom được làm khô qua Na_2SO_4 khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (rửa giải 10% EtOAc/hexan) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,0g, 55,8%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,95-6,92 (m, 2H), 6,81-6,77 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); LC-MS: m/z 341,8 ($\text{M}+1$)⁺.

Hợp chất trung gian 74: Điều chế 3-xyclopropyl-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol



Bước a: Điều chế xyclopropanecarbaldehytoxim

Bổ sung Na_2CO_3 (2,4g, 18mmol) và dung dịch chứa xyclopropanecarboxaldehyt (2,1g, 30mmol) trong rượu etylic (9mL) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch được khuấy

chứa hydroxylamin hydroclorua (3,0g, 45mmol) trong nước (10mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô. Hợp chất thu được được kết tinh lại bằng hexan để thu được tinh thể hình kim màu trắng (2,20g, 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,60 (bs, 1H), 6,03 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 2,31-2,27 (m, 1H), 0,97-0,83 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 2H); LC-MS: m/z 86,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

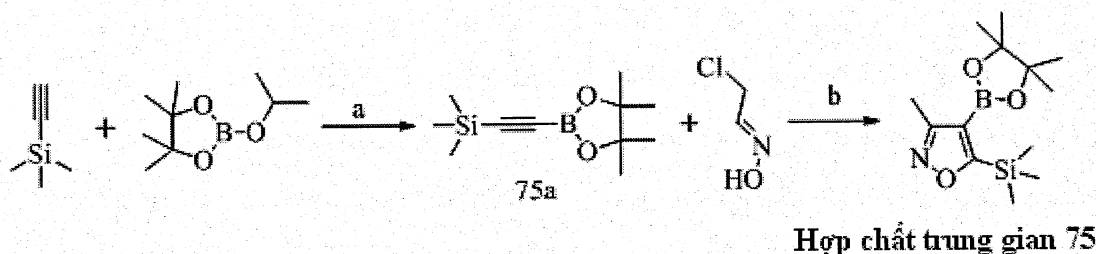
Bước b: Điều chế N-hydroxyxyclopropancarbimidoyl clorua

NCS (1,50g, 27,74mmol) được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa xyclopropancarbaldehyt oxim (1,0g, 11,75mmol) trong DMF (10mL) được duy trì ở nhiệt độ phòng, trong môi trường khí argon ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM (3 x 50mL). Phần chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (1,00g, thô); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,92 (bs, 1H), 1,91-1,87 (m, 1H), 0,94-0,90 (m, 2H), 0,80-0,75 (m, 2H).

Bước c: Điều chế 3-xyclopropyl-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol

Dung dịch được khuấy chứa N-hydroxyxyclopropancarbimidoyl clorua (0,5g, 4,20mmol) trong DME (16mL) được xử lý bằng 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-yn-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (0,69g, 4,2mmol) và KHCO_3 (0,84g, 8,4mmol) ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn dạng dầu thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (100-200 mesh (149-74 μm)) (sử dụng 10-20% EtOAc/Hexan làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5g); LC-MS: m/z 249,8 ($\text{M}+1$) $^+$.

Hợp chất trung gian 75: Điều chế 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(trimetylsilyl)isoxazol



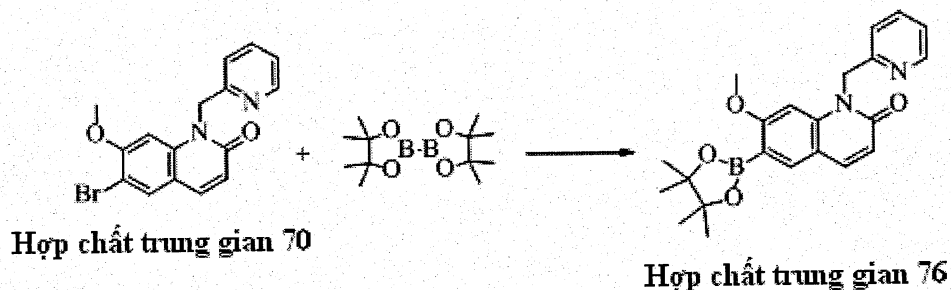
Bước a: Điều chế trimetyl((4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)etynyl)silan

Bổ sung từng phần n-BuLi trong n-hexan (2,5M, 35,3mL, 53,76mmol) vào dung dịch được khuấy chứa trimetylsilylaxetylen (5,27g, 53,76mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ -78°C trong điều kiện khí nitơ. Sau 15 phút, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (10,0g, 53,76mmol) được bổ sung từ từ vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ -30°C, và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng cách sử dụng HCl khan. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được chưng cất để thu được hợp chất mong muốn (10,00g, hợp chất thô). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,17 (s, 12H), 0,14 (s, 9H).

Bước b: Điều chế 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-5-(trimetylsilyl) isoxazol

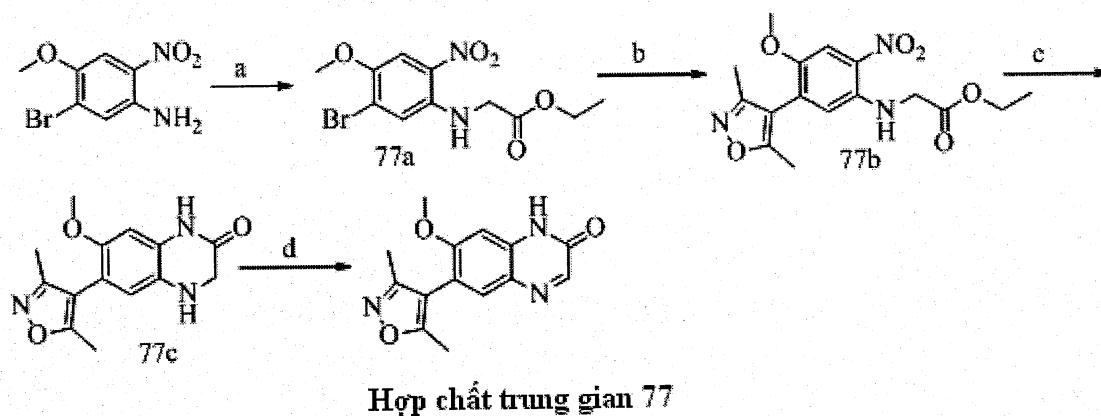
Dung dịch chứa cloaxetaldoxim (0,5g, 4,62mmol), trimetyl((4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)etynyl)silan (0,833g, 3,73mmol) và KHCO₃ (0,934g, 9,35mmol) trong DME (16mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, các chất rắn được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu vàng, được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (10% EtOAc/Hexan làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,60g, 45,5%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2,40 (s, 3 H), 1,31 (s, 12 H), 0,37 (s, 9 H); LC-MS: *m/z* 282,3 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian 76: Điều chế 7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)quinolin-2(1H)-on



Trong ống phản ứng có thể gắn kín được, bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,1g, 4,30mmol), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,23g, 0,29mmol), và KOAc (0,85g, 8,7mmol) trong điều kiện khí nitơ vào dung dịch chứa 6-brom-7-metoxyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on (1,0g, 2,90mmol) trong 1,4-dioxan. Dung dịch này được loại khí bằng khí nitơ trong 15 phút, sau đó gia nhiệt từ từ đến nhiệt độ 100°C và khuấy ở cùng nhiệt độ cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước lạnh và chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (60-120 mesh (250-125μm), 50-100% EtOAc-hexan làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,80g, 70,7%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,3-7,19 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,56-6,45 (m, 1H), 5,60 (d, J=18,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,26 (s, 12H); LC-MS: m/z 393,2 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian 77: Điều chế 6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-on



Bước a: Điều chế etyl 2-((5-brom-4-metoxyl-2-nitrophenyl)amino)axetat

Bổ sung K_2CO_3 (0,838g, 6,1mmol) vào hỗn dịch chứa 5-brom-4-metoxi-2-nitroanilin (1g, 4,0mmol) trong etylbrom axetat (8g, 4,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ $150^\circ C$ và duy trì trong 3 giờ ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước (50mLx3) và làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Phần cần thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit (2-5% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,600g, 45%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (bs, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,29 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,22 (t, $J=7,0$ Hz, 3H). MS (ES) m/e 333,1 (M+1) $^+$.

Bước b: Điều chế etyl 2-((5-(3,5-đimetylisoaxazol-4-yl)-4-metoxi-2-nitrophenyl)amino) axetat

Bổ sung axit 3,5-đimetylisoaxazol-4-boronic (0,847g, 6,0mmol), K_2CO_3 (1,243g, 9,0mmol), sau đó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,210g, 0,3mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 2-((5-brom-4-metoxi-2-nitrophenyl) amino) axetat (1g, 3,0mmol) trong 10mL 1,4-dioxan:H $_2$ O (7:3). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ $100^\circ C$ và duy trì trong 1,5 giờ ở cùng nhiệt độ. Sau đó, hỗn hợp này được để đến nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước (50mL x 3), làm khô trên Na_2SO_4 và cô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7g, 67%); MS (ES) m/e 350,2 (M+1) $^+$.

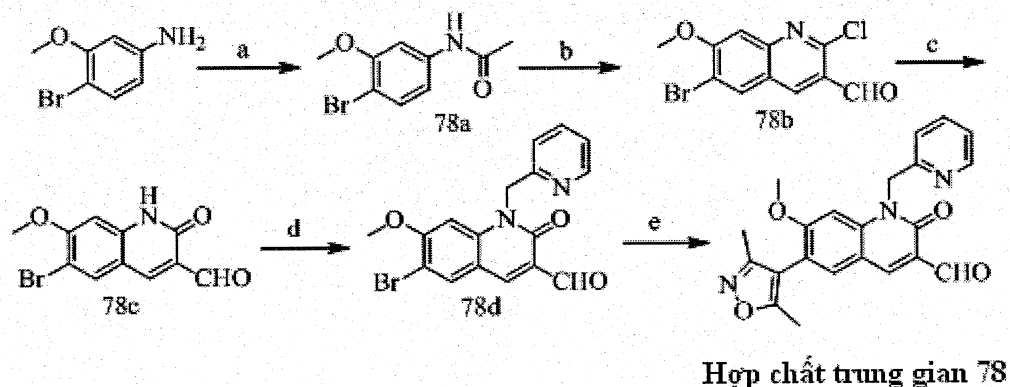
Bước c: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoaxazol-4-yl)-7-metoxi-3,4-đihydroquinoxalin-2(1H)-on

Bổ sung $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (2,25g, 10,028mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etyl 2-((5-(3,5-đimetylisoaxazol-4-yl)-4-metoxi-2-nitrophenyl) amino)axetat(0,07g, 2,0057mmol) trong 10mL etanol. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và duy trì trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 , chiết bằng etyl axetat và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,500g, 97%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,4 (bs, 1H), 10,3 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). MS (ES) m/e 274,2 (M+1) $^+$.

Bước d: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoaxazol-4-yl)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-on

Dung dịch được khuấy chứa 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxy-3,4-đihydroquinoxalin-2(1H)-on (0,200g, 0,7782mmol) trong 8% dung dịch NaOH (2,64mL) được bổ sung 30% H₂O₂ (2,34mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C và duy trì trong 4 giờ ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và axit axetic (0,3mL) được bổ sung từng phần vào. Hỗn dịch được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và chất rắn kết tủa thu gom được bằng cách lọc để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,117g, 59%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,4 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). MS (ES) m/e 272,1 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian 78: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxy-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-đihydroquinolin-3-carbaldehyt



Bước a: Điều chế N-(4-brom-3-metoxyphenyl)axetamit

Bổ sung triethylamin (4,1mL, 29,7mmol) vào dung dịch nước đá chứa 4-brom-3-metoxyanilin (2,0g, 9,90mmol) trong DCM (25mL), sau đó khuấy trong 5 phút, axetyl clorua (1,05mL, 14,85mmol) được bổ sung vào. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch nước NaHCO₃ (lên đến độ pH khoảng 8) và chiết bằng DCM (200mL X 2). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (200mL), nước muối (200mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (2,5g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,10 (dd, J₁=2,0 Hz, J₂=8,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LC-MS: m/z 244,1 (M+1)⁺.

Bước b: Điều chế 6-brom-2-clo-7-metoxyquinolin-3-carbaldehyt

POCl_3 (7,6mL, 81,96mmol) được bổ sung từng phần vào DMF (2,5mL, 32,78mmol) ở nhiệt độ 0°C , sau đó khuấy trong 5 phút, N-(4-brom-3-metoxypheyl) axetamid (2,0g, 8,19mmol) được bổ sung vào và dung dịch thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và rót vào nước đá được nghiền và chiết hai lần bằng EtOAc (200mL X 2). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (200mL), nước muối (200mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (2,0g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,07 (s, 3H); LC-MS: m/z 300 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước c: Điều chế 6-brom-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt

Hỗn dịch chứa 6-brom-2-clo-7-metoxiquinolin-3-carbaldehyt (2,0g, 6,65mmol) trong axit axetic 70% (40mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ. Trong quá trình làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, hợp chất rắn được kết tủa, lọc và rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (1,5g, 80%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,94 (s, 3H); LC-MS: m/z 284 ($\text{M}+1$) $^+$.

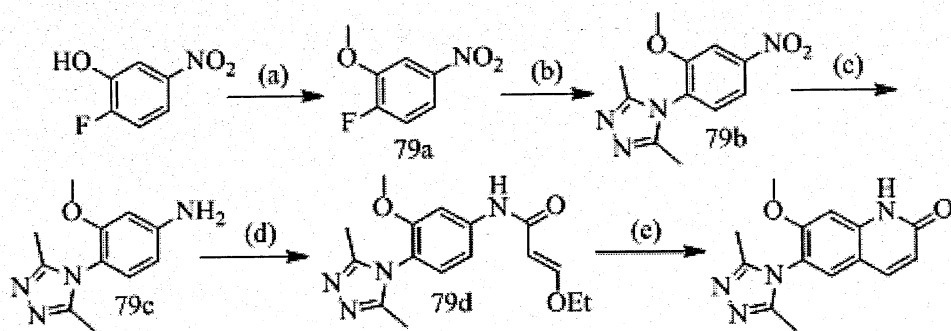
Bước d: Điều chế 6-brom-7-metoxi-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt

Bổ sung kali cacbonat (13,2g, 95,73mmol) sau đó 2-(clometyl) pyridin hydroclorua (6,4g, 35,1mmol) vào dung dịch chứa 6-brom-7-metoxi-2-oxo-1, 2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt (9g, 31,91mmol) trong DMF (80mL) và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (400mL X 2). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (400mL), nước muối (300mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (7,5g, 63%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,51-8,48 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,78 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 3,86 (s, 3H); LC-MS: m/z 373,0 (M) $^+$.

Bước e: Điều chế 6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt

Bổ sung axit 3,5-đimetylisoxazolboronic (2,30g, 16,08mmol), natri cacbonat (3,41g, 32,16mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-brom-7-metoxi-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-đihydroquinolin-3-carbalđehyt (4,0g, 10,72mmol) trong 1,4-đioxan (40mL) và H₂O (10mL) và loại khí bằng cách sục nitơ trong 20 phút. Sau đó, tetrakis triphenylphosphin paladi (2,47g, 2,14mmol) được bổ sung vào và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 8 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được cô và phần cần được pha loãng bằng EtOAc (200mL), rửa bằng nước (200mL), nước muối (200mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cần được rửa bằng hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (3,2g, 76%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,44 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 390,1 (M+1)⁺.

Hợp chất trung gian 79: Điều chế 6-(3,5-đimetyl-4H-1.2.4-triazol-4-yl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on



Hợp chất trung gian 79

Bước a: Điều chế 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenzen

Bổ sung K₂CO₃ (5,27g, 38,1mmol) vào dung dịch chứa 2-fluoro-5-nitrophenol (5,0g, 31,84mmol) trong DMF (50mL), sau khi khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, bổ sung metyl iodua (3mL, 47,7mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, các chất rắn đã được phân tách được lọc, rửa kỹ bằng nước và làm khô trong điều kiện chân không để thu được chất rắn màu trắng nhạt (4,0g, 73,5%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7,89-7,84 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 1H), 3,98 (s, 3H).

Bước b: Điều chế 4-(2-metoxi-4-nitrophenyl)-3,5-đimetyl-4H-1.2.4-triazol

Bổ sung NaH (60%)(0,33g, 8,18mmol) vào dung dịch chứa 3,5-đimetyl-4H-1.2,4-triazol (0,44g, 4,49mmol) trong DMF (10mL), sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, bổ sung 1-flo-2-metoxy-4-nitrobenzen (0,7g, 4,09mmol) vào và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh và chiết bằng etyl axetat (100mL), và rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô trong điều kiện chân không để thu được dầu màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế (0,8g); LC-MS: m/z 249,0 (M+H).

Bước c: Điều chế 4-(3,5-đimetyl-4H-1.2,4-triazol-4-yl)-3-metoxylanilin

Trong bình đáy tròn dung tích 50mL, dung dịch được khuấy chứa 4-(2-metoxy-4-nitrophenyl)-3,5-đimetyl-4H-1.2,4-triazol (800mg, 3,22mmol) trong etanol (20mL) được bổ sung bột Fe (1,26g, 22,5mmol) và NH₄Cl (1,2g, 22,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và lọc qua đệm xelit và đệm này được rửa bằng etyl axetat (2x50mL). Dịch lọc được rửa liên tiếp bằng nước, làm khô trên Na₂SO₄ và cô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu. Hợp chất thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. (600mg, thô). LC-MS m/z : 219,1 (M+1)⁺.

Bước d: Điều chế (E)-N-(4-(3,5-đimetyl-4H-1.2,4-triazol-4-yl)-3-metoxyphenyl)-3-etoxyacrylamit

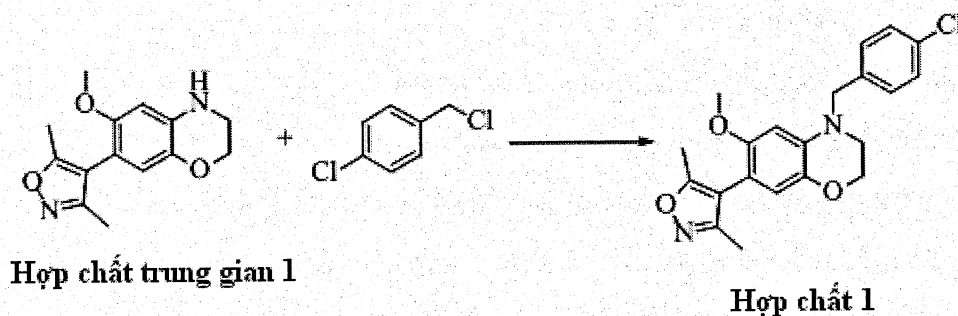
Bước này được thực hiện tương tự như bước b của quy trình điều chế hợp chất trung gian 2. LC-MS: m/z 317,0 (M+1)⁺.

Bước e: Điều chế 6-(3,5-đimetyl-4H-1.2,4-triazol-4-yl)-7-metoxyquinolin-2(1H)-on

Bước này được thực hiện tương tự như bước c của quy trình điều chế hợp chất trung gian 2. LC-MS: m/z 271,1 (M+1)⁺.

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau, nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ I: Điều chế 4-(4-clobenzyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxy-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin (hợp chất 1)

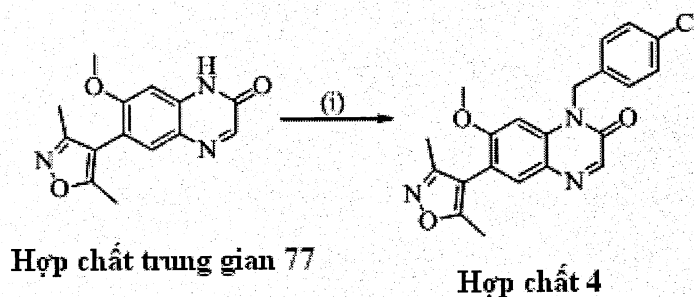


Bổ sung K₂CO₃ (0,064g, 0,46mmol), 4-clo benzyl bromua (0,038g, 0,18mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 1 (0,04g, 0,15mmol) trong DMF (5mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế trên bản TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất bán rắn màu trắng nhạt (0,010g, 72%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,44-7,39 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,17 (t, *J*=4,4 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); ES-MS: *m/z* 385,2 (M+1)⁺.

Các hợp chất sau được điều chế bằng quy trình tương tự như quy trình điều chế hợp chất 1 (Ví dụ I).

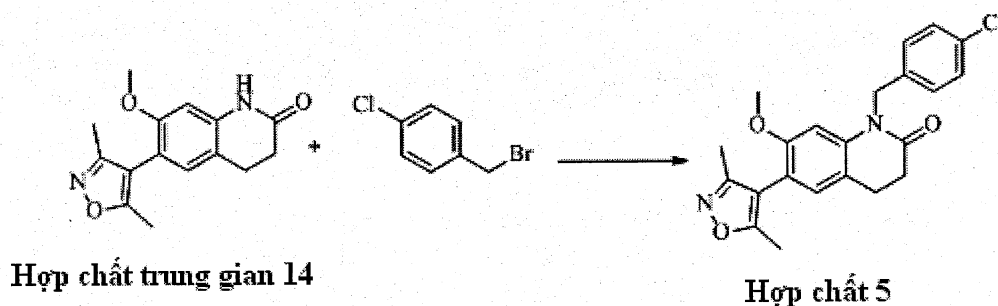
Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu mô tả cấu trúc
2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,24 (d, <i>J</i> =2,9 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> =9,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 392,1 (M+1) ⁺ .
3		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 8,63 (m, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); LC-MS: <i>m/z</i> 362,0 (M+1) ⁺ .

Ví dụ II: Điều chế 1-(4-clobenzyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-on (hợp chất 4)



Bổ sung NaH 60% (0,025g, 1,0869mmol), sau đó bổ sung 4-clobenzylbromua (0,098g, 0,4780mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxiquinoxalin-2(1H)-on (0,117g, 0,4317mmol) trong DMF (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng metanol và pha loãng bằng etyl axetat và nước. Các lớp được tách, rửa bằng nước (50mL x 3), làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Phần thô thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit (2% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,017g, 11%). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (s, 4H), 7,01 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); MS (ES) *m/z* 396,1 (M+1)⁺.

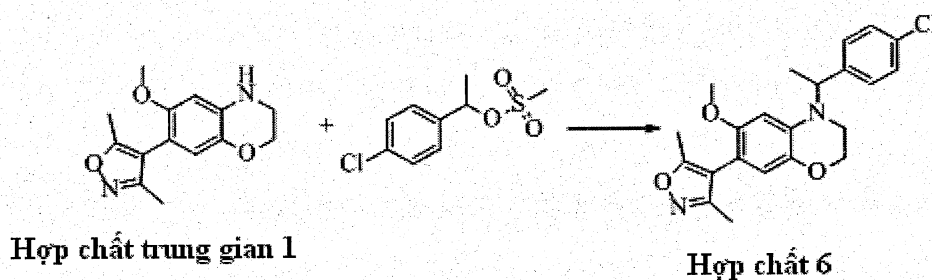
Ví dụ III: Điều chế 1-(4-clobenzyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxy-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on (hợp chất 5)



Bổ sung kali t-butoxit (0,140g, 1,25mmol) vào hỗn dịch được khuấy chứa 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxy-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on (0,180g, 0,629mmol) trong DMF (8mL). Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 2 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và 1-(brommetyl)-4-clobenzen (0,194g, 0,94mmol) và KI (0,005g, 0,031mmol) được bổ sung vào. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 12 giờ, pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước (50mL), làm khô trên Na₂SO₄ và cô trong điều kiện áp suất

giảm, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (10% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,020g, 8%); ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 7,41-7,34 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,89 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,20 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). MS (ES) m/e 397,3 ($M+1$) $^+$.

Ví dụ IV: Điều chế 4-(1-(4-clophenyl) etyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxi-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin (hợp chất 6)



Bổ sung Cs_2CO_3 (0,050g, 0,15mmol), benzyltrietylamonoclorua (0,017mg, 0,007mmol) sau đó 1-(4-clophenyl)etylmetansulfonat (0,018g, 0,076mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 1 (0,020g, 0,076mmol) trong CH_3CN (10mL), và khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế trên bản HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (0,003g, 11%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,50-7,30 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,22-5,18 (m, 1H), 4,18-3,95 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,53 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 399,2 ($M+1$) $^+$.

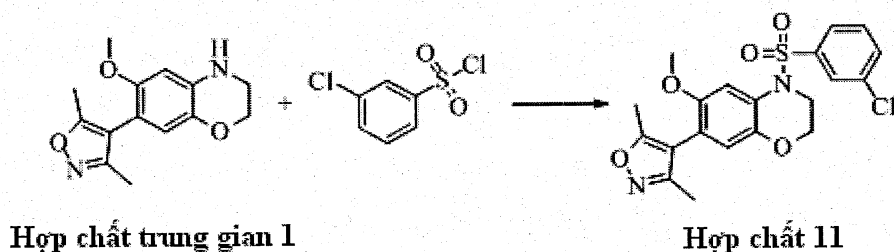
Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất trung gian ban đầu và chất phản ứng cụ thể ở các điều kiện phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu mô tả cấu trúc
7		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,40-3,25 (m, 1H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,66 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 366,2 ($M+1$) $^+$.

8		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,91 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,56 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 363,2 (M+1) $^+$.
9		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,27 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,80-7,60 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,52 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LC-MS: m/z 380,2 (M+1) $^+$.
10*		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,54-8,53 (m, 1H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); LC-MS: m/z 364,2 (M+1) $^+$.

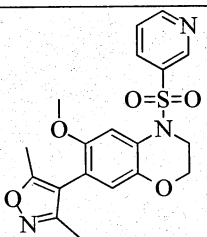
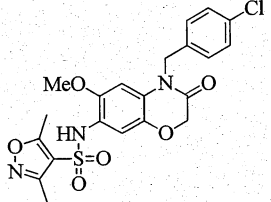
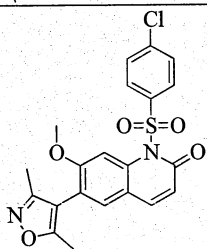
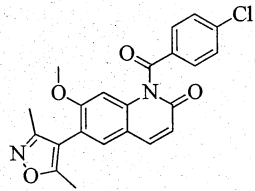
*Hợp chất 10 được điều chế từ hợp chất trung gian 14 và 2-(clometyl)pyridin hydroclorua bằng quy trình tương tự như quy trình điều chế hợp chất hợp chất 6 (Ví dụ IV).

Ví dụ V: Điều chế 4-((3-clophenyl) sulfonyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxi-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin (hợp chất 11)

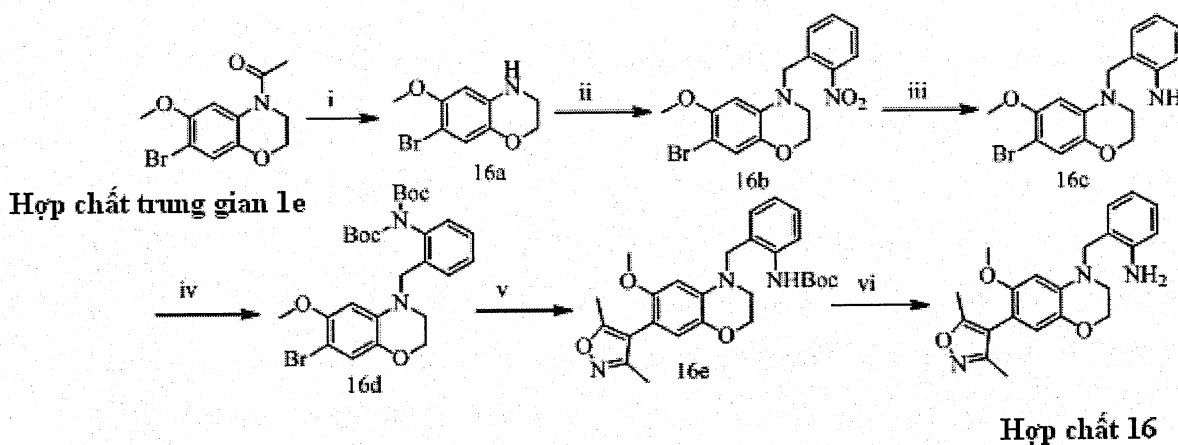


Bổ sung pyridin (0,03mL, 0,38mmol), sau đó bổ sung hợp chất trung gian 1 (0,050g, 0,19mmol) vào dung dịch chứa 3-clobenzen-1-sulfonyl clorua (0,052g, 0,25mmol) trong DCM (3mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế trên bản TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn (0,020g, 24%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,83-7,80 (m, 1H), 7,75-7,63 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LC-MS: m/z 435,1 ($M+1$) $^+$.

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất trung gian ban đầu và chất phản ứng cụ thể ở các điều kiện phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu mô tả cấu trúc
12		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,96 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,89-8,88 (m, 1H), 8,20 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,01-3,99 (m, 2H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); LC-MS: m/z 402,1 ($M+1$) $^+$.
13		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,74 (bs, 1H), 7,40 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LC-MS: m/z 479,1 ($M+1$) $^+$.
14		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LC-MS: m/z 445,1 ($M+1$) $^+$.
15		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,50 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LC-MS: m/z 409 ($M+1$) $^+$.

Ví dụ VI: Điều chế 2-((7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-6-methoxy-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl)anilin (hợp chất 16)



Bước i: Điều chế 7-brom-6-methoxy-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin

Bổ sung KOH (1,17g, 20,9mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 1e (2,00g, 6,99mmol) trong MeOH (10mL) và H₂O (5mL) và khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (1,2g, 70%). LC-MS: m/z 246,0 (M+2)²⁺.

Bước ii: Điều chế 7-brom-6-metoxi-4-(2-nitrobenzyl)-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4] oxazin

Bổ sung K₂CO₃ (1,13g, 8,18mmol), 2-nitro benzylbromua (1,32g, 6,14mmol) vào dung dịch chứa 7-brom-6-metoxi-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin (1,00g, 4,09mmol) trong DMF (10mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (0,60g, 37%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,09-8,07 (m, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,38-3,36 (m, 2H); LC-MS: m/z 379,1 (M+1)⁺.

Bước iii: Điều chế 2-((7-brom-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)methyl)anilin

Bổ sung NiCl₂.6H₂O (0,3g, 1,26mmol) sau đó NaBH₄ (0,23g, 6,32mmol) vào dung dịch nước đá chứa 7-brom-6-metoxi-4-(2-nitrobenzyl)-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin (0,5g, 1,26mmol) trong MeOH (20mL) và khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được cô, phần cặn được xử lý bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa và chiết bằng etyl axetat (100mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (0,2g, 44%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,00-6,90 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,75-6,68 (m, 1H), 6,58-6,50 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,20-4,10 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H); LC-MS: m/z 349,0 (M+1)⁺.

Bước iv: Điều chế hợp chất 16d

Bổ sung Boc anhydrit (0,071mL, 0,33mmol) vào dung dịch chứa 2-((7-brom-6-metox-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)metyl) anilin (0,2g, 0,27mmol) trong DCM (2mL) và DIPEA (0,08mL, 0,54mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (0,1g, 32%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,40-7,25 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 2H), 1,36 (s, 18H).

Bước v: Điều chế tert-butyl (2-((7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metox-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)metyl)phenyl)carbamate

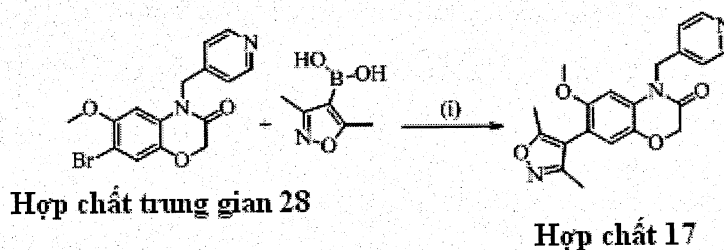
Bổ sung axit 3,5-đimetylisoxazolboronic (0,099g, 0,35mmol), natri cacbonat (0,056g, 0,53mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 16d (0,1g, 1,17mmol) trong toluen (3mL), EtOH (1,0mL) và H₂O (1,0mL). Hỗn dịch thu được được loại khí bằng cách sục nitơ trong 20 phút. Sau đó, tetrakis triphenylphosphin paladi (0,02g, 0,01mmol) được bổ sung vào và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo, mà không cần tinh chế thêm 0,1 g (thô). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,73 (bs, 1H), 7,36-7,12 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,19 (bs, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,39 (bs, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); LC-MS: m/z 466,3 (M+1)⁺.

Bước vi: Điều chế 2-((7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metox-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)metyl)anilin

Bổ sung metanolic HCl (2mL) vào dung dịch nước đá chứa tert-butyl (2-((7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metox-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)metyl)phenyl)carbamate (0,1g, 0,21mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50mL), trung hòa bằng dung dịch nước NaHCO₃, rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế trên bản TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (0,020g, 39%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + D₂O): δ 7,06-6,99 (m, 2H), 6,72-6,70 (m, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 6,57

(s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,19-4,17 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,28 -3,26 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); LC-MS: m/z 366,2 ($M+1$)⁺.

Ví dụ VII: Điều chế 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxi-4-(pyridin-4-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (hợp chất 17)



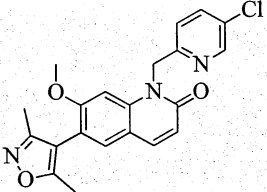
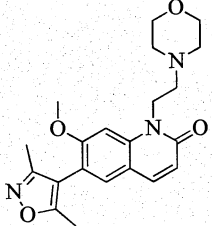
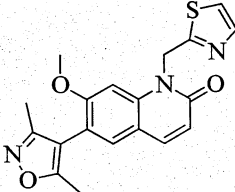
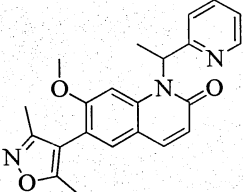
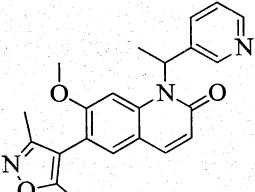
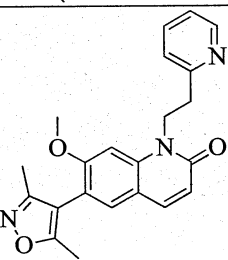
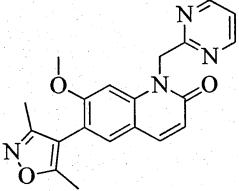
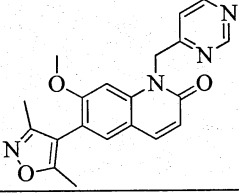
Bổ sung axit 3,5-đimetylisoxazolboronic (0,123g, 0,87mmol), natri cacbonat (0,077g, 0,73mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 28 (0,10g, 0,29mmol) trong 1,2-DME (4,0mL) và H₂O (1,0mL) và loại khí bằng cách sục nitơ trong 20 phút. Sau đó, tetrakis triphenylphosphin paladi (0,017g, 0,015mmol) được bổ sung vào và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (0,04g, 38%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, $J=4,9$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J=4,9$ Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LC-MS: m/z 366,1 ($M+1$)⁺.

Các hợp chất sau được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong Ví dụ VII với các biến đổi thích hợp trong các chất phản ứng, lượng của các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng. Các đặc điểm hóa lý của các hợp chất được thể hiện trong bảng dưới đây.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu mô tả cấu trúc
18		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45-7,38 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,77(s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); ES-MS: m/z 399,1 ($M+1$) ⁺ .

19 và 20		Hợp chất 19 (chất đồng phân-1): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,63 (dd, $J=4,4$ và $2,4$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,40-6,30 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,75-4,60 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,88 (d, $J=7,2$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 380,2 ($\text{M}+1$) $^+$. Hợp chất 20 (chất đồng phân-2): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,64 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J=4,8$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,42-6,30 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,80-4,60 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,88 (d, $J=7,2$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 380,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
21		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,66 (s, 1H), 8,57 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LC-MS: m/z 366,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
22		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,69 (td, $J=8,0$ và $2,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LC-MS: m/z 366,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
23		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6,79 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,00 (dd, $J=4,2$ và $2,4$ Hz, 2H), 3,90 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,36 (t, $J=11,2$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 2H); LC-MS: m/z 373,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
24 và 25		Hợp chất 24 (chất đồng phân-1): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,69 (s, 1H), 8,58 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,41 (q, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,72-4,62 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,93 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LC-MS: m/z 380,2 ($\text{M}+1$) $^+$. Hợp chất 25 (chất đồng phân-2): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,41 (q, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,72-4,62 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,93 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 380,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
26		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J=8,8$ và $2,4$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LC-MS: m/z 396,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
27		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,86 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=8,0$ và $2,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LC-MS: m/z 391,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

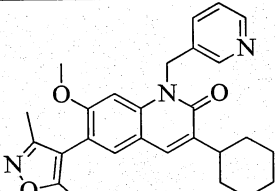
28		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=8,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LC-MS: m/z 400,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
29		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,45-7,26 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LC-MS: m/z 384,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
30		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=8,8$ và 2,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LC-MS: m/z 396,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
31		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (bs, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,24-6,22 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,84 (d, $J=6,9$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 380,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
32		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (s, 1H), 7,56 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); ES-MS: m/z 380,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
33 và 34		Hợp chất 33 (chất đồng phân-1): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37-7,30 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 6,45-6,35 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,72-4,60 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,84 (d, $J=7,4$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 413,0 ($\text{M}+1$) $^+$. Hợp chất 34 (chất đồng phân-2): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,31-7,27 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,35-6,28 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,65-4,54 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (d, $J=6,9$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 413,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
35		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,57 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,37 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,20 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LC-MS: m/z 380,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
36		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,64 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (dd, $J=4,9$ và 3,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,60 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LC-MS: m/z 362,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

37		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,57 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,90-7,78 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,41 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,57 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 396,1 (M+1) $^+$.
38		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,83 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,47 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (t, $J=4,4$ Hz, 4H), 2,61-2,54 (m, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LC-MS: m/z 384,2 (M+1) $^+$.
39		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,92-7,90 (m, 1H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,57 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 368,1 (M+1) $^+$.
40		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,57-8,56 (m, 1H), 8,19-8,14 (m, 1H), 7,78 (dt, $J=7,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,98 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,49-6,44 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,67 (d, $J=6,4$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 376,2 (M+1) $^+$.
41		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,76 (s, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 8,16 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,94 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,51-6,46 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,69 (d, $J=6,0$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 376,2 (M+1) $^+$.
42		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,53-8,50 (m, 1H), 8,13 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,82 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,79 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,27 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LC-MS: m/z 376,2 (M+1) $^+$.
43		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,76-8,73 (m, 2H), 7,90 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,54 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 363,2 (M+1) $^+$.
44		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,10 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,57 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 363,2 (M+1) $^+$.

45		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,53 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,57 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 380,2 ($M+1$) $^+$.
46		^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8,52 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,58 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). MS (ES) m/z 362,3 ($M+1$) $^+$.
47		^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,83 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,67 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,73 (bs, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LC-MS: m/z 430,1 ($M+1$) $^+$.
48		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53-8,52 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,59 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,25 (s, 6H); LC-MS: m/z 392,2 ($M+1$) $^+$.
49		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,58 (s, 6H); LC-MS: m/z 394,2 ($M+1$) $^+$.
50		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 3H), 5,71 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); LC-MS: m/z 376,2 ($M+1$) $^+$.
51		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,50 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,41 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,42 (s, 6H); LC-MS: m/z 406,2 ($M+1$) $^+$.
52		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,50 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,27 (s, 6H); LC-MS: m/z 392,2 ($M+1$) $^+$.

53		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,50 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LC-MS: m/z 376,2 ($M+1$) $^+$.
54		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,67 (dt $J=8,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,71 (bs, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); LC-MS: m/z 430,2 ($M+1$) $^+$.
55		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,54-8,52 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (dt, $J=7,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,81-0,77 (m, 2H); LC-MS: m/z 402,2 ($M+1$) $^+$.
56		$^1\text{H NMR}$ 400 MHz (DMSO- d_6) δ 7,91 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 6,60 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). MS (ES) m/e 395,3 ($M+1$) $^+$.
57		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz DMSO- d_6): δ 8,41 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,69 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LC-MS: m/z 412,2 ($M+1$) $^+$.
58		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,58 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J_1=2,4$ Hz, $J_2=8,8$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 410,2 ($M+1$) $^+$.
59		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,52 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 6,72 (s, 1H), 4,50 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,07 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LC-MS: m/z 423,1 ($M+1$) $^+$.
60*		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (bs, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,94 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,14 (d, $J=11,7$ Hz, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,80 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 2H); LC-MS: m/z 372,2 ($M+1$) $^+$;

61*		^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8,53 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,85 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,6 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,78 (s, 3H); LC-MS: m/z 360,10 ($\text{M}+1$) $^+$.
62		^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,82 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,71 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,88-0,81 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 388,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
63		^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,58 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,65 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J=7,8$ Hz, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,68 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,70 (bs, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). LC-MS: m/z 348,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
64		^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,85-8,78 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,97 (dt, $J=8,1$ và $1,5$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); LC-MS: m/z 348,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
65		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,30-12,10 (bs, 1H), 7,44-7,39 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,98 (s, 6H); LC-MS: m/z 398,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
66		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,19 (s, 1H), 8,53 (d, $J=3,4$, 1H), 7,89 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,54 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,00 (s, 6H); LC-MS: m/z 361,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
67		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,50 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,60 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 396,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
68		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,53 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,72 (m, 6H), 1,41-1,28 (m, 4H); LC-MS: m/z 444,3 ($\text{M}+1$) $^+$.

69		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,63 (s, 1H), 8,47 (bs, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,0 (s, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,85-2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,91-1,72 (m, 6H), 1,45-1,29 (m, 4H); LC-MS: m/z 444,3 (M+1) ⁺ .
----	---	--

Lưu ý: Quy trình điều chế hợp chất 60 bao gồm phản ứng khử bảo vệ theo quy trình được mô tả trong bước sau:

Khử bảo vệ (đối với hợp chất 60): 7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(piperidin-4-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

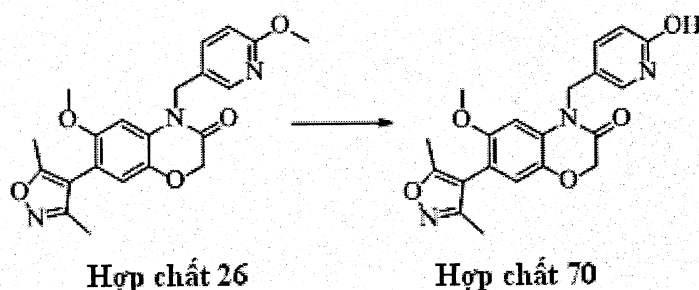
Bổ sung TFA (6,0mL, 39,20mmol) vào dung dịch nước đá chứa tert-butyl 4-((7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat (0,20g, 0,42mmol) trong DCM (10mL) và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện chân không, và phần cặn được nghiền bằng hexan để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tạo hỗn dịch trong DCM (5mL) và ở nhiệt độ 0°C được bổ sung dung dịch nước NaHCO₃ bão hoà (1,0mL), khuấy trong 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô trên Na₂SO₄, cô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất bán rắn màu trắng nhạt (0,01g, 6%).

Quy trình tương tự để điều chế hợp chất 61 bao gồm phản ứng khử benzyl theo quy trình được mô tả dưới đây.

Khử benzyl (đối với hợp chất 61): N-(4-(6-hydroxypyridin-3-yl)-5-metoxo-2-metylphenyl)-N-(pyridin-2-ylmetyl) axetamit

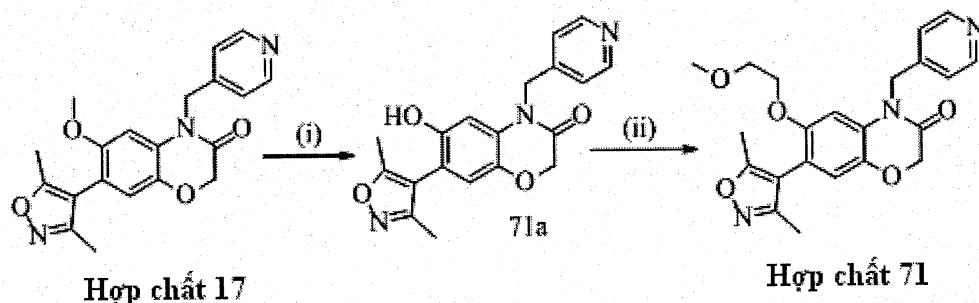
Trong bình đáy tròn một cổ dung tích 25mL, dung dịch được khuấy chứa 6-(6-(benzyloxy)pyridin-3-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on (0,040g, 0,08mmol) trong MeOH (3mL) được xử lý bằng Pd/C (10%, 0,050g) ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí nitơ. Hỗn dịch được hydro hóa (áp suất khí) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (TLC), hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,010g, 30,3%).

Ví dụ VIII: Điều chế 7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-4-((6-hydroxypyridin-3-yl)metyl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (hợp chất 70)



Dung dịch chứa hợp chất 26 (0,04g, 0,10mmol) trong HBr 33% trong AcOH (3,0mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong ống kín trong 6 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, phản ứng được dừng bằng cách bổ sung nước (10mL), sau đó dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà (20mL) và chiết bằng 10% MeOH:DCM (100mL). Lóp hữu cơ được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để phân lập hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (5mg, 13%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,52 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,60 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LC-MS: m/z 382,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ IX: Điều chế 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-(2-metoxyetoxy)-4-(pyridin-4-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (hợp chất 71)



Bước (i): Điều chế 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-hydroxy-4-(pyridin-4-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

Bổ sung BBr_3 (1,0M trong DCM, 1mL) vào dung dịch nước đá chứa hợp chất 17 (0,10g, 0,27mmol) trong DCM (4,0mL) và khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, phản ứng được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat và chiết bằng DCM (50mL). Lóp hữu cơ được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương

pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,080g, 84%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46-8,44 (m, 2H), 7,20-7.19 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); ES-MS: m/z 350,2 ($\text{M}-1$) $^-$.

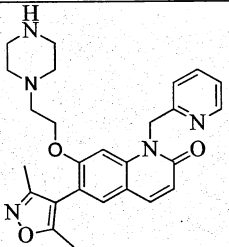
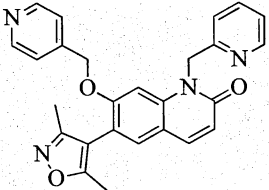
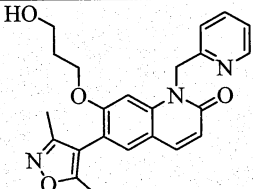
Bước (ii): Điều chế 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-(2-metoxietoxy)-4-(pyridin-4-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

Bổ sung K_2CO_3 (0,095g, 0,069mmol) sau đó 1-brom-2-metoxietan (0,064g, 0,46mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 71a (0,08g, 0,23mmol) trong DMF (3,0mL) và khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10mL) và chiết bằng EtOAc (50mL). Lóp hữu cơ được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,010g, 11%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,78 (t, $J=4,6$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LC-MS: m/z 410,2 ($M+1$) $^+$.

Các hợp chất sau được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình bất kỳ hoặc cả hai quy trình gồm các bước được mô tả trong Ví dụ IX với các biến đổi thích hợp trong các chất phản ứng, lượng của các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng. Đặc điểm hóa lý của các hợp chất được tóm tắt trong bảng sau.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu mô tả cấu trúc
72		^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9,8 (bs, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,55 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,20 (s, 3H); LC-MS: m/z 348,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
73		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,45 (s, 1H), 8,59 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J_1=2,4$ Hz, $J_2=8,8$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,24 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,50 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LC-MS: m/z 382,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

74		^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,41 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,74 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,41-4,33 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LC-MS: m/z 430,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
75		^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,67-7,61 (m, 2H), 7,34 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 3H), 6,69 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,07 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,74-3,64 (m, 4H), 2,68 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 2,45-2,42 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); LC-MS: m/z 461,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
76		^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,34 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 6,69 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,04 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,13 (s, 3H); LC-MS: m/z 419,3 ($\text{M}+1$) $^+$.
77*		^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,83 (s, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,03 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,76 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,66 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 2H); LC-MS: m/z 445,05 ($\text{M}+1$) $^+$.
78		^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,57 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,34 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 3H), 6,68 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,93 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,68 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,39-1,32 (m, 2H), 0,90 (t, $J=6,9$ Hz, 3H); LC-MS: m/z 404,1 ($\text{M}+1$) $^+$.
79		^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,61 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (t, $J=3,0$ Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,65 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 5,88-5,85 (m, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,22-5,10 (m, 2H), 4,56-4,54 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LC-MS: m/z 388,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
80		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,52 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,59 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,83 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 3,96 (t, $J=4,9$ Hz, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); ES-MS: m/z 392,2 ($\text{M}+1$) $^+$.
81		^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,33-7,18 (m, 4H), 6,68 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,07 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,74 (m, 4H); LC-MS: m/z 445,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

82*		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,51 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,57 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,04 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 2,68-2,64 (m, 5H), 2,61-2,59 (m, 2H), 2,28-2,26 (m, 7H), 2,10 (s, 3H); LC-MS: m/z 460,3 ($M+1$) $^+$.
83		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 8,41 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,26-7,12 (m, 5H), 6,58 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LC-MS: m/z 439,2 ($M+1$) $^+$.
84		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,51 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,57 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,51 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 4,0 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,77-1,72 (m, 2H); LC-MS: m/z 406,2 ($M+1$) $^+$.

Lưu ý: Quy trình điều chế hợp chất 77 bao gồm phản ứng khử bảo vệ theo quy trình được mô tả trong bước sau:

Phản ứng khử bảo vệ (đối với hợp chất 77): 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-(piperidin-4-ylmethoxy)-1-(pyridin-2-ylmethyl)quinolin-2(1H)-on hydroclorua

Dung dịch chứa tert-butyl 4-(((6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1,2-đihydroquinolin-7-yl)oxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (0,05g, 0,0919mmol) trong 1,4-dioxan. HCl (2mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được nghiền bằng ete và hexan để thu được hợp chất mong muốn (0,01g, 22,6%).

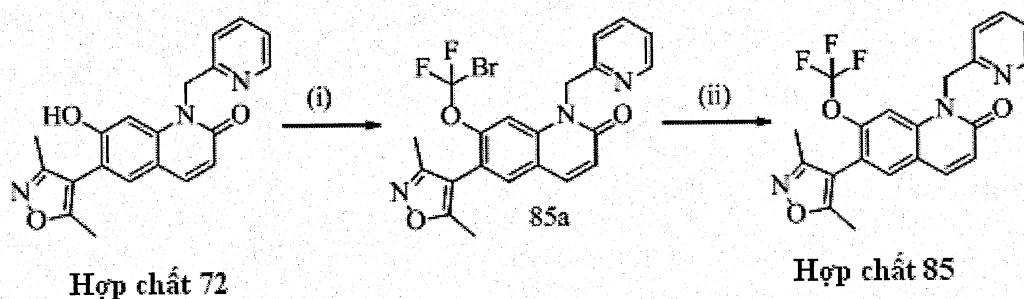
Quy trình tương tự để điều chế hợp chất 82 bao gồm phản ứng khử bảo vệ theo quy trình được mô tả dưới đây.

Phản ứng khử bảo vệ (đối với hợp chất 82): 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-(2-(piperazin-1-yl) etoxy)-1-(pyridin-2-ylmethyl) quinolin-2(1H)-on

Bổ sung TFA (0,5mL) vào dung dịch được làm nguội chứa tert-butyl 4-(2-((6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1,2-đihydroquinolin-7-yl)oxy)ethyl)piperazin-1-carboxylat (0,05g, 0,09mmol) trong DCM(3mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, phần cặn được pha loãng bằng DCM (50mL) và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (50mL), nước (50mL), làm khô trên

natri sulphat và cô trong điều kiện chân không. Phần cặn được rửa bằng dietyl ete để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (0,015g, 37%).

Ví dụ X: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(triflo metoxy)quinolin-2(1H)-on (hợp chất 85)



Bước (i): Điều chế 7-(bromđiflometoxy)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on

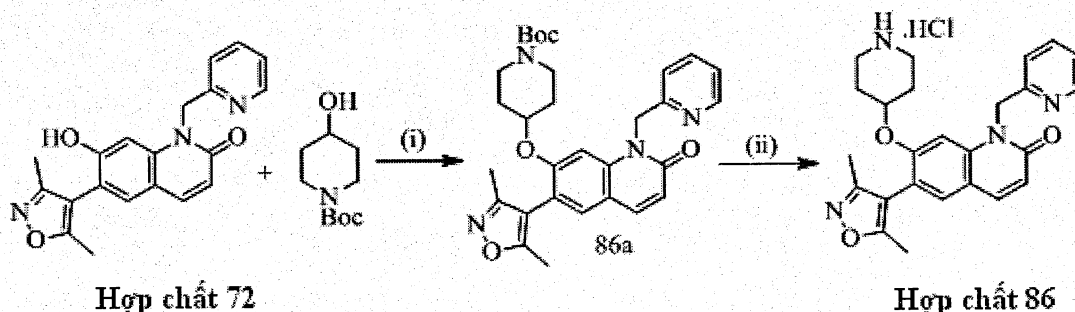
Bước này được thực hiện tương tự như bước (ii) của quy trình điều chế hợp chất 71 (Ví dụ IX) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,05g, 36%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,74-7,63 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,20-7,19 (m, 1H), 6,87 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); ^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 15,9; LC-MS: m/z 477,9 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước (ii): Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(triflo metoxy)quinolin-2(1H)-on

Trong bình cầu polypropylen dung tích 50mL, dung dịch được khuấy chứa 7-(bromđiflometoxy)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on (0,05g, 0,105mmol) trong DCM (5mL) được xử lý bằng AgBF_4 (0,061g, 0,315mmol), ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà lạnh và chiết bằng DCM. Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được phân tách và làm khô trên Na_2SO_4 . Dung dịch được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất thô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng TLC silicagel điều chế (50% EtOAc/Hexan) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,016g, 37%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,72-7,61 (m,

3H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,84 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); ^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3): δ -57,95; LC-MS: m/z 416,4 ($\text{M}+1$) $^+$.

Ví dụ XI: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-(piperidin-4-yloxy)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on hydroclorua (hợp chất 86)



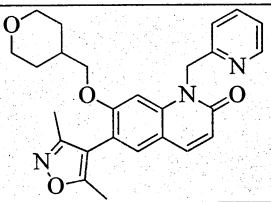
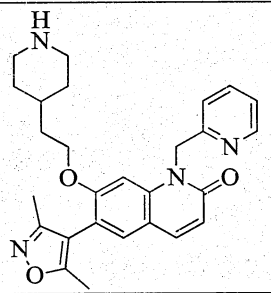
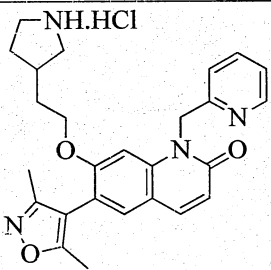
Bước (i): Điều chế tert-butyl 4-((6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-đihydroquinolin-7-yl)oxy)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (0,05g, 0,22mmol), triphenylphosphin (0,16g, 0,6mmol), và DIAD (0,12mL, 0,6mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 72 (0,07g, 0,20mmol) trong THF khô (8mL), và khuấy ở nhiệt độ phòng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (50mL x2), các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (60-120 mesh (250-125 μm)) (rửa giải 20-40% EtOAc-hexan) để thu được hợp chất mong muốn (0,05g, 47%); LC-MS: m/z 531,3 ($\text{M}+1$) $^+$.

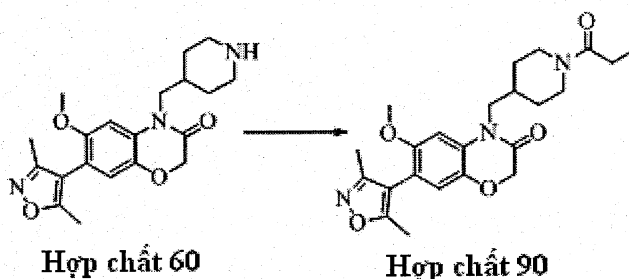
Bước (ii): Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-(piperidin-4-yloxy)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on hydroclorua

Bước này được thực hiện tương tự như phản ứng khử bảo vệ của quy trình điều chế hợp chất 77 (Ví dụ IX). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,69 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,98 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,57 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,66 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,00-4,80 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 2H); LC-MS: m/z 431,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Các hợp chất sau được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình bất kỳ hoặc cả hai quy trình gồm các bước được mô tả trong Ví dụ XI với các biến đổi thích hợp trong các chất phản ứng, lượng của các chất phản ứng và các điều kiện phản ứng. Đặc điểm hóa lý của Các hợp chất được tóm tắt trong bảng sau.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu mô tả cấu trúc
87		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,34 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 3H), 6,68 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,76 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 4H); LC-MS: m/z 446,3 ($\text{M}+1$) $^+$.
88		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,00 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,70 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,64 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 2,88 (t, $J=12,8$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,85 (d, $J=14$ Hz, 2H), 1,71-1,66 (m, 2H), 1,66-1,33 (m, 2H), 1,26 (m, 3H); LC-MS: m/z 459,0 ($\text{M}+1$) $^+$.
89		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): 8,82 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 8,03 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,76 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,66 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,30-4,20 (m, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 1H); LC-MS: m/z 445,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

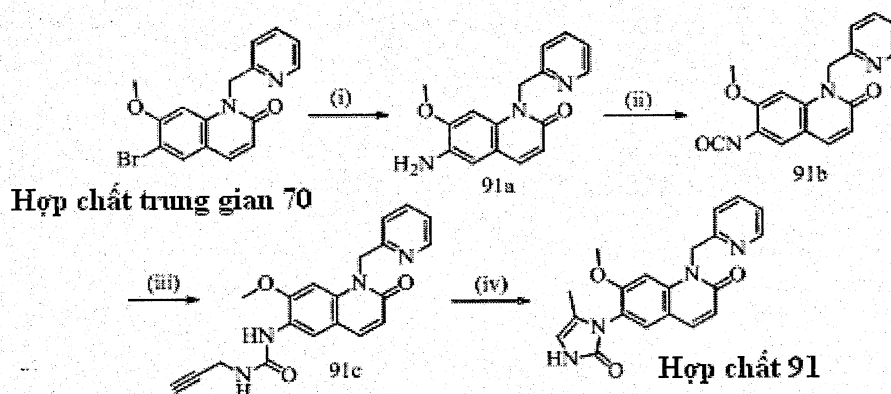
Ví dụ XII: Điều chế 7-(3,5-đimethylisoxazol-4-yl)-6-metoxi-4-((1-propionylpiperidin-4-yl) metyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (hợp chất 90)



Bổ sung triethyl amin (0,1mL, 0,8mmol) sau đó bổ sung từng phần propionyl clorua (0,04g, 0,40mmol) vào dung dịch nước đá chứa hợp chất 60 (0,10g, 0,27mmol) trong DCM (5mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (50mL) và rửa bằng dung dịch nước

NaHCO₃ (20mL), nước (50mL), nước muối (20mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cần thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,08g, 8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,92 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 4H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 5H), 2,20-1,80 (m, 5H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,3 Hz, 3H); LC-MS: *m/z* 428,3 (M+1)⁺.

Ví dụ XIII: Điều chế 7-metoxi-6-(5-metyl-2-oxo-2,3-di-hydro-1H-imidazol-1-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on (hợp chất 91)



Bước (i): Điều chế 6-amino-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on

Trong ống dung tích 100mL có thể gắn kín được, dung dịch chứa 6-brom-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on (1,0g, 2,99mmol) trong DMSO (10mL), được xử lý lần lượt bằng natri azit (0,28g, 4,2mmol), CuI (0,54g, 2,99mmol) và L-prolin (0,50g, 4,3mmol) ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh và chiết bằng EtOAc (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,60g, 74%), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,62 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,8 (s, 3H); LC-MS: *m/z* 282,1 (M+1)⁺.

Bước (ii): Điều chế 6-isoxyanato-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on

Bổ sung từng phần dung dịch chứa 6-amino-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on (0,35 g, 1,24mmol) trong DCM (10mL), sau đó bổ sung từng phần triethylamin (0,1mL, 2,48mmol) vào dung dịch chứa triphosgen (0,35g, 1,24mmol) trong DCM (2mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (TLC), dung môi được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế (0,30g, thô); LC-MS: m/z 308,1 (M+1)⁺.

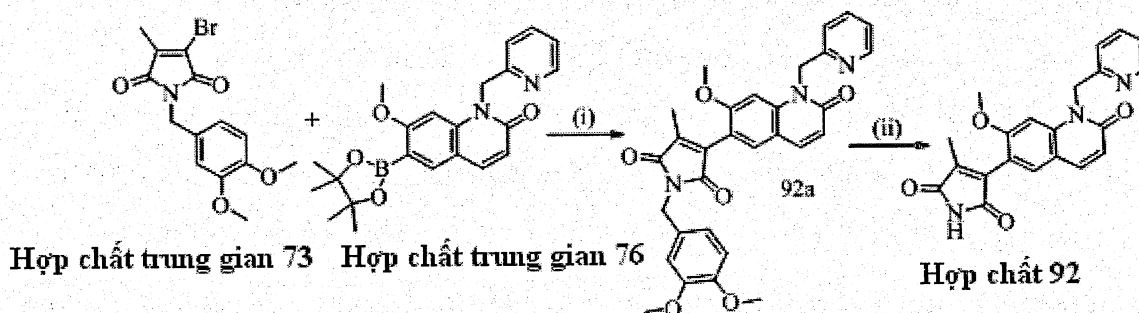
Bước (iii): Điều chế 1-(7-metoxi-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-dihydroquinolin-6-yl)-3-(prop-2-yn-1-yl)ure

Bổ sung propargyl amin (0,059g, 0,97mmol) trong THF (1mL) vào dung dịch được khuấy chứa 6-isoxyanato-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on (0,3g, 0,97mmol) trong THF khô (10mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (3x30mL). Phần chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (60-120 mesh (250-125 μ m)) và rửa giải bằng 20% EtOAc/Hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,32g, thô). LC-MS: m/z 363,4 (M+1)⁺.

Bước (iv): Điều chế 7-metoxi-6-(5-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-1-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on

Bổ sung natri metoxit 5N trong MeOH (0,5mL) vào dung dịch được khuấy chứa từ 1 đến (7-metoxi-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-dihydroquinolin-6-yl)-3-(prop-2-yn-1-yl)ure (0,3g, 0,82mmol) trong MeOH (15mL) ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí nito. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng TLC silicagel điều chế (5% MeOH/CHCl₃) để tạo ra hợp chất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,01g, 3,3%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,79 (s, 1H), 8,51-8,50 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,58 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,74 (d, $J=16,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, 16,8Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,69 (3H); LC-MS: m/z 363,0 (M+1)⁺.

Ví dụ XIV: Điều chế 3-(7-metoxi-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-dihydroquinolin-6-yl)-4-metyl-1H-pyrol-2,5-dion (hợp chất 92)



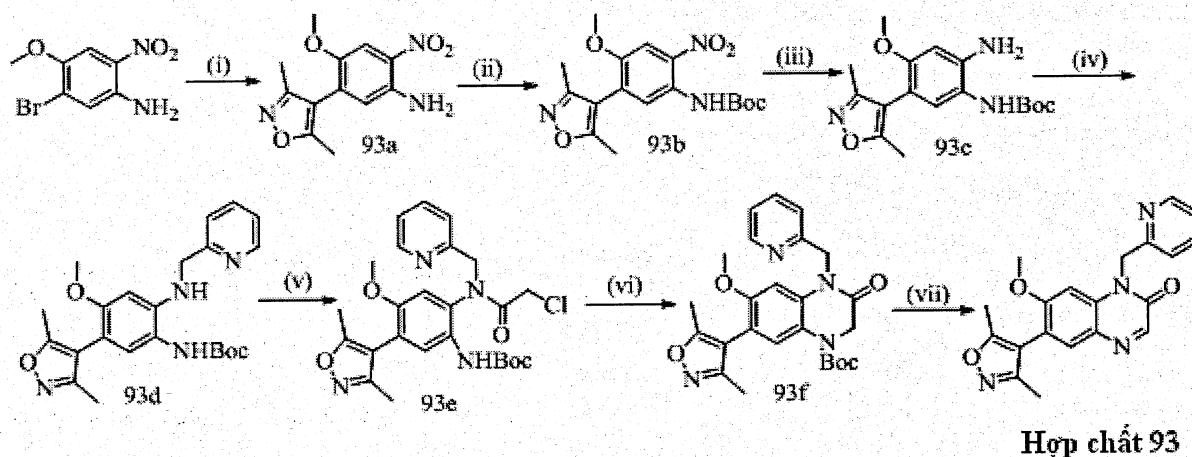
Bước (i): Điều chế 1-(3,4-đimetoxybenzyl)-3-(7-metoxi-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-dihydroquinolin-6-yl)-4-metyl-1H-pyrol-2,5-dion

Bước này được thực hiện tương tự như quy trình được thể hiện trong Ví dụ VII (hợp chất 17). Hợp chất mong muốn thu được là hợp chất thô (0,10g); LC-MS: m/z 526,1 ($M+1$)⁺.

Bước (ii): Điều chế 3-(7-metoxi-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-dihydroquinolin-6-yl)-4-metyl-1H-pyrol-2,5-dion

Dung dịch chứa 1-(3,4-đimetoxybenzyl)-3-(7-metoxi-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-dihydroquinolin-6-yl)-4-metyl-1H-pyrol-2,5-dion (0,10g, 0,19mmol), anisol (0,1mL) và H₂SO₄ (lượng xúc tác) trong TFA (4mL) được gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (TLC), hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng bằng DCM. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hoà và làm khô trên natri sulfat khan, trước khi làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng silicagel (60-120 mesh (250-125μm)) cột sắc ký và rửa giải bằng 5% DCM/MeOH để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,004g, 5,6%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,54-8,53 (m, 1H), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,67 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,90 (s, 3H); LC-MS: m/z 376,1 ($M+1$)⁺.

Ví dụ XV: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinoxalin-2(1H)-on (hợp chất 93)



Bước (i): Điều chế 5-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-metoxxy-2-nitroanilin

Bước này được thực hiện tương tự như quy trình được thể hiện trong Ví dụ VII (hợp chất 17). Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 (s, 1H), 7,26 (bs, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LC-MS: m/e 264,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước (ii): Điều chế tert-butyl (5-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-metoxxy-2-nitrophenyl) carbamat

Hỗn dịch được khuấy chứa NaH 60% (0,091g, 2,28mmol) trong 5mL DMF ở nhiệt độ 0°C được bổ sung 5-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-metoxxy-2-nitroanilin (0,5g, 1,90mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở điều kiện tương tự trong 30 phút, sau đó bổ sung Boc-anhydrit (0,48mL, 2,09mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng nước (100mL), làm khô trên Na_2SO_4 và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic oxit (20% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (0,45g, 65%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (bs, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); LC-MS: m/e 364,2 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước (iii): Điều chế tert-butyl (2-amino-5-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-metoxxyphenyl) carbamat

Dung dịch được khuấy chứa tert-butyl (5-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-metoxxy-2-nitrophenyl) carbamat (0,45g, 1,23mmol) trong MeOH (10mL) được bổ sung Pd-C 10%

(0,1g) và khuấy trong điều kiện áp suất khí H_2 ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, rửa bằng metanol. Dịch lọc được cô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,5g). Hợp chất thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (s, 1H), 6,87 (bs, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,01 (bs, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,43 (s, 9H); LC-MS: m/e 334,2 ($M+1$)⁺.

Bước (iv): Điều chế tert-butyl (5-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-metoxi-2-((pyridin-2-ylmetyl)amino)phenyl)carbamate

Bổ sung pyridin-2-carboxaldehyt (0,06mL, 0,67mmol) vào dung dịch nước đá chứa tert-butyl (2-amino-5-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-metoxiphenyl)carbamate (0,15g, 0,45mmol) trong MeOH (10mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh một lần nữa đến nhiệt độ 0°C và bổ sung natri xyanoborohydrit (0,057g, 0,9mmol) vào, sau đó bổ sung AcOH (0,02mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được cô, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (100mL X 2). Các lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước natri bicacbonat (20mL), nước (200mL), nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế silicagel (100-200 mesh (149-74 μ m)) để thu được hợp chất mong muốn (0,1g, 52%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,54 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,46 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 5,94 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,23 (s, 9H); LC-MS: m/z 425,3 ($M+1$)⁺.

Bước (v): Điều chế tert-butyl (2-(2-clo-N-(pyridin-2-ylmetyl)axetamido)-5-(3,5-đimetyl isoxazol-4-yl)-4-metoxiphenyl)carbamate

Bổ sung $NaHCO_3$ (0,197g, 2,35mmol), sau đó bổ sung 2-cloaxetyl clorua (0,022g, 0,28mmol) vào dung dịch nước đá chứa tert-butyl (5-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-metoxi-2-((pyridin-2-ylmetyl)amino)phenyl)carbamate (0,1g, 0,23mmol) trong DCM (10mL) và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (100mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (20mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (0,1g, 85%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,05-10,80 (bs, 1H), 8,54 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,22 (s, 1H),

4,35-4,20 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,23 (s, 9H); LC-MS: m/z 502,2 ($M+1$)⁺.

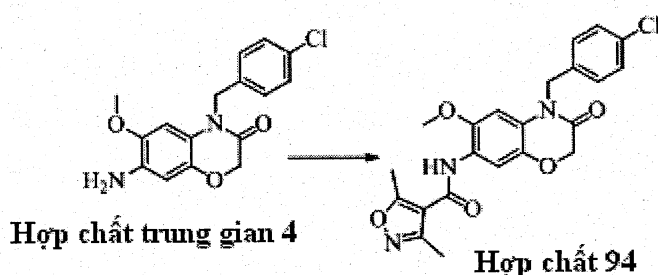
Bước (vi): Điều chế tert-butyl 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxy-3-oxo-4-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-đihydroquinoxalin-1(2H)-carboxylat

Bổ sung NaH (0,012g, 0,29mmol) vào dung dịch nước đá chứa tert-butyl (5-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-metoxy-2-((pyridin-2-ylmetyl)amino)phenyl)carbamate (0,1g, 0,20mmol) trong DMF (5mL) và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng MeOH, pha loãng bằng H₂O (10mL) và chiết bằng EtOAc (50mL X 2). Lốp hữu cơ được rửa bằng nước (50mL), nước muối (20mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (0,093g, 100%); LC-MS: m/z 465,3 ($M+1$)⁺.

Bước (vii): Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxy-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinoxalin-2(1H)-on

Bổ sung TFA (0,016mL, 2,15mmol) vào dung dịch nước đá chứa tert-butyl 7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxy-3-oxo-4-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-đihydroquinoxalin-1(2H)-carboxylat (0,1g, 0,21mmol) trong DCM (5mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (100mL), rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat (20mL), nước (50mL), nước muối (20mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,015g, 19%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,50 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,45 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 363,2 ($M+1$)⁺.

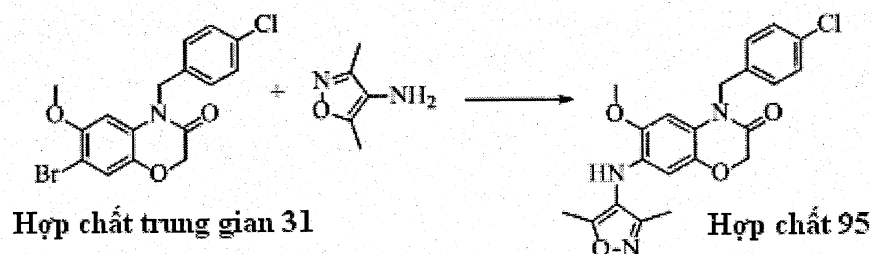
Ví dụ XVI: Điều chế N-(4-(4-clobenzyl)-6-metoxy-3-oxo-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)-3,5-đimetylisoxazol-4-carboxamid (hợp chất 94)



Bước (i): Điều chế N-(4-(4-clobenzyl)-6-metoxi-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)-3,5-dimetylisoxazol-4-carboxamit

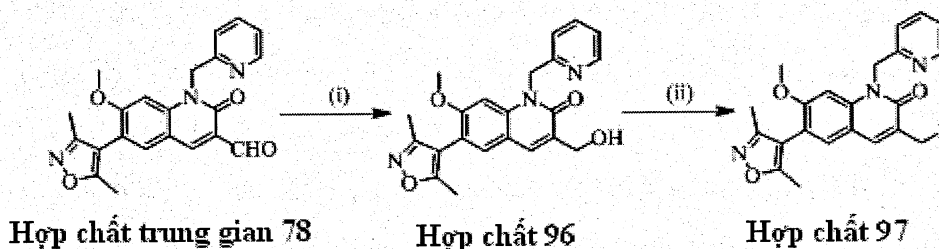
Bổ sung axit 3,5-dimetylisoxazol-4-carboxylic (0,05g, 0,33mmol), HOBt (0,02, 0,15mmol), EDC.HCl (0,12g, 0,63mmol), trietylamin (0,11mL, 0,77mmol) vào dung dịch chứa 7-amino-4-(4-clobenzyl)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (0,10g, 0,31mmol) trong DCM (5mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (100mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (0,03 g 22%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,08 (bs, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); LC-MS: m/z 442,1 ($M+1$) $^+$.

Ví dụ XVII: Điều chế 4-(4-clobenzyl)-7-((3,5-dimetylisoxazol-4-yl)amino)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (hợp chất 95)



Bổ sung 3,5-dimetylisoxazol-4-amin (0,03g, 0,26mmol), xesi cacbonat (0,20g, 0,65mmol), xantphos (0,02g, 0,025mmol) vào dung dịch chứa 7-brom-4-(4-clobenzyl)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (0,10g, 0,26mmol) trong toluen (5,0mL) trong ống kín và loại khí bằng cách sục nitơ trong 20 phút. Sau đó, paladi(II)axetat (0,015g, 0,065mmol) được bổ sung vào và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được để ở nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (6mg, 0,5%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,41 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,14 (bs, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); LC-MS: m/z 414,1 ($M+1$) $^+$.

Ví dụ XVIII: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-7-metoxyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on (hợp chất 96) và 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-3-(flometyl)-7-metoxyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on (hợp chất 97)



Bước (i): Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-7-metoxyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on

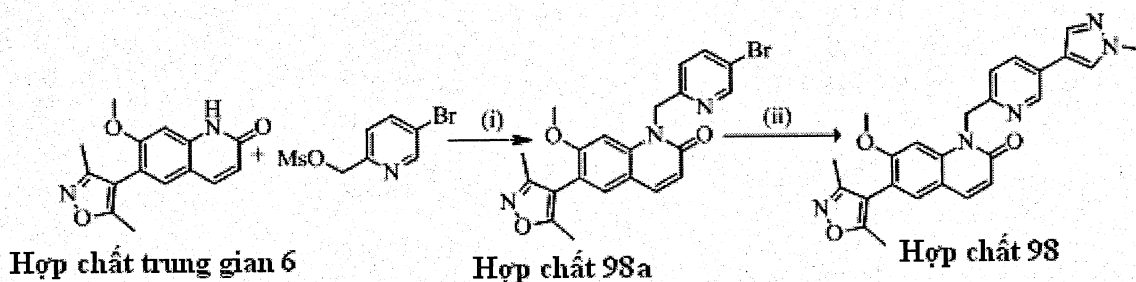
Bổ sung một phần NaBH_4 (0,007g, 0,18mmol) vào dung dịch nước đá chứa 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxyl-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-đihydroquinolin-3-carbaldehyt (0,07g, 0,18mmol) trong MeOH (3mL) và khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được cô, phần cặn được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (50mL x 2). Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100mL), làm khô trên natri sulphat và cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,02g, 28%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,52 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,27 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 392,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước (ii): Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-3-(flometyl)-7-metoxyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on

Bổ sung DAST (0,04mL, 0,3mmol) vào dung dịch nguội chứa 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-7-metoxyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on (0,04g, 0,102mmol) trong DCM(2mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (50mL) và rửa bằng nước (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,01g, 25%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,53 - 8,51 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (t, $J=7,4$

Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 - 7,14 (m, 2H), 5,64 (bs, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 394,2 ($M+1$)⁺.

Ví dụ XIX: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-((5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) pyridin-2-yl) metyl) quinolin-2(1H)-on (hợp chất 98)



Bước (i): 1-((5-bromopyridin-2-yl) metyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi quinolin-2(1H)-on

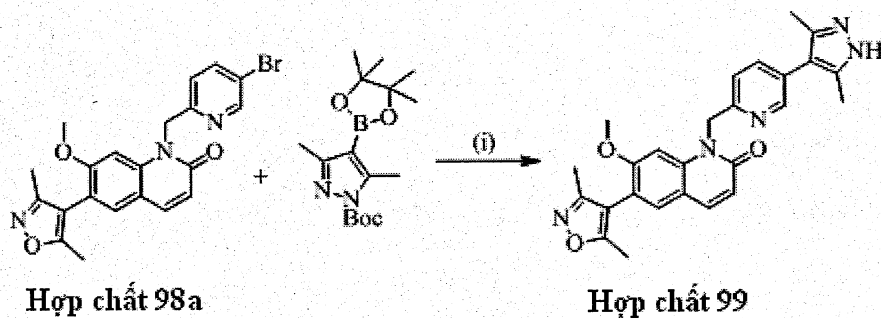
Bước này được thực hiện tương tự như bước d của quy trình điều chế hợp chất trung gian 78.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,65 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J_1=2,4$ Hz, $J_2=8,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,57 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 442 ($M+2$)²⁺.

Bước (ii): 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-((5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) pyridin-2-yl) metyl) quinolin-2(1H)-on

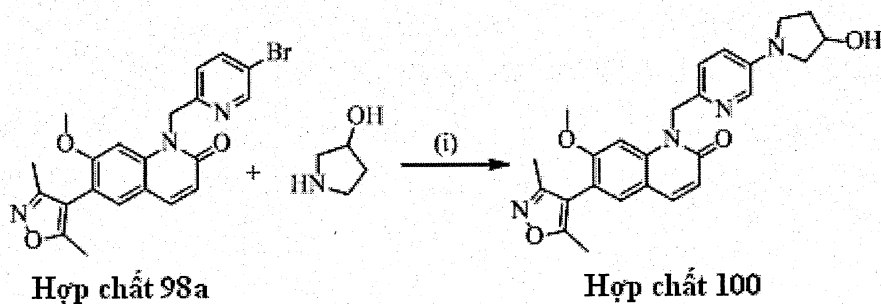
Bước này được thực hiện tương tự như quy trình điều chế hợp chất 17 (Ví dụ VII). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,77 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LC-MS: m/z 442,7 ($M+1$)⁺.

Ví dụ XX: Điều chế 1-((5-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on (hợp chất 99)



Quy trình này được thực hiện tương tự như quy trình điều chế hợp chất 17 (Ví dụ VII). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,39 (bs, 1H), 8,47 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J_1=2,4$ Hz, $J_2=8,3$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,59 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,25 (s, 9H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 456,2 ($M+1$) $^+$.

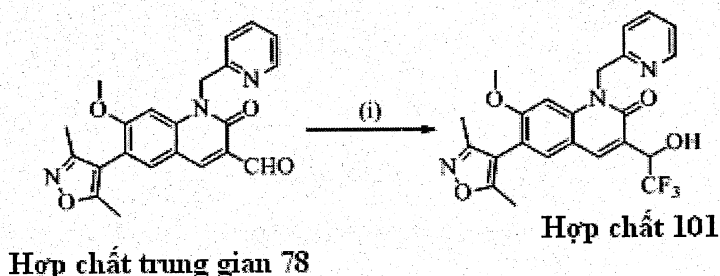
Ví dụ XXI: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-((5-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on (hợp chất 100)



Bổ sung pyrrolidin-3-ol (0,01 g, 0,13mmol), xesi cacbonat (0,11g, 0,34mmol) và BINAP (0,004g, 0,006mmol) vào dung dịch chứa từ 1 đến ((5-brompyridin-2-yl)metyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on (0,05g, 0,11mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) trong ống kín và loại khí bằng cách sục nitơ trong 15 phút. Sau đó, bổ sung paladi axetat (0,003g, 0,011mmol) vào, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (0,02g, 43%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,91 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,59 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 5,53 (bs, 2H), 4,41-4,39 (m, 1H), 3,82 (s, 3H),

3,60-3,30 (m, 4H), 3,10 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,03-1,91 (m, 2H); LC-MS: m/z 447,1 ($M+1$)⁺.

Ví dụ XXII: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)quinolin-2(1H)-on (hợp chất 101)



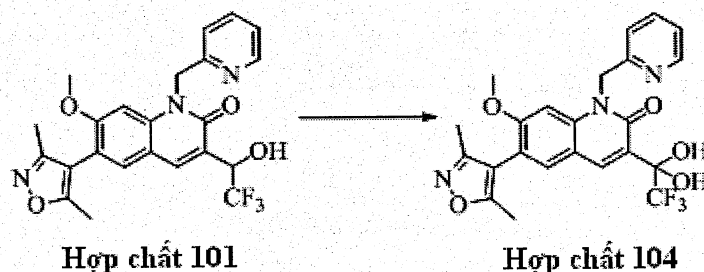
Bổ sung tetra butyl amoni florua 1,0M trong THF (0,015mL, 0,015mmol) và TMS-CF₃ (0,01mL, 0,061mmol) vào dung dịch nguội chứa 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-đihydroquinolin-3-carbalđehyt (0,02g, 0,051mmol) trong THF (1mL), được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc (50mL), rửa bằng nước (50mL), làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,01g, 43%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,52 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 5,77-5,64 (m, 2H), 5,49-5,43 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LC-MS: m/z 460,2 ($M+1$)⁺.

Hợp chất 101 (raxemat) được tinh chế bằng phương pháp HPLC phân tách đồng phân quang học. Dữ liệu mô tả cấu trúc về các chất đồng phân mong muốn được thể hiện trong bảng sau.

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu mô tả cấu trúc
102 và 103		Hợp chất 102 (chất đồng phân-1): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,52 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 5,77-5,64 (m, 2H), 5,49-5,44 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 460,1 ($M+1$)⁺. Hợp chất 103 (chất đồng phân-2): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,52 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H) 7,15 (s, 1H),

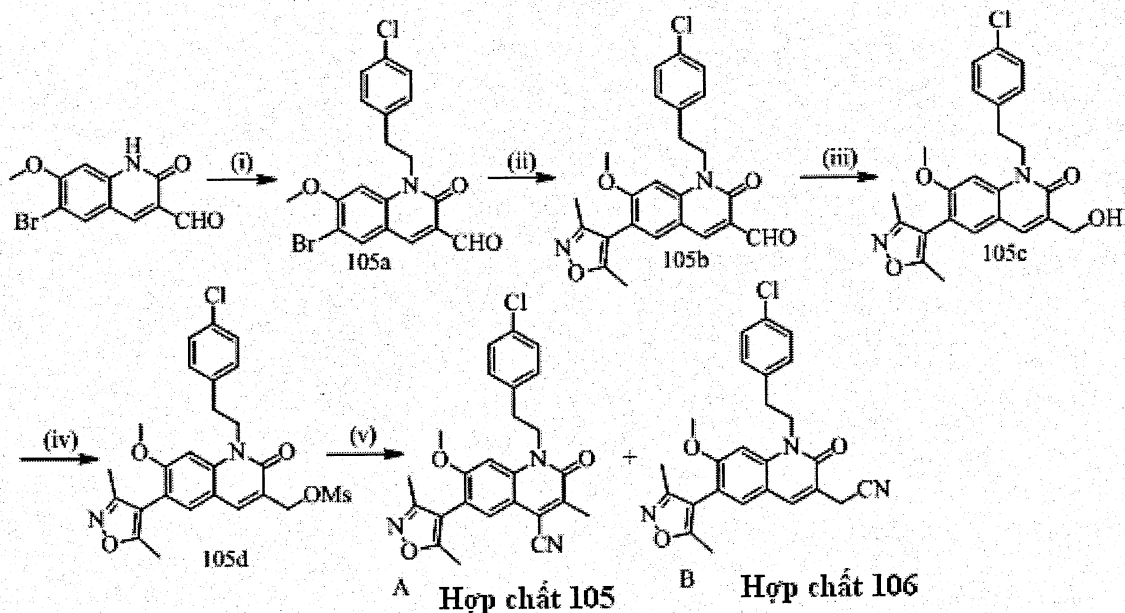
		6,90 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 5,77-5,64 (m, 2H), 5,48-5,45 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LC-MS: m/z 460,1 (M+1) ⁺ .
--	--	---

Ví dụ XXIII: Điều chế 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3-(2,2,2-triflo-1,1-đihydroxyetyl)quinolin-2(1H)-on (hợp chất 104)



Bổ sung Dess-Martin periodinane (0,28g, 0,65mmol) vào dung dịch nguội chứa 6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3-(2,2,2-triflo-1,1-đihydroxyetyl)quinolin-2(1H)-on (0,2g, 0,43mmol) trong DCM (5mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM (100mL) và rửa bằng hỗn hợp chứa dung dịch nước NaHCO₃ và Na₂S₂O₅ theo tỷ lệ 5:1, làm khô trên natri sulphat và cô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (0,015g, 8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,55 (s, 2H), 8,50 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (t, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); ES-MS: m/z 476,1 (M+1)⁺.

Ví dụ XXIV: Điều chế 1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-3-metyl-2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-carbonitril (hợp chất 105) và 2-(1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-2-oxo-1,2-đihydroquinolin-3-yl)axetonitril: (hợp chất 106)



Bước (i): Điều chế 6-brom-1-(4-clophenetyl)-7-metoxi-2-oxo-1,2-đihydroquinolin-3-carbalđehyt

Bước này được thực hiện tương tự như bước (i) của quy trình điều chế hợp chất 1 (Ví dụ I). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,42 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,48 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,06 (t, $J=7,8$ Hz, 2H); LC-MS: m/z 421,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước (ii): Điều chế 1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-2-oxo-1,2-đihydroquinolin-3-carbalđehyt

Bước này được thực hiện tương tự như quy trình điều chế hợp chất 17 (Ví dụ VII). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,45 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,53 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,10 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LC-MS: m/z 437,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước (iii): Điều chế 1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on

Bước này được thực hiện tương tự như quy trình điều chế hợp chất 97 (Ví dụ XVIII). Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (0,2g, 67%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (s, 1H), 7,32-7,21 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 4,66-4,64 (m, 2H), 4,52 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,08 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); LC-MS: m/z 439,1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Bước (iv): Điều chế 1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methylmetansulfonat

Bước này được thực hiện tương tự như quy trình điều chế hợp chất trung gian 15. Phần thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước (v): Điều chế 1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-3-metyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-cacbonitril và 2-(1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)axetonitril

Bổ sung kali xyanua (0,042g, 0,64mmol) vào dung dịch nguội chứa (1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl metansulfonat (0,22g, 0,43mmol) trong DMF (5mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và chiết bằng EtOAc (100 x 2), làm khô trên natri sulphat, cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng cột để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (A) (0,02g, 10%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,51 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,07 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LC-MS: m/z 448,1 ($M+1$) $^+$. và (B) (0,065g, 34%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,21 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,52 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (d, $J=1,5$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LC-MS: m/z 448,1 ($M+1$) $^+$.

Dữ liệu sinh học:

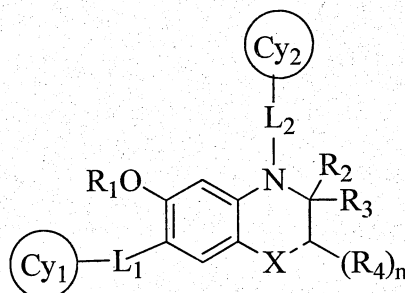
Dữ liệu sinh học *in-vitro* của các hợp chất dị vòng hai vòng có công thức (I) theo sáng chế trong thử nghiệm chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (TR-FRET). Thử nghiệm TR-FRET miễn brom Bet được sử dụng để đánh giá các hợp chất gắn kết với miễn brom bet và ngăn ngừa tương tác của miễn này với peptit histon axetyl. Trong thử nghiệm này, nồng độ tối ưu của protein miễn brom Bet (BRD4) điều chế tại chỗ và cơ chất peptit histon axetyl 300nM được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm (50mM HEPES, độ pH: 7,5, 50mM NaCl, 500 μ M CHAPS) và bổ sung vào các giếng đối chứng dương và các giếng đối chứng thử nghiệm trong đĩa 384 giếng. Các giếng đối chứng chứa 300nM cơ chất peptit histon axetyl được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm. Các giếng trống được bổ sung dung dịch đệm thử nghiệm. Hỗn

hợp phản ứng được ủ ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Các dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO 20mM được điều chế. Các hợp chất này được pha loãng liên tiếp và bổ sung vào giếng thử nghiệm trong các đĩa polypropylen 384 giếng. Hỗn hợp phản ứng này được ủ tiếp trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trên máy lắc đĩa. Streptavidin được đánh dấu bằng Europi (2nM) và kháng thể được đánh dấu bằng XL-665 (10nM) được pha loãng trong dung dịch đệm phát hiện (50mM HEPES, độ pH: 7,5, 50mM NaCl, 500 μ M CHAPS và 800mM KF) được bổ sung vào toàn bộ các giếng trừ các giếng trống chứa dung dịch đệm. Đĩa phản ứng được ủ trong 30 phút nữa ở nhiệt độ phòng trên máy lắc đĩa. Đĩa này được đọc trên thiết bị Perkin Elmer WALLAC 1420 Multilabel Counter Victor 3 (Ex: 340nm Em: 615nm và 665nm). Mức độ loại bỏ peptit được đo theo tỷ lệ của tín hiệu chuyển năng lượng đặc trưng ở bước sóng 665nm và các tín hiệu ở bước sóng 615nm. Nồng độ IC₅₀ của các hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách hiệu chỉnh dữ liệu đáp ứng liều bằng phương trình hiệu chỉnh đồ thị xích-ma bằng cách sử dụng phần mềm Graph Pad Prism V5. Các hợp chất được sàng lọc trong thử nghiệm nêu trên và các kết quả (nồng độ IC₅₀) được thể hiện trong bảng sau; trong đó “A” thể hiện nồng độ IC₅₀ bằng 1000nM hoặc nhỏ hơn, “B” thể hiện nồng độ IC₅₀ nằm trong khoảng từ 1000,01 đến 3000 nM và “C” thể hiện nồng độ IC₅₀ lớn hơn 3000 nM.

Nhóm	Hợp chất số
A	1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28, 29, 32, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 55, 56, 58, 59, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 74, 77, 78, 79, 80, 83, 84, 89, 90, 93, 96, 97, 98, 101, 102, 103, 104, 106.
B	11, 12, 25, 27, 30, 31, 33, 35, 42, 51, 53, 57, 75, 81, 82, 85, 87, 88.
C	3, 6, 13, 14, 15, 19, 48, 52, 54, 60, 61, 63, 70, 71, 76, 86, 91, 92, 94, 95, 105.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của nó;

trong đó:

đường chấm chấm[---] thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

X được chọn từ C , $C(O)$, N hoặc O ; trong đó C và N được thế bằng một hoặc nhiều R_5 để đáp ứng các quy tắc hóa trị mong muốn;

L_1 là liên kết trực tiếp hoặc gốc liên kết được chọn từ $-NH-$, $-NHC(O)-$ hoặc $-NHS(O)_2-$;

L_2 là gốc liên kết được chọn từ $-(CHR_6)_n-$, $-C(O)-$ hoặc $-S(O)_2-$;

Cy_1 là hệ vòng một vòng có từ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại/nhóm khác loại độc lập được chọn từ N , NH , O hoặc $-C(O)-$; trong đó mỗi khi có mặt phần tử thế tùy ý này độc lập được chọn từ một hoặc nhiều R_7 ;

Cy_2 là hệ vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 12 cạnh tùy ý được thế chứa từ 0 đến 3 nguyên tử/nhóm khác loại độc lập được chọn từ N , NH , O hoặc S ; trong đó mỗi khi có mặt phần tử thế tùy ý này độc lập được chọn từ một hoặc nhiều R_8 ;

R_1 được chọn từ hydro, alkyl, alkenyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, heteroxyclyl hoặc heteroxyclylalkyl;

R_2 và R_3 độc lập là hydro, alkyl hoặc cùng nhau tạo ra nhóm oxo;

R_4 mỗi khi có mặt độc lập được chọn từ hydro, alkyl, xycloalkyl, xyanoalkyl, hydroxyalkyl, hoặc haloalkyl tùy ý được thế; trong đó phần tử thế tùy ý này là một hoặc nhiều hydroxyl;

R_5 mỗi khi có mặt độc lập được chọn từ hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl hoặc xyano;

R_6 là hydro hoặc alkyl;

R_7 được chọn từ alkyl, hydroxy hoặc xycloalkyl;

R_8 được chọn từ alkyl, alkoxy, amino, xyano, halogen, haloalkyl, hydroxy, -C(O)alkyl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; trong đó phần tử thế tùy ý này được chọn từ một hoặc nhiều alkyl hoặc hydroxy; và

n là số nguyên được chọn từ 1 hoặc 2.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là CH hoặc O.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Cy_1 là 3,5-đimetylisoxazol.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó L_1 là liên kết trực tiếp.

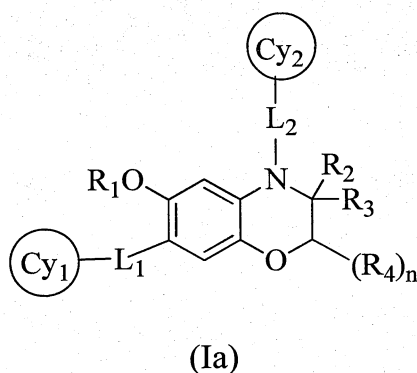
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó L_2 là $-CH_2-$.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Cy_2 là pyridyl tùy ý được thế hoặc phenyl tùy ý được thế.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó phần tử thế tùy ý là halogen, haloalkyl, alkoxy, amino hoặc xyano.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_4 là alkyl, xyanoalkyl, hydroxyalkyl và haloalkyl tùy ý được thế; trong đó phần tử thế tùy ý là hydroxy.

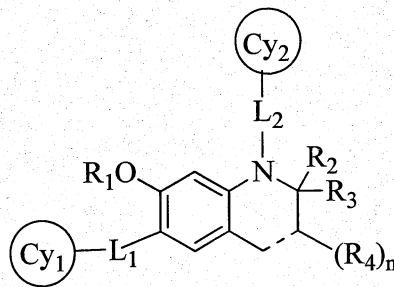
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ia):



trong đó:

$R_1, R_2, R_3, R_4, Cy_1, Cy_2, L_1, L_2$ và n được định nghĩa tương tự như trong điểm 1; hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ib):

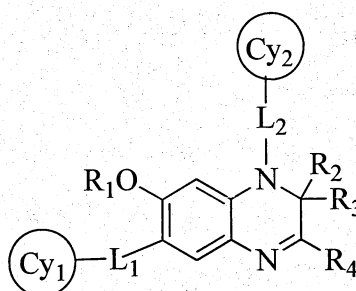


(Ib)

trong đó:

đường chấm chấm, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Cy_1 , Cy_2 , L_1 , L_2 và n được định nghĩa tương tự như trong điểm 1; hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của nó.

11. Hợp chất theo 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ic):



(Ic)

trong đó:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Cy_1 , Cy_2 , L_1 và L_2 được định nghĩa tương tự như trong điểm 1; hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của nó.

12. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

Hợp chất	Danh pháp IUPAC
1	4-(4-clobenzyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxý-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin;
2	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxý-1-((5-metoxýpyridin-2-yl)metyl)quinolin-2(1H)-on;
3	6-(3,5-đimetyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-7-metoxý-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
4	1-(4-clobenzyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxýquinoxalin-2(1H)-on;
5	1-(4-clobenzyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxý-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on;
6	4-(1-(4-clophenyl)etyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxý-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin;
7	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxý-4-(1-(pyridin-3-yl)etyl)-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin;
8	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxý-1-(pyrazin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
9	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-((3-flopyridin-2-yl)metyl)-7-metoxýquinolin-2(1H)-on;
10	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxý-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-đihydroquinolin-2(1H)-on;

11	4-((3-clophenyl)sulfonyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin;
12	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(pyridin-3-ylsulfonyl)-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin;
13	N-(4-(4-clobenzyl)-6-metoxo-3-oxo-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)-3,5-đimetylisoxazol-4-sulfonamit;
14	1-((4-clophenyl)sulfonyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxoquinolin-2(1H)-on;
15	1-(4-clobenzoyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxoquinolin-2(1H)-on;
16	2-((7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)metyl)anilin;
17	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(pyridin-4-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
18	4-(4-clobenzyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
19	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(1-(pyridin-4-yl)etyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (chất đồng phân-1);
20	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(1-(pyridin-4-yl)etyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (chất đồng phân-2);
21	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(pyridin-3-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
22	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(pyridin-2-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
23	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
24	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(1-(pyridin-3-yl)etyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (chất đồng phân-1);
25	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(1-(pyridin-3-yl)etyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (chất đồng phân-2);
26	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)metyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
27	6-((7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)metyl)nicotinonitril;
28	4-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
29	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-4-((5-flopyridin-2-yl)metyl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
30	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-((5-metoxypyridin-2-yl)metyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
31	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(1-(pyridin-2-yl)etyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
32	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
33	4-(1-(4-clophenyl)etyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (chất đồng phân-1);
34	4-(1-(4-clophenyl)etyl)-7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (chất đồng phân-2);
35	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-(2-(pyridin-2-yl)etyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
36	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-3-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
37	1-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxoquinolin-2(1H)-on;
38	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(2-morpholinoetyl)quinolin-2(1H)-on;
39	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(thiazol-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
40	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(1-(pyridin-2-yl)etyl)quinolin-2(1H)-on;
41	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(1-(pyridin-3-yl)etyl)quinolin-2(1H)-on;
42	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(2-(pyridin-2-yl)etyl)quinolin-2(1H)-on;
43	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyrimidin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
44	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyrimidin-4-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;

45	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-((5-flopyridin-2-yl)metyl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on;
46	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
47	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)quinolin-2(1H)-on;
48	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-4,4-dimetyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on;
49	7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-6-metoxi-2,2-dimetyl-4-(pyridin-3-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
50	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-3-metyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
51	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-3,3-dimetyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2,4(1H,3H)-dion;
52	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-3,3-dimetyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on;
53	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-4-metyl-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
54	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)-4-(triflometyl)quinolin-2(1H)-on;
55	4-xyclopropyl-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
56	1-(4-clobenzyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on;
57	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(quinolin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
58	1-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-3-metylquinolin-2(1H)-on;
59	1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-3-metylquinolin-2(1H)-on;
60	7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-6-metoxi-4-(piperidin-4-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
61	6-(6-hydroxypyridin-3-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
62	6-(3-xyclopropyl-5-metylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
63	7-metoxi-6-(5-metylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
64	7-metoxi-6-(3-metylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
65	4-(4-clobenzyl)-7-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
66	6-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
67	1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxiquinolin-2(1H)-on;
68	3-xyclohexyl-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
69	3-xyclohexyl-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-metoxi-1-(pyridin-3-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
70	7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-4-((6-hydroxypyridin-3-yl)metyl)-6-metoxi-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
71	7-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-6-(2-metoxietoxy)-4-(pyridin-4-ylmetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
72	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-hydroxi-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
73	1-((5-clopyridin-2-yl)metyl)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-hydroxiquinolin-2(1H)-on;
74	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(2,2,2-trifloetoxi)quinolin-2(1H)-on;
75	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-(2-morpholinoetoxi)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
76	7-(2-(dimetylamin)etoxi)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
77	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-(piperidin-4-ylmetoxi)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
78	7-butoxi-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
79	7-(alyloxi)-6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
80	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-7-(2-hydroxiyetoxy)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
81	6-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(2-(pyrolidin-1-yl)etoxi)quinolin-2(1H)-on;

82	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-(2-(piperazin-1-yl)etoxy)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
83	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(pyridin-4-ylmetoxy)quinolin-2(1H)-on;
84	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-(3-hydroxypropoxy)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
85	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(triflometoxy)quinolin-2(1H)-on;
86	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-(piperidin-4-yloxy)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
87	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)-7-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)quinolin-2(1H)-on;
88	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-(2-(piperidin-4-yl)etoxy)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
89	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)-7-(2-(pyrrolidin-3-yl)etoxy)quinolin-2(1H)-on hydroclorua;
90	7-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-6-metoxo-4-((1-propionylpiperidin-4-yl)metyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
91	7-metoxo-6-(5-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1H-imidazol-1-yl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
92	3-(7-metoxo-2-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2-đihydroquinolin-6-yl)-4-metyl-1H-pyrol-2,5-dion;
93	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinoxalin-2(1H)-on;
94	N-(4-(4-clobenzyl)-6-metoxo-3-oxo-3,4-đihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-yl)-3,5-đimetylisoxazol-4-carboxamit;
95	4-(4-clobenzyl)-7-((3,5-đimetylisoxazol-4-yl)amino)-6-metoxo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on;
96	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
97	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-3-(flometyl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)quinolin-2(1H)-on;
98	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-((5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)metyl)quinolin-2(1H)-on;
98a	1-((5-brompyridin-2-yl)metyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo quinolin-2(1H)-on;
99	1-((5-(3,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)metyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxoquinolin-2(1H)-on;
100	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-1-((5-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-7-metoxoquinolin-2(1H)-on;
101	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)quinolin-2(1H)-on;
102	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)quinolin-2(1H)-on (chất đồng phân-1);
103	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)quinolin-2(1H)-on (chất đồng phân-2);
104	6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-3-(2,2,2-triflo-1,1-đihydroxyetyl)quinolin-2(1H)-on;
105	1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-3-metyl-2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-cacbonitril; và
106	2-(1-(4-clophenetyl)-6-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-7-metoxo-2-oxo-1,2-đihydroquinolin-3-yl)axetonitril,

hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể được dụng của nó.

13. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị bệnh của ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể

dược dụng của nó, trong hỗn hợp với ít nhất một chất mang dược dụng hoặc tá dược bao gồm hỗn hợp của chúng theo toàn bộ các tỷ lệ, để sử dụng làm thuốc.

14. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị bệnh của ít nhất một hợp chất theo điểm 12, hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, trong hỗn hợp với ít nhất một chất mang dược dụng hoặc tá dược bao gồm hỗn hợp của chúng theo toàn bộ các tỷ lệ, để sử dụng làm thuốc.

15. Chế phẩm kết hợp chứa lượng hữu hiệu điều trị bệnh của ít nhất một hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, và ít nhất một hoạt chất khác.

16. Chế phẩm kết hợp chứa lượng hữu hiệu điều trị bệnh của ít nhất một hợp chất theo điểm 12, hoặc muối dược dụng hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng của nó, và ít nhất một hoạt chất khác.