



(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)



1-0030031

(51)<sup>7</sup> C07D 401/10; A61P 1/10; A61P 43/00; (13) B  
C07D 417/10; C07D 403/14; C07D  
405/10; C07D 413/10; C07D 413/14;  
A61K 31/4725; C07D 401/14

- (21) 1-2017-00566 (22) 24/07/2015  
(86) PCT/JP2015/071111 24/07/2015 (87) WO 2016/013657 A1 28/01/2016  
(30) 2014-151726 25/07/2014 JP; 2015-051289 13/03/2015 JP  
(45) 25/11/2021 404 (43) 25/07/2017 352A  
(73) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633, Japan  
(72) KURODA Shoichi (JP); KAWABE Kenichi (JP); USHIKI Yasunobu (JP); OHTA Hiroshi (JP); UNEUCHI Fumito (JP); SHIBATA Tsuyoshi (JP); TABUSE Hideaki (JP); MUNETOMO Eiji (JP); CHONAN Sumi (JP).  
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

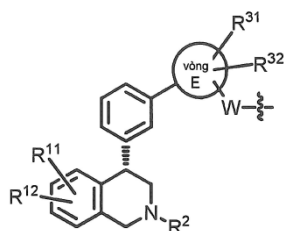
(54) HỢP CHẤT PHENYL TETRAHYDROISOQUINOLIN ĐƯỢC THỂ BẰNG HETEROARYL, CHẾ PHẨM VÀ THUỐC CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] dưới đây hoặc muối được dựng của nó mà có hiệu quả ức chế NHE3:

A-Y [1]

trong đó:

A là cấu tạo được thể hiện bởi công thức [2] dưới đây:



[2]

trong đó:

R<sup>11</sup> và R<sup>12</sup> mỗi nhóm là nguyên tử halogen hoặc tương tự,

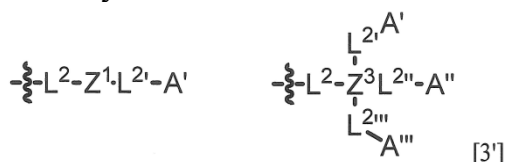
R<sup>2</sup> là C<sub>1-6</sub> alkyl hoặc tương tự

vòng E là triazol, tetrazol, pyrimidin, hoặc tương tự,

R<sup>31</sup> và R<sup>32</sup> mỗi nhóm là nguyên tử hydro, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, hoặc tương tự, và

W là liên kết đơn, công thức -NH-, công thức -O-, hoặc công thức -CONH-, và

Y là nguyên tử hydro hoặc cấu tạo được thể hiện bởi công thức [3'] dưới đây:



[3']

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất có hiệu quả ức chế chất trao đổi  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  3 (chất trao đổi natri hydro 3; dưới đây, cũng được gọi là "NHE3"), chế phẩm và thuốc chứa hợp chất này làm hoạt chất.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Chứng táo bón đề cập đến tình trạng có sự suy giảm về số lần đi tiêu và thải phân và liên quan đến đau hoặc khó khăn trong việc bài tiết chất thải. Tần suất táo bón gia tăng có thể do thay đổi trong chế độ ăn uống, luyện tập không phù hợp, đời sống xã hội căng thẳng do nhiều hạn chế thời gian, và xã hội già hóa dân số.

Thực phẩm ăn vào được tiêu hóa trong dạ dày và ruột non, và các chất dinh dưỡng chủ yếu được hấp thụ trong ruột non. Sau đó, những thứ trong ruột chưa được tiêu hóa được chuyển từ ruột non đến ruột già. Trong ruột già, những thứ này được đóng rắn trong khi nước được hấp thụ, và phần còn lại được chuyển về phía hậu môn bởi sự nhu động để tới đại tràng xích ma mà phân được giữ lại. Khi phân giữ lại xâm nhập vào trực tràng bởi vận động co thắt được gọi là nhu động khối, các thành trực tràng giãn ra. Sự kích thích này được truyền tới trung tâm kiểm soát đại tiện ở tủy sống, dẫn tới phản xạ đại tiện làm nới lỏng cơ vòng hậu môn và co thắt trực tràng. Đồng thời, sự thôi thúc đại tiện được nhận biết bởi não, và áp lực trong bụng tự ý tăng để đại tiện. Tuy nhiên, chứng táo bón xảy ra khi chức năng tự chủ, chức năng cơ vận động, hoặc phản xạ đại tiện của tuyến dạ dày-ruột non dưới giảm đi do lão hóa, thay đổi thói quen ăn uống, hoặc luyện tập không phù hợp, v.v., hoặc khi hấp thụ nước quá mức, sự bài tiết dịch ruột giảm đi, v.v., trong hệ tiêu hóa được kích ứng.

Một số lượng lớn bệnh nhân táo bón thường thực hiện tự chữa trị bằng các thuốc OTC, thuốc cổ truyền, hoặc tương tự, bởi vì chứng táo bón, mặc dù có bất tiện, nhưng không gây ra các vấn đề nghiêm trọng cho cuộc sống hàng ngày. Tuy nhiên, chứng táo bón gây giảm QOL cũng như tình trạng ốm suy rộng.

Trong trường hợp chứng táo bón xuất hiện là triệu chứng một phần của bệnh toàn thân, mức độ quan trọng của việc điều trị được chỉ ra.

Chứng táo bón được chia thành chứng táo bón hữu cơ và chứng táo bón chức năng theo nguyên nhân của nó. Chứng táo bón hữu cơ là chứng táo bón xuất hiện do sự tắc nghẽn tuyến dạ dày-ruột được quy cho các polip ruột kết, ung thư ruột kết và trực tràng, hoặc tương tự. Mặt khác, chứng táo bón do chức năng được phân loại thành chứng táo bón do thuốc, chứng táo bón triệu chứng, và chứng táo bón tự phát mạn tính. Chứng táo bón do thuốc là chứng táo bón mà gây ra bởi thuốc, như là opioit, làm giảm tính vận động của ruột. Chứng táo bón triệu chứng là chứng táo bón mà xuất hiện sau do bệnh khác với bệnh dạ dày-ruột. Chứng táo bón tự phát mạn tính là chứng táo bón mà thường xuất hiện nhất trong số các trường hợp chứng táo bón do chức năng. Chứng táo bón tự phát mạn tính xuất hiện do căng thẳng hoặc thay đổi môi trường ăn uống.

Hội chứng ruột kích thích với chứng táo bón (IBS-C) là chứng táo bón có các triệu chứng tiêu hóa dai dẳng chủ yếu gồm đau ở bụng hoặc khó chịu ở bụng và các vận động ở ruột bất thường mà không có sự thay đổi hữu cơ trong tuyến dạ dày-ruột. Một số bệnh nhân mắc chứng táo bón do chức năng cũng được chuẩn đoán mắc IBS-C.

Các ví dụ về các thuốc trong chứng táo bón bao gồm: các thuốc nhuận tràng thẩm lọc được phân loại thành các thuốc nhuận tràng nước muối như là magie oxit hoặc các thuốc nhuận tràng đường như là lactuloza; các thuốc nhuận tràng tạo chất xơ như là canxi polycarbophil; các thuốc nhuận tràng kích thích như là sennosit và natri picosulfat; và các thuốc nhuận tràng làm mềm như là dioctyl natri sulfosuccinat. Chất chủ vận thụ thể serotonin 4 (5-HT<sub>4</sub>) như là prucaloprit, chất chủ vận kênh clorua typ-2 (ClC-2) như là lubiproston, hoặc tương tự cũng được sử dụng.

Đối với thuốc chữa chứng táo bón, thuốc nhuận tràng nước muối hoặc thuốc nhuận tràng tạo chất xơ được sử dụng trước tiên. Thuốc nhuận tràng nước muối magie oxit cần chú ý tới chứng tăng magie huyết ở người có tuổi hoặc tổn thương thận hoặc tương tự. Thuốc nhuận tràng tạo chất xơ canxi polycarbophil

tác dụng nhẹ và cần thời gian để đem lại các hiệu quả. Nếu các thuốc này là không phù hợp, thuốc nhuận tràng kích thích được sử dụng. Tuy nhiên, thuốc nhuận tràng kích thích trở nên gây nghiện bởi sử dụng trong thời gian dài và gây ra teo đám rối thần kinh ruột và suy biến về tính co giãn của ruột già, dù thuốc nhuận tràng này tác động lên đám rối thần kinh ruột và tăng cường sự nhu động. Việc sử dụng nó bị hạn chế ở lượng tối thiểu trong thời gian tối thiểu.

Lubiproston, đã được chấp thuận trong những năm gần đây, bộc lộ sự buồn nôn hoặc ói mửa là phản ứng bất lợi. Thuốc này cũng cần cho dùng cẩn thận đối với các bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận nặng.

Như vậy, các thuốc điều trị hiện có đối với chứng táo bón là chưa hoàn hảo về độ an toàn và hiệu lực, và tất cả các thuốc này là không thỏa mãn ở mức độ cao theo các báo cáo (các Tài liệu không phải sáng chế 1 và 2). Có nhu cầu về phát triển thuốc điều trị chứng táo bón an toàn hơn và hiệu quả hơn. Thuốc như vậy được coi là có lợi đối với nhiều bệnh nhân mắc chứng táo bón mạn tính.

Dịch vị tiêu hóa được tiết vào tuyến dạ dày-ruột có nhiều natri. Natri này được hấp thụ lại bởi bởi tuyến dạ dày-ruột để sự nội cân bằng của natri trong cơ thể được duy trì. Cụ thể là, tuyến dạ dày-ruột hấp thụ 9L dịch thể và xấp xỉ 800 mmol natri trong đó 7,5 L dịch thể và 650 mmol natri có nguồn gốc từ dịch vị tiêu hóa, và 1,5 L dịch thể và 150 mmol natri còn lại có nguồn gốc qua đường miệng (Tài liệu không phải sáng chế 3). Tuyến dạ dày-ruột hấp thụ hầu như toàn bộ lượng natri, và lượng natri được bài tiết vào phân là xấp xỉ 5 mmol.

Cơ chế chủ yếu đối với sự tái hấp thụ natri này là vận chuyển trung hòa điện và vận chuyển vận chuyển sinh điện (Tài liệu không phải sáng chế 4). Vận chuyển trung hòa điện chủ yếu qua trung gian bởi NHE3 được biểu hiện trong ruột non và ruột kết gần. Chẳng hạn, theo như báo cáo khoảng một nửa sự hấp thụ natri trong hồng tràng có nguồn gốc là từ NHE3 (Tài liệu không phải sáng chế 5). Vận chuyển sinh điện qua trung gian bởi kênh natri biểu mô ENaC trong ruột kết xa.

Một chất ức chế hoạt tính NHE3 trong ống ruột (dưới đây, được gọi là chất ức chế NHE3) cho phép natri được giữ lại trong ống ruột bằng cách ngăn



chặn sự hấp thụ natri trong ruột. Natri được giữ lại hút nước bởi áp suất thẩm lọc và do đó làm mềm các chất có trong ruột. Do đó, chất ức chế NHE3 được coi là hữu ích làm thuốc điều trị dùng cho chứng táo bón mạn tính, IBS-C, hoặc chứng táo bón kích ứng bởi thuốc (các Tài liệu không phải sáng chế 6 và 7).

Chất ức chế NHE3 cũng cho phép natri được bài tiết vào phân bằng cách ngăn chặn sự hấp thụ natri trong ruột. Do đó, chất ức chế NHE3 được coi là cũng hữu ích làm thuốc giả hạn chế muối.

Thuốc hạ huyết áp như là chất đối kháng thụ thể angiotensin hoặc chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin được sử dụng làm thuốc điều trị hiện có dùng cho cao huyết áp hoặc thuốc điều trị dùng cho bệnh thận. Tuy nhiên, các hiệu quả của các thuốc này là không đủ. Mặc dù phương thuốc hạn chế muối ăn kiêng đã được biết là có lợi để ngăn ngừa và điều trị các bệnh này, nhưng khó tuân thủ liên tục sự hạn chế muối trong lối sống hiện đại. Trong khi đó, chất ức chế NHE3 mà giả hạn chế muối đã được báo cáo làm giảm huyết áp ở chuột và còn làm giảm huyết áp mạnh hơn bởi sử dụng kết hợp với chất ức chế enzym chuyển đổi angiotensin (Tài liệu không phải sáng chế 6). Do đó, chất ức chế NHE3 được cho là áp dụng các hiệu quả điều trị trong liệu pháp đơn và liệu pháp kết hợp với thuốc hạ huyết áp hiện có.

Ở đây, các bệnh nhân suy thận bị rối loạn chức năng thận nặng không thể bài tiết đủ natri và dịch thể thừa vào nước tiểu. Hơn nữa, hiệu lực của thuốc lợi tiểu cũng mất đi. Do đó, các bệnh nhân phải chạy thận nhân tạo vài lần mỗi tuần. Tăng trọng lượng cơ thể và tăng huyết áp xuất hiện do ứ dịch thể giữa các kỳ thẩm tách, và sự hạ huyết áp xuất hiện nhờ cải thiện về sự ứ dịch thể bởi thực hiện thẩm tách. Sự tăng và hạ huyết áp như vậy gây ra bởi ứ dịch thể lặp lại và sự loại bỏ nước thẩm tách ảnh hưởng bất lợi đến các chức năng tim của các bệnh nhân suy thận và gây ra nguy cơ phát triển bệnh tim và tiên lượng bệnh kém hơn. Do đó, sự hạn chế muối nghiêm ngặt và mất nước được ấn định cho các bệnh nhân suy thận để làm giảm các thay đổi về huyết áp. Tuy nhiên, khó tuân thủ chế độ này do tính nghiêm ngặt của nó. Chất ức chế NHE3 đã được báo cáo tăng

cường bài tiết natri vào phân ở chuột, để ức chế sự ứ dịch thể, và để ngăn ngừa chứng tim to (Tài liệu không phải sáng chế 7).

Do đó, chất ức chế NHE3 được coi là cũng hữu ích làm thuốc dùng để làm giảm nguy cơ phát triển bệnh tim ở các bệnh nhân suy thận.

Trong khi đó, một loại chất ức chế NHE3 đã được báo cáo không chỉ ức chế hấp thụ natri trong ruột mà còn ức chế hấp thụ phospho và tăng cường bài tiết phospho vào phân (Tài liệu sáng chế 24 và Tài liệu không phải sáng chế 8). Một loại chất ức chế NHE3 còn báo cáo hạ thấp nồng độ phospho trong máu bằng cách cho các con chuột suy thận dùng.

Sự chuyển hóa phospho được duy trì bởi hai hiệu quả chính, hấp thụ và bài tiết trong ruột non và thận. Xấp xỉ 1,2 g/ngày phospho được ăn, 1/3 (xấp xỉ 0,4g) trong số này được bài tiết vào phân và 2/3 (xấp xỉ 0,8g) còn lại trong số này được hấp thụ (Tài liệu không phải sáng chế 9). Thêm nữa, xấp xỉ 0,8 g/ngày phospho được bài tiết vào nước tiểu. Dịch vị tiêu hóa cũng chứa phospho, mà được bài tiết vào phân. Cũng trong cơ thể, phospho được giữ cân bằng giữa xương và máu.

Ở đây, các bệnh nhân suy thận bị rối loạn chức năng thận nặng không thể bài tiết phospho xấp xỉ 0,8 g/ngày. Do đó, các nồng độ phospho của họ trong máu tăng lên gây tăng phosphat huyết. Khi tăng phosphat huyết, xuất hiện các chức năng bất thường của xương hoặc tuyến cận giáp, gây ra loãng xương hoặc tăng năng tuyến cận giáp. Thêm nữa, phospho tích tụ trong mạch máu, cùng với canxi, vôi hóa mạch máu. Do đó, nguy cơ phát triển bệnh tim mạch tăng lên.

Hướng dẫn của tổ chức Japanese Society for Dialysis Therapy, "Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder", đã báo cáo rằng chuyển hóa khoáng bị rối loạn ở bệnh thận mạn tính ảnh hưởng lớn không chỉ đến những bất thường trong xương hoặc tuyến cận giáp mà còn đến tiên lượng tuổi thọ qua sự vôi hóa mạch hoặc tương tự, và đề xuất sự rối loạn kết hợp như vậy là bệnh thận mạn tính- rối loạn xương và khoáng (dưới đây, cũng được gọi là CKD-MBD) (Tài liệu không phải sáng chế 10). Cụ thể là, hướng dẫn về CKD-MBD chỉ ra rằng, tăng phosphat huyết gây ra

các chức năng bất thường về xương hoặc tuyến cận giáp, làm trầm trọng sự vôi hóa mạch, tăng nguy cơ phát triển các bệnh loãng xương hoặc tim mạch, và ảnh hưởng lớn đến tiên lượng tuổi thọ. Hướng dẫn này còn đề xuất việc kiểm soát tăng phosphat huyết bằng biện pháp chữa bệnh là ưu tiên.

Đối với các bệnh nhân suy thận, phospho trong máu được loại bỏ bằng thẩm tách. Tuy nhiên, không thể giữ nồng độ phospho trong máu trong khoảng bình thường bằng riêng thẩm tách. Do đó, chất liên kết phosphat dùng làm thuốc điều trị dùng cho tăng phosphat huyết được sử dụng làm cách tốt nhất thứ hai. Chất liên kết phosphat là thuốc tăng cường bài tiết phospho bằng cách liên kết với phospho trong ống ruột và dịch chuyển ở trạng thái liên kết này vào phân. Thuốc như vậy, mặc dù có hiệu quả tin cậy là hạ thấp nồng độ phospho trong máu, nhưng có gánh nặng về dùng thuốc lớn với liều lượng mỗi ngày là hàng gam. Các gánh nặng về dùng thuốc làm giảm đáng kể sự hưởng ứng của các bệnh nhân thẩm tách là những người ban đầu bị bắt buộc phải hạn chế lượng nước và uống số lượng lớn các viên nén. Chất liên kết phosphat được phân loại thành các chất liên kết loại chứa kim loại và phosphat polyme, mỗi loại trong số này đều có vấn đề. Chất liên kết phosphat chứa kim loại có vấn đề về tính an toàn trong thời gian dài do tải nạp kim loại. Đồng thời, chất liên kết phosphat polyme trương lên trong ống ruột và do đó thường gây ra các triệu chứng dạ dày-ruột như là chứng táo bón hoặc trướng bụng.

Do đó, một thuốc cải thiện về tính an toàn và tiện lợi và có sự hưởng ứng tốt được mong muốn là thuốc mới điều trị tăng phosphat huyết.

Chất ức chế NHE3 không chứa kim loại mà cũng không phải là polyme và do đó không có các phản ứng bất lợi đối với chất liên kết phosphat được mô tả ở trên. Đồng thời, chất ức chế NHE3 có thể chắc chắn làm giảm liều lượng so với chất liên kết phosphat. Do đó, chất ức chế NHE3 được coi là hữu ích làm thuốc điều trị dùng cho tăng phosphat huyết được cải thiện về tính an toàn và tiện lợi và có sự hưởng ứng tốt. Thêm nữa, chất ức chế NHE3 có thể được sử dụng trong thời gian dài được coi là hữu ích làm thuốc cải thiện CKD-MBD.

Sự hạn chế nước được yêu cầu cho các bệnh nhân suy thận để không làm trầm trọng sự ứ dịch thể. Do đó, hàm lượng nước trong ống ruột giảm đi. Các bệnh nhân suy thận cũng có nguy cơ tăng kali huyết. Như vậy, sự hạn chế hấp thụ rau được áp đặt để hạn chế hấp thụ kali. Do những hạn chế của lượng nước và rau, các bệnh nhân suy thận phát triển chứng táo bón với tần xuất cao. Chất ức chế NHE3 được coi là cũng có hiệu quả cải thiện chứng táo bón riêng đối với các bệnh nhân suy thận.

Như vậy, chất ức chế NHE3 dùng làm thuốc có khả năng điều trị tăng phosphat huyết và CKD-MBD ở các bệnh nhân suy thận, thuốc có khả năng làm giảm sự ứ dịch thể, và thuốc khả năng cải thiện ngay cả chứng táo bón ở các bệnh nhân suy thận, và được mong muốn là rất hữu ích làm thuốc cải thiện toàn diện QOL của các bệnh nhân suy thận.

Sự ứ dịch thể cũng xuất hiện ở các bệnh nhân suy tim. Sự ứ dịch thể này làm trầm trọng thêm các chức năng tim. Nói chung, thuốc lợi tiểu được sử dụng trong điều trị suy tim. Tuy nhiên, thuốc lợi tiểu có thể thể hiện hiệu lực yếu đối với các bệnh nhân bị giảm chức năng thận và gây ra tính bất thường kali. Chất ức chế NHE3 có thể cho phép dịch thể được bài tiết vào phân, bất kể chức năng thận. Do đó, chất ức chế NHE3 được coi là hữu ích làm thuốc điều trị mới cho suy tim.

Ngoài ra, ứ dịch thể cũng xuất hiện ở các bệnh nhân xơ gan. Thêm nữa, chẳng hạn, chất chủ vận PPAR, mà là hữu ích trong điều trị đái tháo đường typ 2, cũng gây ra sự ứ dịch thể do thuốc. Chất ức chế NHE3 được coi như cũng có thể làm giảm sự ứ dịch thể như vậy.

Các dẫn xuất axylguanidin (Tài liệu sáng chế 1), các dẫn xuất amidin (các Tài liệu sáng chế 2 và 3), các dẫn xuất guanidin (các Tài liệu sáng chế 4 đến 6), các dẫn xuất tetrahydroisoquinolin (các Tài liệu sáng chế 7 đến 14), các dẫn xuất 2-aminoimidazolidin hoặc 2-aminoimidazol (các Tài liệu sáng chế 15 đến 19), các dẫn xuất aminodihydroisoquinolin (các Tài liệu sáng chế 20 và 21), các dẫn xuất aminoindan (các Tài liệu sáng chế 22 và 23), và tương tự đã được báo cáo

là các hợp chất ức chế NHE3. Tuy nhiên, không hợp chất nào có cấu tạo của sáng chế đã được bộc lộ.

Một loại hợp chất ức chế NHE3 đã được báo cáo có hiệu quả ức chế hấp thụ phospho. Tuy nhiên, hiệu quả này đã không được báo cáo cho hợp chất có cấu tạo của sáng chế (Tài liệu sáng chế 24 và Tài liệu không phải sáng chế 8).

Tài liệu liên quan trong lĩnh vực kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

[Tài liệu sáng chế 1] WO97/24113

[Tài liệu sáng chế 2] WO2001/021582

[Tài liệu sáng chế 3] WO2001/072742

[Tài liệu sáng chế 4] WO2001/0791866

[Tài liệu sáng chế 5] WO2003/051866

[Tài liệu sáng chế 6] WO2003/055490

[Tài liệu sáng chế 7] WO2003/048129

[Tài liệu sáng chế 8] WO2003/055880

[Tài liệu sáng chế 9] WO2004/085404

[Tài liệu sáng chế 10] WO2006/032372

[Tài liệu sáng chế 11] WO2006/074813

[Tài liệu sáng chế 12] WO2007/033773

[Tài liệu sáng chế 13] WO2010/078449

[Tài liệu sáng chế 14] WO2014/029984

[Tài liệu sáng chế 15] WO2003/053434

[Tài liệu sáng chế 16] WO2003/101984

[Tài liệu sáng chế 17] WO2004/069806

[Tài liệu sáng chế 18] WO2004/069811

[Tài liệu sáng chế 19] WO2005/026173

[Tài liệu sáng chế 20] WO2007/107245

[Tài liệu sáng chế 21] WO2007/107246

[Tài liệu sáng chế 22] WO2010/025856

[Tài liệu sáng chế 23] WO2014/029983

[Tài liệu sáng chế 24] WO2014/169094

[Tài liệu không phải sáng chế]

[Tài liệu không phải sáng chế 1] Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 37, 137-145, 2013

[Tài liệu không phải sáng chế 2] Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 25, 599-608, 2007

[Tài liệu không phải sáng chế 3] Annual Review of Physiology, 67, 411-443, 2005

[Tài liệu không phải sáng chế 4] Journal of physiology and pharmacology, 57, 7, 51-79, 2006

[Tài liệu không phải sáng chế 5] American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 282, G776-G784, 2002

[Tài liệu không phải sáng chế 6] Hypertension, 60, 1560-1567, 2012

[Tài liệu không phải sáng chế 7] Science Translational Medicine, 6, 227ra36, 1-6, 2014

[Tài liệu không phải sáng chế 8] Journal of the American Society of Nephrology, 26, 5, 1138-1149, 2015

[Tài liệu không phải sáng chế 9] Toseki Ryoho (liệu pháp thẩm tách bằng tiếng Anh) Next VIII, 2012

[Tài liệu không phải sáng chế 10] Journal of Japanese Society for Dialysis Therapy, 45, 4, 301-356, 2012

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hiệu quả ức chế NHE3.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu kỹ lưỡng để đạt được mục đích và nhờ vậy phát hiện ra rằng hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] được đưa ra dưới đây có hiệu quả ức chế NHE3 tuyệt vời.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất:

(1) hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] dưới đây hoặc muối được dụng của nó:

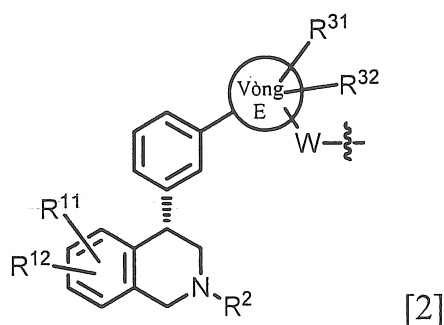
[Công thức 1]



trong đó

A là cấu tạo được thể hiện bởi công thức [2] dưới đây:

[Công thức 2]



trong đó

$R^{11}$  và  $R^{12}$  là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen,

$R^2$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_{1-6}$  alkyl,

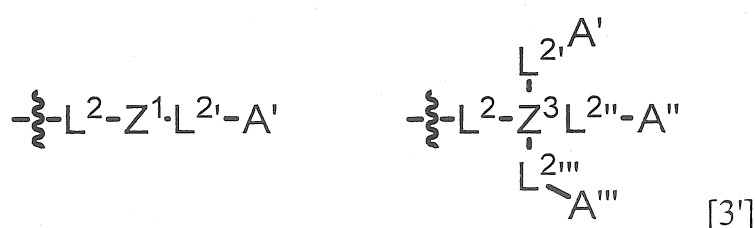
vòng E là pyrol, furan, pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, triazol, oxadiazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, hoặc pyrazin,

$R^{31}$  và  $R^{32}$  là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro, xyano,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, hoặc mono- $C_{1-6}$  alkylamino, và

W là liên kết đơn, công thức -NH-, công thức -O-, hoặc công thức -CONH-, và

Y là nguyên tử hydro hoặc bất kỳ cấu tạo nào trong số các công thức [3'] dưới đây:

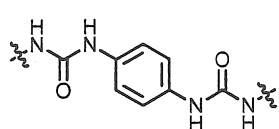
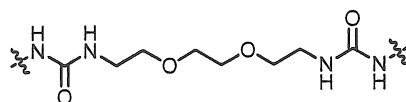
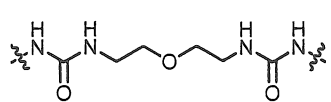
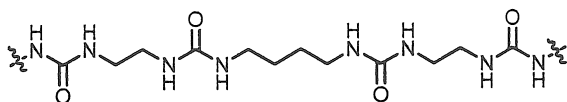
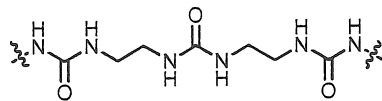
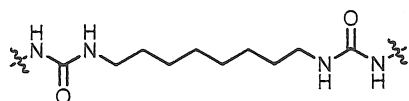
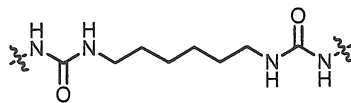
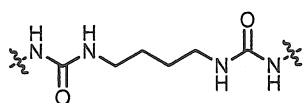
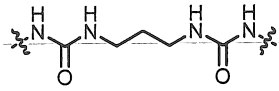
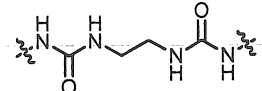
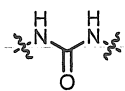
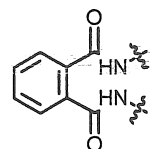
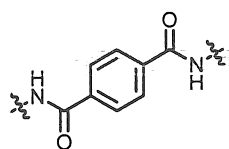
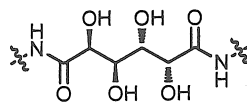
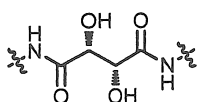
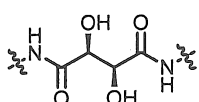
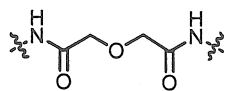
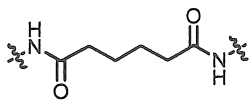
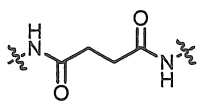
[Công thức 3]



trong đó

$Z^1$  là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [4'] dưới đây:

[Công thức 4]

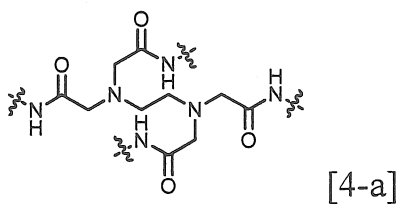


[4']

$Z^3$  là cấu tạo của công thức [4-a] dưới đây:

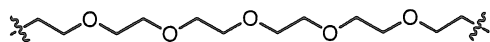
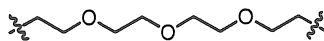


[Công thức 5]



$L^2$ ,  $L^{2'}$ ,  $L^{2''}$ , và  $L^{2'''}$  là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [5] dưới đây:

[Công thức 6]



[5]

và

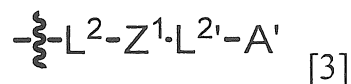
$A'$ ,  $A''$ , và  $A'''$  mỗi nhóm là cấu tạo tương tự như cấu tạo được thể hiện bởi  $A$ .

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(2) hợp chất theo mục (1) hoặc muối được dụng của nó, trong đó

$Y$  là nguyên tử hydro hoặc cấu tạo được thể hiện bởi công thức [3] dưới đây:

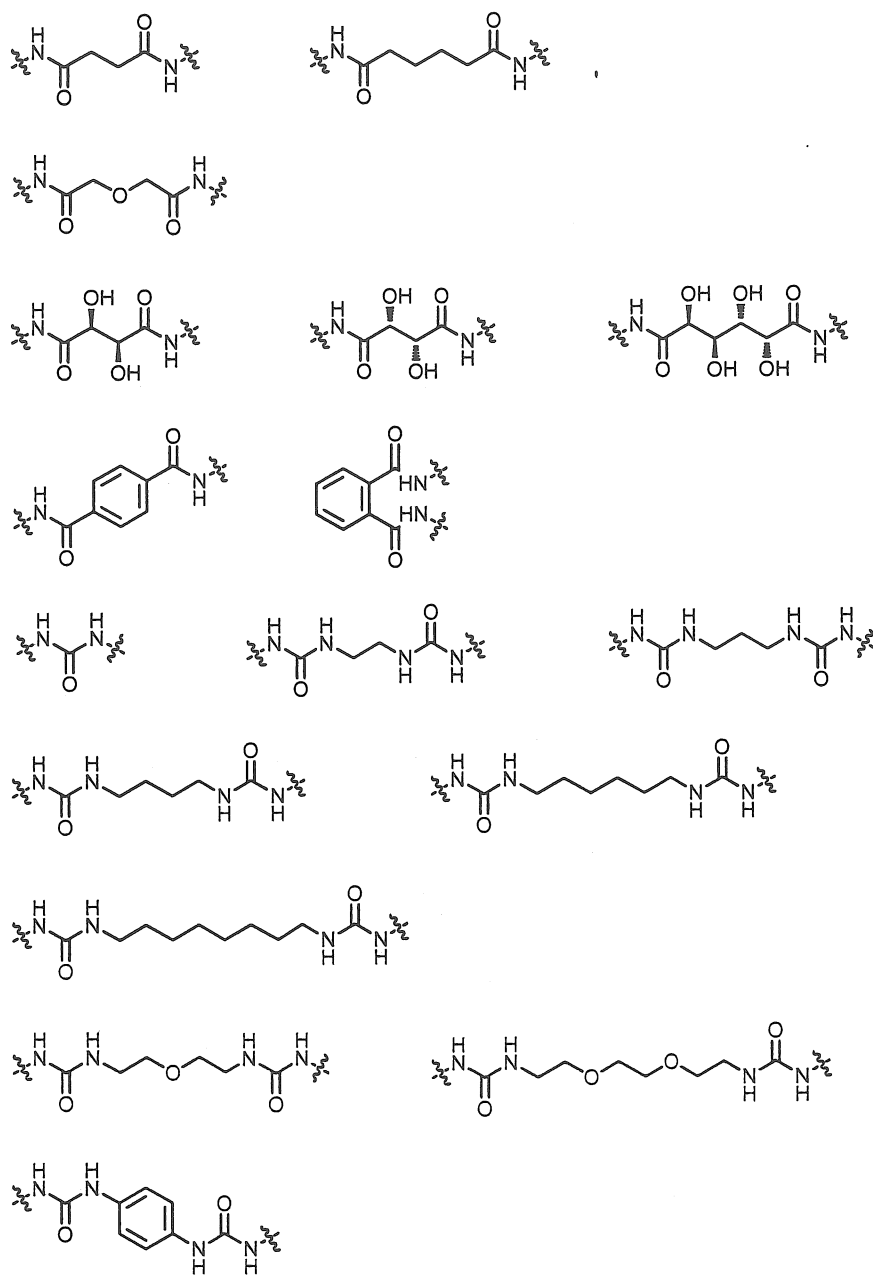
[Công thức 7]



trong đó

$Z^1$  là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức dưới đây [4]:

[Công thức 8]

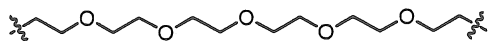
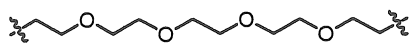


[4]

và

$L^2$  và  $L^{2'}$  là giống nhau và là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [5] dưới đây:

[Công thức 9]



[5]

và

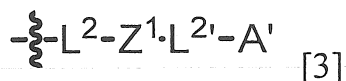
A' là cấu tạo tương tự như cấu tạo được thể hiện bởi A.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(3) hợp chất theo mục (1) hoặc (2) hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Y là cấu tạo được thể hiện bởi công thức [3] dưới đây:

[Công thức 10]



trong đó

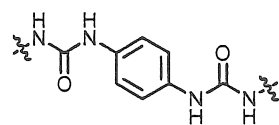
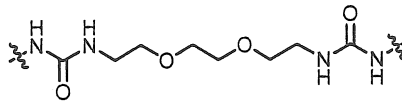
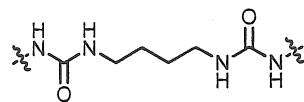
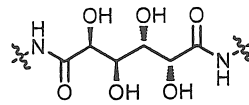
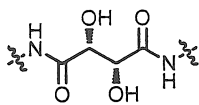
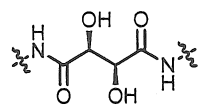
$\text{L}^2$ ,  $\text{L}^{2'}$ ,  $\text{Z}^1$ , và  $\text{A}'$  là như được định nghĩa ở trên.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(4) hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (3) hoặc muối được dụng của nó, trong đó

$\text{Z}^1$  là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [6] dưới đây:

[Công thức 11]

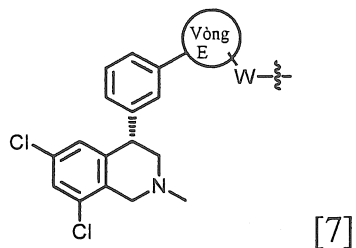


[6]

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

- (5) hợp chất theo mục (4) hoặc muối được dụng của nó, trong đó cấu tạo được thể hiện bởi công thức [2] là cấu tạo của công thức [7] dưới đây:

[Công thức 12]



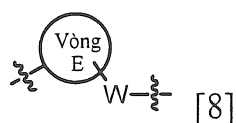
trong đó

vòng E và W là như được định nghĩa ở trên.

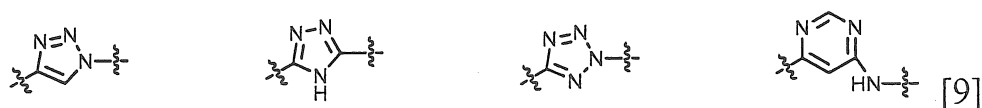
Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

- (6) hợp chất theo mục (5) hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức [7], cấu tạo được thể hiện bởi công thức [8] dưới đây là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [9] dưới đây:

[Công thức 13]



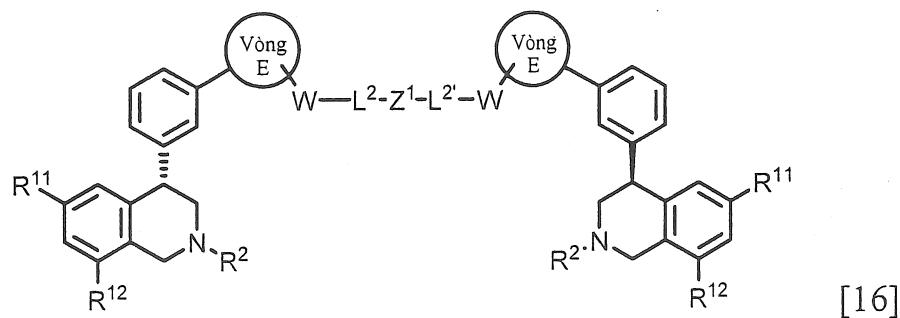
[Công thức 14]



Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

- (7) hợp chất theo mục (1) hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất được thể hiện bởi công thức [16] dưới đây:

[Công thức 15]



trong đó

mỗi nhóm trong số  $R^{11}$  và  $R^{12}$  là nguyên tử halogen,

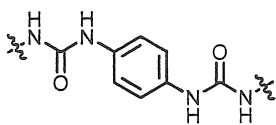
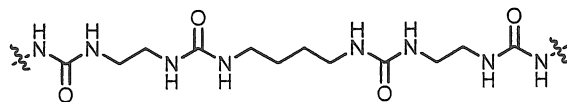
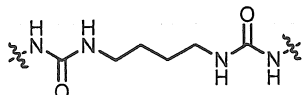
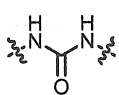
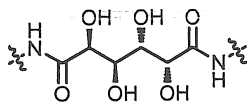
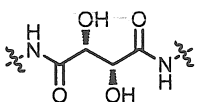
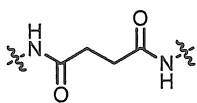
$R^2$  là  $C_{1-6}$  alkyl,

vòng E là pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, hoặc pyrimidin,

W là liên kết đơn, công thức -NH-, công thức -O-, hoặc công thức -CONH-,

$Z^1$  là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [17] dưới đây:

[Công thức 16]

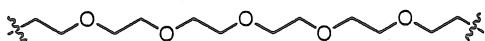
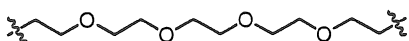
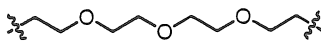


[17]

và

mỗi nhóm trong số  $L^2$  và  $L^{2'}$  là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [5] dưới đây:

[Công thức 17]



[5]

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(8) hợp chất theo mục (7) hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Mỗi nhóm trong số  $R^{11}$  và  $R^{12}$  là nguyên tử clo,

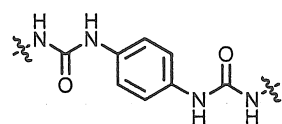
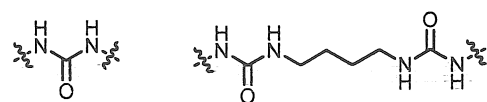
$R^2$  là methyl,

vòng E là triazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, hoặc pyrimidin,

W là liên kết đơn, công thức  $-NH-$ , hoặc công thức  $-CONH-$ , và

$Z^1$  là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [17'] dưới đây:

[Công thức 18]



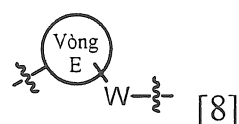
[17']

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

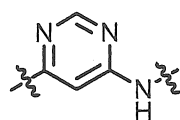
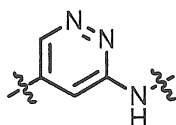
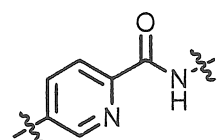
(9) hợp chất theo mục (8) hoặc muối được dụng của nó, trong đó

trong công thức [16], cấu tạo được thể hiện bởi công thức [8] dưới đây là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [18] dưới đây:

[Công thức 19]



[Công thức 20]

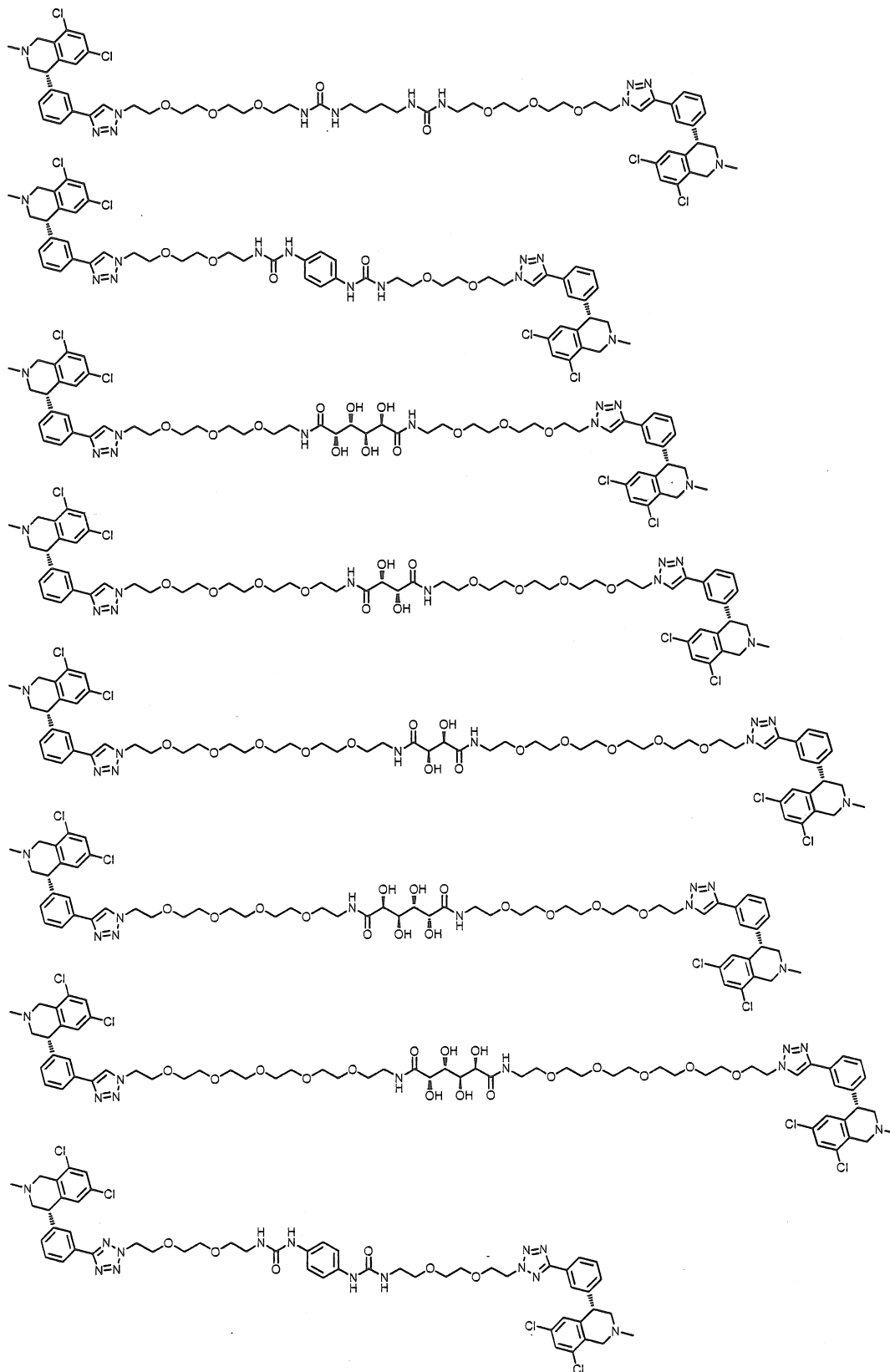


[18]

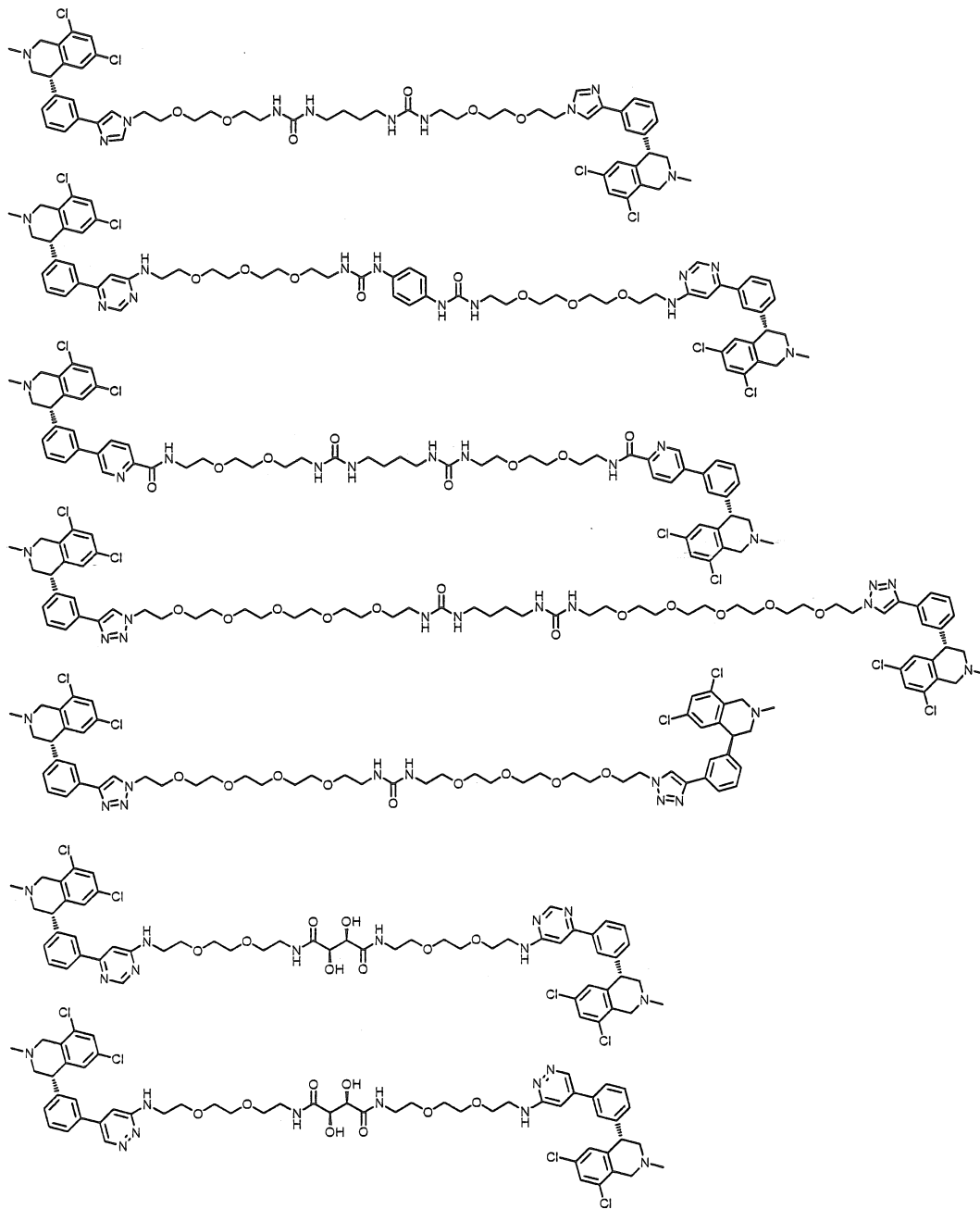
Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(10) hợp chất theo mục (1) hoặc (7) hoặc muối được dụng của nó được thể hiện trong phần dưới đây:

[Công thức 21]



[Công thức 22]



Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(11) thuốc chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10) hoặc muối dược dụng của nó là hoạt chất.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(12) chất ức chế NHE3 chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10) hoặc muối dược dụng của nó là hoạt chất.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất



(13) chất thúc đẩy bài tiết nước trong ruột chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10) hoặc muối được dụng của nó là hoạt chất.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(14) thuốc phòng ngừa hoặc điều trị chứng táo bón chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10) hoặc muối được dụng của nó là hoạt chất.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(15) chất ức chế hấp thụ natri chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10) hoặc muối được dụng của nó là hoạt chất.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(16) thuốc phòng ngừa hoặc điều trị huyết áp cao chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10) hoặc muối được dụng của nó là hoạt chất.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(17) thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thận chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10) hoặc muối được dụng của nó là hoạt chất.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(18) thuốc phòng ngừa hoặc điều trị sự ứ dịch thể chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10) hoặc muối được dụng của nó là hoạt chất.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(19) chất ức chế hấp thụ phospho chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10) hoặc muối được dụng của nó là hoạt chất.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(20) thuốc phòng ngừa hoặc điều trị tăng phosphat huyết chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10) hoặc muối được dụng của nó là hoạt chất.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất

(21) thuốc phòng ngừa hoặc điều trị CKD-MBD chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (10) hoặc muối được dụng của nó là hoạt chất.

Ưu điểm của sáng chế

Sáng chế có thể tạo ra hợp chất có hiệu quả ức chế NHE3 tuyệt vời.

Hợp chất của sáng chế có hiệu quả ức chế NHE3. Thuốc chứa hợp chất của sáng chế là hoạt chất có thể dùng làm thuốc có hiệu quả để phòng ngừa hoặc điều trị chứng táo bón, huyết áp cao, bệnh thận, sự ứ dịch thể bắt nguồn từ suy thận, và ứ dịch thể gây ra bởi suy tim, xơ gan, hoặc thuốc.

Một số hợp chất của sáng chế có hiệu quả ức chế hấp thụ phospho. Thuốc chứa bất kỳ hợp chất nào trong số các hợp chất này là hoạt chất có thể dùng làm thuốc có hiệu quả để phòng ngừa hoặc điều trị tăng phosphat huyết và CKD-MBD.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Sáng chế đề xuất hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] hoặc muối được dụng của nó mà có hiệu quả ức chế NHE3 tuyệt vời.

Dưới đây, hợp chất của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn cụ thể bởi các phương án này.

"Nguyên tử halogen" đề cập đến nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iot.

"C<sub>1-6</sub> alkyl" đề cập đến alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về chúng bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, 2-methylbutyl, n-hexyl, và isohexyl.

"C<sub>1-6</sub> alkoxy" đề cập đến alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về chúng bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, 2-methylbutoxy, n-hexyloxy, và isohexyloxy.

"Mono-C<sub>1-6</sub> alkylamino" đề cập đến amino có một "C<sub>1-6</sub> alkyl" được mô tả ở trên là phần tử thế. Các ví dụ về chúng bao gồm metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino, sec-butylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, isopentylamino, neopentylamino, 2-methylbutylamino, n-hexylamino, và isohexylamino.

Một dạng được ưu tiên của hợp chất của sáng chế là như sau.

R<sup>11</sup> ưu tiên là nguyên tử halogen, ưu tiên hơn là nguyên tử clo.

$R^{12}$  ưu tiên là nguyên tử halogen, ưu tiên hơn là nguyên tử clo.

$R^2$  ưu tiên là  $C_{1-6}$  alkyl, ưu tiên hơn là metyl.

Vòng E ưu tiên là pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, hoặc pyrazin.

Theo khía cạnh này,  $R^{31}$  ưu tiên là nguyên tử hydro, và  $R^{32}$  ưu tiên là nguyên tử hydro.

Theo khía cạnh này, W ưu tiên là liên kết đơn hoặc công thức -NH-.

Vòng E ưu tiên hơn là triazol, tetrazol, hoặc pyrimidin.

Theo khía cạnh này,  $R^{31}$  ưu tiên là nguyên tử hydro, và  $R^{32}$  ưu tiên là nguyên tử hydro.

Theo khía cạnh này, W ưu tiên là liên kết đơn hoặc công thức -NH-.

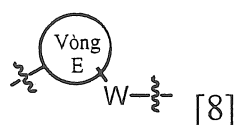
Vòng E còn ưu tiên là triazol hoặc tetrazol.

Theo khía cạnh này,  $R^{31}$  ưu tiên là nguyên tử hydro, và  $R^{32}$  ưu tiên là nguyên tử hydro.

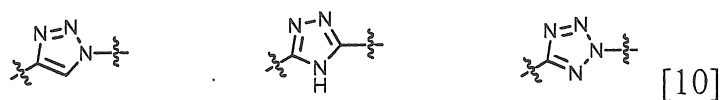
Theo khía cạnh này, W ưu tiên là liên kết đơn.

Theo khía cạnh này, vòng E và W (cấu tạo được thể hiện bởi công thức [8] dưới đây trong công thức [7]) đặc biệt ưu tiên là cấu thành bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [10] dưới đây:

[Công thức 23]



[Công thức 24]



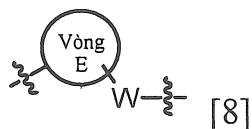
Theo cách khác, vòng E còn ưu tiên là pyrimidin.

Theo khía cạnh này,  $R^{31}$  ưu tiên là nguyên tử hydro, và  $R^{32}$  ưu tiên là nguyên tử hydro.

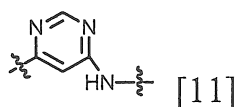
Theo khía cạnh này, W ưu tiên là công thức -NH-.

Theo khía cạnh này, vòng E và W (cấu tạo được thể hiện bởi công thức [8] dưới đây trong công thức [7]) đặc biệt ưu tiên là cấu thành cấu tạo của công thức [11] dưới đây:

[Công thức 25]

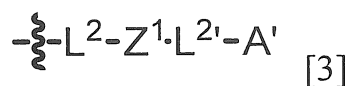


[Công thức 26]



Y ưu tiên là cấu tạo được thể hiện bởi công thức [3] dưới đây:

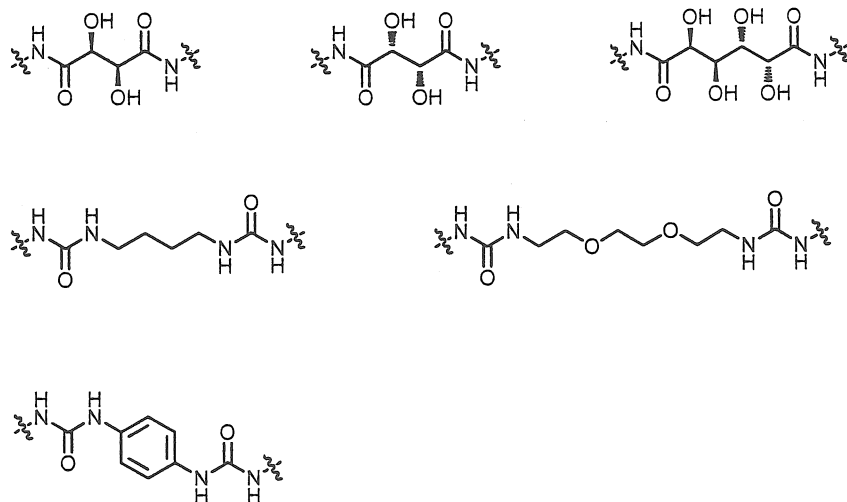
[Công thức 27]



Trong công thức này,

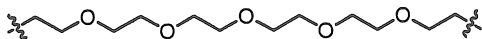
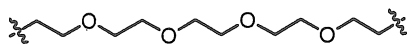
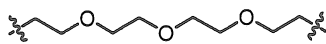
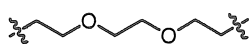
Z<sup>1</sup> ưu tiên là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [6] dưới đây:

[Công thức 28]



Mỗi nhóm trong số L<sup>2</sup> và L<sup>2'</sup> ưu tiên là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [5] dưới đây:

[Công thức 29]



[5]

Dạng được ưu tiên khác của hợp chất của sáng chế là như sau.

$R^{11}$  ưu tiên là nguyên tử halogen, ưu tiên hơn là nguyên tử clo.

$R^{12}$  ưu tiên là nguyên tử halogen, ưu tiên hơn là nguyên tử clo.

$R^2$  ưu tiên là  $C_{1-6}$  alkyl, ưu tiên hơn là metyl.

Vòng E ưu tiên là pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, hoặc pyrimidin.

Theo khía cạnh này,  $R^{31}$  ưu tiên là nguyên tử hydro, và  $R^{32}$  ưu tiên là nguyên tử hydro.

Theo khía cạnh này, W ưu tiên là liên kết đơn, công thức -NH-, hoặc công thức -CONH-.

Vòng E ưu tiên hơn là triazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, hoặc pyrimidin.

Theo khía cạnh này,  $R^{31}$  ưu tiên là nguyên tử hydro, và  $R^{32}$  ưu tiên là nguyên tử hydro.

Theo khía cạnh này, W ưu tiên là liên kết đơn, công thức -NH-, hoặc công thức -CONH-.

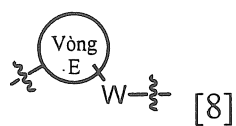
Vòng E còn ưu tiên là triazol hoặc tetrazol.

Theo khía cạnh này,  $R^{31}$  ưu tiên là nguyên tử hydro, và  $R^{32}$  ưu tiên là nguyên tử hydro.

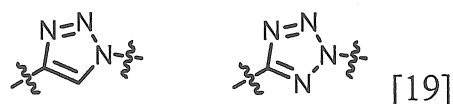
Theo khía cạnh này, W ưu tiên là liên kết đơn.

Theo khía cạnh này, vòng E và W (cấu tạo được thể hiện bởi công thức [8] dưới đây trong công thức [7]) đặc biệt ưu tiên là cấu thành bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [19] dưới đây:

[Công thức 30]



[Công thức 31]



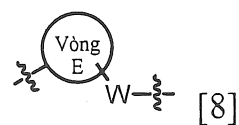
Theo cách khác, vòng E còn ưu tiên là pyridin, pyridazin, hoặc pyrimidin.

Theo khía cạnh này,  $R^{31}$  ưu tiên là nguyên tử hydro, và  $R^{32}$  ưu tiên là nguyên tử hydro.

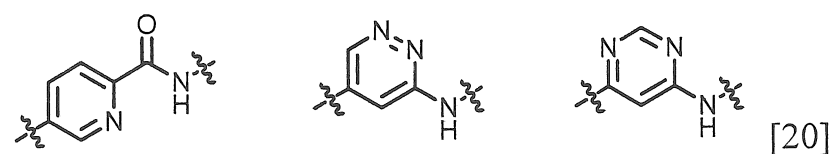
Theo khía cạnh này, W ưu tiên là công thức -NH- hoặc công thức -CONH-.

Theo khía cạnh này, vòng E và W (cấu tạo được thể hiện bởi công thức [8] dưới đây trong công thức [7]) đặc biệt ưu tiên là cấu thành cấu tạo của công thức [20] dưới đây:

[Công thức 32]

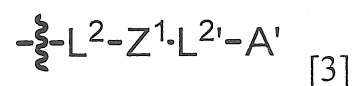


[Công thức 33]



Y ưu tiên là cấu tạo được thể hiện bởi công thức [3] dưới đây:

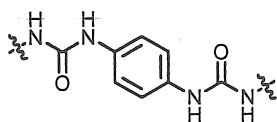
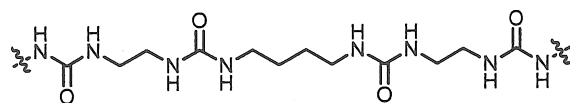
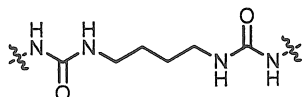
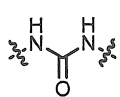
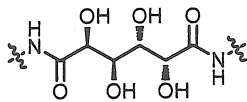
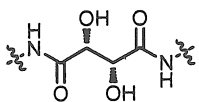
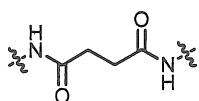
[Công thức 34]



Trong công thức này,

$Z^1$  ưu tiên là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [17] dưới đây:

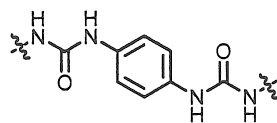
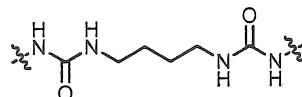
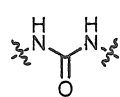
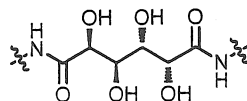
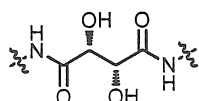
[Công thức 35]



[17]

$Z^1$  ưu tiên hơn là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [17'] dưới đây:

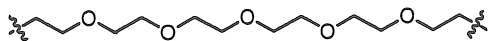
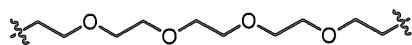
[Công thức 36]



[17']

Mỗi nhóm trong số  $L^2$  và  $L^{21}$  ưu tiên là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [5] dưới đây:

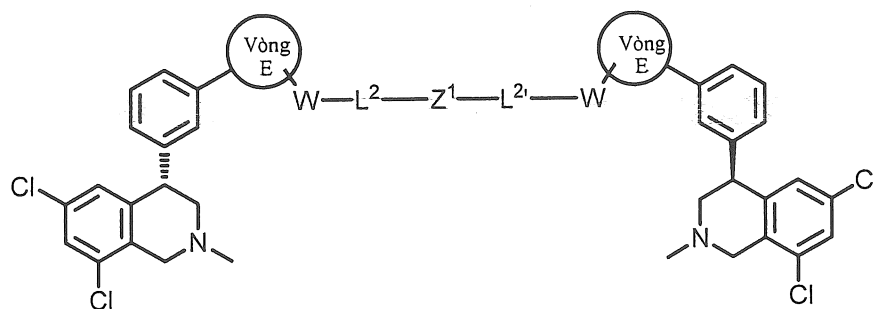
[Công thức 37]



[5]

Một dạng được ưu tiên của hợp chất của sáng chế là hợp chất được thể hiện bởi công thức [1-a] dưới đây hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 38]



[1-a]

Trong công thức này, các dạng được ưu tiên của vòng E, W,  $Z^1$ ,  $L^2$ , và  $L^2$  là như được mô tả ở trên.

Theo khía cạnh được ưu tiên hơn,

vòng E là triazol, tetrazol, hoặc pyrimidin.

Theo khía cạnh này, W ưu tiên là liên kết đơn hoặc công thức -NH-.

Theo khía cạnh được ưu tiên nữa,

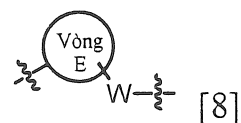
vòng E là triazol hoặc tetrazol.

Theo khía cạnh này, W ưu tiên là liên kết đơn.

Theo khía cạnh được đặc biệt ưu tiên,

cấu tạo được thể hiện bởi công thức [8] dưới đây trong công thức [1-a] là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [10] dưới đây:

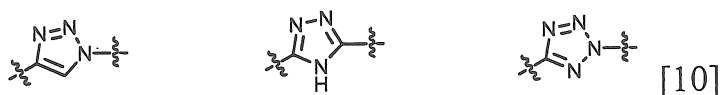
[Công thức 39]



[8]



[Công thức 40]

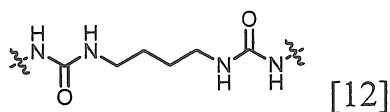


Theo khía cạnh được ưu tiên khác nữa,  
vòng E là pyrimidin.

Theo khía cạnh này, W ưu tiên là công thức -NH-.

Z<sup>1</sup> là cấu tạo của công thức dưới đây [12]:

[Công thức 41]



L<sup>2</sup> và L<sup>2'</sup> là giống nhau và là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức

[13] dưới đây:

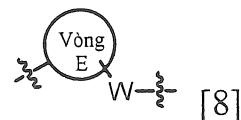
[Công thức 42]



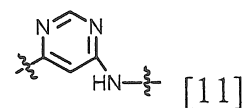
Theo khía cạnh được đặc biệt ưu tiên,

cấu tạo được thể hiện bởi công thức [8] dưới đây trong công thức [1-a] là  
cấu tạo của công thức [11] dưới đây:

[Công thức 43]

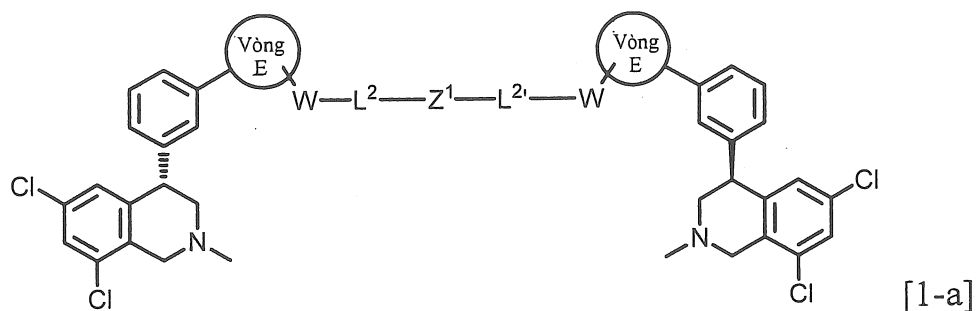


[Công thức 44]



Dạng được ưu tiên khác của hợp chất của sáng chế là hợp chất được thể  
hiện bởi công thức [1-a] dưới đây hoặc muối được dụng của nó:

[Công thức 45]



Trong công thức này, các dạng được ưu tiên của vòng E, W, Z<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, và L<sup>2'</sup> là như được mô tả ở trên.

Theo khía cạnh được ưu tiên hơn,

vòng E là triazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, hoặc pyrimidin.

Theo khía cạnh này, W ưu tiên là liên kết đơn, công thức -NH-, hoặc công thức -CONH-.

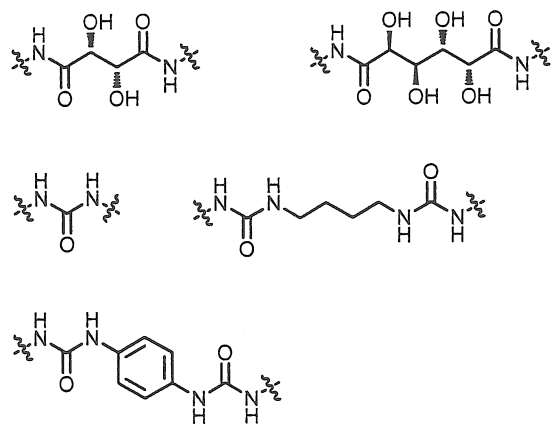
Theo khía cạnh được ưu tiên nữa,

vòng E là triazol hoặc tetrazol.

Theo khía cạnh này, W ưu tiên là liên kết đơn.

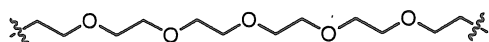
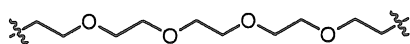
Z<sup>1</sup> ưu tiên là cấu tạo của công thức [17'] dưới đây:

[Công thức 46]



Ưu tiên là, L<sup>2</sup> và L<sup>2'</sup> là giống nhau và là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [5] dưới đây:

[Công thức 47]

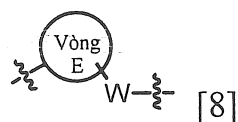


[5]

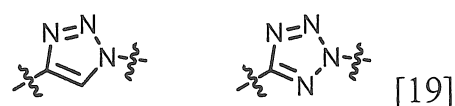
Theo khía cạnh được đặc biệt ưu tiên,

cấu tạo được thể hiện bởi công thức [8] dưới đây trong công thức [1-a] là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [19] dưới đây:

[Công thức 48]



[Công thức 49]



[19]

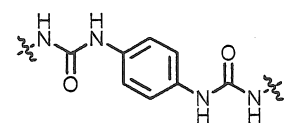
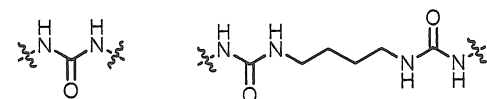
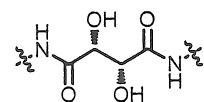
Theo khía cạnh được ưu tiên khác nữa,

vòng E là pyridin, pyridazin, hoặc pyrimidin.

Theo khía cạnh này, W ưu tiên là công thức -NH- hoặc công thức -CONH-.

Z<sup>1</sup> ưu tiên là cấu tạo của công thức [21] dưới đây:

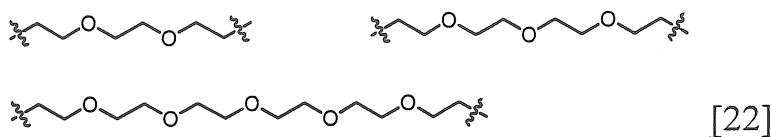
[Công thức 50]



[21]

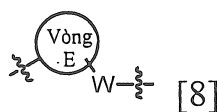
L<sup>2</sup> và L<sup>2'</sup> là giống nhau và là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức [22] dưới đây:

[Công thức 51]

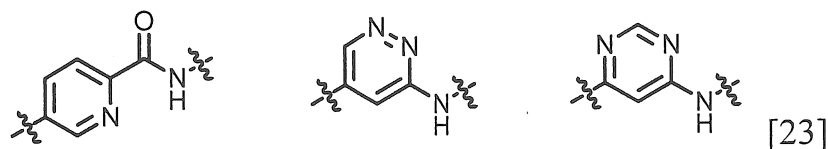


Theo khía cạnh được đặc biệt ưu tiên,  
cấu tạo được thể hiện bởi công thức [8] dưới đây trong công thức [1-a] là  
cấu tạo của công thức [23] dưới đây:

[Công thức 52]



[Công thức 53]



Hợp chất của sáng chế là hợp chất phenyltetrahydroisoquinolin được thể  
heteroaryl. Hợp chất của sáng chế có thể là muối được dụng của nó (dưới đây,  
được gọi thích hợp là "hợp chất của sáng chế").

Các ví dụ về muối được dụng bao gồm: các muối cộng axit bao gồm các  
muối axit khoáng như là hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, phosphat,  
sulfat, và nitrat, các sulfonat như là metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat,  
p-toluensulfonat, và triflometansulfonat, và các muối axit hữu cơ như là oxalat,  
tartrat, xitrat, maleat, succinat, axetat, trifloaxetat, benzoat, mandelat, ascorbat,  
lactat, gluconat, và malat; các muối axit amin như là muối glyxin, muối lysin,  
muối arginin, muối ornithin, muối glutarat, và muối aspartat; các muối vô cơ  
như là muối liti, muối natri, muối kali, muối canxi, và muối magie; và các muối  
với bazơ hữu cơ, như là muối amoni, muối trietylamin, muối diisopropylamin,  
và muối xyclohexylamin. Muối bao gồm các muối hydrat.

Hợp chất của sáng chế có thể có tâm bất đối xứng. Trong trường hợp này,  
có các chất đồng phân dị cấu quang học khác nhau. Như vậy, hợp chất của sáng  
chế có thể tồn tại là các dạng quay quang riêng biệt (R) và (S) và là raxemat

hoặc (RS) hỗn hợp. Đồng thời, hợp chất có hai hoặc nhiều tâm bất đối xứng có thể còn có là các chất đồng phân không đối quang dựa trên mỗi hiện tượng đồng phân dị cấu quang học. Hợp chất của sáng chế cũng bao gồm các hỗn hợp chứa tất cả các dạng này ở các tỷ lệ tùy ý. Chẳng hạn, các chất đồng phân không đối quang có thể được phân giải bằng phương pháp đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực lý thuật này, chẳng hạn, phương pháp kết tinh phân đoạn. Đồng thời, các dạng quay quang có thể thu được bằng phương pháp hóa học hữu cơ đã biết nhằm mục đích này. Hợp chất của sáng chế có thể có các chất đồng phân dị hình như là các dạng cis và trans. Hợp chất của sáng chế còn có hiện tượng hỗi biến, và có các tautome khác. Hợp chất của sáng chế cũng bao gồm các chất đồng phân này và các hỗn hợp chứa các chất đồng phân này ở các tỷ lệ tùy ý.

Khi hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó tạo ra hydrat hoặc solvat, hydrat hoặc solvat này cũng bao gồm trong phạm vi của hợp chất của sáng chế hoặc muối của nó.

Hợp chất của sáng chế có hiệu quả ức chế NHE3. Hợp chất của sáng chế cho phép natri được giữ lại trong ống ruột và hút nước. Nhờ đó, hợp chất của sáng chế có thể giải quyết chứng táo bón bằng cách làm mềm những thứ bên trong ruột. trong ngữ cảnh này, chứng táo bón bao hàm chứng táo bón hữu cơ, chứng táo bón do chữa bệnh, chứng táo bón có triệu chứng, và các trường hợp táo bón khác.

Hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với thuốc điều trị hiện có dùng cho chứng táo bón có cơ chế tác dụng khác với hiệu quả ức chế NHE3, hoặc thuốc đang phát triển. Việc sử dụng kết hợp hợp chất của sáng chế với thuốc bổ sung có thể được mong đợi thể hiện các hiệu quả dược lý mạnh hơn so với các hiệu quả thu được với mỗi một thuốc.

Các ví dụ về thuốc điều trị hiện có dùng cho chứng táo bón mà có thể được sử dụng kết hợp có thể bao gồm: các thuốc nhuận tràng thẩm lọc được phân loại thành các thuốc nhuận tràng nước muối như là magie oxit hoặc các thuốc nhuận tràng đường như là lactuloza; các thuốc nhuận tràng tạo chất xơ

như là canxi polycarbophil; các thuốc nhuận tràng kích thích như là sennosit và natri picosulfat; các thuốc nhuận tràng làm mềm như là dioctyl natri sulfosuccinat; các chất chủ vận thụ thể serotonin 4 (5-HT<sub>4</sub>) như là mosaprit và các chất chủ vận kênh clorua typ-2 (ClC-2) như là lubiproston.

Các ví dụ về thuốc đang phát triển mà có thể được sử dụng kết hợp có thể bao gồm: các chất chủ vận thụ thể guanylat xyclaza như là linaclostit; các chất đối kháng thụ thể opiot như là metylnaltrexon; các chất ức chế IBAT như là elobixibat; các chất ức chế SGLT1 như là KWA-0711; các chất chủ vận thụ thể serotonin 4 (5-HT<sub>4</sub>) như là DSP-6952; và các chất chủ vận GPR38 như là DS-3801.

Hợp chất của sáng chế có khả năng phòng ngừa hoặc điều trị huyết áp cao bằng cách ức chế hấp thụ natri trong ruột và cho phép natri được bài tiết vào phân. Trong ngữ cảnh này, huyết áp cao bao hàm huyết áp cao nguyên phát, huyết áp cao thứ phát, và huyết áp cao nhạy cảm với muối. Hợp chất của sáng chế được coi là cũng hữu ích là thuốc mà giả hạn chế muối.

Hợp chất của sáng chế có khả năng phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thận bằng cách ức chế hấp thụ natri trong ruột. Trong ngữ cảnh này, bệnh thận bao hàm bệnh thận tiểu đường, viêm thận tiểu cầu, xơ cứng thận, và bệnh thận đa u nang.

Hợp chất của sáng chế có khả năng phòng ngừa hoặc điều trị ứ dịch thể bởi vì hợp chất này ức chế hấp thụ natri trong ruột và tăng cường bài tiết natri và bài tiết dịch thể vào phân. Trong ngữ cảnh này, ứ dịch thể bao hàm ứ dịch thể gây ra bởi suy thận, ứ dịch thể gây ra bởi suy tim, ứ dịch thể gây ra bởi xơ gan, và ứ dịch thể gây ra bởi các thuốc.

Do đó, hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với thuốc điều trị hiện có dùng cho huyết áp cao, bệnh thận hoặc làm giảm ứ dịch thể, hoặc thuốc đang phát triển, mà có cơ chế tác dụng khác với hiệu quả ức chế NHE3. Việc sử dụng kết hợp hợp chất của sáng chế với thuốc bổ sung có thể được mong muốn thể hiện các hiệu quả dược lý mạnh hơn so với các hiệu quả thu được với mỗi một thuốc.

Các ví dụ về thuốc điều trị hiện có dùng cho huyết áp cao, thuốc điều trị dùng cho bệnh thận, thuốc điều trị dùng cho suy tim, hoặc thuốc làm giảm ứ dịch thể mà có thể được sử dụng kết hợp có thể bao gồm: các chất đối kháng thụ thể angiotensin II như là candesartan; các chất ức chế chuyển đổi enzym angiotensin như là lisinopril; các chất đối kháng thụ thể aldosteron như là eplerenon; các chất ức chế renin như là aliskiren; các chất đối kháng kênh canxi như là amlodipin; các thuốc lợi tiểu như là các thuốc lợi tiểu thiazit và các thuốc lợi tiểu vòng; các chất chặn  $\alpha$  và  $\beta$  như là carvedilol; và các chất chặn kênh K như là amiodaron.

Các ví dụ về thuốc đang phát triển mà có thể được sử dụng kết hợp có thể bao gồm: các chất đối kháng thụ thể endothelin như là atrasentan; các chất ức chế PKC như là ruboxistaurin; các chất đối kháng thụ thể CCR2 như là BMS-741672; các chất đối kháng thụ thể aldosteron như là BAY-94-8862; các chất đối kháng thụ thể urotensin như là ACT-058362; các chất ức chế phosphodiesteraza như là PF-489791; các chất ức chế NEP/ECE như là daglutril; các kháng thể beta TGF như là LY-2382770; các chất ức chế phản ứng glycation (liên kết phân tử đường và protein) như là aminoguanidin; các chất hoạt hóa Keap1-Nrf2 như là bardoxolon methyl; các chất ức chế VAP-1 như là ASP-8232; các chất ức chế aldosteron synthaza; các chất ức chế trypsin trong ruột; các chất đối kháng thụ thể LPA; các chất ức chế epoxit hydrolaza; và các chất đối kháng thụ thể EP4.

Hợp chất của sáng chế còn được mong muốn ức chế diễn biến của bệnh thận tiểu đường bằng cách kết hợp với thuốc điều trị dùng cho đái tháo đường hoặc thuốc đang phát triển.

Các ví dụ về thuốc điều trị dùng cho đái tháo đường mà có thể được sử dụng kết hợp có thể bao gồm: các chế phẩm insulin; các chất ức chế  $\alpha$ -glucosidaza như là acarboza; các chất ức chế SGLT2 như là luseogliflozin; các thuốc biguanit như là metformin; các chất kích thích tiết insulin như là mitiglinit; các chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV như là sitagliptin; các chất

chủ vận thụ thể GLP-1 như là liraglutit; các chất chủ vận PPAR $\gamma$  như là pioglitazon; và các chất ức chế aldoza reductaza như là epalrestat.

Các ví dụ về thuốc đang phát triển mà có thể được sử dụng kết hợp có thể bao gồm: các chất hoạt hóa glucokinaza như là PF-04937319; các chất đối kháng thụ thể glucagon như là MK-0893; các chất chủ vận thụ thể GLP-1 như là TTP054; các chất chủ vận amylin như là pramlintit; các chất ức chế 11 beta HSD1 như là INCB-13739; các chất chủ vận thụ thể GPR40 như là TAK-875; các chất ức chế ACC như là PSN-821; các chất chủ vận thụ thể GPR119 như là PSN-821; các chất chủ vận thụ thể GPR120 như là LC-540449; các chất chủ vận thụ thể TGR5 như là SB-756050; các chất ức chế aldoza reductaza như là ranirestat; các chất ức chế SGLT1 như là KWA-0711; và các chất chủ vận thụ thể adiponectin.

Ngoài ra, hợp chất của sáng chế ức chế hấp thụ phospho trong ruột và cho phép phospho được bài tiết vào phân. Do đó, hợp chất của sáng chế được coi là cũng hữu ích làm thuốc điều trị dùng cho tăng phosphat huyết.

Hợp chất của sáng chế có khả năng phòng ngừa hoặc điều trị CKD-MBD bằng cách ức chế hấp thụ phospho trong ruột. Trong ngữ cảnh này, CKD-MBD bao hàm tăng phosphat huyết, tăng canxi huyết, tăng năng tuyến cận giáp, vôi hóa mạch, và loãng xương gây ra bởi sự chuyển hóa xương bất thường metabolism.

Do đó, hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với thuốc điều trị hiện có hoặc thuốc đang phát triển dùng cho CKD-MBD có cơ chế tác dụng khác với hiệu quả ức chế NHE3. Việc sử dụng kết hợp hợp chất của sáng chế với thuốc bổ sung có thể được mong đợi thể hiện các hiệu quả được lý mạnh hơn so với các hiệu quả thu được với mỗi một thuốc.

Các ví dụ về thuốc điều trị hiện có dùng cho CKD-MBD mà có thể được sử dụng kết hợp có thể bao gồm: các chất liên kết phosphat như là canxi cacbonat, sevelamer hydroclorua, bixalomer, lanthanum cacbonat, và ferric xitrat; các thuốc điều trị dùng cho tăng năng tuyến cận giáp như là xinacalxet và



falecalxitriol; và các thuốc điều trị dùng cho loãng xương bao gồm các chế phẩm bisphosphonat như là natri ibandronat.

Các ví dụ về thuốc điều trị dùng cho CKD-MBD đang phát triển mà có thể được sử dụng kết hợp có thể bao gồm: các chất liên kết phosphat như là PA21; và các thuốc điều trị dùng cho tăng năng tuyến cận giáp như là ONO-5163 và KHK7580.

Hợp chất của sáng chế có thể được cho dùng một mình hoặc cùng với chất phụ gia được dụng.

Để sử dụng hợp chất của sáng chế làm thuốc, thuốc có thể là bất kỳ dạng nào trong số chế phẩm rắn, chế phẩm lỏng, và các chế phẩm khác, và dạng tối ưu được lựa chọn theo yêu cầu. Thuốc của sáng chế có thể được sản xuất bằng cách trộn hợp chất của sáng chế với chất phụ gia được dụng. Cụ thể là, hợp chất của sáng chế có thể được điều chế thành các viên nén, viên tròn, viên nang, hạt, bụi, bột, dung dịch, nhũ tương, huyền phù, dịch tiêm truyền, hoặc tương tự theo kỹ thuật bào chế thường được sử dụng bằng cách bổ sung tá dược hoặc chất pha loãng thường được sử dụng và, nếu cần, chất liên kết, chất gây rã, chất bôi trơn, tác nhân phủ, tác nhân phủ đường, chất điều chỉnh độ pH, chất làm hòa tan, hoặc dung môi nước hoặc dung môi không phải nước, v.v., thường được sử dụng. Các ví dụ về chất phụ gia có thể bao gồm nước, lactoza, dextroza, fructoza, sucroza, sorbitol, mannitol, polyetylen glycol, propylen glycol, tinh bột, tinh bột ngô, gôm, gelatin, alginat, canxi silicat, canxi phosphat, xenluloza, siro nước, metylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, alkyl p-hydroxybenzoat, talc, stearic axit, magie stearat, aga, pectin, gôm arabic, glyxerin, dầu vừng, dầu oliu, dầu đậu nành, bơ cacao, etylen glycol, hydroxypropylxenluloza độ nhớt thấp (HPC-L), xenluloza vi kết tinh, carboxymetylxenluloza (CMC), carboxymetylxenluloza natri (CMC-Na), và các chất phụ gia khác thường được sử dụng.

Đồng thời, hợp chất của sáng chế có thể tạo ra, đối với chế phẩm, hợp chất thể bao với  $\alpha$ ,  $\beta$ , hoặc  $\gamma$ -cyclodextrin hoặc methylated cyclodextrin, v.v..

Thuốc theo sáng chế có thể ở dạng bào chế đơn (thuốc kết hợp) gồm hợp chất của sáng chế và hợp chất được nêu trên mà có thể được sử dụng kết hợp,

hoặc hai hoặc nhiều chế phẩm được bào chế riêng biệt từ các hợp chất này. Trong trường hợp hai hoặc nhiều chế phẩm được bào chế riêng biệt từ các hợp chất này, các chế phẩm riêng có thể được cho dùng đồng thời hoặc ở khoảng cách thời gian được đưa ra. Hai hoặc nhiều chế phẩm cũng có thể được cho dùng ở số lượng các liều dùng khác nhau tương ứng của chúng mỗi ngày. Đồng thời, hai hoặc nhiều chế phẩm cũng có thể được cho dùng qua các đường khác nhau.

Khi thuốc theo sáng chế được sản xuất dưới dạng hai chế phẩm khác nhau, các chế phẩm này có khả năng cao được cho dùng đồng thời hoặc ở các khoảng cách rất ngắn. Do đó, ưu tiên là một tài liệu như là bộ phận gài thêm vào bao gói của thuốc có sẵn trên thị trường hoặc sách giới thiệu bán hàng nên nêu rằng các chế phẩm này được sử dụng kết hợp.

Các ví dụ sản xuất về các chế phẩm của hợp chất của sáng chế sẽ được thể hiện dưới đây.

#### Ví dụ bào chế 1

Hạt chứa các thành phần dưới đây được sản xuất.

Các thành phần: hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] hoặc muối được dùng của nó, lactoza, tinh bột ngô, và HPC-L.

Hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] hoặc muối được dùng của nó và lactoza được sàng. Tinh bột ngô được sàng. Các thành phần được trộn trong thiết bị trộn. Dung dịch nước của HPC-L được bổ sung vào bột được trộn, và hỗn hợp được ngào trộn, được tạo hạt (tạo hạt đùn), và sau đó được sấy. Các hạt được sấy thu được được sàng qua sàng rung để thu được các hạt.

#### Ví dụ bào chế 2

Bột dùng để bao nang chứa các thành phần dưới đây được sản xuất.

Các thành phần: hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] hoặc muối được dùng của nó, lactoza, tinh bột ngô, và magie stearat.

Hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] hoặc muối được dùng của nó và lactoza được sàng. Tinh bột ngô được sàng. Các thành phần này được trộn với magie stearat trong thiết bị trộn để thu được bột. Bột thu được có thể được bao nang.

### Ví dụ bào chế 3

Các hạt dùng để bao nang chứa các thành phần dưới đây được sản xuất.

Các thành phần: hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] hoặc muối được dụng của nó, lactoza, tinh bột ngô, và HPC-L.

Hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] hoặc muối được dụng của nó và lactoza được sàng. Tinh bột ngô được sàng. Các thành phần này được trộn trong thiết bị trộn. Dung dịch nước của HPC-L được bổ sung vào bột được trộn, và hỗn hợp được ngào trộn, được tạo hạt, và sau đó được sấy. Các hạt được sấy thu được được sàng nhờ sàng rung và được điều chỉnh kích thước để thu được các hạt. Hạt thu được có thể được bao nang.

### Ví dụ bào chế 4

Các viên nén chứa các thành phần dưới đây được sản xuất.

Các thành phần: hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] hoặc muối được dụng của nó, lactoza, xenluloza vi kết tinh, magie stearat, và CMC-Na.

Hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] hoặc muối được dụng của nó, lactoza, xenluloza vi kết tinh, và CMC-Na được sàng và được trộn. Magie stearat được bổ sung vào bột được trộn để thu được bột dẫn xuất trộn dùng cho các chế phẩm. Bột được trộn này được nén trực tiếp để thu được các viên nén.

Khi hợp chất của sáng chế được sử dụng làm chất ức chế NHE3 hoặc tương tự, hợp chất của sáng chế có thể được cho dùng qua đường miệng như vậy. Theo cách khác, tác nhân chứa hợp chất của sáng chế là hoạt chất có thể được cho dùng qua đường miệng.

Khi hợp chất của sáng chế được sử dụng là chất ức chế hấp thụ phospho hoặc tương tự, hợp chất của sáng chế có thể được cho dùng qua đường miệng như vậy. Theo cách khác, tác nhân chứa hợp chất của sáng chế là hoạt chất có thể được cho dùng qua đường miệng.

Liều lượng của hợp chất của sáng chế khác nhau phụ thuộc vào tá dược, đường cho dùng, bệnh mục tiêu, các triệu chứng, v.v.. Chẳng hạn, một liều dùng qua đường miệng cho bệnh nhân người lớn bị thiếu máu thường là 0,1mg đến

1000mg, ưu tiên là 1mg đến 200mg, và lượng này mong muốn được cho dùng một đến ba lần mỗi ngày, hoặc một lần suốt hai hoặc ba ngày.

Hợp chất của sáng chế có thể được tổng hợp bằng các phương pháp được thể hiện dưới đây. Các phương pháp sản xuất được mô tả dưới đây được đưa ra là các ví dụ về các phương pháp sản xuất chung và không giới hạn các phương pháp để sản xuất hợp chất của sáng chế.

Hợp chất của sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp đã biết per se trong lĩnh vực hóa học, hoặc phương pháp tương tự bao gồm một hoặc hai hoặc nhiều quy trình. Các ví dụ về phương pháp như vậy bao gồm các phương pháp được mô tả trong tài liệu ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2nd edition, ACADEMIC PRESS, INC., 1986, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989, và Basics and Experiments of Peptide Synthesis, Maruzen Publishing Co., Ltd., 1985,

Để tổng hợp hợp chất của sáng chế, các phương pháp thích hợp để bảo vệ và khử bảo vệ nhóm chức có trong nguyên liệu khởi đầu hoặc chất trung gian, v.v., có thể được thực hiện theo các phương pháp đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, chẳng hạn, các phương pháp được mô tả tài liệu Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., 2006.

Các phương pháp thông thường để sản xuất hợp chất của sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ 1 đến 18. Các phương pháp sản xuất được mô tả dưới đây được đưa ra là các ví dụ về các phương pháp thông thường để sản xuất các hợp chất mà chiếm phần lớn trong các Ví dụ, và không giới hạn các phương pháp để sản xuất hợp chất của sáng chế. Hợp chất của sáng chế cũng có thể được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, như là thay đổi thứ tự các bước, thực hiện phản ứng với nhóm hydroxy hoặc nhóm amino được bố trí có nhóm bảo vệ và thực hiện khử bảo vệ trong bước sau, hoặc thay đổi  $R^2$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , vòng E,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $G^4$ ,  $Z^A$ ,  $Z^B$ ,  $X^1$ ,  $Z^1$ , và W mà không nằm ngoài sáng chế bằng cách bổ sung bước mới trong tiến trình của mỗi bước.

Trong các phương pháp sản xuất thông thường này, "phản ứng liên kết Sonogashira" nghĩa là phản ứng, chẳng hạn, mà hợp chất aryl halogenua hoặc hợp chất heteroaryl halogenua và hợp chất axetylen được liên kết sử dụng chất xúc tác paladi và chất xúc tác đồng với sự có mặt của bazơ như là trietylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ là 20°C đến 200°C trong dung môi trơ.

Các ví dụ về chất xúc tác paladi để sử dụng trong "phản ứng liên hợp Sonogashira" bao gồm các chất xúc tác paladi thường là đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, như là tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua. Các ví dụ về chất xúc tác đồng bao gồm các chất xúc tác đồng thường là đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, như là đồng(I) iodua, đồng(I) bromua, và đồng(I) clorua.

Trong các phương pháp sản xuất thông thường này, "phản ứng cộng vòng Huisgen" nghĩa là phản ứng mà nhờ đó, chẳng hạn, hợp chất azit và hợp chất alkyn được đưa đi thêm vòng lưỡng cực [3 + 2] với sự có mặt của chất xúc tác đồng, với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ, và với sự có mặt hoặc không có mặt của natri ascorbat ở nhiệt độ là 20°C đến 160°C trong dung môi trơ.

Các ví dụ về chất xúc tác đồng để sử dụng trong "phản ứng cộng vòng Huisgen" bao gồm các chất xúc tác đồng thường là đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, như là đồng(I) iodua, đồng(I) bromua, và đồng(II) sulfat.

Trong các phương pháp sản xuất thông thường này, "phản ứng liên kết Suzuki" nghĩa là phản ứng mà nhờ đó, chẳng hạn, hợp chất vinyl halogenua, hợp chất aryl halogenua, hoặc hợp chất heteroaryl halogenua và hợp chất aryl boron hoặc hợp chất heteroaryl boron được liên kết với sự có mặt của chất xúc tác paladi và bazơ như là kali cacbonat hoặc natri cacbonat ở nhiệt độ là 20°C đến 160°C trong dung môi trơ.

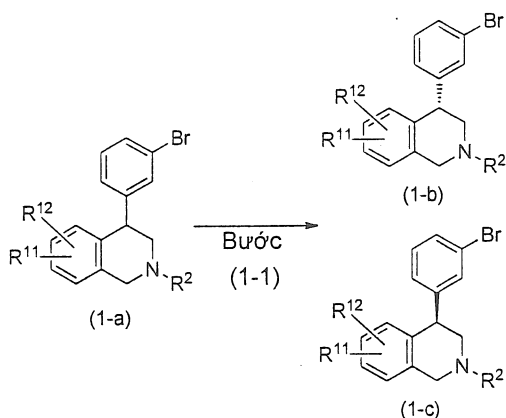
Các ví dụ về chất xúc tác paladi để sử dụng trong "phản ứng liên kết Suzuki" bao gồm các chất xúc tác paladi thường là đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, như là

tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diacetat, và phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (1:1). Theo cách khác, chất xúc tác paladi(0) có thể được sinh ra trong hệ sử dụng paladi(II) acetat hoặc paladi-cacbon hoạt hóa và triphenylphosphin với sự có mặt của bazo và được sử dụng trong phản ứng.

Các hợp chất (1-a), (2-a), (3-a), (3-b), (3-c), (3-e), (5-b), (6-a), (7-a), (7-b), (8-a), (8-b), (8-c), (10-a), (10-b), (10-d), (10-j), (11-a), (11-g), (12-a), (12-b), (13-b), (14-a), (16-c), và (18-a) dùng làm các nguyên liệu khởi đầu để sử dụng trong các phương pháp tổng hợp thông thường được đưa ra dưới đây có thể thu được là các hợp chất có sẵn trên thị trường, các hợp chất đã biết trong lĩnh vực, hoặc các hợp chất được tổng hợp từ các hợp chất sẵn có bằng cách sử dụng các cách tiếp cận tổng hợp hữu cơ khác nhau thường là đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Sơ đồ 1: Phương pháp tổng hợp hợp chất (1-b) hoặc (1-c) từ hợp chất (1-a)

[Công thức 54]



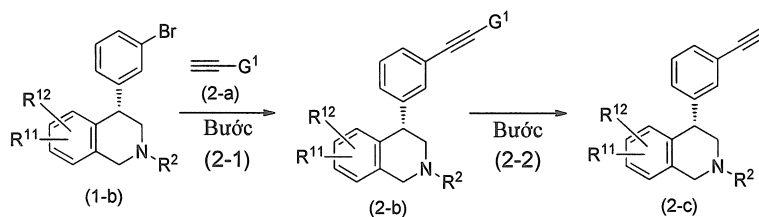
Trong sơ đồ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ , và  $R^{12}$  là như được định nghĩa ở trên.

Bước (1-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (1-b) hoặc hợp chất (1-c): Hợp chất (1-b) hoặc hợp chất (1-c) có thể thu được với độ tinh khiết quang học cao bằng cách phân giải quang hợp chất (1-a) bằng sử dụng HPLC điều chế bất đối xứng hoặc tương tự.

Sơ đồ 2: Phương pháp tổng hợp hợp chất (2-c) từ hợp chất (1-b)

[Công thức 55]



Trong sơ đồ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ , và  $R^{12}$  là như được định nghĩa ở trên, và  $G^1$  là nhóm bảo vệ đối với nhóm axetylen.

Bước (2-1):

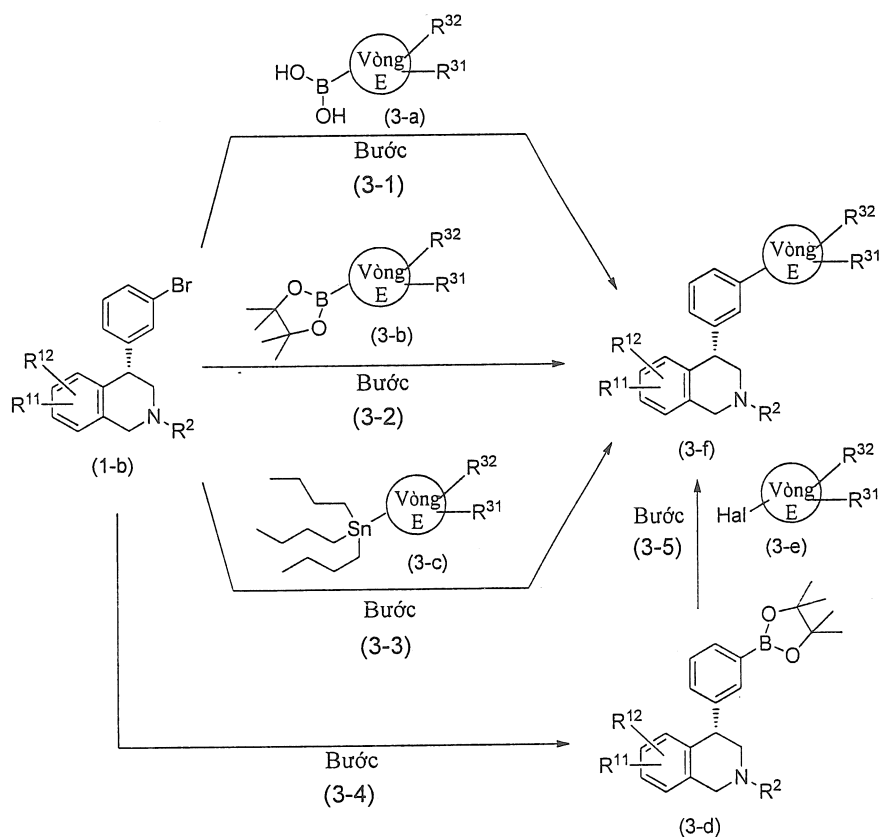
Phương pháp để sản xuất hợp chất (2-b): Hợp chất (2-b) có thể được sản xuất nhờ "Phản ứng liên kết Sonogashira" của hợp chất (1-b) và hợp chất (2-a).

Bước (2-2):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (2-c): Hợp chất (2-c) có thể được sản xuất nhờ phản ứng khử bảo vệ của hợp chất (2-b) là chất nền sử dụng kali cacbonat hoặc tetrabutylamoni florua, v.v., ở nhiệt độ là  $0^\circ\text{C}$  đến  $80^\circ\text{C}$  trong dung môi trơ.

Sơ đồ 3: Phương pháp tổng hợp hợp chất (3-f) từ hợp chất (1-b) hoặc (3-d)

[Công thức 56]



Trong sơ đồ, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, và vòng E là như được định nghĩa ở trên, và Hal là nguyên tử halogen.

Bước (3-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (3-f): Hợp chất (3-f) có thể được sản xuất nhờ “phản ứng liên kết Suzuki” của hợp chất (1-b) và hợp chất (3-a).

Bước (3-2):

Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (3-f): Hợp chất (3-f) có thể được sản xuất nhờ “phản ứng liên kết Suzuki” của hợp chất (1-b) và hợp chất (3-b).

Bước (3-3):

Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (3-f): Hợp chất (3-f) có thể được sản xuất nhờ phản ứng liên kết của hợp chất (1-b) và hợp chất (3-c) sử dụng chất xúc tác paladi(0) như là tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) ở nhiệt độ là 20°C đến 160°C trong dung môi trơ.

Bước (3-4):



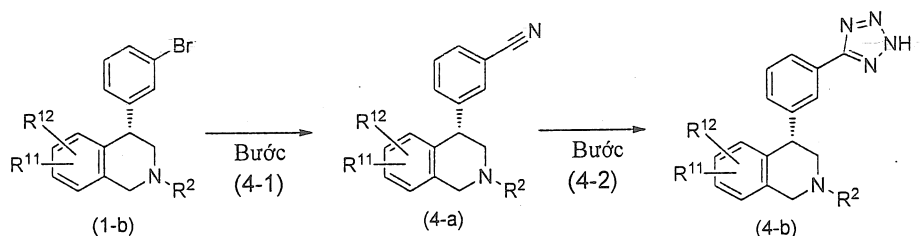
Phương pháp để sản xuất hợp chất (3-d): Hợp chất (3-d) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (1-b) là chất nền với bis(pinacolato)diboron với sự có mặt của chất xúc tác paladi như là phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (1:1) và bazơ như là kali axetat ở nhiệt độ là 20°C đến 160°C trong dung môi trơ.

Bước (3-5):

Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (3-f): Hợp chất (3-f) có thể được sản xuất nhờ “phản ứng liên kết Suzuki” của hợp chất (3-d) và hợp chất (3-e).

Sơ đồ 4: Phương pháp tổng hợp hợp chất (4-b) từ hợp chất (1-b)

[Công thức 57]



Trong sơ đồ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ , và  $R^{12}$  là như được định nghĩa ở trên.

Bước (4-1):

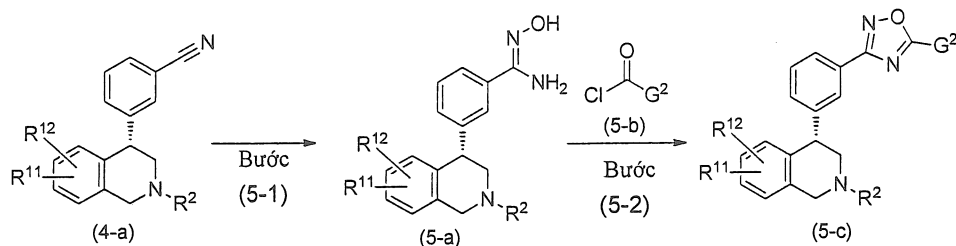
Phương pháp để sản xuất hợp chất (4-a): Hợp chất (4-a) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (1-b) là chất nền với kẽm dixyanua với sự có mặt của chất xúc tác paladi(0) như là tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) ở nhiệt độ là 20°C đến 160°C trong dung môi trơ.

Bước (4-2):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (4-b): Hợp chất (4-b) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (4-a) là chất nền với azit như là natri azit với sự có mặt của muối axit vô cơ của amin như là amoni clorua hoặc trietylamin hydroclorua ở nhiệt độ là 20°C đến 150°C trong dung môi trơ.

Sơ đồ 5: Phương pháp tổng hợp hợp chất (5-c) từ hợp chất (4-a)

[Công thức 58]



Trong sơ đồ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ , và  $R^{12}$  là như được định nghĩa ở trên, và  $G^2$  là nhóm  $C_{1-6}$  alkyl.

Bước (5-1):

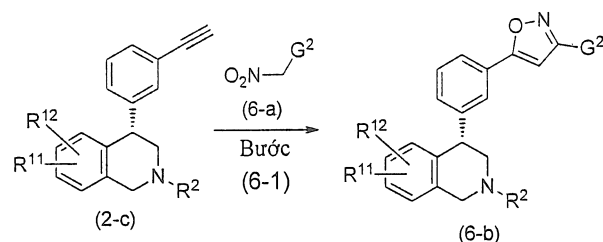
Phương pháp để sản xuất hợp chất (5-a): Hợp chất (5-a) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (4-a) là chất nền với hydroxylamin ở nhiệt độ là  $20^\circ\text{C}$  đến  $80^\circ\text{C}$  trong dung môi trơ.

Bước (5-2):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (5-c): Hợp chất (5-c) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (5-a) là chất nền với hợp chất (5-b) với sự có mặt của bazơ như là triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ là  $0^\circ\text{C}$  đến  $160^\circ\text{C}$  trong dung môi trơ.

Sơ đồ 6: Phương pháp tổng hợp hợp chất (6-b) từ hợp chất (2-c)

[Công thức 59]



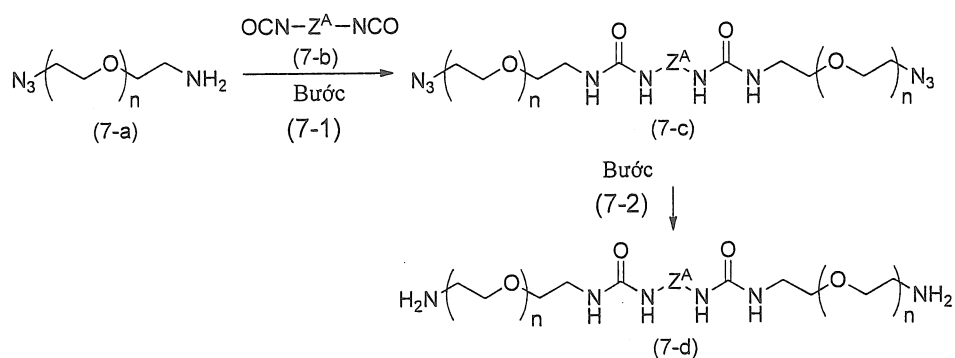
Trong sơ đồ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ , và  $R^{12}$  là như được định nghĩa ở trên, và  $G^2$  là nhóm  $C_{1-6}$  alkyl.

Bước (6-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (6-b): Hợp chất (6-b) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (2-c) là chất nền với hợp chất (6-a) với sự có mặt của phenyl isoxyanat và bazơ như là triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ là  $20^\circ\text{C}$  đến  $100^\circ\text{C}$  trong dung môi trơ.

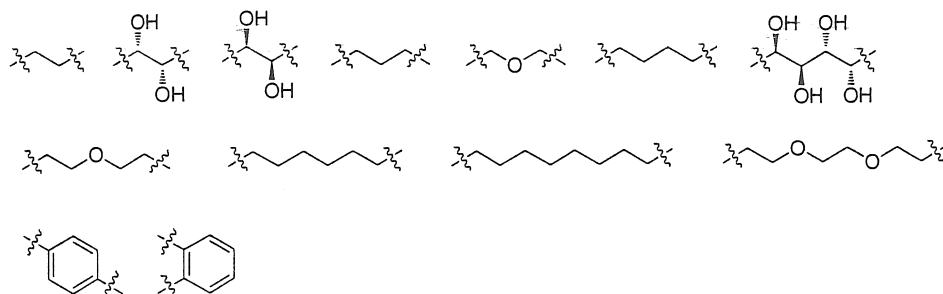
Sơ đồ 7: Phương pháp tổng hợp hợp chất (7-d) từ hợp chất (7-a)

[Công thức 60]



Trong sơ đồ,  $n$  là số nguyên từ 2 đến 5, và  $Z^A$  là bất kỳ cấu tạo nào được thể hiện bởi nhóm công thức [14] dưới đây:

[Công thức 61]



[14]

Bước (7-1):

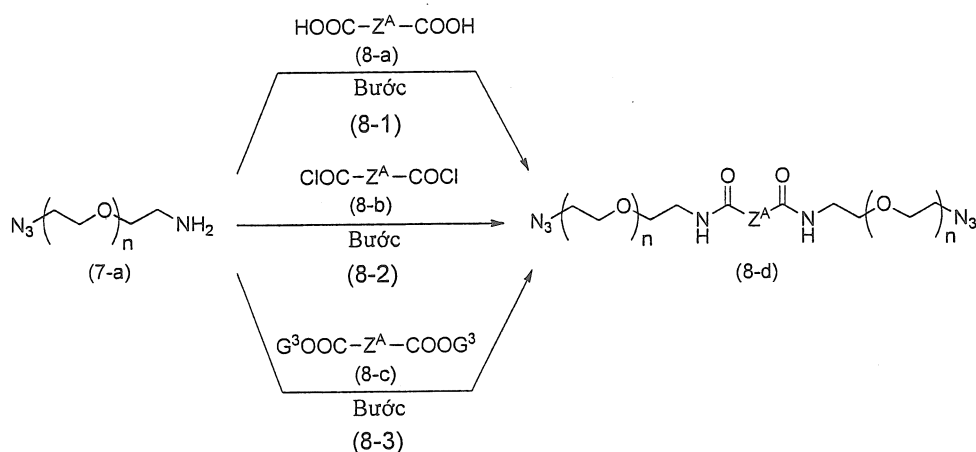
Phương pháp để sản xuất hợp chất (7-c): Hợp chất (7-c) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (7-a) là chất nền với hợp chất (7-b) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như là triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ là 0°C đến 100°C trong dung môi trơ.

Bước (7-2):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (7-d): Hợp chất (7-d) có thể được sản xuất bởi tác dụng của triphenylphosphin và nước lên hợp chất (7-b) là chất nền ở nhiệt độ là 0°C đến 80°C trong dung môi trơ, hoặc bằng tác dụng của paladiacarbon hoạt hóa hoặc tương tự lên đó với sự có mặt hoặc không có mặt của axit trong môi trường hydro hoặc trong hydro được tạo áp.

Sơ đồ 8: Phương pháp tổng hợp hợp chất (8-d) từ hợp chất (7-a)

[Công thức 62]



Trong sơ đồ,  $\text{G}^3$  là nhóm bảo vệ đối với nhóm carboxy, và  $n$  và  $\text{Z}^{\text{A}}$  là như được định nghĩa ở trên.

Bước (8-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (8-d): Hợp chất (8-d) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (7-a) là chất nền với hợp chất (8-a) với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ khử nước như là carbodiimide khác nhau, azit axit diphenylphosphoric, muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimethylaminophosphoni, hoặc 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholin hydroclorua và với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như là triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ là  $0^\circ\text{C}$  đến  $80^\circ\text{C}$  trong dung môi trơ.

Bước (8-2):

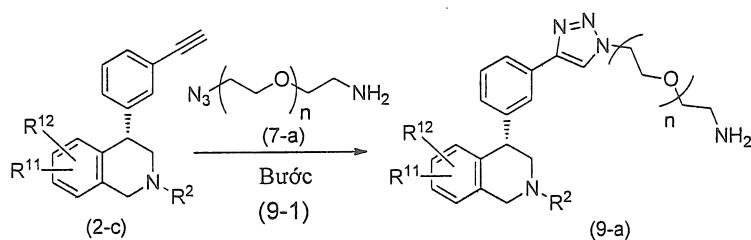
Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (8-d): Hợp chất (8-d) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (7-a) là chất nền với hợp chất (8-b) với sự có mặt của bazơ như là triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ là  $0^\circ\text{C}$  đến  $80^\circ\text{C}$  trong dung môi trơ.

Bước (8-3):

Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (8-d): Hợp chất (8-d) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (7-a) là chất nền với hợp chất (8-c) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như là triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ là  $0^\circ\text{C}$  đến  $80^\circ\text{C}$  trong dung môi trơ.

Sơ đồ 9: Phương pháp tổng hợp hợp chất (9-a) từ hợp chất (2-c)

[Công thức 63]



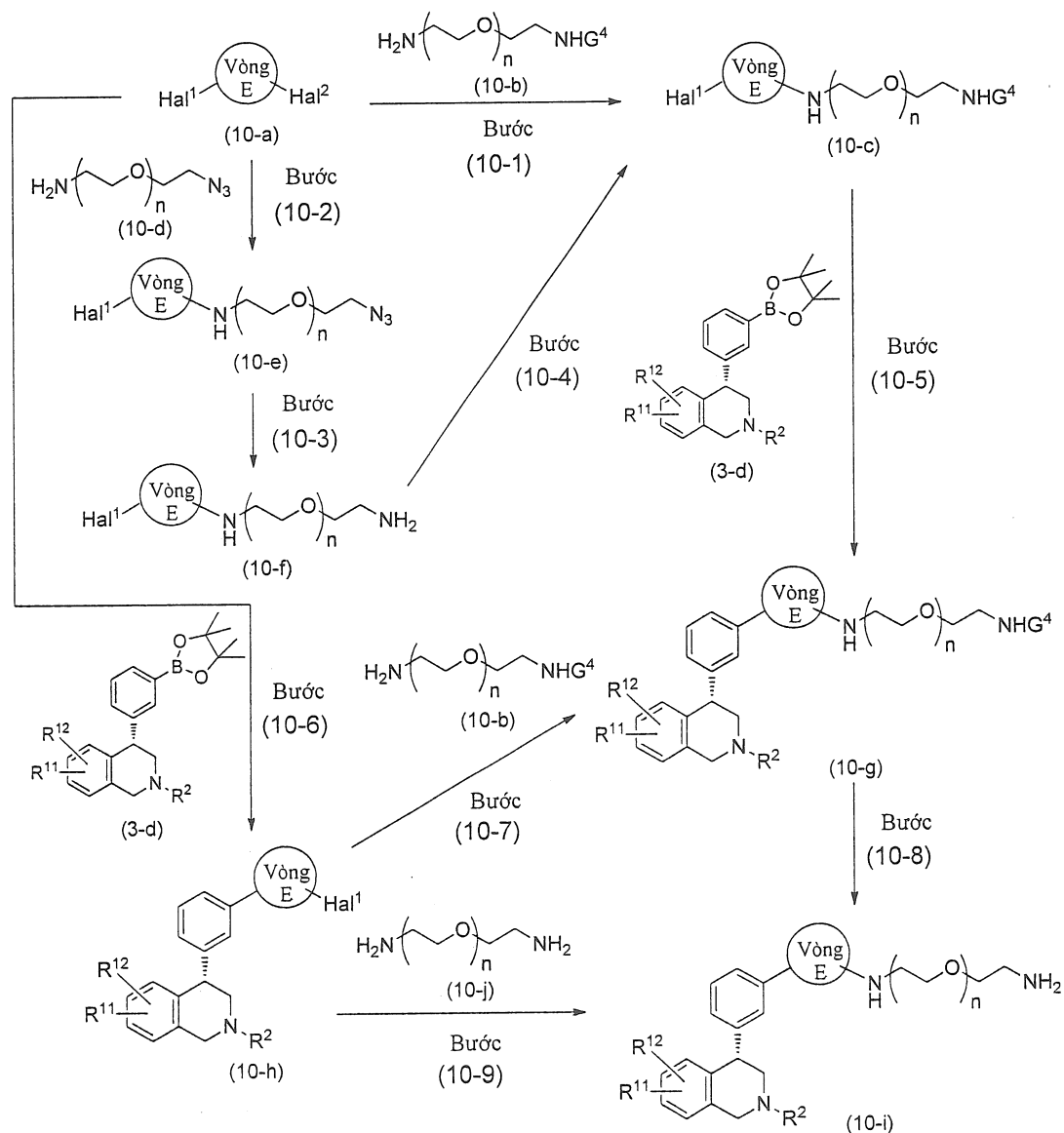
Trong sơ đồ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , và  $n$  là như được định nghĩa ở trên.

Bước (9-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (9-a): Hợp chất (9-a) có thể được sản xuất nhờ “phản ứng cộng vòng Huisgen” của hợp chất (2-c) và hợp chất (7-a).

Sơ đồ 10: Phương pháp tổng hợp hợp chất (10-i) từ hợp chất (10-a)

[Công thức 64]



Trong sơ đồ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , vòng E, và n là như được định nghĩa ở trên,  $Hal^1$  và  $Hal^2$  là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử halogen, và  $G^4$  là nhóm bảo vệ đối với nhóm amino.

Bước (10-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (10-c): Hợp chất (10-c) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (10-a) là chất nền với hợp chất (10-b) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như là triethylamin, N,N-diisopropyletylamin, hoặc kali cacbonat ở nhiệt độ là 20°C đến 180°C trong dung môi trơ.

Bước (10-2):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (10-e): Hợp chất (10-e) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (10-a) là chất nền với hợp chất (10-d) bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (10-1).

Bước (10-3):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (10-f): Hợp chất (10-f) có thể được sản xuất bởi tác dụng của triphenylphosphin và nước lên hợp chất (10-e) là chất nền ở nhiệt độ là 0°C đến 80°C trong dung môi trơ.

Bước (10-4):

Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (10-c): Hợp chất (10-c) có thể được sản xuất bởi sự bảo vệ nhóm amino trong hợp chất (10-f) là chất nền sử dụng di-tert-butyl dicacbonat hoặc tương tự ở nhiệt độ là 0°C đến 80°C trong dung môi trơ.

Bước (10-5):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (10-g): Hợp chất (10-g) có thể được sản xuất nhờ “phản ứng liên kết Suzuki” của hợp chất (10-c) và hợp chất (3-d).

Bước (10-6):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (10-h): Hợp chất (10-h) có thể được sản xuất nhờ “phản ứng liên kết Suzuki” của hợp chất (10-a) và hợp chất (3-d).

Bước (10-7):

Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (10-g): Hợp chất (10-g) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (10-h) là chất nền với hợp chất (10-b) bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (10-1).

Bước (10-8):

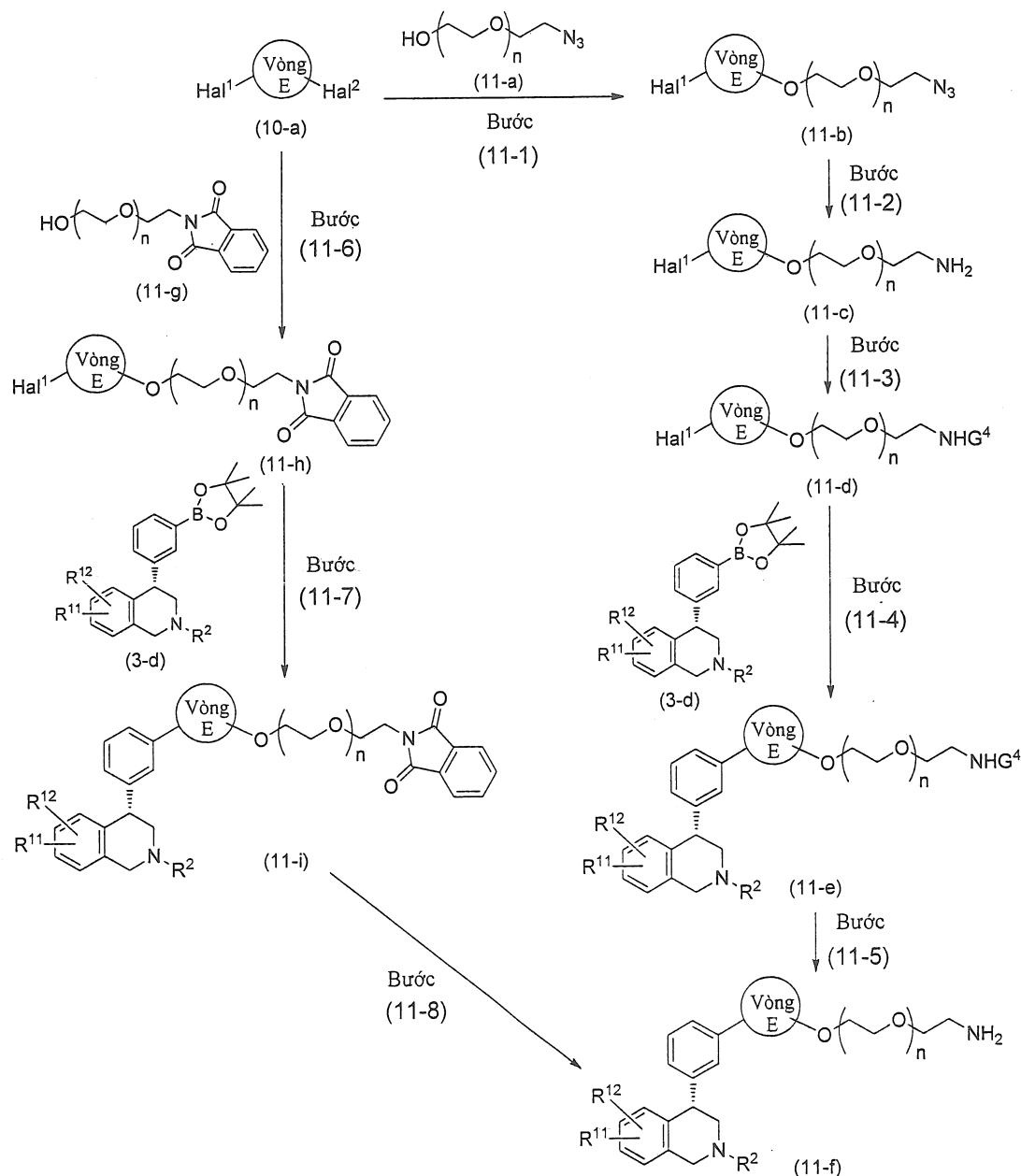
Phương pháp để sản xuất hợp chất (10-i): Hợp chất (10-i) có thể được sản xuất nhờ phản ứng khử bảo vệ của hợp chất (10-g) là chất nền sử dụng axit như là axit hydrocloric, axit hydrobromic, hoặc axit trifloaxetic ở nhiệt độ là 20°C đến 100°C trong dung môi trơ, hoặc nhờ phản ứng khử bảo vệ của chúng sử dụng paladii-carbon hoạt hóa hoặc tương tự với sự có mặt hoặc không có mặt của axit trong môi trường hydro hoặc trong hydro được tạo áp.

Bước (10-9):

Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (10-i): Hợp chất (10-i) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (10-h) là chất nền với hợp chất (10-j) bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (10-1).

Sơ đồ 11: Phương pháp tổng hợp hợp chất (11-f) từ hợp chất (10-a)

[Công thức 65]



Trong sơ đồ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , vòng E,  $Hal^1$ ,  $Hal^2$ ,  $n$ , và  $G^4$  là như được định nghĩa ở trên.

Bước (11-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (11-b): Hợp chất (11-b) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (10-a) là chất nền với hợp chất (11-a) với sự có mặt của bazơ như là kali tert-butoxit ở nhiệt độ là  $0^\circ\text{C}$  đến  $60^\circ\text{C}$  trong dung môi trơ.

Bước (11-2):



Phương pháp để sản xuất hợp chất (11-c): Hợp chất (11-c) có thể được sản xuất với hợp chất (11-b) là chất nền bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (10-3).

Bước (11-3):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (11-d): Hợp chất (11-d) có thể được sản xuất bởi sự bảo vệ của nhóm amino trong hợp chất (11-c) là chất nền sử dụng di-tert-butyl dicacbonat hoặc tương tự ở nhiệt độ là 0°C đến 80°C trong dung môi trơ.

Bước (11-4):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (11-e): Hợp chất (11-e) có thể được sản xuất nhờ “phản ứng liên kết Suzuki” của hợp chất (11-d) và hợp chất (3-d).

Bước (11-5):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (11-f): Hợp chất (11-f) có thể được sản xuất với hợp chất (11-e) là chất nền bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (10-8).

Bước (11-6):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (11-h): Hợp chất (11-h) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (10-a) là chất nền với hợp chất (11-g) với sự có mặt của bazơ như là natri hydrua ở nhiệt độ là 0°C đến 100°C trong dung môi trơ.

Bước (11-7):

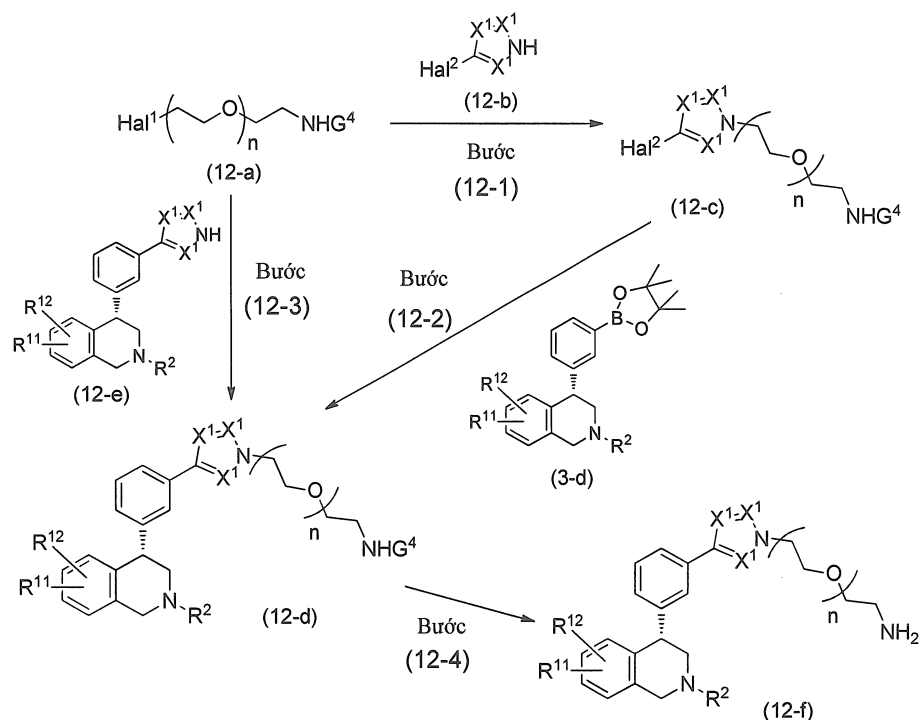
Phương pháp để sản xuất hợp chất (11-i): Hợp chất (11-i) có thể được sản xuất nhờ “phản ứng liên kết Suzuki” của hợp chất (11-h) và hợp chất (3-d).

Bước (11-8):

Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (11-f): Hợp chất (11-f) có thể được sản xuất nhờ phản ứng khử bảo vệ của hợp chất (11-i) là chất nền sử dụng hydrazin hoặc tương tự ở nhiệt độ là 20°C đến 100°C trong dung môi trơ.

Sơ đồ 12: Phương pháp tổng hợp hợp chất (12-f) từ hợp chất (12-a)

[Công thức 66]



Trong sơ đồ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $n$ ,  $\text{Hal}^1$ ,  $\text{Hal}^2$ , và  $\text{G}^4$  là như được định nghĩa ở trên, và  $\text{X}^1$  là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là công thức  $-\text{CH}-$  hoặc nguyên tử nitơ.

Bước (12-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (12-c): Hợp chất (12-c) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (12-a) là chất nền với hợp chất (12-b) với sự có mặt của bazơ như là kali cacbonat và với sự có mặt hoặc không có mặt của tetrabutylamoni iodua ở nhiệt độ là  $0^\circ\text{C}$  đến  $160^\circ\text{C}$  trong dung môi trơ.

Bước (12-2):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (12-d): Hợp chất (12-d) có thể được sản xuất nhờ “phản ứng liên kết Suzuki” của hợp chất (12-c) và hợp chất (3-d).

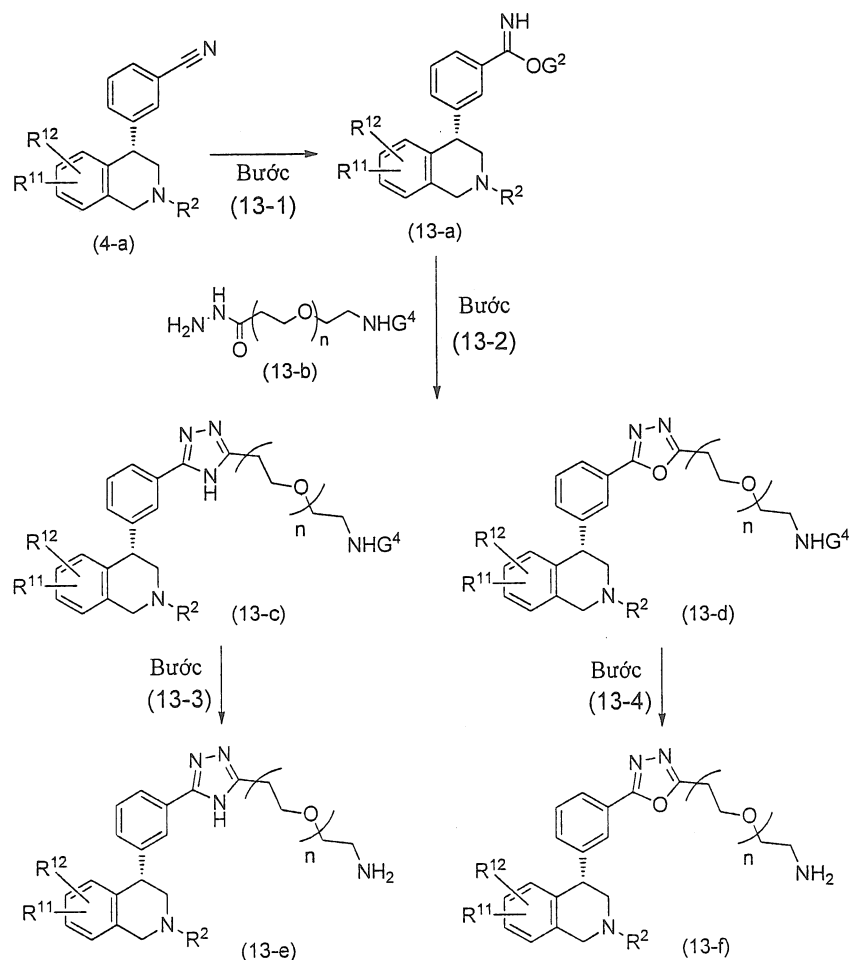
Bước (12-3):

Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (12-d): Hợp chất (12-d) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (12-a) là chất nền với hợp chất (12-e) với sự có mặt của bazơ như là kali cacbonat và với sự có mặt hoặc không có mặt của tetrabutylamoni iodua ở nhiệt độ là  $0^\circ\text{C}$  đến  $160^\circ\text{C}$  trong dung môi trơ.

Bước (12-4):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (12-f): Hợp chất (12-f) có thể được sản xuất với hợp chất (12-d) là chất nền bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (10-8).

Sơ đồ 13: Phương pháp tổng hợp hợp chất (13-e) hoặc (13-f) từ hợp chất (4-a)  
[Công thức 67]



Trong sơ đồ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $n$ ,  $G^2$  và  $G^4$  là như được định nghĩa ở trên.

Bước (13-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (13-a): Hợp chất (13-a) có thể được sản xuất bởi tác dụng của alkoxit kim loại kiềm như là natri metoxit, axit như là axit hydrocloric, hoặc axetyl clorua, v.v., lên hợp chất (4-a) là chất nền ở nhiệt độ là  $0^\circ\text{C}$  đến  $80^\circ\text{C}$  trong dung môi rượu như là metanol hoặc etanol.

Bước (13-2):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (13-c) hoặc hợp chất (13-d): Hợp chất (13-c) hoặc hợp chất (13-d) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (13-a) là chất nền với hợp chất (13-b) ở nhiệt độ là 20°C đến 160°C trong dung môi trơ. Mỗi hợp chất thu được có thể được cách ly bằng sự hòa tan sử dụng sắc ký cột silicagel, HPLC, hoặc tương tự.

Bước (13-3):

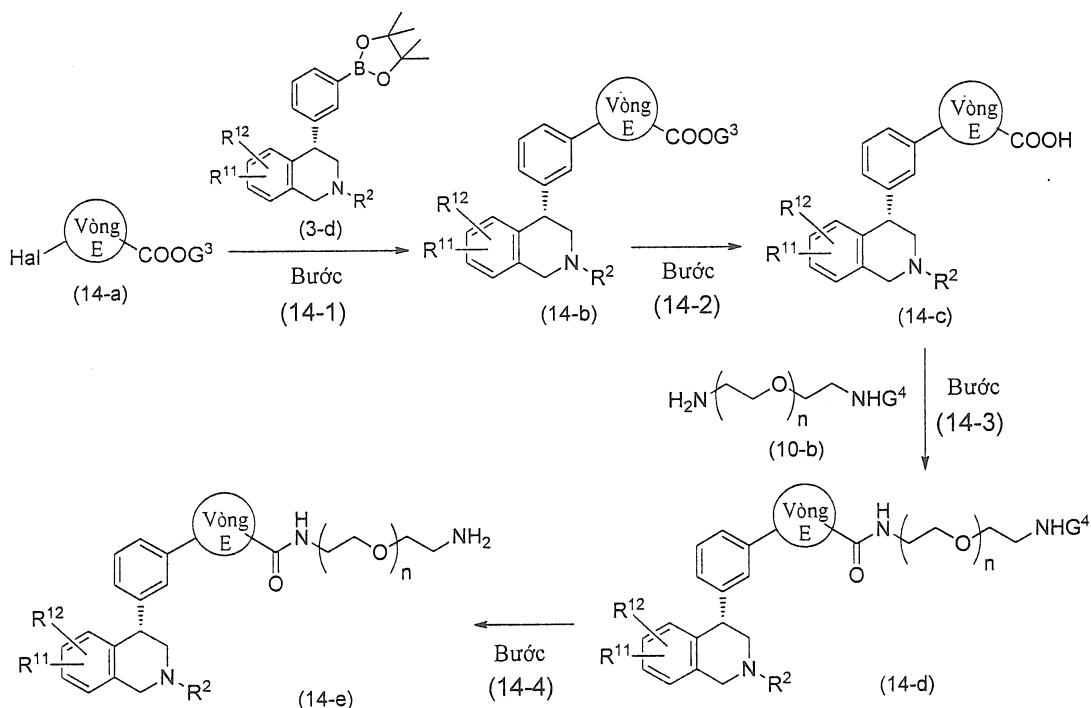
Phương pháp để sản xuất hợp chất (13-e): Hợp chất (12-f) có thể được sản xuất với hợp chất (13-c) là chất nền bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (10-8).

Bước (13-4):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (13-f): Hợp chất (13-f) có thể được sản xuất với hợp chất (13-d) là chất nền bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (10-8).

Sơ đồ 14: Phương pháp tổng hợp hợp chất (14-e) từ hợp chất (14-a)

[Công thức 68]



Trong sơ đồ, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, vòng E, Hal, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup>, và n là như được định nghĩa ở trên.

Bước (14-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (14-b): Hợp chất (14-b) có thể được sản xuất nhờ “phản ứng liên kết Suzuki” của hợp chất (14-a) và hợp chất (3-d).

Bước (14-2):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (14-c): Hợp chất (14-c) có thể được sản xuất bởi tác dụng của lithi hydroxit hoặc natri hydroxit, v.v., lên hợp chất (14-b) là chất nền ở nhiệt độ là 0°C đến 100°C trong dung môi trơ.

Bước (14-3):

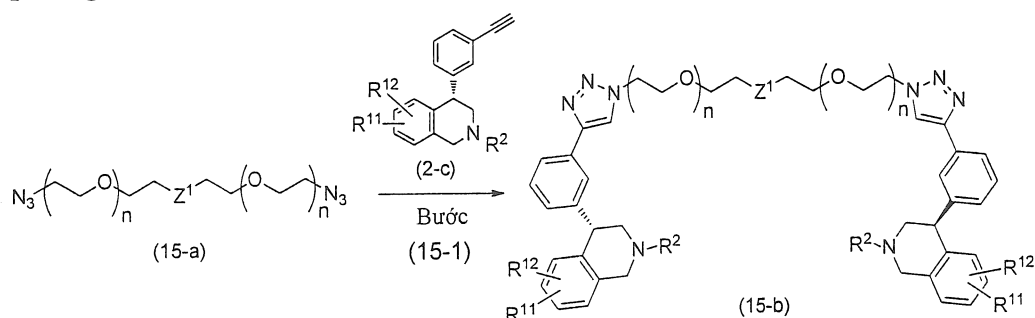
Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (14-d): Hợp chất (14-d) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (14-c) là chất nền với hợp chất (10-b) bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (8-1).

Bước (14-4):

Hợp chất (14-e) có thể được sản xuất với hợp chất (14-d) là chất nền bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (10-8).

Sơ đồ 15: Phương pháp tổng hợp hợp chất (15-b) từ hợp chất (15-a)

[Công thức 69]



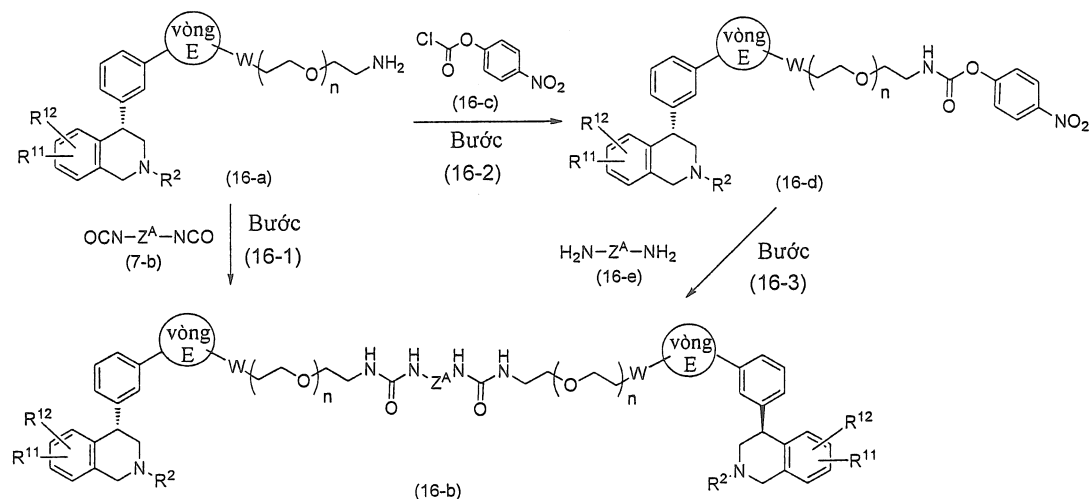
Trong sơ đồ, Z¹, R², R¹¹, R¹², và n là như được định nghĩa ở trên.

Bước (15-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (15-b): Hợp chất (15-b) có thể được sản xuất nhờ “phản ứng cộng vòng Huisgen” của hợp chất (15-a) và hợp chất (2-c).

Sơ đồ 16: Phương pháp tổng hợp hợp chất (16-b) từ hợp chất (16-a)

[Công thức 70]



Trong sơ đồ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , vòng E, W, n, và  $Z^A$  là như được định nghĩa ở trên.

Bước (16-1):

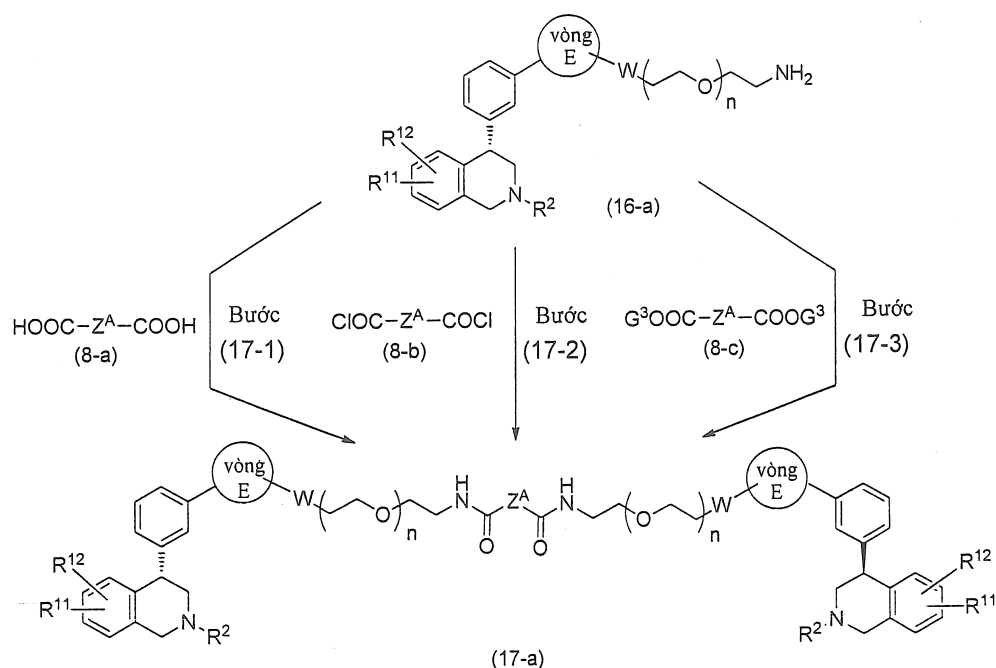
Phương pháp để sản xuất hợp chất (16-b): Hợp chất (16-b) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (16-a) là chất nền với hợp chất (7-b) bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (7-1).

Phương pháp để sản xuất hợp chất (16-d): Hợp chất (16-d) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (16-a) là chất nền với hợp chất (16-c) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như là triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ là  $0^\circ\text{C}$  đến  $160^\circ\text{C}$  trong dung môi trơ.

Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (16-b): Hợp chất (16-b) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (16-d) là chất nền với hợp chất (16-e) với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ như là triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ là  $0^\circ\text{C}$  đến  $160^\circ\text{C}$  trong dung môi trơ.

Sơ đồ 17: Phương pháp tổng hợp hợp chất (17-a) từ hợp chất (16-a)

[Công thức 71]



Trong sơ đồ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , vòng E, W, n,  $Z^A$ , và  $G^3$  là như được định nghĩa ở trên.

Bước (17-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (17-a): Hợp chất (17-a) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (16-a) là chất nền với hợp chất (8-a) bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (8-1).

Bước (17-2):

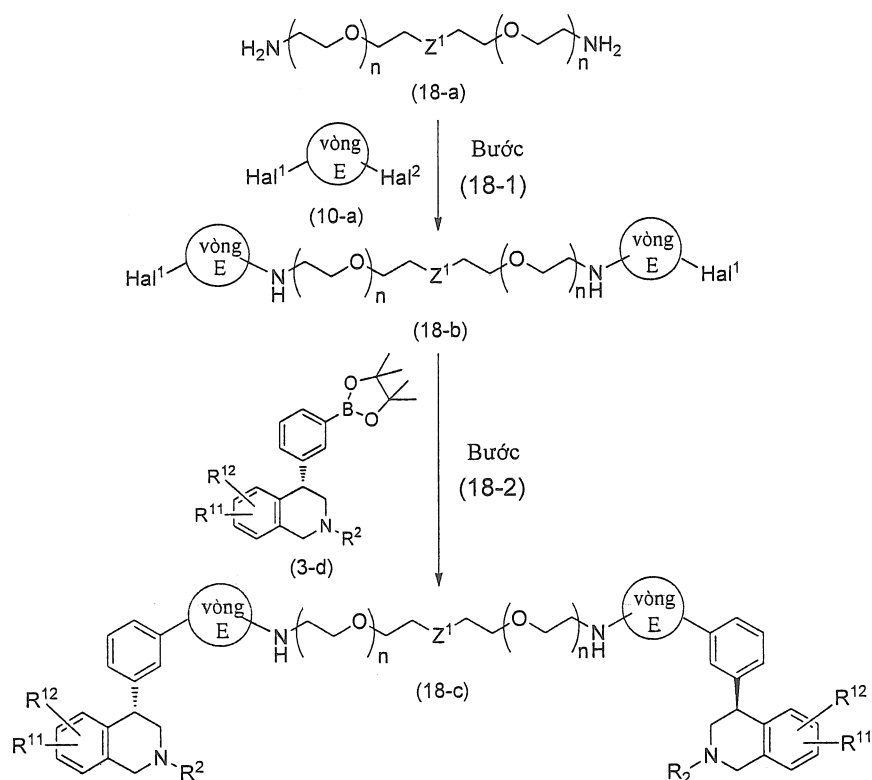
Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (17-a): Hợp chất (17-a) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (16-a) là chất nền với hợp chất (8-b) bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (8-2).

Bước (17-3):

Phương pháp khác để sản xuất hợp chất (17-a): Hợp chất (17-a) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (16-a) là chất nền với hợp chất (8-c) bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (8-3).

Sơ đồ 18: Phương pháp tổng hợp hợp chất (18-c) từ hợp chất (18-a)

[Công thức 72]



Trong sơ đồ,  $n$ ,  $\text{Z}^1$ ,  $\text{Hal}^1$ ,  $\text{Hal}^2$ , vòng E,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{11}$ , và  $\text{R}^{12}$  là như được định nghĩa ở trên.

Bước (18-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (18-b): Hợp chất (18-b) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (18-a) là chất nền với hợp chất (10-a) bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (10-1).

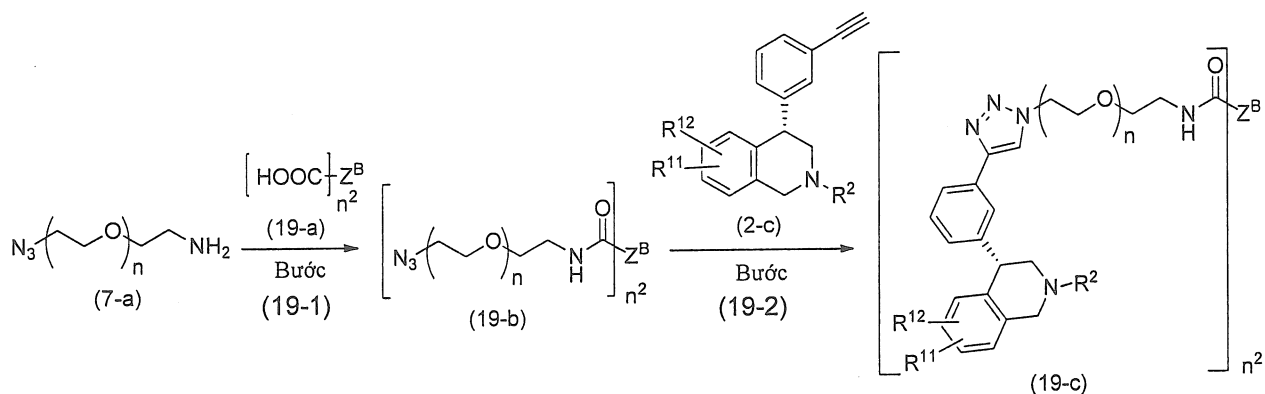
Bước (18-2):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (18-c): Hợp chất (18-c) có thể được sản xuất nhờ "phản ứng liên kết Suzuki" của hợp chất (18-b) và hợp chất (3-d).

Sơ đồ 19: Phương pháp tổng hợp hợp chất (19-c) từ hợp chất (7-a)

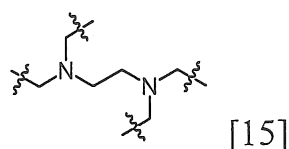


[Công thức 73]



Trong sơ đồ,  $n$ ,  $R^2$ ,  $R^{11}$ , và  $R^{12}$  là như được định nghĩa ở trên,  $n^2$  là 4, và  $Z^B$  là cấu tạo được thể hiện bởi công thức dưới đây [15]:

[Công thức 74]



Bước (19-1):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (19-b): Hợp chất (19-b) có thể được sản xuất nhờ phản ứng của hợp chất (7-a) là chất nền với hợp chất (19-a) bằng cách thực hiện tương tự như trong bước (8-1).

Bước (19-2):

Phương pháp để sản xuất hợp chất (19-c): Hợp chất (19-c) có thể được sản xuất nhờ "phản ứng cộng vòng Huisgen" của hợp chất (19-b) và hợp chất (2-c).

Nhiệt độ phản ứng trong các phương pháp thông thường để sản xuất hợp chất của sáng chế là  $-78^\circ\text{C}$  đến  $250^\circ\text{C}$ , ưu tiên là  $-20^\circ\text{C}$  đến  $80^\circ\text{C}$ . Thời gian phản ứng là 5 phút đến 3 ngày, ưu tiên là 30 phút đến 18 giờ. Các phương pháp sản xuất này có thể được thực hiện ở áp suất bình thường, ở áp suất giảm, có chiếu vi sóng, v.v..

Bazơ, axit, và dung môi trợ được mô tả trong các phương pháp thông thường để sản xuất hợp chất của sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn, nhưng không giới hạn ở các ví dụ dưới đây. Đồng thời, cách tiếp cận riêng có thể được sử dụng sẽ được mô tả cụ thể, nhưng không giới hạn ở các ví dụ dưới đây.

Các ví dụ về "bazo" bao gồm: các vô cơ bazo như là các hydrua kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ (lithi hydrua, natri hydrua, kali hydrua, canxi hydrua, v.v.), các amit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ (lithi amit, natri amit, lithi diisopropylamit, lithi dicyclohexylamit, lithi hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, v.v.), các hydroxit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ (natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, bari hydroxit, v.v.), các cacbonat kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ (natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, xerit cacbonat, v.v.), các bicacbonat kim loại kiềm (natri bicacbonat, kali bicacbonat, v.v.), và các phosphat kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ (trikali phosphat, v.v.); các C<sub>1-15</sub> alkoxit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ (natri metoxit, natri etoxit, kali tert-butoxit, v.v.); các amin (trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, v.v.); và các hợp chất dị vòng bazo (pyridin, 4-dimetylaminopyridin, DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene), DBN (1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ene), imidazol, 2,6-lutidin, v.v.).

Các ví dụ về "axit" bao gồm các axit vô cơ (axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, v.v.), các axit hữu cơ (axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit trifloaxetic, axit formic, axit axetic, axit camphorsulfonic, v.v.), và các axit Lewis (boron triflorua, bo tribromua, nhôm clorua, scandi triflat, ytebi triflat, v.v.).

"Dung môi trơ" không giới hạn cụ thể miễn là dung môi không ức chế phản ứng và hòa tan nguyên liệu khởi đầu tới mức độ nhất định. Các ví dụ về chúng bao gồm các dung môi nitril, các dung môi amit, các dung môi halocacbon, các dung môi ete, các dung môi thơm, các dung môi hydrocacbon, các dung môi este, các dung môi rượu, các dung môi sulfoxit, và nước. Hai hoặc nhiều loại trong số các dung môi này có thể được sử dụng là hỗn hợp ở tỷ lệ tùy ý.

Các ví dụ về các dung môi nitril bao gồm axetonitril và propionitril. Các ví dụ về các dung môi amit bao gồm N,N-dimetylformamit (dưới đây, cũng được viết tắt là DMF), N,N-dimetylaxetamit, và N-metylpyrrolidon. Các ví dụ về các dung môi halocacbon bao gồm diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, và

cacbon tetraclorea. Các ví dụ về các dung môi ete bao gồm dietyl ete (dưới đây, cũng được viết tắt là "ete"), tetrahydrofuran (dưới đây, cũng được viết tắt là THF), 1,4-dioxan, và 1,2-dimetoxyetan. Các ví dụ về các dung môi thơm bao gồm benzen, toluen, xylen, và pyridin. Các ví dụ về các dung môi hydrocacbon bao gồm pentan, hexan, heptan, và xyclohexan. Các ví dụ về các dung môi este bao gồm etyl axetat và etyl format. Các ví dụ về các dung môi rượu bao gồm metanol, etanol, rượu isopropyl, rượu tert-butyl, và etylen glycol. Các ví dụ về các dung môi sulfoxit bao gồm dimetyl sulfoxit (dưới đây, cũng được viết tắt là DMSO).

Các hợp chất thu được bằng các phương pháp sản xuất được mô tả ở trên mỗi hợp chất có thể được tách và được tinh chế bằng cách đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn, các kỹ thuật chiết dung môi, chuyển hóa chất lỏng, hòa tan, kết tinh, tái kết tinh, hoặc các kỹ thuật sắc ký khác.

Các nhóm bảo vệ mà có thể được sử dụng cho các hợp chất trong sản xuất thông thường hợp chất của sáng chế sẽ được mô tả dưới đây nhưng không giới hạn ở các ví dụ dưới đây. Bất kỳ nhóm bảo vệ thích hợp nào khác đều có thể được lựa chọn.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ đối với amino bao gồm C<sub>1-6</sub> axyl (formyl, axetyl, propionyl, v.v.), C<sub>2-15</sub> alkoxyacbonyl (metoxyacbonyl, etoxyacbonyl, tert-butoxyacbonyl, benzyloxyacbonyl, 9-fluorenylmetyloxyacbonyl, v.v.), arylacbonyl (benzoyl, v.v.), trityl, phthaloyl, N,N-dimetylaminometylen, silyl được thế (trimetylsilyl, trietylsilyl, dimetylphenylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldietylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, v.v.), và C<sub>2-6</sub> alkenyl (1-allyl, v.v.), mà thường được sử dụng trong tổng hợp peptit. Các nhóm này mỗi nhóm có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nguyên tử halogen, C<sub>1-6</sub> alkoxy (metoxy, etoxy, propoxy, v.v.), và nitro.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho carboxy bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl (metyl, etyl, tert-butyl, v.v.), C<sub>7-20</sub> aralkyl (benzyl, trityl, v.v.), phenyl, silyl được thế (trimetylsilyl, trietylsilyl, dimetylphenylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldietylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, v.v.), và C<sub>2-6</sub> alkenyl (1-allyl, v.v.). Các

nhóm này mỗi nhóm có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nguyên tử halogen, C<sub>1-6</sub> alkoxy (metoxy, etoxy, propoxy, v.v.), và nitro.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho hydroxy bao gồm C<sub>1-6</sub> alkyl (metyl, etyl, tert-butyl, v.v.), C<sub>7-20</sub> aralkyl (benzyl, trityl, v.v.), phenyl, silyl được thế (trimethylsilyl, triethylsilyl, dimethylphenylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiethylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, v.v.), C<sub>2-6</sub> alkenyl (1-allyl, v.v.), C<sub>1-6</sub> axyl (formyl, axetyl, propionyl, v.v.), C<sub>2-15</sub> alkoxyacetyl (metoxyacetyl, etoxyacetyl, tert-butoxyacetyl, benzyloxyacetyl, 9-fluorenylmethoxyacetyl, v.v.), arylacetyl (benzoyl, v.v.), 2-tetrahydropyranyl, và 2-tetrahydrofuryl. Các nhóm này mỗi nhóm có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế được lựa chọn từ nguyên tử halogen, C<sub>1-6</sub> alkoxy (metoxy, etoxy, propoxy, v.v.), và nitro.

Acetyl có thể được bảo vệ, chẳng hạn, bằng cách tạo axetal vòng (1,3-dioxan, 1,3-dioxolan, v.v.) hoặc axetal không vòng (di-C<sub>1-6</sub> alkylaxetal (dimethylaxetal, diethylaxetal, v.v.)).

#### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này, và các thay đổi hoặc các cải biến khác có thể được thực hiện mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn dựa vào các Ví dụ tham khảo, các Ví dụ, và các Ví dụ thử nghiệm, dưới đây. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này, và các thay đổi hoặc các cải biến khác có thể được thực hiện mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Phổ NMR (cộng hưởng từ hạt nhân) được đo ở nhiệt độ trong phòng ở 200 MHz (GEMINI 2000/200, Varian Instruments) 300 MHz (INOVA 300, Varian Instruments, JEOL JNM-ECP300, JEOL Ltd., hoặc JEOL JNM-ECX 300, JEOL Ltd.), 500 MHz (JEOL ECA 500 hoặc JEOL JNM-ECP 500, JEOL Ltd.), hoặc 600 MHz (JEOL JNM-ECA 600, JEOL Ltd.). Các giá trị dịch chuyển hóa học trong bản mô tả này được chỉ ra bởi các giá trị phần theo phần triệu ( $\delta$ ) đối với chất nội chuẩn (tetrametylsilan).

Phổ khối được đo bằng Waters Micromass ZQ (ESI: ion hóa phun điện tử (electrospray ionization)), Waters Acquity SQ Detector (ESI: ion hóa phun điện tử (electrospray ionization)), Thermo SCIENTIFIC LTQ XL (ESI: ion hóa phun điện tử (electrospray ionization)), phổ kế khối Micromass GCT (EI: ion hóa điện tử (electronic ionization)), phổ kế Shimadzu LCMS-2010EV (ESI: ion hóa phun điện tử (electrospray ionization)/APCI: ion hóa hóa học áp suất khí quyển (atmospheric pressure chemical ionization) Kép), phổ kế Shimadzu LCMS-IT-TOF (ESI: ion hóa phun điện tử (electrospray ionization)/APCI: ion hóa hóa học áp suất khí quyển (atmospheric pressure chemical ionization) kép), Thermo Fisher Scientific LCQ Deca XP (ESI: ion hóa phun điện tử (electrospray ionization)), hoặc Agilent Technologies Quadrupole LC/MS 6130 (ESI: ion hóa phun điện tử (electrospray ionization)/APCI: ion hóa hóa học áp suất khí quyển (atmospheric pressure chemical ionization) Kép).

Mức độ tiến triển của mỗi phản ứng được đo bằng cách sử dụng TLC (Merck KGaA "Silica gel 60, F254" hoặc Fuji Silysia Chemical Ltd. "CHROMATOREX TLC Plates NH"), HPLC đảo pha, hoặc LC-MS.

Merck KGaA "Silica gel 60", Fuji Silysia Chemical Ltd. "Silica gel PSQ60", Kanto Chemical Co., Inc. "Silica gel 60" hoặc "Silica gel 60N", Fuji Silysia Chemical Ltd. "CHROMATOREX NH", hoặc cột nhồi (YAMAZEN Hi-Flash(TM) Column, MORITEX Purif Pack, MORITEX Purif Pack-NH, Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-Sil, Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hoặc Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) ZIP(TM) Cartridge) được sử dụng trong sắc ký cột silicagel.

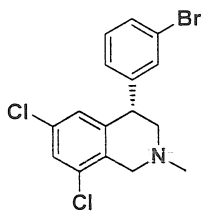
SunFire(TM) Prep C18OBD(TM) 5  $\mu$ m (I.D. 30 mm, độ dài 50 mm), YMC-Actus Triart C18 5  $\mu$ m (50  $\times$  30 mm), Daicel Corporation CHIRALCEL OD-H 5  $\mu$ m (I.D. 20 mm, độ dài 250 mm), GL Science Inc. Inertsil ODS-3 5  $\mu$ m (I.D. 20 mm, độ dài 250 mm), Daicel Corporation CHIRALPAK IA 5  $\mu$ m (I.D. 20 mm, độ dài 250 mm), Daicel Corporation CHIRALPAK IB 5  $\mu$ m (I.D.

20 mm, độ dài 250 mm), hoặc Daicel Corporation CHIRALPAK IE 5  $\mu$ m (I.D. 20 mm, độ dài 250 mm) được sử dụng là cột HPLC điều chế.

Agilent Technologies Quadrupole LC/MS 6130 (Waters XBridge(TM) Prep C18 5  $\mu$ m OBD(TM) (I.D. 19 mm, độ dài 100 mm), hoặc YMC-Actus Triart C18 5  $\mu$ m (50 x 30 mm)) được sử dụng trong LC-MS điều chế.

Ví dụ tham khảo 1-1 (4S)-4-(3-Bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

[Công thức 75]



4-(3-Bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (20mg, được mô tả trong tóm tắt công bố đơn quốc tế số WO2003/048129) được phân chia thành bốn phần (5mg mỗi phần) và được phân giải bằng HPLC điều chế bất đối xứng (CHIRALPAK IA 5 $\mu$ m (I.D. 20mm, độ dài 250 mm), hexan:2-propanol = 10:90, 5,0 mL/phút, 254 nm). Một phần được rửa giải ở thời gian lưu chậm (thời gian lưu: xấp xỉ 22 phút) được cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (6,0mg, 100% ee) là chất dầu không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,647 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 372 [M+H]<sup>+</sup>.

Thời gian lưu HPLC bất đối xứng 2,780 phút

Cột: CHIRALPAK IA 3 $\mu$ m, 4,6x150mm

Dung môi: Hexan:2-propanol = 10:90, 1ml/phút.

Ví dụ tham khảo 1-2 (4S)-4-(3-Bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (2S,3S)-(+)-dibenzoyl-D-tartrat monoetanol monohydrat

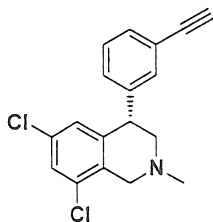
Dung dịch của 4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (68g, được mô tả trong tóm tắt công bố đơn quốc tế số WO2003/048129) trong etanol (1,4 L) được gia nhiệt tới 40°C. Axit (2S,3S)-(+)-Dibenzoyl-D-tartaric (65g) và nước (68mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được gia nhiệt tới 72°C, sau đó được cho làm mát, và được khuấy. Ở thời điểm khi hỗn hợp được cho làm mát tới nhiệt độ từ 40 tới 50°C, các mầm tinh thể được bổ sung vào đó. Hệ phản ứng được làm mát bằng bước đá, và chất không hòa tan được lọc và được rửa bằng etanol được làm mát bằng bước đá để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (55g, 38%, 99,5% ee) là chất rắn không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1,17 (t,  $J=7,0\text{Hz}$ , 3H), 2,87 (s, 3H), 3,13-3,26 (m, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 2H), 4,05-4,17 (m, 1H), 4,37-4,54 (m, 2H), 4,83-4,91 (m, 2H), 5,87-5,93 (m, 2H), 6,64-6,70 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,28 (t,  $J=7,8\text{Hz}$ , 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 5H), 7,57-7,67 (m, 2H), 8,06-8,15 (m, 4H).

MS (+) : 372  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 2-1 (4S)-6,8-Diclo-4-(3-ethynylphenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

[Công thức 76]



(1) Bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (19mg), và trimethylsilylaxetylen (0,12mL) được bổ sung vào dung dịch của (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,20g) thu được trong Ví dụ tham khảo 1-1 trong axetonitril (2,0mL) và trietylamin (2,3mL), đồng(I) iotua (5,1mg), và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ có chiếu vi sóng (Biotage 60, 100°C). Dung dịch phản ứng được lọc qua Celite(R), và sau đó,

phần lọc được được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 100:0 → 70:30) để thu được (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-{3-[(trimetylsilyl)ethynyl]phenyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,13g, 59%) là chất dầu màu nâu.

Thời gian lưu LC-MS 0,935 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 388 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) Kali cacbonat (0,18g) được bổ sung vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-{3-[(trimetylsilyl)ethynyl]phenyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,13g) trong metanol (3,8mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, hexan:ethyl axetat = 100:0 → 80:20) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (83mg, 82%) là chất dầu màu nâu.

Thời gian lưu LC-MS 0,635 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 316 [M+H]<sup>+</sup>.



Ví dụ tham khảo 2-2 (4S)-6,8-Diclo-4-(3-ethynylphenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

(4S)-6,8-Diclo-4-(3-ethynylphenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ tham khảo 2-1 được hòa tan trong etanol. Hydro clorua trong 1,4-dioxan 4mol/L sau đó được bổ sung vào dung dịch, và dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,17g) là chất rắn không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,635 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

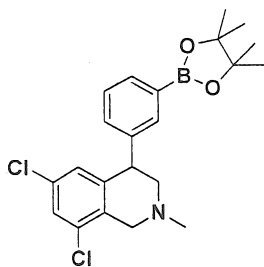
Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 316 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 3-1 6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

[Công thức 77]



Phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (1:1) (0,11g), và kali axetat (0,26g) được bổ sung vào dung dịch của 4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,50g, được mô tả trong tóm tắt công bố đơn quốc tế số WO2003/048129) (0,50g) trong 1,4-dioxan (5,0mL), bis(pinacolato)dibo (0,51g) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và

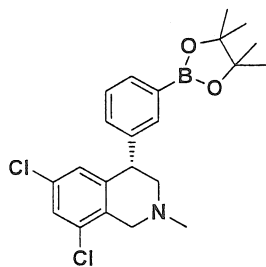
được lọc qua Celite(R), và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 100:0 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,35g, 53%) là chất dầu màu nâu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,36 (s, 12H), 2,49 (s, 3H), 2,59 (dd,  $J=11,5, 9,5\text{Hz}$ , 1H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,94 (d,  $J=16,0\text{Hz}$ , 1H), 4,25-4,33 (m, 1H), 6,72-6,77 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,73 (dt,  $J=7,3, 1,2\text{Hz}$ , 1H).

MS (+) : 418  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 3-2 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

[Công thức 78]



Huyền phù của (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,66g) thu được trong Ví dụ tham khảo 1-1, bis(pinacolato)dibor (0,67g), kali axetat (0,35g), và phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (1:1) (0,14g) trong 1,4-dioxan (8,8mL) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ trong môi trường khí argon. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 100:0 → 70:30) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 99:1 → 50:50) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,15g, 20%) là chất vô định hình không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,36 (s, 12H), 2,48 (s, 3H), 2,52-2,63 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,82-3,94 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H).

MS (+) : 418  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 3-3 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

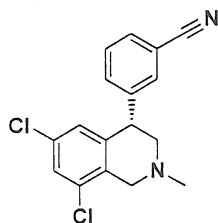
Hydro clorua trong etyl axetat 4mol/L (0,20mL) được bổ sung vào ((4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (25mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 3-2, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất không hòa tan được thu gom bằng lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (22mg) là chất rắn không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,29 (s, 12H), 2,96 (s, 3H), 3,46-3,64 (m, 1H), 3,65-3,86 (m, 1H), 4,25-4,51 (m, 1H), 4,51-4,63 (m, 1H), 4,63-4,83 (m, 1H), 6,71 (br. s., 1H), 7,35-7,51 (m, 2H), 7,55 (br. s., 1H), 7,61-7,76 (m, 2H), 11,32 (br. s., 1H).

MS (+) : 418  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 4-1 3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzonitril

[Công thức 79]



Kẽm dicyanua (0,40g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,31g) được bổ sung vào dung dịch của (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,50g) thu được trong Ví dụ tham khảo 1-1 trong N,N-dimetylformamit (5,0mL), ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Nước được bổ sung vào dung

dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 100:0 → 30:70) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,40g, 94%) là chất dầu màu vàng nhạt.

Thời gian lưu LC-MS 0,553 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

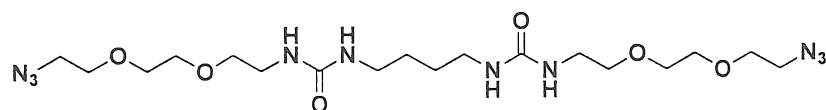
Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 317 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 5-1 1,1'-Butan-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etyl}ure)

[Công thức 80]



Triethylamin (0,60g) và 1,4-diisoxyanatobutan (0,20g) được bổ sung vào dung dịch của 2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etanamin (0,50g) trong 1,2-dicloetan (10mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0 → 80:20) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,52g, 37%) là chất rắn không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,588 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

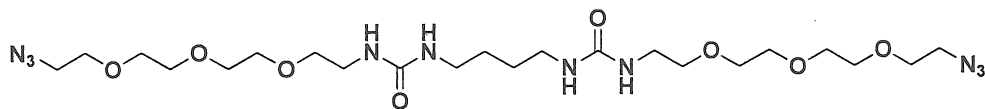
Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 489 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 5-2 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)ure]

[Công thức 81]



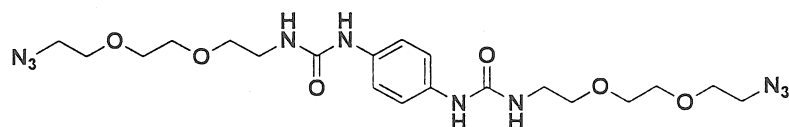
Triethylamin (0,79mL) được bổ sung vào dung dịch của 2-(2-(2-(2-azidoetoxy)etoxy)etoxy)etanamin (0,50g) trong clorofom (7,5mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá, sau đó dung dịch của 1,4-diisoxyanatobutan (0,15mL) trong clorofom (7,5mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0 → 90:10) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,50g, 76%) là chất rắn không màu.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,43-1,58 (m, 4H), 3,15-3,23 (m, 4H), 3,32-3,45 (m, 8H), 3,52-3,58 (m, 4H), 3,62-3,72 (m, 20H), 5,10-5,25 (m, 4H).

MS (+) : 577 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 5-3 1,1'-Benzen-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etyl}ure)

[Công thức 82]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,16g, 55%) thu được là chất rắn không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 5-1 ngoại trừ rằng 1,4-diisoxyanatobenzen được sử dụng thay cho 1,4-diisoxyanatobutan.

Thời gian lưu LC-MS 0,679 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

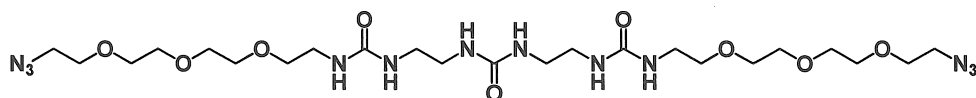
Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 509 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 5-4 1,1'-[Cacbonylbis(iminoetan-2,1-diyl)]bis[3-(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)ure]

[Công thức 83]



(1) Tert-butyl (2-aminoethyl)carbamate (3,2g) được bổ sung vào dung dịch của 1,1'-cacbonyldiimidazol (1,6g) trong tetrahydrofuran (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Một lượng nhỏ clorofom được bổ sung vào phần còn lại thu được, sau đó etyl axetat được bổ sung, và chất không hòa tan được thu gom bằng lọc để thu được di-tert-butyl [cacbonylbis(iminoetan-2,1-diyl)]biscarbamat (1,6g) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,728 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 347 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) dung dịch 4mol/L của hydro clorua trong 1,4-dioxan (5,0mL) được bổ sung vào di-tert-butyl [cacbonylbis(iminoetan-2,1-diyl)]biscarbamat (1,4g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, 1,4-dioxan (5,0mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất không hòa tan được thu gom bằng lọc và được rửa bằng

clorofom để thu được 1,3-bis(2-aminoethyl)ure hydroclorua (0,70g, 80%) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,230 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 147 [M+H]<sup>+</sup>.

(3) Triethylamin (0,85mL) và 4-nitrophenyl cacbonochloridat (0,82g) được bổ sung vào dung dịch của 2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etanamin (0,93g) trong clorofom (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 95:5 → 0:100) để thu được 4-nitrophenyl (2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)carbammat (0,90g, 55%) là chất dầu không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,868 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 384 [M+H]<sup>+</sup>.

(4) Triethylamin (0,32mL) và 1,3-bis(2-aminoethyl)ure hydroclorua (0,25g) được bổ sung vào dung dịch của 4-nitrophenyl (2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)carbammat (0,89g) trong clorofom (4,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, N,N-dimetylformamit (4,0mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C

trong 2 giờ. Etyl axetat (20mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau đó, chất không hòa tan được thu gom bằng lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,55g, 75%) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,580 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

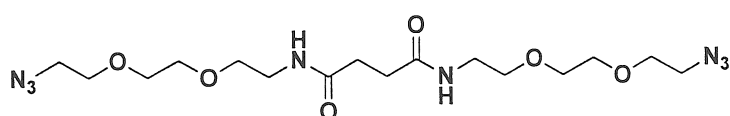
Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 635 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 6-1 N,N'-Bis{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etyl}butandiamit  
[Công thức 84]



Axit butandioic (68mg), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat (0,87g), và trietylamin (0,12g) được bổ sung vào dung dịch của 2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etanamin (0,20g) trong N,N-dimetylformamit (10mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng LC-MS điều chế (LC (Agilent 1260), ESIMS (6130 Quadrupole, ESI), cột (YMC-Actus Triart 5 μm C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:0,1% axit formic trong CH<sub>3</sub>CN = 90:10 → 20:80 → 5:95), 50 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,16g, 65%) là chất dầu không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,583 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

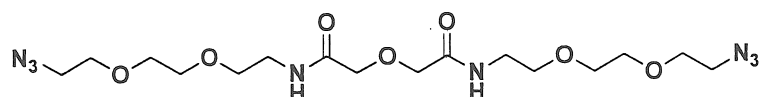
Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)



MS (+) : 431 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 6-2 1-Azido-N-{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl}-10-oxo-3,6,12-trioxa-9-azatetradecan-14-amit

[Công thức 85]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,15g, 61%) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 6-1 ngoại trừ rằng axit 2,2'-oxydioxetic được sử dụng thay cho axit butandioic .

Thời gian lưu LC-MS 0,601 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

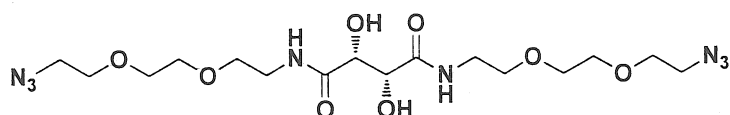
Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 447 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 6-3 (2R,3R)-N,N'-Bis{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl}-2,3-dihydroxybutandiamit

[Công thức 86]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,15g, 56%) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 6-1 ngoại trừ rằng axit L-(+)-tartaric được sử dụng thay cho axit butandioic .

Thời gian lưu LC-MS 0,512 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

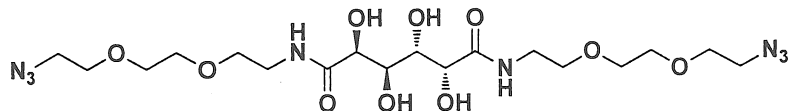
Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 463 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 6-4 (2R,3S,4R,5S)-N,N'-Bis{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl}-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit

[Công thức 87]



2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]etanamin (0,46g) và N,N-diisopropyletylamin (0,46g) được bổ sung vào dung dịch của 1,6-dimetyl D-galactarat (0,25g, được mô tả trong tóm tắt công bố đơn quốc tế số WO2014/002039) trong metanol (5,0mL), và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng LC-MS điều chế (LC (Agilent 1260), ESIMS (6130 Quadrupole, ESI), cột (YMC-Actus Triart 5μm C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong CH<sub>3</sub>CN = 95:5 → 50:50 → 5:95), 50 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,25g, 46%) là chất rắn không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,823 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7μm, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

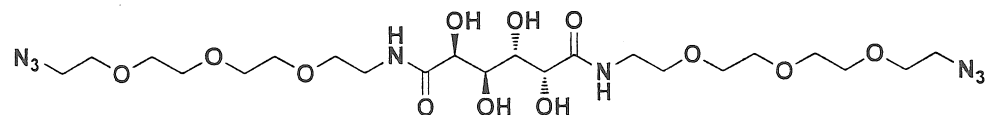
Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 523 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 6-5 (2R,3S,4R,5S)-N,N'-Bis(2-{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit

[Công thức 88]



2-{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy}etanamin (1,1g) và N,N-diisopropyletylamin (0,92g) được bổ sung vào dung dịch của 1,6-dimetyl D-galactarat (0,50g, được mô tả trong tóm tắt công bố đơn quốc tế số WO2014/002039) trong metanol (5,0mL), và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng LC-MS điều chế (LC (Agilent 1260), ESIMS (6130 Quadrupole, ESI), cột (YMC-Actus Triart 5 $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong CH<sub>3</sub>CN = 95:5  $\rightarrow$  50:50  $\rightarrow$  5:95), 50 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,85g, 66%) là chất rắn không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,934 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

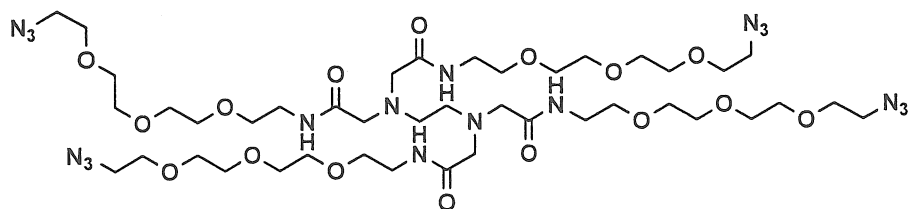
Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5)  $\rightarrow$  1,2phút(50:50)

1,0mL/phút,  $\rightarrow$  1,38phút(3:97)

MS (+) : 611 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 6-6 1-Azido-N-(2-{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy}etyl)-15,18-bis(1-azido-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azatetradecan-14-yl)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12,15,18-triazaicosan-20-amit

[Công thức 89]



2-{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy}etanamin (0,50g), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflorophosphat (1,1g), và N,N-diisopropyletylamin (0,50mL) được bổ sung vào dung dịch của axit 2,2',2'',2'''-(etan-1,2-diylidinitrilo)tetraaxetic (0,17g) và 2-{2-[2-(2-

azidoetoxy]etoxy}etoxy}etanamin (0,17g) trong N,N-dimetylformamit (5,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN = 90:10  $\rightarrow$  20:80  $\rightarrow$  5:95, 40 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,38g, 61%) là chất dầu không màu.

Thời gian lưu LC-MS 1,200 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

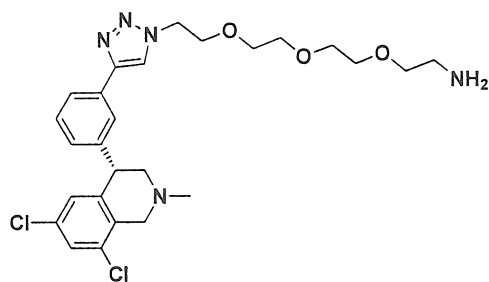
Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5)  $\rightarrow$  1,2phút(50:50)

1,0mL/phút,  $\rightarrow$  1,38phút(3:97)

MS (+) : 1094 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 7-1 2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin

[Công thức 90]



Dung dịch của (4S)-6,8-diclo-4-(3-ethynylphenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (50mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 2-2, 2-(2-(2-(2-(2-azidoetoxy)etoxy)etoxy)etanamin (31mg), đồng sulfat (2,0mg), và natri ascorbat (6,0mg) trong dung môi hỗn hợp etanol (2,0mL)-nước (0,5mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN =

90:10 → 20:80 → 5:95, 40 mL/phút) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 100:0 → 90:10) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (40mg, 53%) là chất dầu không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,769 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

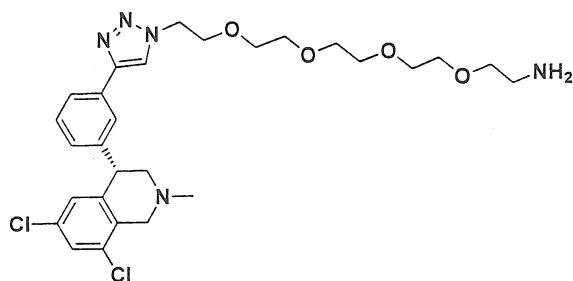
Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 534 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 7-2 14-(4-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin

[Công thức 91]



(1) p-toluensulfonyl clorua (3,2g) được bổ sung vào dung dịch của 3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1,14-diol (2,0g) trong clorofom (20mL), và sau đó, kali hydroxit (3,8g) được bổ sung từ từ ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và sau đó, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được được cô đặc ở áp suất giảm để thu được 3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1,14-diylbis(4-metylbenzensulfonat) (4,7g) là chất dầu màu vàng nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,45 (s, 6H), 3,50-3,65 (m, 12H), 3,66-3,72 (m, 4H), 4,11-4,19 (m, 4H), 7,30-7,38 (m, 4H), 7,74-7,84 (m, 4H).

MS (+) : 547  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(2) Tetrabutylamoni iodua (0,31g) và natri azit (2,2g) được bổ sung vào dung dịch của 3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1,14-diylbis(4-metylbenzensulfonat) (4,7g) trong N,N-dimetylformamit (40mL), và hỗn hợp được khuấy ở  $80^\circ\text{C}$  trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát, và sau đó, dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Dietyl ete được bổ sung vào phần còn lại thu được, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Chất không hòa tan được lọc ra, và phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage (nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 75:25  $\rightarrow$  10:90) để thu được 1,14-diazido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan (1,7g, 71% (2 bước)) là chất dầu màu vàng nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,39 (t,  $J=5,1\text{Hz}$ , 4H), 3,64-3,71 (m, 16H).

MS (+) : 311  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(3) Tetrahydrofuran (1mL) và axit hydrocloric 1mol/L (15mL) được bổ sung vào dung dịch của 1,14-diazido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan (1,7g) trong dietyl ete (10mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Sau đó, dung dịch của triphenylphosphin (1,6g) trong dietyl ete (5,0mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 giờ. Lớp hữu cơ được loại bỏ, và lớp nước được rửa bằng dietyl ete. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh tới 14 bằng sự bổ sung natri hydroxit, sau đó là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm để thu được 14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin (1,3g, 85%) là chất dầu không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,87 (t,  $J=5,2\text{Hz}$ , 2H), 3,39 (t,  $J=5,2\text{Hz}$ , 2H), 3,48-3,54 (m, 2H), 3,58-3,72 (m, 14H).

MS (+) : 263  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

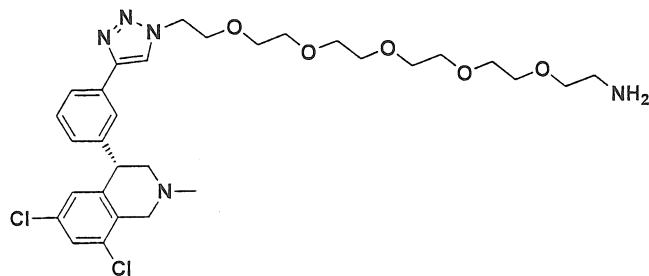
(4) Hợp chất nêu ở tiêu đề (98mg, 30%) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 7-1 ngoại trừ rằng 14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin được sử dụng thay cho 2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)etanamin.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3H), 2,63 (dd,  $J=11,5$ , 8,5Hz, 1H), 2,84 (t,  $J=5,3$ Hz, 2H), 3,02 (dd,  $J=11,5$ , 5,3Hz, 1H), 3,42-3,69 (m, 15H), 3,84 (d,  $J=15,7$ Hz, 1H), 3,88-3,96 (m, 2H), 4,21-4,32 (m, 1H), 4,55-4,63 (m, 2H), 6,81 (dd,  $J=2,0$ , 0,9Hz, 1H), 7,10 (dt,  $J=7,7$ , 1,4Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J=2,0$ , 0,9Hz, 1H), 7,36 (t,  $J=7,7$ Hz, 1H), 7,68 (dt,  $J=7,7$ , 1,4Hz, 1H), 7,74 (t,  $J=1,4$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H).

MS (+) : 578  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 7-3 17-(4-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-amin

[Công thức 92]



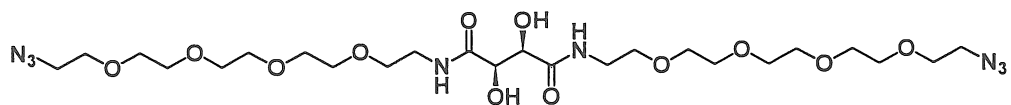
Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,13g, 28% (4 bước)) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 7-2(1)(2)(3)(4) ngoại trừ rằng 3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1,17-diol được sử dụng thay cho 3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1,14-diol.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3H), 2,63 (dd,  $J=11,7$ , 8,5Hz, 1H), 2,84 (t,  $J=5,3$ Hz, 2H), 3,03 (dd,  $J=11,7$ , 4,7Hz, 1H), 3,43-3,70 (m, 19H), 3,84 (d,  $J=16,0$ Hz, 1H), 3,88-3,95 (m, 2H), 4,21-4,33 (m, 1H), 4,54-4,63 (m, 2H), 6,81 (d,  $J=1,1$ Hz, 1H), 7,10 (d,  $J=7,7$ Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,36 (t,  $J=7,7$ Hz, 1H), 7,68 (dt,  $J=7,7$ , 1,4Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,99 (s, 1H).

MS (+) : 622  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 7-4 (2R,3R)-N,N'-Bis(14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl)-2,3-dihydroxybutandiamit

[Công thức 93]



(+)-dimetyl L-tartrat (82mg) được bổ sung vào 14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin (0,30g) thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2(3) và N,N-diisopropyletylamin (0,20mL) trong metanol (6,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 48 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát tới nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô đặc ở áp suất giảm. Axit hydrocloric 1mol/L được bổ sung vào phần còn lại thu được, sau đó là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được cho đi qua thiết bị Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) Phase Separator, và sau đó, phân lọc được được cô đặc ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,12g) là chất dầu màu vàng.

Thời gian lưu LC-MS 1,097 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

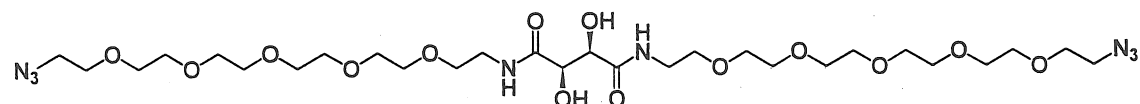
Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 639 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 7-5 (2R,3R)-N,N'-Bis(17-azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-yl)-2,3-dihydroxybutandiamit

[Công thức 94]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,19g, 51%) thu được là chất dầu màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 7-4 ngoại trừ rằng 17-azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham



khảo 7-3(3) được sử dụng thay cho 14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2(3).

Thời gian lưu LC-MS 1,144 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

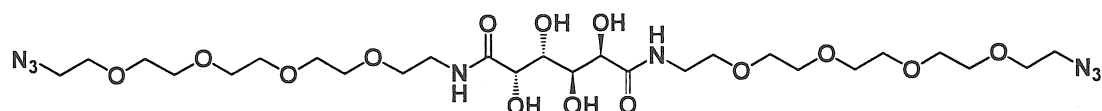
Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 727 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 7-6 (2R,3S,4R,5S)-N,N'-Bis(14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl)-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit

[Công thức 95]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,20g, 63%) thu được là chất rắn không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 6-4 ngoại trừ rằng 14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2(3) được sử dụng thay cho 2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etanamin.

Thời gian lưu LC-MS 1,012 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

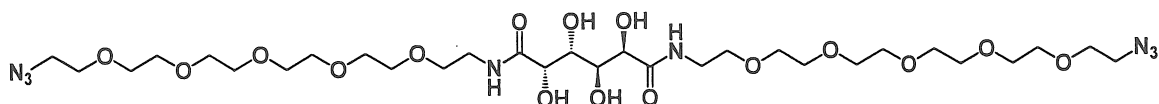
Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 699 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 7-7 (2R,3S,4R,5S)-N,N'-Bis(17-azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-yl)-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit

[Công thức 96]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,25g, 61%) thu được là chất rắn không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 6-4 ngoại trừ rằng 17-azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-3(3) được sử dụng thay cho 2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etanamin.

Thời gian lưu LC-MS 1,066 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

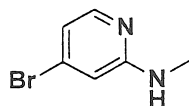
Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5)  $\rightarrow$  1,2phút(50:50)

1,0mL/phút,  $\rightarrow$  1,38phút(3:97)

MS (+) : 787 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 8-1 4-Bromo-N-methylpyridin-2-amin

[Công thức 97]



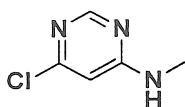
Dung dịch 2,0mol/L của metylamin trong tetrahydrofuran (7,1mL) được bổ sung vào 4-bromo-2-flopyridin (0,50g), và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở điều kiện có chiếu vi sóng (Biotage 60, 150°C). Dung dịch phản ứng được cô đặc, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (MORITEX Purif Pack-NH, hexan:etyl axetat = 99:1  $\rightarrow$  60:40) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,49g, 93%) là chất rắn không màu.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 2,91 (d, J=5,1Hz, 3H), 6,56 (d, J=1,6Hz, 1H), 6,73 (dd, J=5,4, 1,6Hz, 1H), 7,90 (d, J=5,4Hz, 1H).

MS (+) : 187 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 8-2 6-Clo-N-methylpyrimidin-4-amin

[Công thức 98]



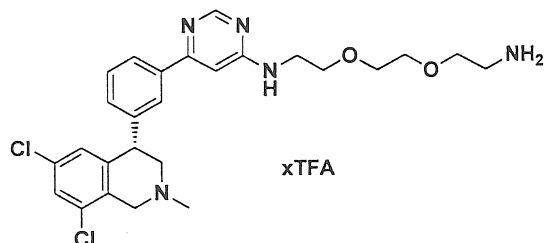
Triethylamin (0,94mL) được bổ sung vào dung dịch của 4,6-diclopyrimidin (0,50g) trong tetrahydrofuran (0,84mL), sau đó 2,0mol/L dung dịch của metylamin trong tetrahydrofuran (1,7mL) được bổ sung từng giọt ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (MORITEX Purif Pack-NH, clorofom) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,45g, 93%) là chất rắn không màu.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,96 (d,  $J=5,0\text{Hz}$ , 3H), 6,35 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

MS (+) : 144  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 8-3 N-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat

[Công thức 99]



(1) Triethylamin (0,56mL) được bổ sung vào dung dịch của 4,6-diclopyrimidin (0,60g) trong tetrahydrofuran (10mL), sau đó huyền phù của tert-butyl {2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl} carbamat (0,50g) trong tetrahydrofuran (15mL) được bổ sung theo những phần nhỏ, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm ở  $60^\circ\text{C}$  trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát và sau đó được cô đặc ở áp suất giảm. Nước được bổ sung vào phần còn lại thu được, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được

được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage (nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0 → 92:8) để thu được tert-butyl [2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat (0,59g, 41%) là chất dầu không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9H), 3,22-3,76 (m, 12H), 6,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

MS (+) : 361  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(2) Dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (1,4mL) được bổ sung vào huyền phù của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (0,25g) thu được trong Ví dụ tham khảo 3-3, tert-butyl [2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat (0,20g), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (32mg) trong 1,4-dioxan (8,0mL), trong môi trường khí argon, và hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu. Dung dịch phản ứng được cho làm mát, và sau đó, chất không hòa tan được lọc ra. Phần lọc thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu\text{m}$  C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong  $\text{H}_2\text{O}$ :axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN = 90:10 → 20:80 → 5:95, 40 mL/phút) để thu được tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat trifloaxetat (0,28g) là chất vô định hình không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1,41 (s, 9H), 3,12-3,25 (m, 5H), 3,44-3,97 (m, 12H), 4,45-4,56 (m, 1H), 4,73-4,84 (m, 2H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,98-7,08 (m, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,65-7,91 (m, 3H), 8,65-8,75 (m, 1H).

MS (+) : 616  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(3) Axit trifloaxetic (5,0mL) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat trifloaxetat (0,28g) trong 1,2-dicloetan (15mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, sau đó là đồng sôi với metanol. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,33g) là chất vô định hình không màu.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,04-3,15 (m, 5H), 3,57-3,91 (m, 12H), 4,41-4,51 (m, 1H), 4,69-4,78 (m, 2H), 6,80-6,89 (m, 1H), 6,96-7,07 (m, 1H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,70-7,88 (m, 2H), 8,59-8,71 (m, 1H).

MS (+) : 516  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 8-4 N-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-amin

(1) Dung dịch của 2,6-diclopyrazin (0,30g), tert-butyl {2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}carbammat (0,50g), và trietylamin (0,62mL) trong N,N-dimetylformamit (15mL) được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô trên magie sulfat khan, và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0  $\rightarrow$  80:20) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 92:8  $\rightarrow$  34:66) để thu được tert-butyl [2-(2-{2-[(6-clopyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat (0,29g, 40%) là chất dầu không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9H), 3,20-3,45 (m, 2H), 3,53-3,71 (m, 10H), 5,00-5,10 (m, 1H), 5,34-5,46 (m, 1H), 7,67-7,88 (m, 2H).

MS (+) : 361  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(2) Dung dịch của natri bicarbonat (0,16g) trong nước (2,5mL) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (22mg) được bổ sung vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,16g) thu được trong Ví dụ tham khảo 3-2 và tert-butyl [2-(2-{2-[(6-clopyrazin-2-

yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat (0,25g) trong 1,4-dioxan (7,5mL), trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN = 97:3  $\rightarrow$  30:70  $\rightarrow$  5:95, 40 mL/phút) để thu được tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat trifloaxetat (0,25g) là chất dầu màu vàng.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,43 (br. s., 9H), 3,06 (s, 3H), 3,21-3,89 (m, 16H), 3,99-4,24 (m, 1H), 4,65-4,89 (m, 2H), 6,79-6,86 (m, 1H), 7,32 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,53 (t, J=7,7Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,7Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,21 (s, 1H).

MS (+) : 616 [M+H]<sup>+</sup>.

(3) Axit trifloaxetic (1,0mL) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat trifloaxetat (0,29g) trong 1,2-dicloetan (3,0mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 100:0  $\rightarrow$  80:20) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,18g, 78% (2 bước)) là chất dầu không màu.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 2,50 (s, 3H), 2,66-2,71 (m, 1H), 2,76 (t, J=5,4Hz, 2H), 3,07-3,12 (m, 1H), 3,50 (t, J=5,4Hz, 2H), 3,58 (d, J=16,10Hz, 1H), 3,60-3,71 (m, 8H), 3,88 (d, J=16,10Hz, 1H), 4,37-4,41 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,25 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,44 (t, J=7,8Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,8Hz, 1H), 8,13 (s, 1H).

MS (+) : 516 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 8-5 N-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-2-amin ditiifloaxetat

(1) Kali carbonat (0,45g) và 2,5-dibromopyrimidin (0,38g) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl {2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl} carbamat (0,40g) trong dimetyl sulfoxit (5,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 100:0 → 20:80) để thu được tert-butyl [2-(2-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat (0,51g, 78%) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,928 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 405 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,10g) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-3(2)(3) ngoại trừ rằng tert-butyl [2-(2-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3(1).

Thời gian lưu LC-MS 0,294 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 516 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 8-6 N-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etyl}-4-[3-(6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)phenyl]pyridin-2-amin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (40mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-3(1)(2)(3) ngoại trừ rằng 4-bromo-2-flopyridin được sử dụng thay cho 4,6-diclopyrimidin, và 6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ tham khảo 3-1 được sử dụng thay cho (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua thu được trong Ví dụ tham khảo 3-3,

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,06-3,13 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,60-3,83 (m, 11H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,46-4,58 (m, 1H), 4,73-4,87 (m, 2H), 6,82-6,89 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,78-7,85 (m, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H).

MS (+) : 515 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 8-7 N-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etyl}-4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,34g) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-3(1)(2)(3) ngoại trừ rằng 4-bromo-2-flopyridin được sử dụng thay cho 4,6-diclopyrimidin.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,06-3,13 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,60-3,75 (m, 9H), 3,75-3,82 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 1H), 4,46-4,57 (m, 1H), 4,72-4,83 (m, 2H), 6,84-6,90 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,79-7,85 (m, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H).



MS (+) : 515  $[M+H]^+$ .

Ví dụ tham khảo 8-8 N-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-4-amin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,18g) thu được là chất dầu màu nâu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-5(1)(2) ngoại trừ rằng 3,5-dibromopyridazin được sử dụng thay cho 2,5-dibromopyrimidin.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (br. s., 9H), 2,49 (s, 3H), 2,61-2,71 (m, 1H), 2,87-3,20 (m, 1H), 3,25-3,90 (m, 14H), 4,27-4,41 (m, 1H), 4,95 (br. s., 1H), 5,06 (br. s., 1H), 6,67-7,01 (m, 2H), 7,12-7,26 (m, 2H), 7,42 (t,  $J=7,7\text{Hz}$ , 1H), 7,81 (d,  $J=7,7\text{Hz}$ , 1H), 7,88-7,96 (m, 1H), 8,53-8,70 (m, 1H).

MS (+) : 616  $[M+H]^+$ .

(2) Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,18g, lượng) thu được là chất dầu màu nâu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-3(3) ngoại trừ rằng tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbamate được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-

yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbamate thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3(2).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,07-3,14 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,63-3,75 (m, 10H), 3,75-3,83 (m, 4H), 3,86-3,98 (m, 1H), 4,44-4,58 (m, 1H), 4,76-4,90 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,59 (d,  $J=7,8\text{Hz}$ , 1H), 7,72 (t,  $J=7,8\text{Hz}$ , 1H), 7,85 (s, 1H), 7,88 (d,  $J=7,8\text{Hz}$ , 1H), 8,49-8,82 (m, 1H).

MS (+) : 516  $[M+H]^+$

Ví dụ tham khảo 8-9 N-(2-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin

(1) Di-tert-butyl dicarbonat (2,8g) được bổ sung vào dung dịch của 2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etanamin (2,8g) trong N,N-dimetylformamit

(24mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 98:2 → 30:70) để thu được tert-butyl (2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)carbammat (4,2g) là chất dầu không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9H), 3,26-3,37 (m, 2H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 2H), 3,59-3,73 (m, 10H), 5,02 (br. s, 1H).

MS (+) : 341  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(2) Triphenylphosphin (3,7g) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl (2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)carbammat (4,2g) trong tetrahydrofuran (35mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nước (10mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút và ở 60°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát và sau đó được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:ethyl axetat = 100:0 → 0:100). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Sau đó, nước được bổ sung vào phần còn lại thu được, và hỗn hợp được rửa bằng toluen. Lốp nước được cô đặc ở áp suất giảm để thu được tert-butyl (2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)carbammat (3,1g, 84% (2 bước)) là chất dầu không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9H), 2,84-2,91 (m, 2H), 3,25-3,37 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 4H), 3,59-3,70 (m, 8H), 5,25 (br. s, 1H).

MS (+) : 293  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(3) Kali carbonat (0,20g) được bổ sung vào dung dịch của 4,6-diclopyrimidin (0,20g) và tert-butyl (2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)carbammat (0,36g) trong axetonitril (7,4mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 17 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát và sau đó được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0 → 88:12) để thu được tert-

butyl {2-[2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}carbammat (0,51g, quant.) là chất dầu màu vàng.  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,44 (s, 9H), 3,20-3,40 (m, 2H), 3,44-3,75 (m, 14H), 6,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).  
 MS (+) : 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(4) Tert-Butyl {2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}carbammat trifloaxetat (0,17g) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-3(2) ngoại trừ rằng tert-butyl {2-[2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}carbammat được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3(1).

Thời gian lưu LC-MS 0,547 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu\text{m}$ , 2,1x50mm

Dung môi:  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20)  $\rightarrow$  1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 660  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(5) Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,11g, 40% (2 bước)) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-4(3) ngoại trừ rằng tert-butyl {2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}carbammat được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-4(2).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,46 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 2H), 2,94-3,06 (m, 1H), 3,47-3,57 (m, 3H), 3,58-3,73 (m, 12H), 3,76-3,86

(m, 1H), 4,25-4,36 (m, 1H), 6,28 (br. s, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,39 (t,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H), 7,78-7,87 (m, 2H), 8,64 (d,  $J=1,1\text{Hz}$ , 1H).

MS (+) : 560  $[M+H]^+$ .

Ví dụ tham khảo 8-10 N-(2-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-4-amin

(1) tert-Butyl {2-[2-(2-{2-[(6-bromopyridazin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}carbammat (0,28g, 50%) thu được là chất dầu màu nâu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-5(1) ngoại trừ rằng 3,5-dibromopyridazin được sử dụng thay cho 2,5-dibromopyrimidin, và tert-butyl (2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)carbammat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-9(2) được sử dụng thay cho tert-butyl {2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}carbammat.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9H), 3,21-3,70 (m, 16H), 5,26 (br. s., 1H), 5,44 (br. s., 1H), 6,59-6,75 (m, 1H), 8,50-8,62 (m, 1H).

MS (+) : 449, 451  $[M+H]^+$ .

MS (-) : 447, 449  $[M-H]^-$ .

(2) Hợp chất nêu ở tiêu đề (34mg, 13% (2 bước)) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-4(2)(3) ngoại trừ rằng tert-butyl {2-[2-(2-{2-[(6-bromopyridazin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}carbammat được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-clopyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-4(1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,50 (s, 3H), 2,63-2,86 (m, 3H), 3,05-3,17 (m, 1H), 3,44-3,74 (m, 15H), 3,86-3,94 (m, 1H), 4,35-4,46 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,05 (d,  $J=3,4\text{Hz}$ , 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,74-7,85 (m, 2H), 8,53 (d,  $J=3,4\text{Hz}$ , 1H).

MS (+) : 560  $[M+H]^+$ .

Ví dụ tham khảo 8-11 N-(2-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-amin

Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,14g, 27% (3 bước)) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-4(1)(2)(3) ngoại trừ rằng 2,6-diclopyrazin được sử dụng thay cho 4,6-diclopyrimidin, và tert-butyl 2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)carbammat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-9(2) được sử dụng thay cho tert-butyl 2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}carbammat.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,46-2,51 (m, 3H), 2,55-2,75 (m, 1H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 3H), 3,61-3,77 (m, 12H), 3,77-3,85 (m, 1H), 4,25-4,37 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 6,83-6,87 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,32-7,52 (m, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 7,83-7,93 (m, 2H), 8,22 (s, 1H).

MS (+) : 560  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

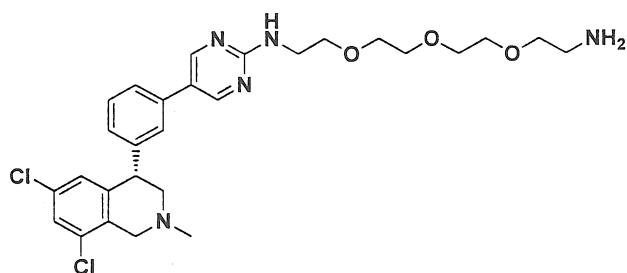
Các cấu tạo của các Ví dụ tham khảo 8-4 đến 8-11 được thể hiện trong Bảng 1-1 dưới đây.

[Bảng 1-1]

| Ví dụ tham khảo 8-4  | Ví dụ tham khảo 8-5  |
|----------------------|----------------------|
|                      |                      |
| Ví dụ tham khảo 8-6  | Ví dụ tham khảo 8-7  |
|                      |                      |
| Ví dụ tham khảo 8-8  | Ví dụ tham khảo 8-9  |
|                      |                      |
| Ví dụ tham khảo 8-10 | Ví dụ tham khảo 8-11 |
|                      |                      |

Ví dụ tham khảo 9-1 N-(2-{2-[2-(2-Aminoethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-2-amin

[Công thức 100]



(1) 2,5-dibromopyrimidin (1,7g) và kali carbonat (1,9g) được bổ sung vào dung dịch của 2-{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy}etanamin (1,5g) trong dimetyl sulfoxit (80mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được được cô

đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 100:0 → 0:100) để thu được N-(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-5-bromopyrimidin-2-amin (2,1g, 81%).

Thời gian lưu LC-MS 0,849 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 375, 377 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) Triphenylphosphin (1,2g) được bổ sung vào dung dịch của (N-(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-5-bromopyrimidin-2-amin (1,8g) trong dung môi hỗn hợp tetrahydrofuran (42mL)-nước (8,3mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Di-tert-Butyl dicarbonat (1,9g) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 100:0 → 0:100) để thu được N-(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-5-bromopyrimidin-2-amin (1,1g, 57%).

Thời gian lưu LC-MS 0,929 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 449, 451 [M+H]<sup>+</sup>.

(3) Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,27g, 33% (2 bước)) thu được là chất dầu màu vàng nhạt nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-4(2)(3) ngoại trừ rằng tert-butyl ({2-[2-(2-{2-[(5-bromopyrimidin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}carbamate được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-clopyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbamate thu được trong Ví dụ tham khảo 8-4(1).

Thời gian lưu LC-MS 0,358 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

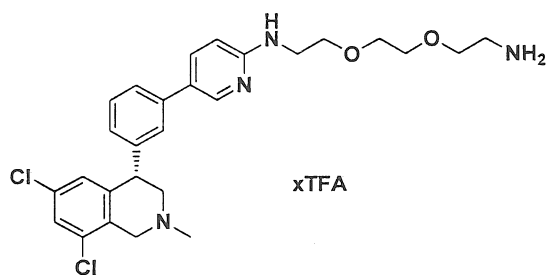
Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 560 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 10-1 N-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat

[Công thức 101]



(1) Dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (1,0mL) được bổ sung vào huyền phù của (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,15g) thu được trong Ví dụ tham khảo 1-1, (6-flopyridin-3-yl)boronic axit (0,12g), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (46mg) trong 1,4-dioxan (20mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng



sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 88:12 → 0:100) để thu được (4S)-6,8-diclo-4-[3-(6-flopyridin-3-yl)phenyl]-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,14g, 88%) là chất dầu màu nâu.

Thời gian lưu LC-MS 0,661 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 387 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) Hỗn hợp của (4S)-6,8-diclo-4-[3-(6-flopyridin-3-yl)phenyl]-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,14g) và tert-butyl {2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}carbammat (0,90g) được khuấy trong 4 giờ ở điều kiện có chiếu vi sóng (Biotage 60, 130°C). Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 98:2 → 80:20) để thu được tert-butyl [2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat (0,17g, 75%) là chất dầu màu nâu nhạt.

Thời gian lưu LC-MS 0,520 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 615 [M+H]<sup>+</sup>.

(3) Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,27g) thu được là chất dầu màu nâu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-3(3) ngoại trừ rằng tert-butyl [2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3(2).

Thời gian lưu LC-MS 0,568 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

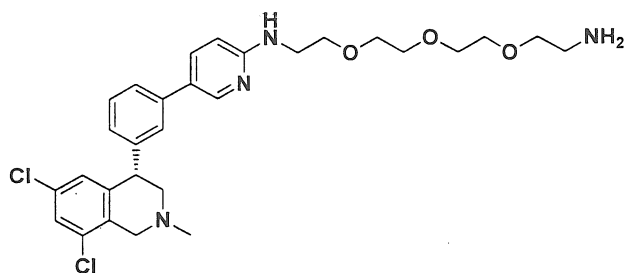
Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 515 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 10-2 N-(2-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin

[Công thức 102]



Về cơ bản phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 10-1(2)(3) được thực hiện ngoại trừ rằng tert-butyl (2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)carbammat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-9(2) được sử dụng thay cho tert-butyl {2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}carbammat. Sản phẩm phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã

được đăng ký) SNAP Cartridge SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 100:0 → 95:5) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (60mg, 60% (2 bước)) là chất dầu màu vàng.

Thời gian lưu LC-MS 0,594 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

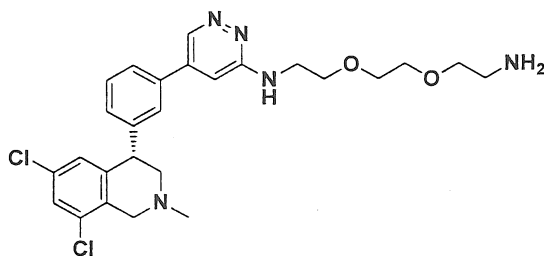
Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 559 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 10-3 N-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-amin  
[Công thức 103]



(1) Dung dịch của natri carbonat (0,46g) trong nước (6,0mL) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (63mg) được bổ sung vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,48g) thu được trong Ví dụ tham khảo 3-2 và 3,5-diclopyridazin (0,22g) trong 1,4-dioxan (18mL), trong môi trường khí argon, và hỗn hợp được khuấy trong 15 giờ ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm. Sau đó, etyl axetat được bổ sung vào phần còn lại thu được, và hỗn hợp được lọc qua Celite(R). Phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN = 97:3 → 30:70 → 5:95, 40 mL/phút) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột

silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, hexan:ethyl axetat = 100:0 → 80:20) để thu được (4S)-6,8-diclo-4-[3-(6-clopyridazin-4-yl)phenyl]-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,37g, 83%) là chất dầu màu vàng nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,49 (s, 3H), 2,65-2,70 (m, 1H), 2,97-3,09 (m, 1H), 3,59 (d,  $J=16,1\text{Hz}$ , 1H), 3,81 (d,  $J=16,1\text{Hz}$ , 1H), 4,27-4,41 (m, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,33 (d,  $J=7,7\text{Hz}$ , 1H), 7,49 (t,  $J=7,7\text{Hz}$ , 1H), 7,86 (d,  $J=2,3\text{Hz}$ , 1H), 7,91 (d,  $J=7,7\text{Hz}$ , 1H), 7,97 (s, 1H), 9,16 (d,  $J=2,3\text{Hz}$ , 1H).

MS (+) : 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(2) Dung dịch của (4S)-6,8-diclo-4-[3-(6-clopyridazin-4-yl)phenyl]-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,14g) và 2,2'-[etan-1,2-diylbis(oxy)]ditanamin (0,52mL) trong 1,4-dioxan (4,0mL) được khuấy ở nhiệt độ bên ngoài là  $150^\circ\text{C}$  trong 4 giờ và ở  $120^\circ\text{C}$  trong 19 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu\text{m}$  C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong  $\text{H}_2\text{O}$ :axit formic 0,1% trong MeCN = 95:5 → 80:20 → 50:50 → 5:95, 40 mL/phút) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silicagel (MORITEX Purif Pack-NH, clorofom:metanol = 100:0 → 80:20) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,12g, 64%) là chất dầu không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,477 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu\text{m}$ , 2,1x50mm

Dung môi:  $\text{H}_2\text{O}$ : $\text{CH}_3\text{CN}$ (Axit formic 0,1%)

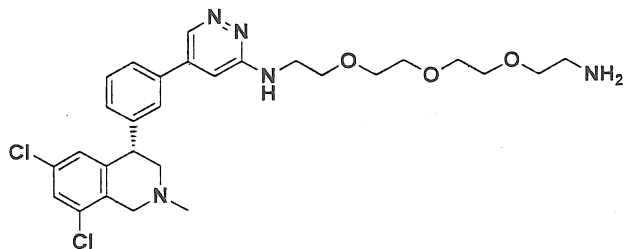
Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 516  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 10-4 N-(2-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-amin

[Công thức 104]



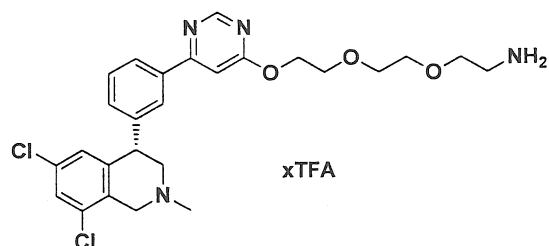
Hợp chất nêu ở tiêu đề (71mg, 59%) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 10-3(2) ngoại trừ rằng 2,2'-[oxybis(etan-2,1-diyloxy)]dietanamin được sử dụng thay cho 2,2'-[etan-1,2-diylbis(oxy)]dietanamin.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,99-3,08 (m, 1H), 3,37-3,57 (m, 5H), 3,61-3,79 (m, 10H), 3,79-3,88 (m, 1H), 4,29-4,37 (m, 1H), 6,22 (br. s., 1H), 6,78 (d,  $J=2,7\text{Hz}$ , 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,41 (t,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H), 7,80 (d,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 8,61 (d,  $J=2,7\text{Hz}$ , 1H).

MS (+) : 560  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 11-1 2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etanamin

[Công thức 105]



(1) Kali phthalimit (6,0g) được bổ sung vào dung dịch của 2-[2-(2-cloetoxy)etoxy]etanol (1,0g) trong N,N-dimetylformamit (35mL), và hỗn hợp được khuấy ở  $100^\circ\text{C}$  trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát, và sau đó, chất không hòa tan được lọc ra và được rửa bằng etyl axetat. Các phần lọc được được cô đặc ở áp suất giảm. Nước được bổ sung vào phần còn lại thu

được, sau đó là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm để thu được 2-{2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (8,3g) là chất dầu màu vàng nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,51-3,57 (m, 2H), 3,59-3,71 (m, 6H), 3,73-3,80 (m, 2H), 3,89-3,95 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,84-7,88 (m, 2H).

MS (+) : 280  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(2) Natri hydrua (độ tinh khiết: 55%, 28mg) được bổ sung vào dung dịch của 2-{2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etyl}-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (0,16g) trong 1,4-dioxan (3,0mL), ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 25 phút. 4,6-Diclopyrimidin (0,10g) được bổ sung theo những phần nhỏ vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 10 giờ. Natri sulfat decahydrat được bổ sung vào đó ở điều kiện làm mát bằng nước đá. Chất không hòa tan được lọc ra, và phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0  $\rightarrow$  94:6) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 99:1  $\rightarrow$  50:50  $\rightarrow$  25:75) để thu được 2-[2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (75mg, 33%) là chất rắn không màu.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,54-3,59 (m, 4H), 3,66 (t,  $J=5,8\text{Hz}$ , 2H), 3,68-3,71 (m, 2H), 3,82 (t,  $J=5,8\text{Hz}$ , 2H), 4,35-4,41 (m, 2H), 6,69 (d,  $J=0,8\text{Hz}$ , 1H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 2H), 8,45 (s, 1H).

MS (+) : 392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(3) {2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (0,57g, 60%) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-3(2) ngoại trừ rằng 2-[2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etyl]-1H-isoindol-

1,3(2H)-dion được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbamate thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3(1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3H), 2,58-2,69 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,49-3,71 (m, 5H), 3,72-3,87 (m, 5H), 3,87-3,94 (m, 2H), 4,28-4,37 (m, 1H), 4,46-4,53 (m, 2H), 6,78-6,81 (m, 1H), 7,12 (d,  $J=1,1\text{Hz}$ , 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,79-7,83 (m, 2H), 7,86-7,93 (m, 2H), 8,80 (d,  $J=1,1\text{Hz}$ , 1H).

MS (+) : 647  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

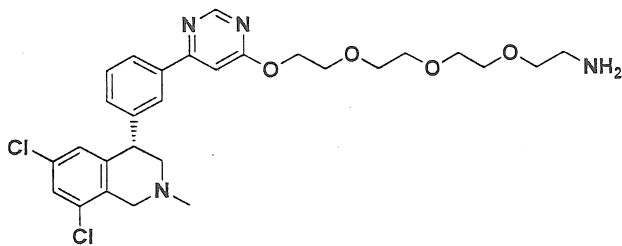
(4) Hydrazin monohydrat (2,1mL) được bổ sung vào dung dịch của {2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (0,57g) trong ethanol (21mL), và hỗn hợp được khuấy ở  $80^\circ\text{C}$  trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát, và sau đó, chất không hòa tan được lọc ra và được rửa bằng diethyl ete. Các phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm, và lớp nước còn lại được đưa đi chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (MORITEX Purif Pack-NH, etyl axetat:metanol = 100:0  $\rightarrow$  95:5) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 99:1  $\rightarrow$  91:9  $\rightarrow$  80:20  $\rightarrow$  50:50  $\rightarrow$  75:25) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,34g, 74%) là chất dầu màu nâu nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,97-3,07 (m, 1H), 3,48-3,61 (m, 3H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 2H), 4,27-4,36 (m, 1H), 4,55-4,63 (m, 2H), 6,77-6,82 (m, 1H), 7,14 (d,  $J=1,1\text{Hz}$ , 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,81 (d,  $J=1,1\text{Hz}$ , 1H).

MS (+) : 517  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 11-2 2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etanamin

[Công thức 106]



(1) Dung dịch của 2-{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy}etanol (0,29g) trong tetrahydrofuran (1,5mL) được bổ sung vào dung dịch của 4,6-diclopyrimidin (0,20g) trong tetrahydrofuran (3,9mL), sau đó kali tert-butoxit (0,14g) được bổ sung theo những phần nhỏ ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ như trên trong 1 giờ và 15 phút. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 100:0 → 50:50) để thu được 4-(2-{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy}ethoxy)-6-clopyrimidin (0,39g, 86%) là chất dầu không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,33-3,45 (m, 2H), 3,59-3,76 (m, 10H), 3,79-3,90 (m, 2H), 4,51-4,60 (m, 2H), 6,79-6,85 (m, 1H), 8,56 (d,  $J=0,8\text{Hz}$ , 1H).  
MS (+) : 332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(2) tert-Butyl {2-[2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)oxy]ethoxy}ethoxy)ethoxy]ethyl}carbamate (1,6g, 92%) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 9-1(2) ngoại trừ rằng 4-(2-{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy}ethoxy)-6-clopyrimidin được sử dụng thay cho (N-(2-{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)-5-bromopyrimidin-2-amin.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,44 (s, 9H), 3,31 (q,  $J=5,2\text{Hz}$ , 2H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,58-3,74 (m, 8H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,51-4,62 (m, 2H), 5,06 (br. s., 1H), 6,82 (d,  $J=0,9\text{Hz}$ , 1H), 8,56 (d,  $J=0,9\text{Hz}$ , 1H).  
MS (+) : 406  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



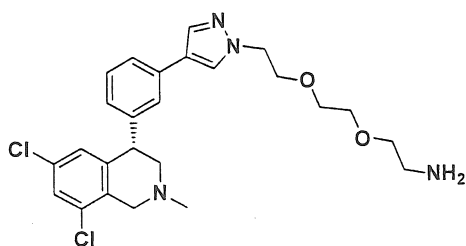
(3) Kali carbonat (2,1g) được bổ sung vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (1,2g) thu được trong Ví dụ tham khảo 3-3 trong dung môi hỗn hợp 1,4-dioxan (16mL)-nước (4,0mL), trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau đó, tert-butyl {2-[2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}carbammat (1,6g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,31g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở 95°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 85:15 → 0:100) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, hexan:etyl axetat = 92:8 → 65:35) để thu được tert-butyl ({2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}carbammat (1,2g, 69%) là chất dầu không màu. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,43 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 2,63 (dd, J=11,8, 8,1Hz, 1H), 3,01 (dd, J=11,8, 5,4Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,57-3,85 (m, 10H), 3,85-3,93 (m, 2H), 4,26-4,36 (m, 1H), 4,55-4,63 (m, 2H), 5,06 (br. s., 1H), 6,80 (s, 1H), 7,13 (d, J=0,6Hz, 1H), 7,24 (m, J=2,2Hz, 2H), 7,43 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H), 8,81 (d, J=0,6Hz, 1H). MS (+) : 661 [M+H]<sup>+</sup>.

(4) Hợp chất nêu ở tiêu đề (1,0g, 97%) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-4(3) ngoại trừ rằng tert-butyl ({2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}carbammat được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-4(2).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3H), 2,63 (dd,  $J=11,5$ , 8,1Hz, 1H), 2,86 (t,  $J=5,2$ Hz, 2H), 3,01 (dd,  $J=11,5$ , 5,4Hz, 1H), 3,45-3,76 (m, 11H), 3,81 (d,  $J=16,3$ Hz, 1H), 3,85-3,92 (m, 2H), 4,23-4,38 (m, 1H), 4,53-4,66 (m, 2H), 6,80 (d,  $J=1,2$ Hz, 1H), 7,14 (d,  $J=1,1$ Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,43 (t,  $J=7,6$ Hz, 1H), 7,84-7,94 (m, 2H), 8,81 (d,  $J=1,1$ Hz, 1H).

MS (+) : 561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 12-1      2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-pyrazol-1-yl)etoxy]etoxy}etanamin  
[Công thức 107]



(1) Triphenylphosphin (2,1g) và carbon tetrabromua (2,7g) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl {2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etyl}carbammat (1,0g) trong tetrahydrofuran (20mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Dung dịch phản ứng được lọc qua Celite(R) và sau đó được rửa bằng dietyl ete, và sau đó, các phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 100:0  $\rightarrow$  50:50) để thu được tert-butyl {2-[2-(2-bromoetoxy)etoxy]etyl}carbammat (1,0g, 80%) là chất dầu không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9H), 3,28-3,36 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,62-3,69 (m, 4H), 3,78-3,86 (m, 2H), 5,01 (br. s., 1H).

(2) Dung dịch của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,11g) thu được trong ví dụ 1-4 được nêu dưới đây, tert-butyl {2-[2-(2-bromoetoxy)etoxy]etyl}carbammat (0,15g), kali carbonat (76mg), và tetrabutylamoni iđua (11mg) trong 1,4-dioxan (1,1mL) được khuấy ở 60°C trong 1 ngày. Dung dịch phản ứng được cho làm mát, và sau đó, nước

được bổ sung vào đó, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage (nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, hexan:etyl axetat = 100:0 → 70:30) để thu được tert-butyl (2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-pyrazol-1-yl)etoxy]etoxy}etyl)carbammat (85mg, 47%) là chất dầu không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,43 (s, 9H), 2,49 (s, 3H), 2,60 (dd,  $J=11,5$ , 8,7Hz, 1H), 3,02 (dd,  $J=11,5$ , 5,9Hz, 1H), 3,24-3,77 (m, 9H), 3,81-3,92 (m, 3H), 4,20-4,27 (m, 1H), 4,33 (t,  $J=5,4$ Hz, 2H), 5,02 (br. s., 1H), 6,81-6,83 (m, 1H), 6,99 (d,  $J=7,6$ Hz, 1H), 7,22-7,41 (m, 4H), 7,74 (s, 1H), 7,76 (s, 1H).

MS (+) : 589  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(3) Hợp chất nêu ở tiêu đề (52mg, 74%) thu được là chất dầu màu nâu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-4(3) ngoại trừ rằng tert-butyl (2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-pyrazol-1-yl)etoxy]etoxy}etyl)carbammat được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbammat trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-4(2).

Thời gian lưu LC-MS 0,736 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu\text{m}$ , 2,1x50mm

Dung môi:  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (Axit formic 0,1%)

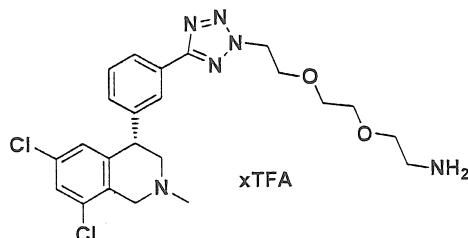
Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 489  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 12-2 2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)etoxy]etoxy}etanamin trifloaxetat

[Công thức 108]



(1) Tert-Butyl (2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)etoxy]etoxy}etyl)carbamát (0,24g, 70%) thu được là chất dầu màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 12-1(2) ngoại trừ rằng (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ 2-1 được sử dụng thay cho (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ 1-4 được nêu dưới đây.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,42 (s, 9H), 2,49 (s, 3H), 2,65 (dd,  $J=11,7$ , 8,4Hz, 1H), 3,03 (dd,  $J=11,7$ , 5,6Hz, 1H), 3,20-3,34 (m, 2H), 3,43-3,66 (m, 7H), 3,83 (d,  $J=15,9$ Hz, 1H), 4,11 (t,  $J=5,7$  Hz, 2H), 4,26-4,36 (m, 1H), 4,85 (t,  $J=5,7$ Hz, 2H), 6,80 (d,  $J=1,1$ Hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,44 (t,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,98 (t,  $J=1,4$  Hz, 1H), 8,06 (dt,  $J=7,8$ , 1,4Hz, 1H).

MS (+) : 591  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(2) Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,34g) thu được là chất dầu màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-3(3) ngoại trừ rằng tert-butyl (2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)etoxy]etoxy}etyl)carbamát được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbamát thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3(2).

Thời gian lưu LC-MS 0,720 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

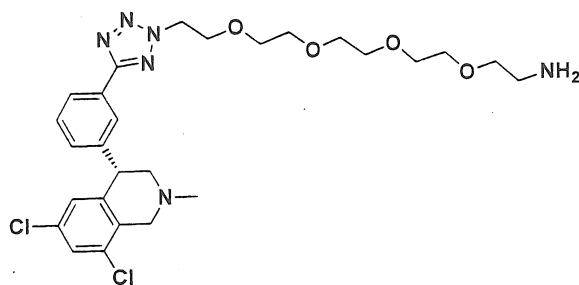
Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 491 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 12-3 14-(5-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin

[Công thức 109]



(1) Metansulfonyl clorua (1,2mL) được bổ sung vào dung dịch của 3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1,14-diol (15g) trong tetrahydrofuran (50mL), sau đó dung dịch của triethylamin (2,2mL) trong tetrahydrofuran (25mL) được bổ sung từng giọt ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Etanol (75mL) được bổ sung vào phần còn lại thu được, sau đó natri azit (5,1g) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu. Dung dịch phản ứng được cho làm mát và sau đó được cô đặc ở áp suất giảm. Nước được bổ sung vào phần còn lại thu được, sau đó là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm để thu được 14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol (5,5g) là chất dầu màu đỏ nhạt.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,39 (t, J=5,1Hz, 2H), 3,56-3,77 (m, 18H).

MS (+) : 264 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) Triphenylphosphin (4,3g) được bổ sung vào dung dịch của 14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol (5,5g) trong tetrahydrofuran (60mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Sau đó, nước (6,0mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Di-tert-Butyl dicarbonat (4,3g) và tetrahydrofuran (1,5mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 66 giờ. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage (nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0 → 85:15) để thu được tert-butyl (14-hydroxy-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl)carbammat (3,3g) là chất dầu màu vàng nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9H), 3,32 (q,  $J=5,1\text{Hz}$ , 2H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,59-3,81 (m, 16H).

MS (+) : 360  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(3) Tert-Butyl (14-bromo-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl)carbammat (1,1g, 60%) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 12-1(1) ngoại trừ rằng tert-butyl (14-hydroxy-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl)carbammat được sử dụng thay cho tert-butyl {2-[2-(2-hydroxyetoxy)etoxy]etyl}carbammat.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9H), 3,31 (q,  $J=5,3\text{Hz}$ , 2H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,59-3,71 (m, 12H), 3,77-3,85 (m, 2H).

MS (+) : 422  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(4) Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,13g, 36% (2 bước)) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 12-1(2)(3) ngoại trừ rằng (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ 2-1 được sử dụng thay cho (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ 1-4 được nêu dưới đây, và tert-butyl (14-bromo-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl)carbammat được sử dụng thay cho tert-

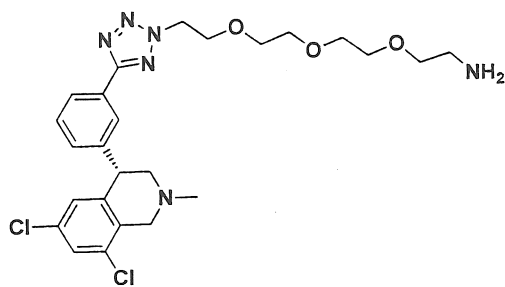
butyl {2-[2-(2-bromoethoxy)ethoxy]ethyl}carbamate thu được trong Ví dụ tham khảo 12-1(1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3H), 2,64 (dd,  $J=11,6, 8,3\text{Hz}$ , 1H), 2,86 (t,  $J=5,2\text{Hz}$ , 2H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 2H), 3,56-3,68 (m, 13H), 3,83 (d,  $J=16,0\text{Hz}$ , 1H), 4,06-4,15 (m, 2H), 4,26-4,34 (m, 1H), 4,84 (t,  $J=5,6\text{Hz}$ , 2H), 6,80 (dd,  $J=2,1, 1,0\text{Hz}$ , 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,44 (t,  $J=7,7\text{Hz}$ , 1H), 7,98 (t,  $J=1,7\text{Hz}$ , 1H), 8,05 (dt,  $J=7,7, 1,7\text{Hz}$ , 1H).

MS (+) : 579  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 12-4 2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)ethoxy]ethoxy}ethoxy)etanamin

[Công thức 110]



(1) Tert-Butyl (2-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)carbamate (2,4g, 90%) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 12-3(2) ngoại trừ rằng 2-{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy}ethanol được sử dụng thay cho 14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-ol thu được trong Ví dụ tham khảo 12-3(1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9H), 3,32 (q,  $J=4,9\text{Hz}$ , 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,59-3,77 (m, 12H).

MS (+) : 316  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(2) Tert-Butyl (2-{2-[2-(2-bromoethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)carbamate (2,2g, 74%) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 12-1(1) ngoại trừ rằng tert-butyl (2-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)carbamate được sử dụng thay cho tert-butyl {2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethyl}carbamate.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9H), 3,32 (q,  $J=5,3\text{Hz}$ , 2H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,59-3,73 (m, 8H), 3,82 (t,  $J=6,3\text{Hz}$ , 2H).

MS (+) : 378  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

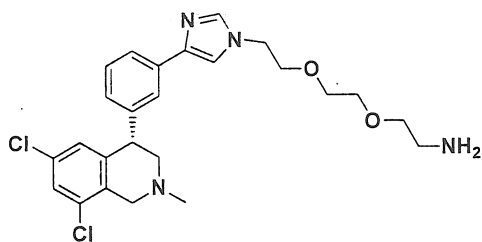
(3) Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,42g) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 12-1(2)(3) ngoại trừ rằng (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ 2-1 được sử dụng thay cho (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ 1-4 được nêu dưới đây, và tert-butyl {2-[2-(2-bromoethoxy)ethoxy]ethoxy}etyl)carbamate được sử dụng thay cho tert-butyl {2-[2-(2-bromoethoxy)ethoxy]ethyl}carbamate thu được trong Ví dụ tham khảo 12-1(1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3H), 2,64 (dd,  $J=11,6$ , 8,3Hz, 1H), 2,84 (t,  $J=5,2\text{Hz}$ , 2H), 3,02 (dd,  $J=11,6$ , 5,7Hz, 1H), 3,47 (t,  $J=5,2\text{Hz}$ , 2H), 3,51-3,68 (m, 9H), 3,83 (d,  $J=16,2\text{Hz}$ , 1H), 4,07-4,15 (m, 2H), 4,27-4,35 (m, 1H), 4,84 (t,  $J=5,7\text{Hz}$ , 2H), 6,80 (d,  $J=1,1\text{Hz}$ , 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,44 (t,  $J=7,7\text{Hz}$ , 1H), 7,98 (t,  $J=1,7\text{Hz}$ , 1H), 8,02-8,09 (m, 1H).

MS (+) : 535  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ tham khảo 13-1 2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl)ethoxy]ethoxy}etanamin

[Công thức 111]



(1) Kali carbonat (0,34g) và tert-butyl {2-[2-(2-bromoethoxy)ethoxy]ethyl}carbamate (0,42g) thu được trong Ví dụ tham khảo 12-1(1) được bổ sung vào dung dịch của 4-iodo-1H-imidazol (0,24g) trong N,N-dimetylformamit (5,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở  $100^\circ\text{C}$  trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được



được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 100:0 → 0:100) để thu được tert-butyl (2-{2-[2-(4-iodo-1H-imidazol-1-yl)etoxy]etoxy}ethyl)carbammat (0,34g, 65%).

Thời gian lưu LC-MS 1,005 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 426 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) Tert-butyl (2-{2-[2-(4-iodo-1H-imidazol-1-yl)etoxy]etoxy}ethyl)carbammat (73mg), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (17mg), và kali carbonat (59mg) được bổ sung vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (60mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 3-2 trong dung môi hỗn hợp 1,4-dioxan (4,2mL)-nước (0,83mL) trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0 → 90:10) để thu được tert-butyl ((2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl)etoxy]etoxy}ethyl)carbammat (36mg, 43%).

Thời gian lưu LC-MS 0,873 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 589 [M+H]<sup>+</sup>.

(3) Hợp chất nêu ở tiêu đề (30mg, 100%) thu được là chất dầu màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-4(3) ngoại trừ rằng tert-butyl {((2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl)etoxy]etoxy}etyl)carbamate được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]carbamate trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-4(2).

Thời gian lưu LC-MS 0,357 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

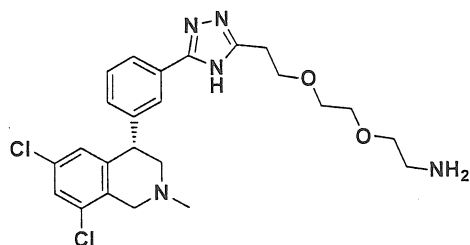
Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 489 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 14-1 2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etanamin  
[Công thức 112]



(1) Tert-butyl acrylat (7,1mL) được bổ sung, vào dung dịch của tert-butyl [2-(2-hydroxyetoxy)etyl]carbamate (5,0g) trong 1,4-dioxan (15mL), sau đó dung dịch nước kali hydroxit 60% (0,57mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó được làm khô trên magie sulfat khan, và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 100:0 → 40:60) để thu được tert-butyl 2,2-dimethyl-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatetradecan-14-at (5,0g, 62%) là chất dầu không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,42-1,48 (m, 18H), 2,52 (t,  $J=6,5\text{Hz}$ , 2H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,72 (t,  $J=6,5\text{Hz}$ , 2H), 4,81-5,17 (m, 1H).

(2) Axit trifloaxetic (25mL) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl 2,2-dimethyl-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatetradecan-14-at (5,0g) trong clorofom (25mL), ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, sau đó là đồng sôi với clorofom. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được trifloaxetat axit 3-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]propanoic (4,3g) là chất dầu màu nâu.

Thời gian lưu LC-MS 0,208 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu\text{m}$ , 2,1x50mm

Dung môi:  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 178  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS (-) : 176  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

(3) Dung dịch của natri bicarbonat bão hòa (2,4g) và benzyl clorofomat (1,6mL) trong 1,4-dioxan (5,0mL) được bổ sung vào dung dịch của trifloaxetat axit 3-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]propanoic (3,3g) trong nước (17mL) trong khay nước, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Dung dịch

phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, axit hydrocloric 1mol/L được bổ sung vào phần còn lại, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm để thu được axit 3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azatridecan-13-oic (3,5g, 98% (2 bước)) là chất dầu màu vàng nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,44 (t,  $J=6,4\text{Hz}$ , 2H), 3,10-3,17 (m, 2H), 3,38-3,43 (m, 2H), 3,46-3,50 (m, 4H), 3,57-3,62 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 7,28-7,37 (m, 5H).

MS (+) : 312  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS (-) : 310  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

(4) Dung dịch của axit 3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azatridecan-13-oic (3,5g), tert-butyl carbazat (2,2g), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (3,2g), 1-hydroxybenzotriazol monohydrat (2,6g), và triethylamin (2,4mL) trong clorofom (35mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0  $\rightarrow$  90:10) để thu được tert-butyl 4,14-dioxa-16-phenyl-7,10,15-trioxa-2,3,13-triazaheptadecan-1-olat (2,1g, 44%) là chất dầu không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,789 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu\text{m}$ , 2,1x50mm

Dung môi:  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20)  $\rightarrow$  1,2-1,4phút(1:99)

MS (-) : 424  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

(5) Axit trifloaxetic (11mL) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl 4,14-dioxa-16-phenyl-7,10,15-trioxa-2,3,13-triazaheptadecan-1-olat (2,1g) trong

clorofom (11mL), ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 100:0 → 90:10) để thu được benzyl {2-[2-(3-hydrazinyl-3-oxopropoxy)etoxy]etyl}carbammat (1,2g, 72%) là chất vô định hình không màu.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,47-2,52 (m, 2H), 3,39-3,44 (m, 2H), 3,56-3,70 (m, 8H), 4,99-5,14 (m, 2H), 6,81-7,00 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 5H), 8,22 (br. s., 1 H).

MS (+) : 326  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(6) Axetyl clorua (4,8mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch của 3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzonitril (0,60g) thu được trong Ví dụ tham khảo 4-1 trong etanol (6,0mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày trong các điều kiện kín. Dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung từ từ vào đó ở điều kiện làm mát bằng nước đá, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm để thu được etyl 3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzencarboximidat (0,63g, 91%) là chất dầu màu vàng.

Thời gian lưu LC-MS 0,645 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu\text{m}$ , 2,1x50mm

Dung môi:  $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ (Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 363  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(7) Dung dịch của benzyl {2-[2-(3-hydrazinyl-3-oxopropoxy)etoxy]etyl}carbammat (0,33g) và etyl 3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-

1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzencarboximidat (0,31g) trong axit axetic (3,1mL) được khuấy trong 2 giờ ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0 → 90:10) và sau đó được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, hexan:etyl axetat = 100:0 → 0:100) để thu được benzyl (2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etyl)carbammat (0,35g, 66%) là chất dầu màu vàng nhạt. Đồng thời, benzyl (2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etoxy]etoxy}etyl)carbammat (0,16g, 30%) thu được là chất dầu màu vàng nhạt.

(7)-1: Benzyl (2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etyl)carbammat

Thời gian lưu LC-MS 1,171 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 624 [M+H]<sup>+</sup>.

MS (-) : 622 [M-H]<sup>-</sup>.

(7)-2: Benzyl (2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etoxy]etoxy}etyl)carbammat

Thời gian lưu LC-MS 1,219 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 625 [M+H]<sup>+</sup>.

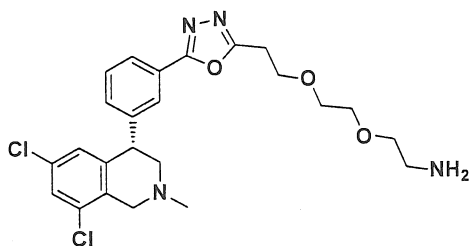
(8) Paladi-cacbon hoạt hóa 10% (35mg) được bổ sung vào dung dịch của benzyl (2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etyl)carbammat (0,35g) trong metanol (11mL), trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày trong môi trường khí hydro. Paladi-cacbon hoạt hóa 10% được lọc ra qua Celite(R) và được rửa bằng clorofom, và sau đó, các phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, hexan:etyl axetat = 100:0 → 98:2) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,12g, 44%) là chất vô định hình không màu.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3H), 2,62 (dd, J=11,5, 8,9Hz, 1H), 3,02-3,19 (m, 5H), 3,45-3,72 (m, 7H), 3,83-3,90 (m, 3H), 4,24-4,34 (m, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,36 (t, J=7,7Hz, 1H), 7,89-7,95 (m, 1H), 7,97-8,03 (m, 1H).

MS (+) : 490 [M+H]<sup>+</sup>.

MS (-) : 488 [M-H]<sup>-</sup>.

Ví dụ tham khảo 14-2 2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etoxy]etoxy}etanamin  
[Công thức 113]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (47mg, 38%) thu được là chất dầu màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 14-1(8) ngoại trừ

rằng benzyl (2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etoxy]etoxy}etyl)carbamate thu được trong Ví dụ tham khảo 14-1(7)-2 được sử dụng thay cho benzyl (2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etyl)carbamate thu được trong Ví dụ tham khảo 14-1(7)-1.

Thời gian lưu LC-MS 0,676 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

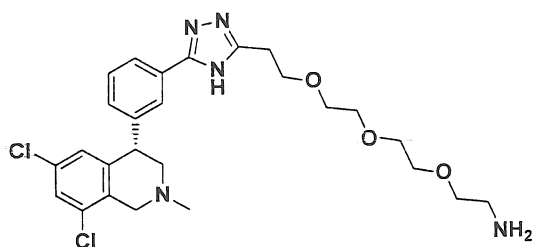
Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 491 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 14-3 2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin

[Công thức 114]



(1) Dung dịch của natri bicarbonat bão hòa (1,1g) và benzyl clorofomat (0,76mL) trong 1,4-dioxan (7,5mL) được bổ sung vào huyền phù của tert-butyl 3-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}propanoat (1,5g) trong nước (7,5mL) trong khay nước, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, nước được bổ sung vào phần còn lại, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel



(Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0 → 90:10) để thu được tert-butyl 3-oxo-1-phenyl-2,7,10,13-tetraoxa-4-azahexadecan-16-oat (2,1g, 92%) là chất dầu không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,44 (s, 9H), 2,48 (t,  $J=6,5\text{Hz}$ , 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,51-3,63 (m, 10H), 3,67-3,73 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,28-5,39 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 5H).

(2) Dung dịch của hydro clorua trong 1,4-dioxan 4mol/L (10mL) được bổ sung, vào dung dịch của tert-butyl 3-oxo-1-phenyl-2,7,10,13-tetraoxa-4-azahexadecan-16-oat (2,1g) trong 1,4-dioxan (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, sau đó là đồng sôi với clorofom. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được 3-oxo-1-phenyl-2,7,10,13-tetraoxa-4-azahexadecan-16-oic axit (1,8g, 99%) là chất dầu không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,59 (t,  $J=5,9\text{Hz}$ , 2H), 3,36-3,77 (m, 14H), 5,07-5,14 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 5H).

MS (+) : 356  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS (-) : 354  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

(3) Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,11g, 18% (4 bước)) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 14-1(4)(5)(7)(8) ngoại trừ rằng axit 3-oxo-1-phenyl-2,7,10,13-tetraoxa-4-azahexadecan-16-oic được sử dụng thay cho axit 3-oxo-1-phenyl-2,7,10-trioxa-4-azatridecan-13-oic thu được trong Ví dụ tham khảo 14-1(3).

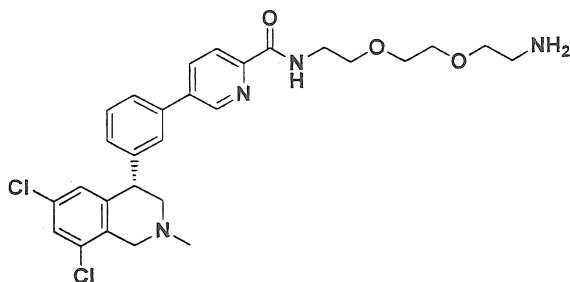
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,46-2,49 (m, 3H), 2,63 (dd,  $J=11,5, 9,0\text{Hz}$ , 1H), 2,88-2,94 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,14 (t,  $J=5,4\text{Hz}$ , 2H), 3,50-3,85 (m, 14H), 4,27-4,34 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,21 (dd,  $J=2,0, 0,8\text{Hz}$ , 1H), 7,36 (t,  $J=7,6\text{Hz}$ , 1H), 7,89-7,94 (m, 1H), 7,98-8,04 (m, 1H).

MS (+) : 534  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS (-) : 532  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Ví dụ tham khảo 15-1 N-{2-[2-(2-Aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-carboxamit

[Công thức 115]



(1) Metyl 5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-carboxylat (90mg, 62%) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 10-1(1) ngoại trừ rằng axit [6-(metoxycarbonyl)pyridin-3-yl]boronic được sử dụng thay cho axit (6-flopyridin-3-yl)boronic.

Thời gian lưu LC-MS 0,606 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 427 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) Lithi hydroxit monohydrat (18mg) được bổ sung, vào dung dịch của metyl 5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-carboxylat (90mg) trong dung môi hỗn hợp tetrahydrofuran (3,0mL)-nước (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm để thu được lithi 5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-carboxylat (88mg) là chất rắn màu vàng nhạt.

Thời gian lưu LC-MS 0,882 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 413 [M+H]<sup>+</sup>.

(3) Tert-butyl {2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]ethyl}carbamate (80mg), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (0,13g), và N,N-diisopropylethylamine (45mg) được bổ sung vào dung dịch của lithi 5-{3-[(4S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-carboxylate (88mg) trong N,N-dimethylformamide (2,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5 μm C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifluoroacetic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit trifluoroacetic 0,1% trong MeCN = 90:10 → 20:80 → 5:95, 40 mL/phút) để thu được tert-butyl {2-[2-(2-{[(5-{3-[(4S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)carbonyl]amino}ethoxy)ethoxy]ethyl}carbamate (0,14g) là chất dầu màu nâu nhạt.

Thời gian lưu LC-MS 1,275 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7μm, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 643 [M+H]<sup>+</sup>.

(4) Hợp chất nêu ở tiêu đề (25mg, 22% (3 bước)) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ tham khảo 8-4(3) ngoại trừ rằng tert-butyl {2-[2-(2-{[(5-{3-[(4S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)carbonyl]amino}ethoxy)ethoxy]ethyl}carbamate được sử dụng thay cho tert-butyl [2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-yl)amino]ethoxy}ethoxy)ethyl]carbamate trifluoroacetate thu được trong Ví dụ tham khảo 8-4(2).

Thời gian lưu LC-MS 0,793 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

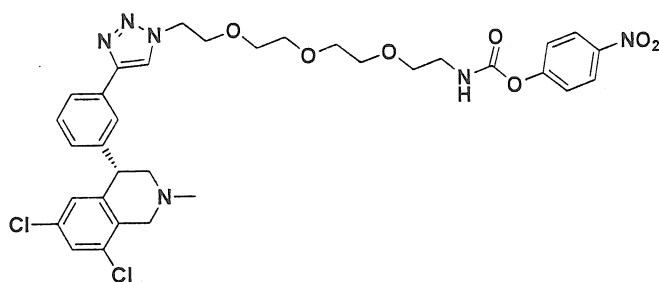
Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 543 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 16-1 4-Nitrophenyl [2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]carbamate

[Công thức 116]



2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin (0,22g) thu được trong Ví dụ tham khảo 7-1 được bổ sung vào dung dịch của 4-nitrophenyl clorofomat (0,10g) trong clorofom (2,0mL), sau đó trietylamin (86 µL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 90:10 → 0:100 → axeton) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,18g, 63%) là chất dầu không màu.

Thời gian lưu LC-MS 1,235 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

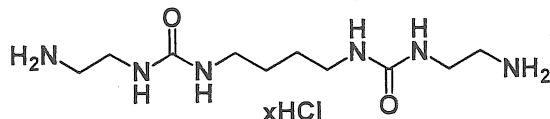
Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 699 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 17-1 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-aminoethyl)ure] hydroclorua

[Công thức 117]



(1) 1,4-diisoxyanatobutan (0,30g) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl (2-aminoethyl)carbammat (0,69g) trong clorofom (10mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó, chất không hòa tan được thu gom bằng lọc và được rửa bằng clorofom để thu được di-tert-butyl (4,11-dioxo-3,5,10,12-tetraazatetradecan-1,14-diyl)biscarbamat (0,81g, 82%) là chất rắn không màu.

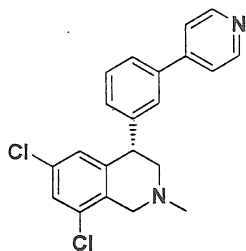
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,33-1,56 (m, 22H) 3,02-3,24 (m, 12H).

(2) Dung dịch của hydro clorua trong 1,4-dioxan 4mol/L (0,9mL) được bổ sung vào dung dịch của di-tert-butyl (4,11-dioxo-3,5,10,12-tetraazatetradecan-1,14-diyl)biscarbamat (0,40g) trong metanol (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm. Sau đó, metanol, clorofom, và tetrahydrofuran được bổ sung vào phần còn lại, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất không hòa tan được thu gom bằng lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,20g, 88%) là chất rắn không màu.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,41-1,60 (m, 4H) 2,96-3,05 (m, 4H) 3,08-3,19 (m, 4H) 3,33-3,42 (m, 4H).

Ví dụ 1-1 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(pyridin-4-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

[Công thức 118]



Dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (0,30mL) được bổ sung vào huyền phù của (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (50mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 1-1, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (7,8mg), và axit pyridin-4-ylboronic (25mg) trong etanol (1,5mL), trong môi trường khí argon, và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu. Magie sulfat khan được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được lọc. Sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0 → 90:10) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (34mg, 68%) là chất vô định hình màu vàng).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,49 (s, 3H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,74-3,85 (m, 1H), 4,24-4,35 (m, 1H), 6,83 (d,  $J=1,2\text{Hz}$ , 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 4H), 7,51-7,57 (m, 1H), 8,61-8,69 (m, 2H).

MS (+) : 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 1-2 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(pyridin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trifloaxetat

Dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (0,30mL) được bổ sung vào huyền phù của (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (50mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 1-1, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (7,8mg), và axit pyridin-3-ylboronic (25mg) trong etanol (1,5mL), trong môi trường khí argon, và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu. Magie sulfat khan được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được lọc. Sau đó, phần lọc được cô

cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong MeCN = 95:5  $\rightarrow$  80:20  $\rightarrow$  50:50  $\rightarrow$  5:95, 40 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (32mg) là chất dầu không màu.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 3,18 (s, 3H), 3,64-3,78 (m, 1H), 3,85-3,99 (m, 1H), 4,46-4,59 (m, 1H), 4,73-4,90 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 8,11 (dd, J=8,2, 5,7Hz, 1H), 8,79-8,90 (m, 2H), 9,18 (d, J=1,6Hz, 1H).

MS (+) : 369 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 1-3 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

(1) Vào dung dịch của (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (2S,3S)-(+)-dibenzoyl-D-tartrat monoetanol monohydrat (0,10g) thu được trong Ví dụ tham khảo 1-2 trong dung môi hỗn hợp 1,4-dioxan (8,0mL)-nước (2,0mL), 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (57mg), clo[2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimethoxy-2'-4'-6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl][2-(2-aminoethyl)phenyl]paladi(II) (10mg), và natri tert-butoxit (60mg) được bổ sung trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 100:0  $\rightarrow$  0:100) để thu được (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-{3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (10mg, 16%) là chất dầu không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,661 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 442 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) Axit trifloaxetic (1,0mL) được bổ sung vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-{3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl]phenyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (10mg) trong dung môi hỗn hợp metanol (1,6mL)-nước (0,40mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, hexan:etyl axetat = 100:0 → 0:100) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,30mg, 4,0%) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,541 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 358 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 1-4 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trifloaxetat

(1) Vào dung dịch của (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,50g) thu được trong Ví dụ tham khảo 1-1 trong dung môi hỗn hợp 1,4-dioxan (10mL)-nước (2,5mL), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,59g), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,12g), tri(2-furyl)phosphin (0,19g), và xezi carbonat (0,88g) được bổ sung trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 5 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu



được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 100:0 → 5:95) để thu được tert-butyl 4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,42g, 68%) là chất dầu không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,740 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 458 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) Axit trifloaxetic (2,1mL) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl 4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-pyrazol-1-carboxylat (0,42g) trong clorofom (2,1mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, sau đó là đồng sôi với clorofom. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,42g) là chất dầu màu đen.

Thời gian lưu LC-MS 0,514 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 358 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 1-5 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(6-metylpyridazin-4-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (28mg) thu được là chất vô định hình màu vàng về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-2 ngoại trừ rằng 3-metyl-5-

(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridazin được sử dụng thay cho axit pyridin-3-ylboronic.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,85 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,65-3,79 (m, 1H), 3,87-3,99 (m, 1H), 4,45-4,59 (m, 1H), 4,74-4,89 (m, 2H), 6,85-6,92 (m, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 7,97-8,05 (m, 1H), 8,36-8,42 (m, 1H), 9,56-9,63 (m, 1H).

MS (+) : 384  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ 1-6 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(pyridin-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trifloaxetat

Dung dịch của (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (50mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 1-1, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (7,8mg), và 2-(tributylstannanyl)pyridin (74mg) trong 1,4-dioxan (1,5mL) được khuấy ở  $100^\circ\text{C}$  trong 15 giờ trong môi trường khí argon. Dung dịch phản ứng được cho làm mát và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu\text{m}$  C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong  $\text{H}_2\text{O}$ :axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN = 90:10  $\rightarrow$  20:80  $\rightarrow$  5:95, 40 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (65mg) là chất dầu màu vàng nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,17 (s, 3H), 3,63-3,76 (m, 1H), 3,87-3,97 (m, 1H), 4,47-4,58 (m, 1H), 4,72-4,86 (m, 2H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 7,94-8,00 (m, 1H), 8,11-8,17 (m, 1H), 8,26-8,35 (m, 1H), 8,72-8,78 (m, 1H).

MS (+) : 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ 1-7 4-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở tiêu đề (8,5mg, 16%) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-1 ngoại trừ rằng 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-carbonitril được sử dụng thay cho axit pyridin-4-ylboronic.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,49 (s, 3H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 1H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 4,25-4,33 (m, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,85-7,90 (m, 1H), 8,74 (dd,  $J=5,1, 0,8\text{Hz}$ , 1H).

MS (+) : 394  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ 1-8 6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Vào dung dịch của 6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (50mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 3-1 trong dung môi hỗn hợp dioxan (1,0mL)-nước (0,25mL), 4-bromo-1-metyltriazol (23mg), tri(2-furyl)phosphin (17mg), xezi carbonat (78mg), và tris(dibenzylideneaxeton)dipalađi(0) (11mg) được bổ sung trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở  $90^\circ\text{C}$  trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phân lọc được được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 100:0  $\rightarrow$  5:95) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (12mg, hiệu suất thu hồi: 23%) là chất vô định hình màu nâu nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3H), 2,63 (dd,  $J=11,0, 8,5\text{Hz}$ , 1H), 3,03 (dd,  $J=11,0, 4,9\text{Hz}$ , 1H), 3,52 (d,  $J=15,7\text{Hz}$ , 1H), 3,84 (d,  $J=15,7\text{Hz}$ , 1H), 4,15 (s, 3H), 4,25-4,32 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,23 (d,  $J=2,0\text{Hz}$ , 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,60-7,80 (m, 3H).

MS (+) : 373  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ 1-9 4-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-N-metylpyridin-2-amin trifloaxetat

Huyền phù của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (40mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 3-2, 4-bromo-N-metylpyridin-2-amin (36mg) thu được trong

Ví dụ tham khảo 8-1, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (5,6mg), và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (0,96mL) trong 1,4-dioxan (4,8mL) được khuấy trong 3,5 giờ ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu trong môi trường khí nitơ. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN = 90:10  $\rightarrow$  20:80  $\rightarrow$  5:95, 40 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (39mg) là chất vô định hình không màu.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 3,08 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,63-3,76 (m, 1H), 3,85-3,96 (m, 1H), 4,46-4,58 (m, 1H), 4,73-4,87 (m, 2H), 6,83-6,90 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,79-7,85 (m, 1H), 7,87-7,92 (m, 1H).

MS (+) : 398 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 1-10 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(pyrimidin-5-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (45mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-9 ngoại trừ rằng (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ tham khảo 1-1 được sử dụng thay cho (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ tham khảo 3-2, và axit pyrimidin-5-ylboronic được sử dụng thay cho 4-bromo-N-metylpyridin-2-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-1.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 3,18 (s, 3H), 3,63-3,77 (m, 1H), 3,87-3,98 (m, 1H), 4,45-4,58 (m, 1H), 4,71-4,88 (m, 2H), 6,88-6,94 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 9,08 (s, 2H), 9,15 (s, 1H).

MS (+) : 370 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 1-11 (4S)-6,8-Diclo-4-[3-(2-metoxypyridin-4-yl)phenyl]-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (41mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-9 ngoại trừ rằng (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ tham khảo 1-1 được sử dụng thay cho (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ tham khảo 3-2, và axit (2-metoxypyridin-4-yl)boronic được sử dụng thay cho 4-bromo-N-metylpyridin-2-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-1.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,17 (s, 3H), 3,63-3,76 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,46-4,58 (m, 1H), 4,72-4,87 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 8,21-8,26 (m, 1H).

MS (+) : 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ 1-12 (4S)-6,8-Diclo-4-[3-(2-etylpyridin-4-yl)phenyl]-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (25mg) thu được là chất vô định hình màu vàng về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-9 ngoại trừ rằng (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ tham khảo 1-1 được sử dụng thay cho (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ tham khảo 3-2, và 2-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin được sử dụng thay cho 4-bromo-N-metylpyridin-2-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-1.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1,47 (t,  $J=7,6\text{Hz}$ , 3H), 3,09-3,17 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,65-3,79 (m, 1H), 3,88-4,00 (m, 1H), 4,46-4,58 (m, 1H), 4,75-4,89 (m, 2H), 6,84-6,92 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,97-8,04 (m, 1H), 8,17-8,23 (m, 1H), 8,24-8,29 (m, 1H), 8,69-8,75 (m, 1H).

MS (+) : 397  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ 1-13 (4S)-6,8-Diclo-4-[3-(6-metoxypyrimidin-4-yl)phenyl]-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (2,6mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-9 ngoại trừ rằng 4-clo-6-metoxypyrimidin được sử dụng thay cho 4-bromo-N-metylpyridin-2-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-1.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,16 (s, 3H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,38 (s, 3H), 4,46-4,59 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 2H), 6,86-6,94 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,96-8,01 (m, 1H), 8,04-8,10 (m, 1H), 8,79 (d,  $J=1,1\text{Hz}$ , 1H).

MS (+) : 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ 1-14 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(pyrazin-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (11mg) thu được là chất dầu màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-6 ngoại trừ rằng 2-(tributylstannanyl)pyrazin được sử dụng thay cho 2-(tributylstannanyl)pyridin.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,17 (s, 3H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,86-3,98 (m, 1H), 4,46-4,59 (m, 1H), 4,70-4,84 (m, 2H), 6,88-6,95 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,57-7,66 (m, 1H), 8,00-8,05 (m, 1H), 8,08-8,15 (m, 1H), 8,54-8,60 (m, 1H), 8,66-8,71 (m, 1H), 9,11-9,17 (m, 1H).

MS (+) : 370  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ 1-15 6-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-N-metylpyrimidin-4-amin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (49mg) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-9 ngoại trừ rằng 6-clo-N-metylpyrimidin-4-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-2 được sử dụng thay cho 4-bromo-N-metylpyridin-2-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-1.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,09-3,21 (m, 6H), 3,60-3,77 (m, 1H), 3,85-3,98 (m, 1H), 4,43-4,58 (m, 1H), 4,71-4,87 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,97-7,12 (m, 1H), 7,50-7,62 (m, 2H), 7,64-8,00 (m, 3H), 8,55-8,77 (m, 1H).

MS (+) : 399 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 1-16 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(pyrimidin-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (11mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-6 ngoại trừ rằng 2-(tributylstannanyl)pyrimidin được sử dụng thay cho 2-(tributylstannanyl)pyridin. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,16 (s, 3H), 3,61-3,74 (m, 1H), 3,85-3,96 (m, 1H), 4,47-4,59 (m, 1H), 4,68-4,80 (m, 2H), 6,89-6,95 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 8,28-8,32 (m, 1H), 8,39-8,47 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,86 (s, 1H).

MS (+) : 370 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 1-17 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(pyridazin-4-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (22mg) thu được là chất vô định hình màu nâu nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-6 ngoại trừ rằng 4-(tributylstannanyl)pyridazin được sử dụng thay cho 2-(tributylstannanyl)pyridin, và (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (2S,3S)-(+)-dibenzoyl-D-tartrat monoetanol monohydrat thu được trong Ví dụ tham khảo 1-2 được sử dụng thay cho (4S)-4-(3-bromophenyl)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thu được trong Ví dụ tham khảo 1-1.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,18 (s, 3H), 3,64-3,77 (m, 1H), 3,87-3,98 (m, 1H), 4,44-4,59 (m, 1H), 4,75-4,87 (m, 2H), 6,87-6,93 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 8,17-8,23 (m, 1H), 9,29-9,35 (m, 1H), 9,62-9,67 (m, 1H).

MS (+) : 370 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 1-18 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (50mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 3-2 trong dioxan (1,0mL) và nước (0,25mL), 4-bromo-1-

metyl-1H-imidazol (14mg), tri(2-furyl)phosphin (17mg), xezi carbonat (78mg), và tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (11mg) được bổ sung trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 1 ngày. Dung dịch phản ứng được cho làm mát, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng LC-MS điều chế (LC (Agilent 1260), ESIMS (6130 Quadrupole, ESI), cột (YMC-Actus Triart 5 µm C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong CH<sub>3</sub>CN = 95:5 → 50:50 → 5:95), 50 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,6mg, hiệu suất thu hồi: 6,7%) là chất dầu không màu.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,60 (s, 3H), 2,80 (dd, J=11,8, 9,8Hz, 1H), 3,17-3,26 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,01-4,12 (m, 1H), 4,37 (dd, J=9,8, 5,8Hz, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 7,07 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,54-7,69 (m, 3H).

MS (+) : 372 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 1-19 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(3-metyl-1,2-thiazol-5-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

Vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (50mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 3-3 trong dioxan (1,0mL) và nước (0,25mL), 3-bromo-5-metyl-isothiazol (24mg), tri(2-furyl)phosphin (17mg), xezi carbonat (78mg), và tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (11mg) được bổ sung trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 100:0 → 10:90). Etyl axetat (1,5mL) và hydro clorua trong etyl axetat 4mol/L (0,5mL) được bổ sung vào



chất dầu màu vàng thu được (30mg), và dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (31mg, hiệu suất thu hồi: 55%) là chất rắn màu nâu nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,50 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,57-3,70 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,40-4,53 (m, 1H), 4,62-4,84 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,28-7,37 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,71 (d,  $J=7,8\text{Hz}$ , 1H).

MS (+) : 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ 1-20 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(pyridazin-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

Vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (30mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 3-2 và 3-bromopyridazin hydrobromua (25mg) trong 1,2-dimetoxyetan (2,0mL), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (12mg) và dung dịch nước natri bicarbonat 2mol/L (0,12mL) được bổ sung trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở điều kiện có chiếu vi sóng (Biotage 60, 120°C). Dung dịch phản ứng được cho làm mát và sau đó được lọc qua Celite(R), và phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 80:20  $\rightarrow$  0:100  $\rightarrow$  clorofom:metanol = 100:0  $\rightarrow$  80:20), và phần còn lại thu được được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, hexan:ethyl axetat = 88:12  $\rightarrow$  0:100). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. vào phần còn lại thu được, ethyl axetat (0,1mL) được bổ sung, sau đó hydro clorua trong ethyl axetat 4mol/L (0,1mL) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,4mg) là chất rắn màu vàng nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,19 (br. s., 3H), 3,27-3,34 (m, 2H), 3,68-3,83 (m, 1H), 3,84-4,00 (m, 1H), 4,45-4,61 (m, 1H), 6,88 (br. s., 1H), 7,55 (br. s.,

1H), 7,58-7,65 (m, 1H), 7,67-7,79 (m, 1H), 8,08-8,25 (m, 2H), 8,38-8,55 (m, 1H), 8,86-9,02 (m, 1H), 9,54 (br. s., 1H).

MS (+) : 370 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 1-21 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(1H-pyrrol-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

(1) Tert-Butyl 2-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-pyrrol-1-carboxylat (54mg, 58%) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-1 ngoại trừ rằng axit [1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-pyrrol-2-yl]boronic được sử dụng thay cho axit pyridin-4-ylboronic.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,35 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 2,60 (dd, J=11,5, 8,5Hz, 1H), 3,02 (dd, J=11,5, 5,4Hz, 1H), 3,48 (d, J=16,3Hz, 1H), 3,83 (d, J=16,3Hz, 1H), 4,23 (br. s., 1H), 6,13-6,19 (m, 1H), 6,19-6,24 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,10 (d, J=7,3Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,28 (d, J=7,5Hz, 1H), 7,33 (dd, J=3,2, 1,8Hz, 1H).

MS (+) : 457 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) Axit trifloaxetic (0,9mL) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl 2-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-pyrrol-1-carboxylat (42mg) trong 1,2-dicloetan (1,8mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch nước bão hòa của natri carbonat được bổ sung từ từ, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa của natri carbonat và nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được lọc, và sau đó, phân lọc được được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 88:12 → 9:91) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (16mg, 48%) là chất vô định hình không màu.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,50 (s, 3H), 2,63 (br. s., 1H), 3,02 (br. s., 1H), 3,55 (d, J=15,7Hz, 1H), 3,84 (d, J=16,1Hz, 1H), 4,25 (br. s., 1H), 6,25-6,33 (m, 1H), 6,47-6,54 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,84-6,89 (m, 1H), 6,99 (d, J=7,8Hz,

1H), 7,24 (d, J=1,7Hz, 1H), 7,27 (br. s., 1H), 7,31 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,39 (d, J=7,8Hz, 1H), 8,46 (br. s., 1 H).

MS (+) : 357 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 1-22 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (6,6mg, 13%) thu được là chất rắn không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-6 ngoại trừ rằng 2-(tributylstannanyl)-1,3-oxazol được sử dụng thay cho 2-(tributylstannanyl)pyridin.

Thời gian lưu LC-MS 0,581 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 359 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 1-23 (4S)-6,8-Diclo-4-[3-(furan-2-yl)phenyl]-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

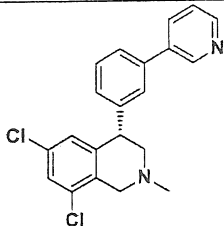
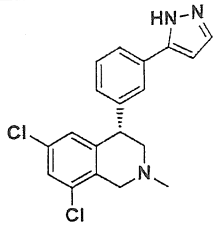
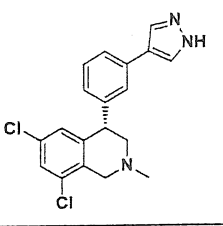
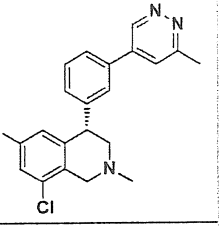
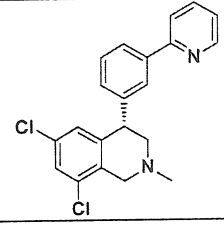
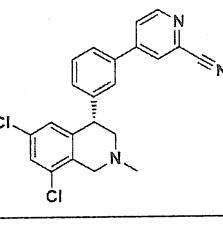
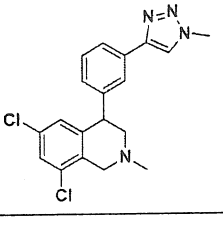
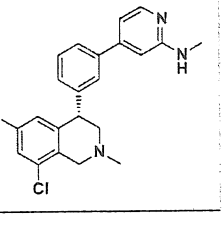
Hợp chất nêu ở tiêu đề (28mg, 58%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 1-6 ngoại trừ rằng tributyl(furan-2-yl)stannane được sử dụng thay cho 2-(tributylstannanyl)pyridin.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,37-2,53 (m, 3H), 2,60 (dd, J=11,6, 8,6Hz, 1H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,44-3,58 (m, 1H), 3,84 (d, J=16,2Hz, 1H), 4,17-4,34 (m, 1H), 6,47 (dd, J=3,3, 1,8Hz, 1H), 6,64 (dd, J=3,3, 0,7Hz, 1H), 6,81 (d, J=0,9Hz, 1H), 7,03 (dt, J=7,7, 1,4Hz, 1H), 7,23 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,32 (t, J=7,7Hz, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,53-7,61 (m, 1H).

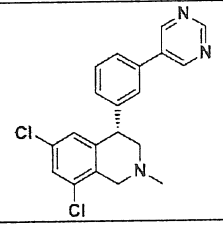
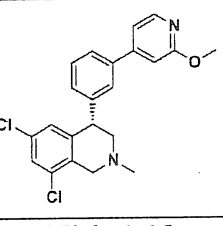
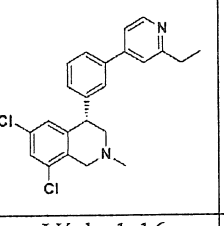
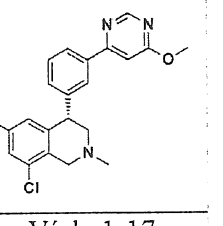
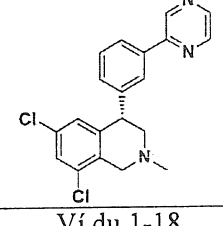
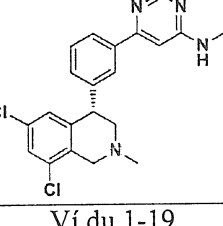
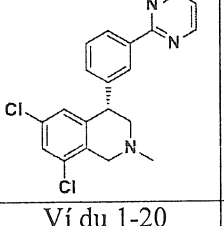
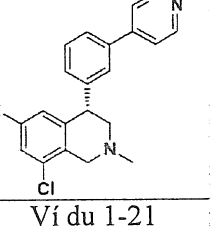
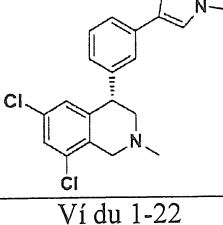
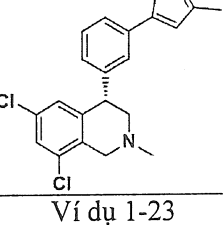
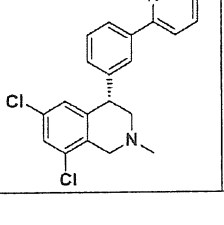
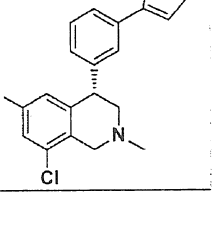
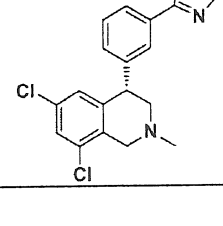
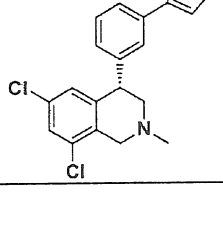
MS (+) : 358 [M+H]<sup>+</sup>.

Các cấu tạo của các Ví dụ 1-2 đến 1-23 được thể hiện trong các Bảng 2-1 và 2-2 dưới đây.

[Bảng 2-1]

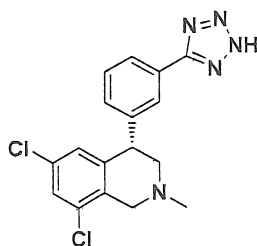
| Ví dụ 1-2                                                                         | Ví dụ 1-3                                                                         | Ví dụ 1-4                                                                          | Ví dụ 1-5                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |
| Ví dụ 1-6                                                                         | Ví dụ 1-7                                                                         | Ví dụ 1-8                                                                          | Ví dụ 1-9                                                                           |
|  |  |  |  |

[Bảng 2-2]

| Ví dụ 1-10                                                                          | Ví dụ 1-11                                                                          | Ví dụ 1-12                                                                           | Ví dụ 1-13                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |
| Ví dụ 1-14                                                                          | Ví dụ 1-15                                                                          | Ví dụ 1-16                                                                           | Ví dụ 1-17                                                                            |
|  |  |  |  |
| Ví dụ 1-18                                                                          | Ví dụ 1-19                                                                          | Ví dụ 1-20                                                                           | Ví dụ 1-21                                                                            |
|  |  |  |  |
| Ví dụ 1-22                                                                          | Ví dụ 1-23                                                                          |                                                                                      |                                                                                       |
|  |  |                                                                                      |                                                                                       |

Ví dụ 2-1 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

[Công thức 119]



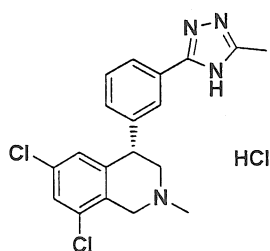
Amoni clorua (0,77g) và natri azit (0,93g) được bổ sung vào dung dịch của 3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzonitril (1,3g) thu được trong Ví dụ tham khảo 4-1 trong N,N-dimetylformamit (20mL), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 17 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (SNAP Cartridge HP-Sphere, Biotage (nhãn hiệu đã được đăng ký), clorofom:metanol = 95:5 → 40:60) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,1g, 73%) là chất vô định hình màu nâu nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,75 (s, 3H), 2,92-3,05 (m, 1H), 3,38 (dd,  $J=11,2, 5,1\text{Hz}$ , 1H), 3,88 (d,  $J=16,2\text{Hz}$ , 1H), 4,25 (d,  $J=16,5\text{Hz}$ , 1H), 4,83-4,97 (m, 1H), 6,82 (d,  $J=1,2\text{Hz}$ , 1H), 7,13-7,30 (m, 2H), 7,44 (t,  $J=7,8\text{Hz}$ , 1H), 8,10 (d,  $J=7,8\text{Hz}$ , 1H), 8,23 (s, 1H).

MS (+): 360  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ 3-1 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(3-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

[Công thức 120]



Natri metoxit (dung dịch 28% trong metanol, 17mg) được bổ sung vào huyền phù của 3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzonitril (50mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 4-1 trong metanol (0,50mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Dung dịch phản ứng được cô đặc. Axit axetic (0,50mL) và axetohydrazit (14mg) được bổ sung vào phần còn lại thu được, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu. Dung dịch phản ứng được cho làm mát và sau đó được cô đặc ở áp suất giảm. Dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào phần còn lại thu được, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage (nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, clorofom:metanol = 100:0 → 90:10). Etyl axetat (1,5mL) và hydro clorua trong etyl axetat 4mol/L (0,5mL) được bổ sung vào chất dầu không màu thu được (4,0mg), và dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (4,1mg) là chất rắn không màu.

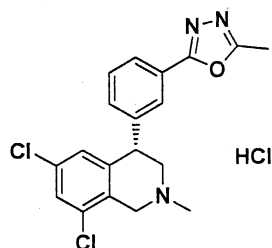
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,72 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,59-3,79 (m, 1H), 3,93 (dd,  $J=11,8$ , 6,1Hz, 1H), 4,47-4,65 (m, 1H), 4,76-4,86 (m, 2H), 6,88 (br. s., 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,68 (t,  $J=7,8\text{Hz}$ , 1H), 7,94-8,05 (m, 2H).

MS (+) : 373  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

MS (-) : 371  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Ví dụ 4-1 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

[Công thức 121]



Hydroxylamin (dung dịch nước 50%, 34mg) được bổ sung vào huyền phù của 3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]benzonitril

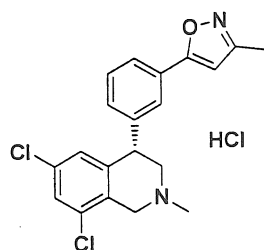
(50mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 4-1 trong metanol (0,50mL), ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Dung dịch phản ứng được cô đặc. Clorofom (0,50mL) được bổ sung vào phần còn lại thu được, sau đó triethylamin (33  $\mu$ L) và axetyl clorua (13  $\mu$ L) được bổ sung ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và ở 60°C trong 4 giờ. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. N,N-Dimetylformamit (0,50mL) được bổ sung vào phần còn lại, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát, và sau đó, nước được bổ sung vào đó, sau đó là chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage (nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 100:0  $\rightarrow$  30:70). Etyl axetat (1,5mL) và hydro clorua trong etyl axetat 4mol/L (0,5mL) được bổ sung vào chất dầu màu vàng thu được (9,1mg), và dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (9,3mg) là chất rắn màu vàng.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,65 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,55-3,72 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,43-4,55 (m, 1H), 4,68-4,85 (m, 2H), 6,84-6,92 (m, 1H), 7,44-7,64 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 8,04-8,12 (m, 1H).

MS (+) : 374  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ví dụ 5-1 (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua

[Công thức 122]



Triethylamin (2,6  $\mu$ L) được bổ sung vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-4-(3-ethynylphenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (90mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 2-1, isoxyanatobenzen (0,19mL), và nitroetan (20  $\mu$ L) trong

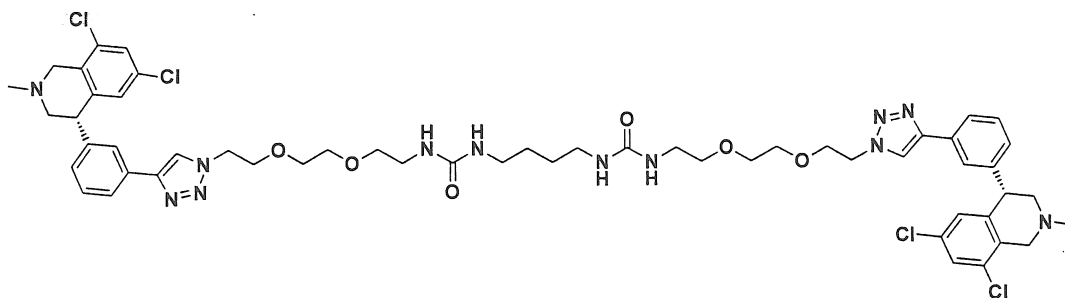
toluen (2,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát. Sau đó, nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy trong 50 phút. Chất không hòa tan được lọc ra, và phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:ethyl axetat = 100:0 → 50:50). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được hòa tan trong ethyl axetat (0,5mL). Hydro clorua trong ethyl axetat 4mol/L (0,5mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch, ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Sau đó, dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (49mg, 42%) là chất vô định hình màu nâu nhạt.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,28 (s, 3H), 2,98 (br. s., 3H), 3,51-3,69 (m, 1H), 3,69-3,88 (m, 1H), 4,31-4,48 (m, 1H), 4,53-4,70 (m, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 6,78 (br. s., 1H), 6,91 (s, 1H), 7,39 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H), 7,57 (t,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H), 7,68 (br. s., 1H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 1H), 11,22 (br. s., 1H).

MS (+) : 373  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ 6-1 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etyl)ure]

[Công thức 123]



Vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-4-(3-ethynylphenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (70mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 2-1 trong dung môi hỗn hợp tert-butanol (3,3mL)-nước (1,7mL), 1,1'-Butan-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etyl}ure) (43mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 5-1, đồng sulfat (1,1mg), và natri ascorbat (8,8mg) được bổ sung, và hỗn hợp được



khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 100:0 → 80:20) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (65mg, 52%) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,548 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 1121 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 6-2 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} hydroclorua

Vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-4-(3-ethynylphenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (0,30g) thu được trong Ví dụ tham khảo 2-2 trong dung môi hỗn hợp tert-butanol (4,0mL)-nước (1,0mL), 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)ure] (0,25g) thu được trong Ví dụ tham khảo 5-2, đồng sulfat (21mg), và natri ascorbat (33mg) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 ngày ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 100:0 → 70:30). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng LC-MS điều chế (LC (Agilent 1260), ESIMS (6130 Quadrupole, ESI), cột (YMC-Actus Triart 5 μm C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong CH<sub>3</sub>CN = 90:10 → 80:20 → 5:95), 50 mL/phút). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột

silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 100:0 → 70:30). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được hòa tan trong etanol. Hydro clorua trong 1,4-dioxan 4mol/L (0,20mL) được bổ sung vào dung dịch, và dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (78mg) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,555 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 1209 [M+H]<sup>+</sup>, 1231 [M+Na]<sup>+</sup>.

Ví dụ 6-3 N,N'-Bis(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etyl)butandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (7,0mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 6-2 ngoại trừ rằng N,N'-bis{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etyl}butandiamit thu được trong Ví dụ tham khảo 6-1 được sử dụng thay cho 1,1'-butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)ure] thu được trong Ví dụ tham khảo 5-2.

Thời gian lưu LC-MS 0,542 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 1063 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 6-4 1-(4-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-

1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-

yl)etoxy]etoxy}etyl)-10-oxo-3,6,12-trioxa-9-azatetradecan-14-amit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (33mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 6-2 ngoại trừ rằng 1-azido-N-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etyl}-10-oxo-3,6,12-trioxa-9-azatetradecan-14-amit thu được trong Ví dụ tham khảo 6-2 được sử dụng thay cho 1,1'-butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)ure] thu được trong Ví dụ tham khảo 5-2.

Thời gian lưu LC-MS 1,027 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1079 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 6-5 1,1'-Benzen-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-

1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-

yl)etoxy]etoxy}etyl)ure] hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (41mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 6-2 ngoại trừ rằng 1,1'-benzen-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etyl}ure) thu được trong Ví dụ tham khảo 5-3 được sử dụng thay cho 1,1'-butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)ure] thu được trong Ví dụ tham khảo 5-2.

Thời gian lưu LC-MS 1,069 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1141 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 6-6 (2R,3R)-N,N'-Bis(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etyl)-2,3-dihydroxybutandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (20mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 6-2 ngoại trừ rằng (2R,3R)-N,N'-bis{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etyl}-2,3-dihydroxybutandiamit thu được trong Ví dụ tham khảo 6-3 được sử dụng thay cho 1,1'-butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)ure] thu được trong Ví dụ tham khảo 5-2.

Thời gian lưu LC-MS 1,008 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1095 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 6-7 (2R,3S,4R,5S)-N,N'-Bis(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etyl)-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit hydroclorua

Vào dung dịch của (2R,3S,4R,5S)-N,N'-bis{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etyl}-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit (74mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 6-4 trong dung môi hỗn hợp tert-butanol (8,0mL)-nước (2,0mL), (4S)-6,8-diclo-4-(3-ethynylphenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (0,10g) thu được trong Ví dụ tham khảo 2-2, đồng sulfat (7,1mg), natri ascorbat (11mg), và trietylamin (0,40mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge

KP-NH, clorofom:metanol = 100:0 → 70:30). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được hòa tan trong etanol. Hydro clorua trong 1,4-dioxan 4mol/L (0,20mL) được bổ sung vào dung dịch, và dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,15g) là chất vô định hình màu xanh nhạt.

Thời gian lưu LC-MS 0,976 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1155 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 6-8 (2R,3S,4R,5S)-N,N'-Bis[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit hydroclorua

Vào dung dịch của (2R,3S,4R,5S)-N,N'-bis(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit (87mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 6-5 trong dung môi hỗn hợp tert-butanol (8,0mL)-nước (2,0mL), (4S)-6,8-diclo-4-(3-ethynylphenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (0,10g) thu được trong Ví dụ tham khảo 2-2, đồng sulfat (7,1mg), natri ascorbat (11mg), và trietylamin (0,40mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 100:0 → 70:30). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được hòa tan trong etanol. Hydro clorua trong 1,4-dioxan 4mol/L (0,20mL) được bổ sung vào dung dịch, và dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,14g) là chất vô định hình màu xanh nhạt.

Thời gian lưu LC-MS 1,016 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1243 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 6-9 (2R,3R)-N,N'-Bis[14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl]-2,3-dihydroxybutandiamit hydroclorua

Vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-4-(3-ethynylphenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (0,13g) thu được trong Ví dụ tham khảo 2-2, đồng sulfat (2,8mg), natri ascorbat (7,1mg), và N,N-diisopropyletylamin (0,18mL) trong dung môi hỗn hợp etanol (6,4mL)-nước (1,6mL), dung dịch của (2R,3R)-N,N'-bis(14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl)-2,3-dihydroxybutandiamit (0,11g) thu được trong Ví dụ tham khảo 7-4 trong dung môi hỗn hợp etanol (1,6mL)-nước (0,4mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Sau đó, đồng sulfat (2,8mg) và natri ascorbat (7,1mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong MeCN = 95:5 → 80:20 → 50:50 → 5:95, 40 mL/phút). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 98:2 → 85:15). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Etanol (3,0mL) và hydro clorua trong etyl axetat 4mol/L (24  $\mu$ L) được bổ sung vào phần còn lại thu được (30mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm.

Diethyl ete được bổ sung vào phần còn lại thu được. Sau khi tán vụn, phần nổi trên mặt được loại bỏ. Phần còn lại thu được được cô đặc ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (33mg, 14%) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 1,041 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1271 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 6-10 (2R,3R)-N,N'-Bis[17-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-yl]-2,3-dihydroxybutandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (37mg, 9,9%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 6-9 ngoại trừ rằng (2R,3R)-N,N'-bis(17-azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-yl)-2,3-dihydroxybutandiamit thu được trong Ví dụ tham khảo 7-5 được sử dụng thay cho (2R,3R)-N,N'-bis(14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl)-2,3-dihydroxybutandiamit thu được trong Ví dụ tham khảo 7-4.

Thời gian lưu LC-MS 1,059 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1360 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 6-11 (2R,3S,4R,5S)-N,N'-Bis[14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl]-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (72mg, 19%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 6-9 ngoại trừ rằng (2R,3S,4R,5S)-N,N'-bis(14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl)-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit thu được trong Ví dụ tham khảo 7-6 được sử dụng thay cho (2R,3R)-N,N'-bis(14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl)-2,3-dihydroxybutandiamit thu được trong Ví dụ tham khảo 7-4.

Thời gian lưu LC-MS 1,022 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (-) : 1329 [M-H]<sup>-</sup>.

Ví dụ 6-12 (2R,3S,4R,5S)-N-[17-(4-{3-[(4R)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-yl]-N'-[17-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-yl]2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (85mg, 19%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 6-9 ngoại trừ rằng (2R,3S,4R,5S)-N,N'-bis(17-azido-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-yl)-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit thu được trong Ví dụ tham khảo 7-7 được sử dụng thay cho (2R,3R)-N,N'-bis(14-azido-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl)-2,3-dihydroxybutandiamit thu được trong Ví dụ tham khảo 7-4.

Thời gian lưu LC-MS 1,037 phút

LC:Agilent 1290



ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1420 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 6-13 1,1'-[Carbonylbis(iminoetan-2,1-diyl)]bis{3-[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} hydroclorua

Natri bicarbonat (30mg) được bổ sung vào dung dịch của (4S)-6,8-diclo-4-(3-ethynylphenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (0,12g) thu được trong Ví dụ tham khảo 2-2 trong dung môi hỗn hợp etanol (6,0mL)-nước (1,5mL), và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút trong môi trường khí nitơ. Sau đó, 1,1'-[carbonylbis(iminoetan-2,1-diyl)]bis[3-(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)ure] (0,10g) thu được trong Ví dụ tham khảo 5-4, đồng sulfat (2,6mg), và natri ascorbat (7,0mg) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 100:0 → 60:40). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. vào phần còn lại thu được, 1,4-dioxan (2,0mL) được bổ sung, sau đó hydro clorua trong 1,4-dioxan 4mol/L (0,88mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được hòa tan trong một lượng nhỏ metanol. Etyl axetat sau đó được bổ sung vào dung dịch. Huyền phù thu được được cô đặc ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,10g, 49%) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,561 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

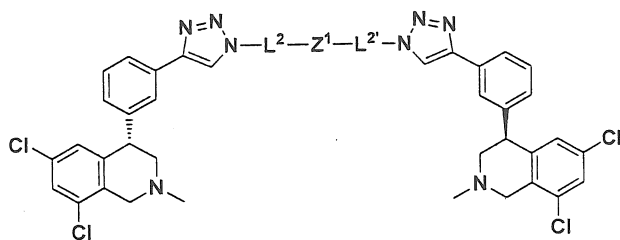
Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 1267 [M+H]<sup>+</sup>.

Các cấu tạo của các Ví dụ 6-2 đến 6-13 được thể hiện trong các Bảng 3-1 và 3-2 dưới đây.

Các Ví dụ 6-2 đến 6-13

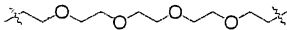
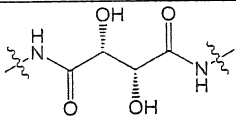
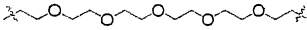
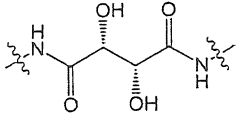
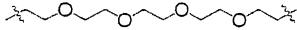
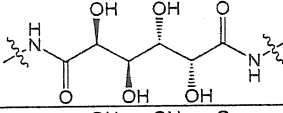
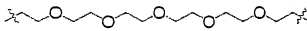
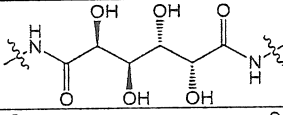
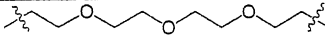
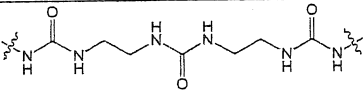
[Công thức 124]



[Bảng 3-1]

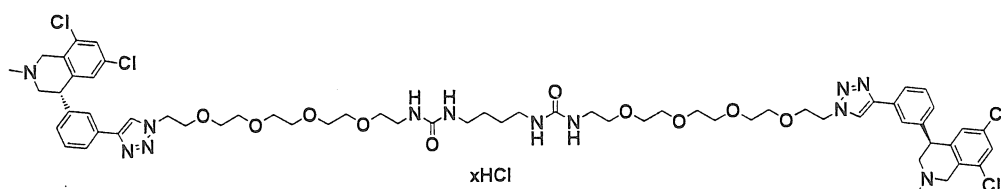
| Ví dụ | L <sup>2</sup> , L <sup>2'</sup> | Z <sup>1</sup> |
|-------|----------------------------------|----------------|
| 6 - 2 |                                  |                |
| 6 - 3 |                                  |                |
| 6 - 4 |                                  |                |
| 6 - 5 |                                  |                |
| 6 - 6 |                                  |                |
| 6 - 7 |                                  |                |
| 6 - 8 |                                  |                |

[Bảng 3-2]

| Ví dụ  | $L^2, L^{2'}$                                                                     | $Z^1$                                                                              |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 - 9  |  |  |
| 6 - 10 |  |  |
| 6 - 11 |  |  |
| 6 - 12 |  |  |
| 6 - 13 |  |  |

Ví dụ 7-1 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl]ure} hydroclorua

[Công thức 125]



Dung dịch của 1,4-diisoxyanatobutan trong 1,2-dicloetan (0,05 mol/L, 1,5mL) được bổ sung vào dung dịch của 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin (98mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2 trong 1,2-dicloetan (8,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, dung dịch của 1,4-diisoxyanatobutan trong 1,2-dicloetan (0,05 mol/L, 0,20mL) được bổ sung thêm vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit

formic 0,1% trong MeCN = 95:5 → 80:20 → 50:50 → 5:95, 40 mL/phút). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 99:1 → 85:15). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Etanol (3,0mL) và hydro clorua trong etyl axetat 4mol/L (62 µL) được bổ sung vào phần còn lại thu được (80mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và dietyl ete được bổ sung vào phần còn lại thu được. Sau khi tán vụn, phần nổi trên mặt được loại bỏ. Phần còn lại thu được được cô đặc ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (80mg) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 1,078 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7µm, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1297 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-2 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]ure} tetrahydroclorua

Trietylamin (0,17mL) được bổ sung vào dung dịch của N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat (0,12g) thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3 trong 1,2-dicloetan (10mL), sau đó dung dịch của 1,4-diisoxyanatobutan (8,0mg) trong 1,2-dicloetan (4,0mL) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5 µm C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN =

97:3 → 30:70 → 5:95, 40 mL/phút) và được tinh chế thêm bằng sắc ký cột silicagel (MORITEX Purif Pack-NH). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Etanol (1,5mL) và 2mol/L axit hydrocloric (0,13mL) được bổ sung vào phần còn lại thu được (49mg), và sau đó, dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (55mg, 61%) là chất vô định hình màu vàng nhạt.

Thời gian lưu LC-MS 0,851 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1173 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-3 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]ure} hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (32mg) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-2 ngoại trừ rằng N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-5 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3.

Thời gian lưu LC-MS 1,103 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1173 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-4 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]ure} pentahydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (62mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-2 ngoại trừ rằng N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-7 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3.

Thời gian lưu LC-MS 0,806 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1171 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-5 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-pyrazol-1-yl)etoxy]etoxy}etyl)ure] diformat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (3,1mg, 5,1%) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 (mà không thực hiện thao tác tạo hydroclorua) ngoại trừ rằng 2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-pyrazol-1-yl)etoxy]etoxy}etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 12-1 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-

diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 1,083 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1119 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-6 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]ure} pentahydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (34mg, 22%) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-2 ngoại trừ rằng N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-4-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-8 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3.

Thời gian lưu LC-MS 0,748 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1173 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-7 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]ure}

Hợp chất nêu ở tiêu đề (4,0mg, 13%) thu được là chất rắn màu nâu nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-2 (mà không thực hiện thao tác tạo hydroclorua) ngoại trừ rằng N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3.

Thời gian lưu LC-MS 0,829 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1171 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-8 1,1'-Benzen-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]ure}

Hợp chất nêu ở tiêu đề (4,0mg, 13%) thu được là chất rắn màu nâu nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-2 (mà không thực hiện thao tác tạo hydroclorua) ngoại trừ rằng N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat thu được trong



Ví dụ tham khảo 8-3, và 1,4-diisoxyanatobenzen được sử dụng thay cho 1,4-diisoxyanatobutan.

Thời gian lưu LC-MS 0,845 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1191 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-9 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)etoxy]etoxy}etyl)ure] hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (62mg) thu được là chất rắn không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-2 ngoại trừ rằng 2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)etoxy]etoxy}etanamin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 12-2 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3.

Thời gian lưu LC-MS 1,099 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1123 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-10 1,1'-Benzen-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)etoxy]etoxy}etyl)ure] hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (17mg) thu được là chất rắn không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-2 ngoại trừ rằng 2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)etoxy]etoxy}etanamin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 12-2 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3, và 1,4-diisoxyanatobenzen được sử dụng thay cho 1,4-diisoxyanatobutan.

Thời gian lưu LC-MS 1,135 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1143 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-11 1,1'-Benzen-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (2,2mg) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-2 (mà không thực hiện thao tác tạo hydroclorua) ngoại trừ rằng trifloaxetat of 2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 11-1 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat

thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3, và 1,4-diisoxyanatobenzen được sử dụng thay cho 1,4-diisoxyanatobutan.

Thời gian lưu LC-MS 0,642 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 1195 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-12 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} tetrahydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (15mg, 60%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-2 ngoại trừ rằng trifloaxetat của 2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 11-1 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3.

Thời gian lưu LC-MS 1,143 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1175 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-13 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]ure} tetrahydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (25mg, 46%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 10-3 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 0,744 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1173 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-14 1,1'-Benzen-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]ure} trifloaxetat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (11mg) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-2 (mà không thực hiện thao tác tạo hydroclorua) ngoại trừ rằng 1,4-diisoxyanatobenzen được sử dụng thay cho 1,4-diisoxyanatobutan.

Thời gian lưu LC-MS 0,870 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1193 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-15 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl)etoxy]etoxy}etyl)ure] hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (15mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng 2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-imidazol-1-yl)etoxy]etoxy}etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 13-1 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 0,717 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1119 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-16 1,1'-Benzen-1,4-diylbis(3-(2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl)ure) hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (42mg) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-9 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-

tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2, và 1,4-diisoxyanatobenzen được sử dụng thay cho 1,4-diisoxyanatobutan.

Thời gian lưu LC-MS 0,890 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1281 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-17 1,1'-Butan-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}ure) hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (14mg) thu được là chất rắn không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 10-2 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 0,845 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1260 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-18 N,N'-(10,17-Dioxo-3,6,21,24-tetraoxa-9,11,16,18-tetraazahexacosan-1,26-diyl)bis(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-carboxamit) hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (26mg) thu được là chất rắn không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-carboxamit thu được trong Ví dụ tham khảo 15-1 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 1,132 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1227 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-19 1,1'-Butan-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl}ure) hexahydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (34mg, 76%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-4-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-10 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 0,771 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1262 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-20 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]ure} pentahydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (48mg, 69%) thu được là chất vô định hình màu vàng về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-4 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 1,114 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1173 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-21 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etyl)ure] diformat

Dung dịch của 1,4-diisoxyanatobutan (3,9 µL) trong clorofom (0,6mL) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch của 2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-



yl)etoxy]etoxy}etanamin (30mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 14-1 trong clorofom (0,6mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng LC-MS điều chế (LC (Agilent 1260), ESIMS (6130 Quadrupole, ESI), cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong CH<sub>3</sub>CN = 95:5  $\rightarrow$  50:50  $\rightarrow$  5:95), 50 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (4,5mg, 13%) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,973 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5)  $\rightarrow$  1,2phút(50:50)

1,0mL/phút,  $\rightarrow$  1,38phút(3:97)

MS (+) : 1121 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-22 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} diformat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (16mg, 44%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-21 ngoại trừ rằng 2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 14-3 được sử dụng thay cho 2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 14-1.

Thời gian lưu LC-MS 0,989 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1209 [M+H]<sup>+</sup>.

MS (-) : 1207 [M-H]<sup>-</sup>.

Ví dụ 7-23 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etoxy]etoxy}etyl)ure] tetraformat

Hợp chất nêu ở tiêu đề (9,3mg, 15%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-21 ngoại trừ rằng 2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etoxy]etoxy}etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 14-2 được sử dụng thay cho 2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 14-1.

Thời gian lưu LC-MS 1,030 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1123 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-24 1,1'-Benzen-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} hydroclorua

1,4-diisoxyanatobenzen (4,8mg) được bổ sung vào dung dịch của 2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin (40mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 7-1 trong clorofom (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt

độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng TLC điều chế (Fuji Silysia Chemical Ltd.

"CHROMATOREX TLC Plates NH 0,25 mm", clorofom:metanol = 40:1). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được hòa tan trong metanol. Dung dịch 4mol/L của hydro clorua trong 1,4-dioxan được bổ sung vào dung dịch, và sau đó, dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (25mg) là chất rắn không màu.

Thời gian lưu LC-MS 1,066 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1229 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-25 1,1'-Benzen-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-{[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}ure) hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (32mg) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng 2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 11-2 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2, và 1,4-diisoxyanatobenzen được sử dụng thay cho 1,4-diisoxyanatobutan.

Thời gian lưu LC-MS 0,680 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 1283 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-26 1,1'-[Etan-1,2-diylbis(oxyetan-2,1-diyl)]bis{3-[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} hydroclorua

Trietylamin (17 µL) và dung dịch của 2,2'-[etan-1,2-diylbis(oxy)]dietanamin trong clorofom (0,5 mol/L, 48 µL) được bổ sung vào dung dịch của 4-nitrophenyl [2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]carbammat (42mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 16-1 trong dung môi hỗn hợp clorofom (1,2mL)-trietylamin (7,8 µL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng TLC điều chế (Fuji Silysia Chemical Ltd. "CHROMATOREX TLC Plates NH 0,25 mm", clorofom:metanol = 40:1). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được hòa tan trong metanol. Dung dịch 4mol/L của hydro clorua trong 1,4-dioxan được bổ sung vào dung dịch, và sau đó, dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (15mg) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 1,036 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7µm, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1291 [M+Na]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-27 1,1'-Hexan-1,6-diylbis{3-[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (11mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng 1,6-diisoxyanatohexan được sử dụng thay cho 1,4-diisoxyanatobutan.

Thời gian lưu LC-MS 1,088 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1237 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-28 1,1'-Octan-1,8-diylbis{3-[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (20mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng 1,8-diisoxyanatooctan được sử dụng thay cho 1,4-diisoxyanatobutan.

Thời gian lưu LC-MS 1,139 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1265 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-29 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[14-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-yl]ure} hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (60mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng 14-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 12-3 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 1,153 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1299 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-30 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (0,22g) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng 2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 12-4 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 1,138 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1211 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-31 1,1'-Butan-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}ure) hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (76mg) thu được là chất dầu không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng 2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 11-2 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 0,654 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 1263 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-32 1,1'-Butan-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}ure) tetrahydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (29mg, 77%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-amin thu được trong Ví dụ tham

khảo 10-4 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 0,788 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1262 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-33 1,1'-Butan-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}ure) hexahydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (78mg, 76%) thu được là chất vô định hình màu vàng về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-11 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 1,154 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1262 [M+H]<sup>+</sup>.



Ví dụ 7-34 1,1'-Etan-1,2-diylbis{3-[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (30mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-26 ngoại trừ rằng etan-1,2-diamin được sử dụng thay cho 2,2'-[etan-1,2-diylbis(oxy)]dietanamin.

Thời gian lưu LC-MS 1,045 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1181 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-35 1,1'-Propan-1,3-diylbis{3-[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} hydroclorua

Ví dụ 7-36 1,3-Bis[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure hydroclorua

1,1'-Propan-1,3-diylbis{3-[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} hydroclorua (25mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-26 ngoại trừ rằng propane-1,3-diamin được sử dụng thay cho 2,2'-[etan-1,2-diylbis(oxy)]dietanamin. Đồng thời, 1,3-bis[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure hydroclorua (13mg) thu được là chất vô định hình không màu.

Ví dụ 7-35

Thời gian lưu LC-MS 1,053 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1195 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-36

Thời gian lưu LC-MS 1,068 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1095 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-37 1,1'-(Oxydietan-2,1-diyl)bis{3-[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]ure} hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (30mg) thu được là chất rắn không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-26 ngoại trừ rằng 2,2'-oxydietanamin được sử dụng thay cho 2,2'-[etan-1,2-diylbis(oxy)]dietanamin.

Thời gian lưu LC-MS 1,052 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1225  $[M+H]^+$ .

Ví dụ 7-38 1,1'-Butan-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}ure) hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (30mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-2-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 9-1 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 1,134 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1283  $[M+Na]^+$ .

Ví dụ 7-39 1,1'-Butan-1,4-diylbis{3-[17-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-yl]ure} hydroclorua

Dung dịch của 1,4-diisoxyanatobutan trong 1,2-dicloetan (0,05 mol/L, 1,6mL) được bổ sung vào dung dịch của 17-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-amin (0,13g) thu được trong Ví dụ tham khảo 7-3 trong 1,2-dicloetan (4,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, dung dịch của 1,4-diisoxyanatobutan trong 1,2-dicloetan (0,05 mol/L, 0,20mL) được bổ sung thêm vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và sau đó, phần

còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong MeCN = 95:5  $\rightarrow$  80:20  $\rightarrow$  50:50  $\rightarrow$  5:95, 40 mL/phút). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 99:1  $\rightarrow$  85:15). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Etanol (3,0mL) và hydro clorua trong etyl axetat 4mol/L (74  $\mu$ L) được bổ sung vào phần còn lại thu được (0,10g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và dietyl ete được bổ sung vào phần còn lại thu được. Sau khi tán vụn, phần nổi trên mặt được loại bỏ. Phần còn lại thu được được cô đặc ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (83mg) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 1,091 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5)  $\rightarrow$  1,2phút(50:50)

1,0mL/phút,  $\rightarrow$  1,38phút(3:97)

MS (+) : 1283 [M+Na]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-40 1,1'-Butan-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}ure) trifloaxetat

(1) Paladi-cacbon hoạt hóa 10% (25mg) được bổ sung vào dung dịch của 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(2-azidoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)ure] (0,5g) thu được trong Ví dụ tham khảo 5-2 trong metanol (10mL) trong môi trường khí nitơ, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong môi trường khí hydro. Paladi-cacbon hoạt hóa 10% được lọc ra nhờ Celite(R) và được rửa bằng clorofom, và sau đó, các phần lọc được được cô đặc ở áp suất

giảm để thu được 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)ure] (0,45g, 99%) là chất rắn không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,31-1,36 (m, 4H), 2,63 (t,  $J=5,8\text{Hz}$ , 4H), 2,92-3,00 (m, 4H), 3,12 (q,  $J=5,8\text{Hz}$ , 4H), 3,31-3,40 (m, 8H), 3,43-3,59 (m, 16H), 5,81 (t,  $J=5,7\text{Hz}$ , 2H), 5,93 (t,  $J=5,7\text{Hz}$ , 2H).

MS (+) : 525  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(2) Trietylamin (40  $\mu\text{L}$ ) được bổ sung vào huyền phù của 4,6-diclopyrimidin (43mg) và 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)ure] (30mg) trong tetrahydrofuran (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở  $70^\circ\text{C}$  trong 19 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm mát và sau đó được cô đặc ở áp suất giảm. Nước được bổ sung vào phần còn lại thu được, sau đó là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage (nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge HP-Sphere, hexan:etyl axetat = 99:1  $\rightarrow$  0:100  $\rightarrow$  clorofom:metanol = 100:0  $\rightarrow$  80:20) để thu được 1,1'-Butan-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}ure) (28mg, 65%) là chất dầu không màu.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,40-1,58 (m, 4H), 3,07-3,25 (m, 4H), 3,29-3,43 (m, 4H), 3,48-3,75 (m, 28H), 5,32-5,58 (m, 4H), 6,34-6,65 (m, 4H), 8,32 (s, 2H).

MS (+) : 749  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(3) Vào huyền phù của (4S)-6,8-diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (41mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 3-3, 1,1'-Butan-1,4-diylbis(3-{2-[2-(2-{2-[(6-clopyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}ure) (28mg), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (6,5mg) trong 1,4-dioxan (1,8mL), dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (0,45mL) được bổ sung trong môi trường khí agon, và hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu. (4S)-6,8-Diclo-2-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-

1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (42mg), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (13mg), và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (0,23mL) được bổ sung thêm vào đó, và hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ ở điều kiện gia nhiệt để hồi lưu. Dung dịch phản ứng được cho làm mát, và sau đó, chất không hòa tan được lọc ra. Phần lọc thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN = 97:3  $\rightarrow$  30:70  $\rightarrow$  5:95, 40 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (30mg) là chất dầu màu vàng nhạt.

Thời gian lưu LC-MS 0,872 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5)  $\rightarrow$  1,2phút(50:50)

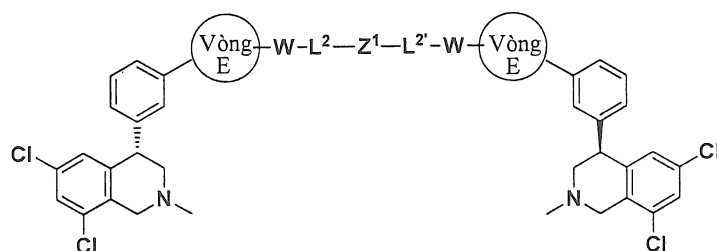
1,0mL/phút,  $\rightarrow$  1,38phút(3:97)

MS (+) : 1262 [M+H]<sup>+</sup>.

Các cấu tạo của các Ví dụ 7-2 đến 7-40 được thể hiện trong các Bảng 4-1 đến 4-3 dưới đây.

Các Ví dụ 7-2 đến 7-40

[Công thức 126]



[Bảng 4-1]

| Ví dụ | Vòng E | W            | $L^2, L^{2'}$ | $Z^1$ |
|-------|--------|--------------|---------------|-------|
| 7-2   |        | -NH-         |               |       |
| 7-3   |        | -NH-         |               |       |
| 7-4   |        | -NH-         |               |       |
| 7-5   |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7-6   |        | -NH-         |               |       |
| 7-7   |        | -NH-         |               |       |
| 7-8   |        | -NH-         |               |       |
| 7-9   |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7-10  |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7-11  |        | -O-          |               |       |
| 7-12  |        | -O-          |               |       |
| 7-13  |        | -NH-         |               |       |
| 7-14  |        | -NH-         |               |       |
| 7-15  |        | Liên kết đơn |               |       |

[Bảng 4-2]

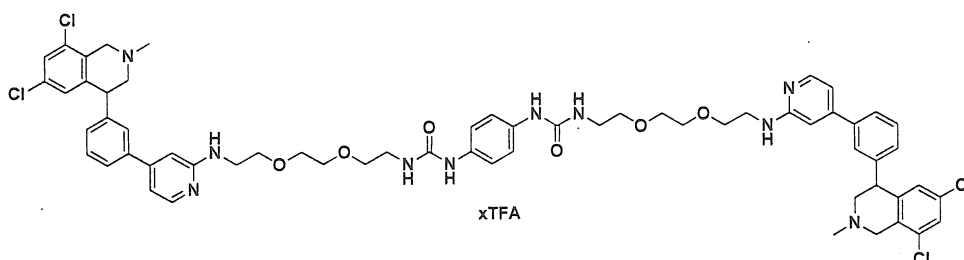
| Ví dụ | Vòng E | W            | $L^2, L^{2'}$ | $Z^1$ |
|-------|--------|--------------|---------------|-------|
| 7-16  |        | -NH-         |               |       |
| 7-17  |        | -NH-         |               |       |
| 7-18  |        | -CONH-       |               |       |
| 7-19  |        | -NH-         |               |       |
| 7-20  |        | -NH-         |               |       |
| 7-21  |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7-22  |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7-23  |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7-24  |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7-25  |        | -O-          |               |       |
| 7-26  |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7-27  |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7-28  |        | Liên kết đơn |               |       |



[Bảng 4-3]

| Ví dụ   | Vòng E | W            | $L^2, L^{2'}$ | $Z^1$ |
|---------|--------|--------------|---------------|-------|
| 7 - 2 9 |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7 - 3 0 |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7 - 3 1 |        | - O -        |               |       |
| 7 - 3 2 |        | - NH -       |               |       |
| 7 - 3 3 |        | - NH -       |               |       |
| 7 - 3 4 |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7 - 3 5 |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7 - 3 6 |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7 - 3 7 |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7 - 3 8 |        | - NH -       |               |       |
| 7 - 3 9 |        | Liên kết đơn |               |       |
| 7 - 4 0 |        | - NH -       |               |       |

Ví dụ 7-41 1,1'-Benzen-1,4-diylbis[3-(2-{2-[2-(4-[3-(6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl)phenyl]pyridin-2-yl}amino)etoxy]etoxy}etyl)ure] trifloaxetat  
[Công thức 127]



Hợp chất nêu ở tiêu đề (16mg) thu được là chất vô định hình màu nâu nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-2 ngoại trừ rằng N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-4-[3-(6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-

4-yl)phenyl]pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-6 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3, và 1,4-diisoxyanatobenzen được sử dụng thay cho 1,4-diisoxyanatobutan.

Thời gian lưu LC-MS 0,822 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1191 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-42 3,3'-Butan-1,4-diylbis{3-[16-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-4-oxo-8,11,14-trioxa-3,5-diazahehexadec-1-yl]ure} format

Dung dịch của 4-nitrophenyl [2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]carbammat (87mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 16-1, 1,1'-Butan-1,4-diylbis[3-(2-aminoetyl)ure] hydroclorua (20mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 17-1, và trietylamin (43  $\mu$ L) trong clorofom (2,0mL) được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong MeCN = 95:5 → 80:20 → 50:50 → 5:95, 40 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (8,0mg) là chất rắn không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,921 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1381 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-43 1,3-Bis[14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl]ure hydroclorua

Bis(triclometyl) carbonat (6,5mg) được bổ sung vào dung dịch của 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin (85mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2 và trietylamin (45mg) trong clorofom (5,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5 μm C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong MeCN = 95:5 → 80:20 → 50:50 → 5:95, 40 mL/phút). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 98:2 → 85:15). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Etanol (3,0mL) và hydro clorua trong etyl axetat 4mol/L (69 μL) được bổ sung vào phần còn lại thu được (82mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và dietyl ete được bổ sung vào phần còn lại thu được. Sau khi tán vụn, phần nổi trên mặt được loại bỏ. Phần còn lại thu được được cô đặc ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (60mg, 72%) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,984 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1183 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-44 1,3-Bis[14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl]ure hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (19mg, 22%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-43 ngoại trừ rằng 17-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-3 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2.

Thời gian lưu LC-MS 1,094 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1271 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-45 1,1'-Benzen-1,4-diylbis{3-[14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradec-1-yl]ure} hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (47mg, 61%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng 1,4-diisoxyanatobenzen được sử dụng thay cho 1,4-diisoxyanatobutan.

Thời gian lưu LC-MS 1,004 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1317 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 7-46 1,1'-Benzen-1,4-diylbis{3-[17-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadec-1-yl]ure} hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (51mg, 62%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 7-1 ngoại trừ rằng 17-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-3 được sử dụng thay cho 14-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 7-2, và 1,4-diisoxyanatobenzen được sử dụng thay cho 1,4-diisoxyanatobutan.

Thời gian lưu LC-MS 1,021 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

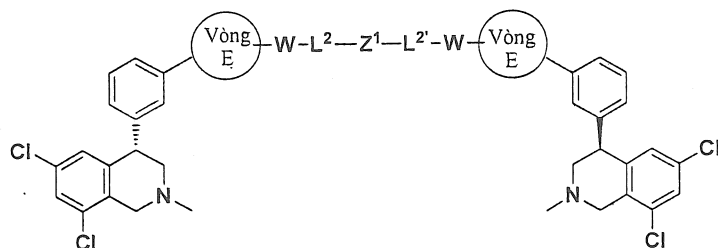
1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1405 [M+H]<sup>+</sup>.

Các cấu tạo của các Ví dụ 7-42 đến 7-46 được thể hiện trong Bảng 5-1 dưới đây.

Các Ví dụ 7-42 đến 7-46

[Công thức 128]

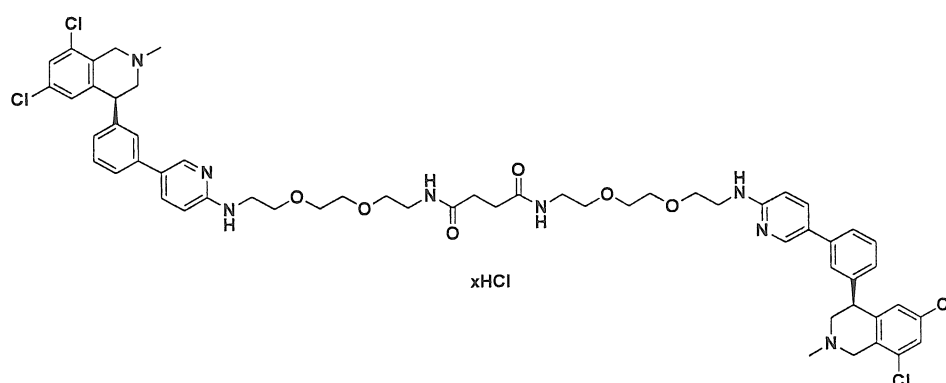


[Bảng 5-1]

| Ví dụ | Vòng E hoặc E' | W, W'        | L <sup>2</sup> , L <sup>2'</sup> | Z <sup>1</sup> |
|-------|----------------|--------------|----------------------------------|----------------|
| 7-42  |                | Liên kết đơn |                                  |                |
| 7-43  |                | Liên kết đơn |                                  |                |
| 7-44  |                | Liên kết đơn |                                  |                |
| 7-45  |                | Liên kết đơn |                                  |                |
| 7-46  |                | Liên kết đơn |                                  |                |

Ví dụ 8-1 N,N'-Bis[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]butandiamit hydroclorua

[Công thức 129]



Trietylamin (17  $\mu$ L) và dung dịch của butandioyl diclorua trong 1,2-dicloetan (0,5 mol/L, 46  $\mu$ L) được bổ sung vào dung dịch của N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat (30mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1 trong 1,2-dicloetan (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN = 90:10  $\rightarrow$  20:80  $\rightarrow$  5:95, 40 mL/phút). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và sau đó, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào phần còn lại, sau đó là chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan và được lọc, và sau đó, phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được hòa tan trong etanol. Dung dịch 4mol/L của hydro clorua trong 1,4-dioxan được bổ sung vào dung dịch, và sau đó, dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (14mg) là chất rắn không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,823 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5)  $\rightarrow$  1,2phút(50:50)

1,0mL/phút,  $\rightarrow$  1,38phút(3:97)

MS (+) : 1113 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-2 (2R,3R)-N,N'-Bis[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]-2,3-dihydroxybutandiamit hydroclorua

Vào dung dịch của N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat (45mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1 trong N,N-dimetylformamit (1,0mL), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat (27mg), N,N-diisopropyletylamin (12  $\mu$ L), và axit L-(+)-tartaric (5,4mg) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở

nhệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN = 90:10 → 20:80 → 5:95, 40 mL/phút) và được tinh chế thêm bằng TLC điều chế (Fuji Silysia Chemical Ltd. "CHROMATOREX TLC Plates NH 0,25 mm", clorofom:metanol = 20:1). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được hòa tan trong metanol. Dung dịch 4mol/L của hydro clorua trong 1,4-dioxan được bổ sung vào dung dịch, và sau đó, dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (10mg) là chất rắn không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,809 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1145 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-3      N,N'-Bis[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)amino]etox}etox)etyl]hexandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (21mg) thu được là chất rắn không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-1 ngoại trừ rằng hexandioyl diclorua được sử dụng thay cho Butandioyl diclorua.

Thời gian lưu LC-MS 0,833 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)



1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1141 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-4 N,N'-Bis[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]benzen-1,2-dicarboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (12mg) thu được là chất rắn không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-1 ngoại trừ rằng benzen-1,2-dicarbonyl diclorua được sử dụng thay cho butandioyl diclorua.

Thời gian lưu LC-MS 0,861 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1161 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-5 (2R,3R)-N,N'-Bis[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]-2,3-dihydroxybutandiamit hydroclorua

Vào dung dịch của 2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin (40mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 7-1 trong N,N-dimetylformamit (1,0mL), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylrurionium hexaflophosphat (28mg), N,N-diisopropyletylamin (13 µL), và dung dịch của axit L-(+)-tartaric trong N,N-dimetylformamit (0,5 mol/L, 60 µL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5 µm C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN = 90:10 → 20:80 → 5:95, 40 mL/phút) và được tinh chế thêm bằng TLC điều chế (Fuji Silysia Chemical Ltd.

"CHROMATOREX TLC Plates NH 0,25 mm", clorofom:metanol = 20:1). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được hòa tan trong metanol. Dung dịch 4mol/L của hydro clorua trong 1,4-dioxan được bổ sung vào dung dịch, và sau đó, dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (14mg) là chất vô định hình không màu. Thời gian lưu LC-MS 1,013 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1183 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-6 N,N'-Bis[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]Butandiamit pentahydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (23mg, 31%) thu được là chất vô định hình màu vàng về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-1 ngoại trừ rằng N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-4 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1.

Thời gian lưu LC-MS 1,108 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1115  $[M+H]^+$ .

Ví dụ 8-7 1-[(5-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)amino]-N-[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]-10-oxo-3,6,12-trioxa-9-azatetradecan-14-amit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (12mg) thu được là chất rắn không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-1 ngoại trừ rằng 2,2'-oxydiacetyle clorua được sử dụng thay cho Butandioyl diclorua.

Thời gian lưu LC-MS 0,827 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1129  $[M+H]^+$ .

Ví dụ 8-8 (2R,3R)-N,N'-Bis[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]-2,3-dihydroxybutandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (60mg) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-2 ngoại trừ rằng N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin về cơ bản thu được bằng cách tinh chế N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 8-3 bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 100:0 → 85:15) được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-

diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin  
trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1.

Thời gian lưu LC-MS 0,823 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1147 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-9 (2S,3S)-N,N'-Bis[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]-2,3-dihydroxybutandiamit hydroclorua

N,N-diisopropyletylamin (29mg), và axit D-(-)-tartaric (13mg) được bổ sung vào dung dịch của 2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin (0,10g) thu được trong Ví dụ tham khảo 7-1 trong N,N-dimetylformamit (5,0mL), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylruronium hexaflophosphat (85mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 100:0 → 70:30). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được hòa tan trong etanol (5,0mL). Hydro clorua trong etyl axetat 4mol/L (0,20mL) được bổ sung vào dung dịch. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (15mg) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 1,010 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1183 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-10 (2R,3R)-N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}-2,3-dihydroxybutandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (60mg) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-2 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-9 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1.

Thời gian lưu LC-MS 0,861 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1235 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-11 1-[(6-{3-[(4R)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]-N-{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}-13-oxo-3,6,9,15-tetraoxa-12-azaheptadecan-17-amit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (30mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-1 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-9 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1, và 2,2'-oxydiacetat clorua được sử dụng thay cho butandioyl diclorua.

Thời gian lưu LC-MS 0,882 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1219 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-12 N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}butandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (47mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-1 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy]etyl)-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-9 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1.

Thời gian lưu LC-MS 0,884 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1203  $[M+H]^+$ .

Ví dụ 8-13 N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}hexandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (47mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-1 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-9 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1, và hexandioyl diclorua được sử dụng thay cho butandioyl diclorua.

Thời gian lưu LC-MS 0,894 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1231  $[M+H]^+$ .

Ví dụ 8-14 (2R,3R)-N-[2-(2-{2-[(5-{3-[(4R)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]-N'-[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-yl)amino]etoxy}etoxy)etyl]-2,3-dihydroxybutanamit tetrahydroclorua

Trietylamin (14  $\mu$ L), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (19mg), và 1-hydroxybenzotriazol monohydrat (15mg) được bổ sung vào dung dịch của N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-amin (51mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 10-3 và axit L-(+)-tartaric (7,4mg)

trong N,N-dimetylformamit (0,3mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong MeCN = 95:5  $\rightarrow$  80:20  $\rightarrow$  50:50  $\rightarrow$  5:95, 40 mL/phút). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (Biotage(nhãn hiệu đã được đăng ký) SNAP Cartridge KP-NH, clorofom:metanol = 100:0  $\rightarrow$  80:20). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được (37mg) được hòa tan trong etanol (1,0mL). Axit hydrocloric 2mol/L (0,20mL) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (35mg, 55%) là chất vô định hình không màu.

Thời gian lưu LC-MS 0,734 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5)  $\rightarrow$  1,2phút(50:50)

1,0mL/phút,  $\rightarrow$  1,38phút(3:97)

MS (+) : 1147 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-15 (2R,3R)-N,N'-Bis[2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]-2,3-dihydroxybutandiamit diformat

Dung dịch của axit L-(+)-tartaric (6,3mg) trong N,N-dimetylformamit (1,0mL) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch của 2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin (50mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 14-3, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (27mg), 1-hydroxybenzotriazol monohidrat (21mg), và trietylamin (20  $\mu$ L) trong clorofom (1,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch



phản ứng được cô đặc ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được tinh chế bằng LC-MS điều chế (LC (Agilent 1260), ESIMS (6130 Quadrupole, ESI), cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong CH<sub>3</sub>CN = 95:5  $\rightarrow$  50:50  $\rightarrow$  5:95), 50 mL/phút) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (7,0mg, 13%) là chất vô định hình màu vàng.

Thời gian lưu LC-MS 0,985 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5)  $\rightarrow$  1,2phút(50:50)

1,0mL/phút,  $\rightarrow$  1,38phút(3:97)

MS (+) : 1183 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-16 (2R,3R)-N,N'-Bis[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etyl]-2,3-dihydroxybutandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (54mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-2 ngoại trừ rằng 2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 11-1 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1.

Thời gian lưu LC-MS 1,133 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5)  $\rightarrow$  1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1149 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-17 (2R,3R)-N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}-2,3-dihydroxybutandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (60mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-2 ngoại trừ rằng 2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 11-2 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1.

Thời gian lưu LC-MS 1,161 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1237 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-18 1-[(6-{3-[(4R)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]-N-{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}-13-oxo-3,6,9,15-tetraoxa-12-azaheptadecan-17-amit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (75mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-2 ngoại trừ rằng 2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 11-2 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-

5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1, và axit diglycolic được sử dụng thay cho axit L-(+)-tartaric.

Thời gian lưu LC-MS 1,189 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1221 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-19 (2R,3R)-N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}-2,3-dihydroxybutandiamit tetrahydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (18mg, 41%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-14 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 10-4 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 10-3.

Thời gian lưu LC-MS 0,758 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1235 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-20 (2R,3R)-N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}-2,3-dihydroxybutandiamit tetrahydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (25mg, 35%) thu được là chất vô định hình màu vàng về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-14 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrazin-2-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-11 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridazin-3-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 10-3.

Thời gian lưu LC-MS 1,131 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7um, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1235 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-21 (2R,3R)-N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-2-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}-2,3-dihydroxybutandiamit format

Hợp chất nêu ở tiêu đề (8,0mg, 6,0%) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-2 (mà không thực hiện thao tác tạo hydroclorua) ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-2-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 9-1 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1.

Thời gian lưu LC-MS 1,119 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1235 [M+H]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-22 N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}Butandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (40mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-1 ngoại trừ rằng 2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 11-2 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1.

Thời gian lưu LC-MS 0,657 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 1205 [M+H]<sup>+</sup>, 1227 [M+Na]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-23 N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}hexandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (14mg) thu được là chất vô định hình không màu về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-1 ngoại trừ rằng 2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-

yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)oxy]etoxy}etoxy)etoxy]etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 11-2 được sử dụng thay cho N-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etyl}-5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyridin-2-amin trifloaxetat thu được trong Ví dụ tham khảo 10-1, và hexandioyl diclorua được sử dụng thay cho butandioyl diclorua.

Thời gian lưu LC-MS 0,662 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(80:20) → 1,2-1,4phút(1:99)

MS (+) : 1233 [M+H]<sup>+</sup>, 1255 [M+Na]<sup>+</sup>.

Ví dụ 8-24 (2R,3S,4R,5S)-N,N'-Bis[2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit hydroclorua

O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat (45mg) và N,N-diisopropyletylamin (38  $\mu$ L) được bổ sung vào dung dịch của 2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin (58mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 14-3 và axit (4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametyl-4,4'-bi-1,3-dioxolan-5,5'-dicarboxylic (16mg, được mô tả trong tóm tắt công bố đơn quốc tế số WO2006/091894) trong N,N-dimetylformamit (1,1mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 75 phút. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha động (Axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong MeCN = 97:3 → 30:70 → 5:95, 40 mL/phút). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm. Nước (1,0mL) và axit trifloaxetic (2,0mL) được bổ sung vào phần còn lại thu được, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5  $\mu$ m C18 50 x 30 mm), pha

động (axit formic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit formic 0,1% trong MeCN = 97:3 → 30:70 → 5:95, 40 mL/phút). Dung dịch tinh chế thu được được trung hòa sử dụng PL-HCO<sub>3</sub> MP-SPE(R) (0,20g), và dung dịch được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được hòa tan trong etanol (1,0mL). Axit hydrochloric 2mol/L (3,0 μL) được bổ sung vào dung dịch, và sau đó, hỗn hợp được cô đặc ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,4mg) là chất vô định hình màu vàng nhạt.

Thời gian lưu LC-MS 0,960 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7μm, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1243 [M+H]<sup>+</sup>

Ví dụ 8-25 (2R,3S,4R,5S)-N,N'-Bis[2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (20mg, 28%) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-24 ngoại trừ rằng 2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-2H-tetrazol-2-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 12-4 được sử dụng thay cho 2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 14-3.

Thời gian lưu LC-MS 0,984 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7μm, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1245 [M+H]<sup>+</sup>

Ví dụ 8-26 (2R,3S,4R,5S)-N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[(6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-yl)amino]etoxy}etoxy)etoxy]etyl}-2,3,4,5-tetrahydroxyhexandiamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở tiêu đề (25mg, 31%) thu được là chất vô định hình màu vàng nhạt về cơ bản nhờ phản ứng tương tự như trong Ví dụ 8-24 ngoại trừ rằng N-(2-{2-[2-(2-aminoetoxy)etoxy]etoxy}etyl)-6-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-amin thu được trong Ví dụ tham khảo 8-9 được sử dụng thay cho 2-(2-{2-[2-(5-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etanamin thu được trong Ví dụ tham khảo 14-3.

Thời gian lưu LC-MS 0,738 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7μm, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradien: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

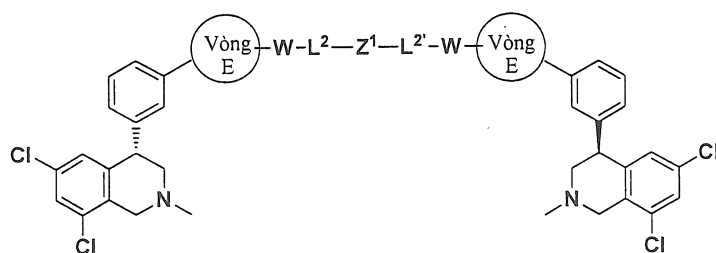
1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 1295 [M+H]<sup>+</sup>

Các cấu tạo của các Ví dụ 8-2 đến 8-26 được thể hiện trong các Bảng 6-1 đến 6-3 dưới đây.

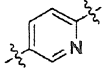
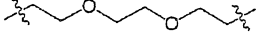
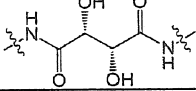
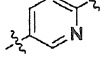
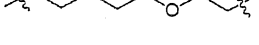
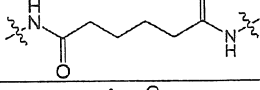
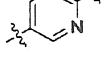
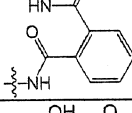
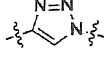
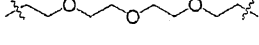
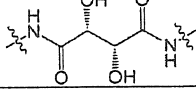
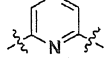
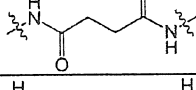
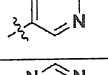
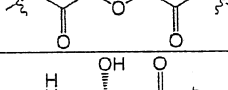
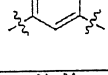
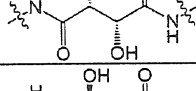
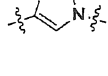
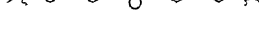
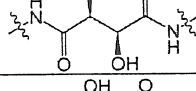
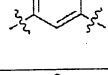
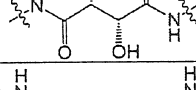
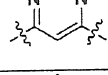
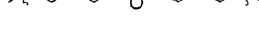
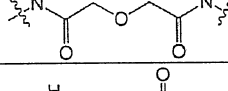
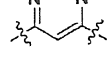
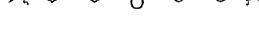
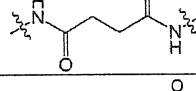
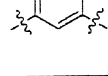
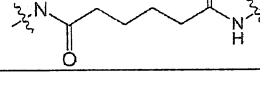
Các Ví dụ 8-2 đến 8-26

[Công thức 130]





[Bảng 6-1]

| Ví dụ | Vòng E                                                                              | W            | $L^2, L^{2'}$                                                                       | $Z^1$                                                                                 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 8-2   |    | -NH-         |    |    |
| 8-3   |    | -NH-         |    |    |
| 8-4   |    | -NH-         |    |    |
| 8-5   |    | Liên kết đơn |    |    |
| 8-6   |    | -NH-         |    |    |
| 8-7   |    | -NH-         |    |    |
| 8-8   |   | -NH-         |   |   |
| 8-9   |  | Liên kết đơn |  |  |
| 8-10  |  | -NH-         |  |  |
| 8-11  |  | -NH-         |  |  |
| 8-12  |  | -NH-         |  |  |
| 8-13  |  | -NH-         |  |  |

[Bảng 6-2]

| Ví dụ   | Vòng E | W            | $L^2, L^{2'}$ | $Z^1$ |
|---------|--------|--------------|---------------|-------|
| 8 - 1 4 |        | -NH-         |               |       |
| 8 - 1 5 |        | Liên kết đơn |               |       |
| 8 - 1 6 |        | -O-          |               |       |
| 8 - 1 7 |        | -O-          |               |       |
| 8 - 1 8 |        | -O-          |               |       |
| 8 - 1 9 |        | -NH-         |               |       |
| 8 - 2 0 |        | -NH-         |               |       |
| 8 - 2 1 |        | -NH-         |               |       |
| 8 - 2 2 |        | -O-          |               |       |
| 8 - 2 3 |        | -O-          |               |       |

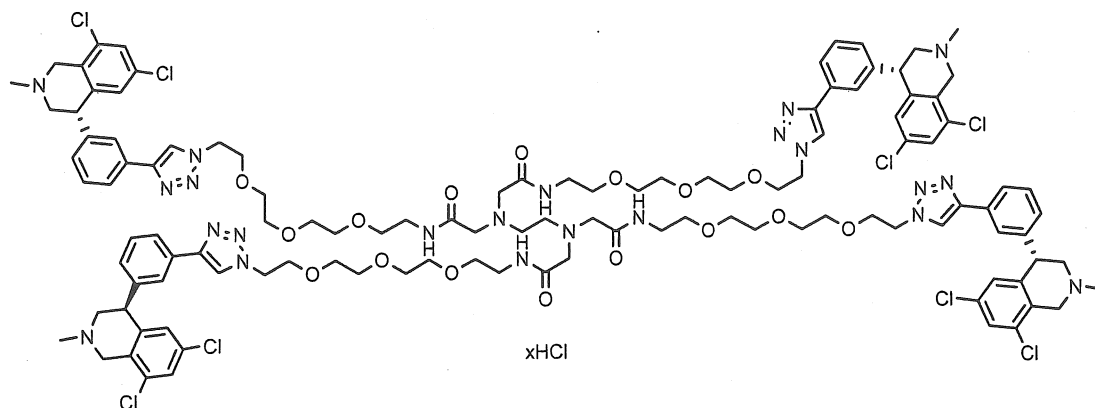
[Bảng 6-3]

|         |  |              |  |  |
|---------|--|--------------|--|--|
| 8 - 2 4 |  | Liên kết đơn |  |  |
| 8 - 2 5 |  | Liên kết đơn |  |  |
| 8 - 2 6 |  | -NH-         |  |  |

Ví dụ 9-1 1-(4-{3-[(4S)-6,8-Diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-N-[2-(2-{2-[2-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etoxy]etoxy}etoxy)etyl]-15,18-bis[1-(4-{3-[(4S)-6,8-diclo-2-metyl-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinolin-4-yl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azatetradecan-14-yl]-13-oxo-3,6,9-trioxa-12,15,18-triazaicosan-20-amit hydroclorua

[Công thức 131]



Dung dịch của 1-azido-N-(2-{2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethoxy}ethyl)-15,18-bis(1-azido-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azatetradecan-14-yl)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12,15,18-triazaicosan-20-amit (62mg) thu được trong Ví dụ tham khảo 6-6, (4S)-6,8-diclo-4-(3-ethynylphenyl)-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,10g) thu được trong Ví dụ tham khảo 2-1, đồng sulfat (4,5mg), và natri ascorbat (12mg) trong dung môi hỗn hợp etanol (2,0mL)-nước (0,5mL) được khuấy ở 85°C trong 3 giờ. Etanol được chưng cất ra ở áp suất giảm. Sau đó, phần còn lại được lọc qua lọc, và phần lọc được cô đặc ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (cột (YMC-Actus Triart 5 µm C18 50 x 30 mm), pha động (axit trifloaxetic 0,1% trong H<sub>2</sub>O:axit trifloaxetic 0,1% trong MeCN = 90:10 → 20:80 → 5:95, 40 mL/phút) và được tinh chế thêm bằng TLC điều chế (Fuji Silysia Chemical Ltd.

"CHROMATOREX TLC Plates NH 0,25 mm", clorofom:metanol = 20:1). Dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm, và sau đó, phần còn lại thu được được hòa tan trong metanol. Dung dịch 4mol/L của hydro clorua trong 1,4-dioxan được bổ sung vào dung dịch, và sau đó, dung môi được chưng cất ra ở áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (10mg, 14%) là chất vô định hình màu vàng nhạt.

Thời gian lưu LC-MS 1,073 phút

LC:Agilent 1290

ESI/APCI MS:Agilent 6130

Cột: Waters Acquity CSH C18 1,7 $\mu$ m, 2,1x50mm

Dung môi: H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN(Axit formic 0,1%)

Gradient: 0,8mL/phút, 0phút(95:5) → 1,2phút(50:50)

1,0mL/phút, → 1,38phút(3:97)

MS (+) : 2359 [M+H]<sup>+</sup>.

Hợp chất của sáng chế có thể được đánh giá về hiệu quả ức chế NHE3 của nó theo cách đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn, phương pháp được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 1.

Hiệu quả ức chế NHE3 của hợp chất của sáng chế được đo bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả dưới đây trong Ví dụ thử nghiệm 1.

Ví dụ thử nghiệm 1

(1) Điều chế dòng tế bào thiếu khuyết NHE nội sinh

Dòng tế bào thiếu khuyết NHE nội sinh được điều chế theo phương pháp của Jacques Pouyssegur et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1984, Vol. 81, 4833-4837) sử dụng các tế bào thận của thú có túi (OK) (ATCC).

(2) Điều chế plasmit biểu hiện và NHE3 ở người biểu hiện ổn định dòng tế bào

Plasmit biểu hiện được thiết kế bằng cách chèn trình tự AND bổ trợ NHE3 ở người (SLC9A3, Số truy nhập NM\_004174) (GeneCopoeia, Inc.) vào vật truyền pcDNA3,2/V5-DEST (Life Technologies Corp.).

Các tế bào OK thiếu khuyết NHE nội sinh được chuyển nhiễm bằng plasmit biểu hiện NHE3 ở người được thiết kế để điều chế các tế bào biểu hiện ổn định. Sự chuyển nhiễm được thực hiện bằng phương pháp mở lỗ bằng điện sử dụng thiết bị Nucleofector 2b (Lonza Group Ltd.). Dòng tế bào biểu hiện ổn định được lựa chọn trong môi trường được bổ sung với 500  $\mu$ g/mL Geneticin (Life Technologies Corp.) và được phân lập.

(3) Thử nghiệm ức chế NHE3

Phương pháp đo hoạt tính NHE3 sử dụng tế bào: Hoạt tính được xác định bằng cách sử dụng sự phục hồi gián tiếp bởi NHE3 của pH nội bào xảy ra sau

khi axit hóa nội bào, là chỉ số. pH nội bào được đo bằng sự cải biến một phần phương pháp chất chỉ thị huỳnh quang nhạy pH được báo cáo bởi Tsien et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1984, 81, 7436-7440).

NHE3 ở người biểu hiện ổn định dòng tế bào được cấy vào đĩa 96 lỗ được phủ poly-D-lysine (Greiner Bio-one) và được nuôi cấy qua đêm. Môi trường được đẩy bật khỏi mỗi lỗ, và các tế bào được rửa một lần bằng dung dịch đệm muối cân bằng của Hank (NaCl 137mM, HEPES 20mM, glucoza 5,6mM, KCl 5,3mM, CaCl<sub>2</sub> 1,3mM, MgCl<sub>2</sub> 0,5mM, MgSO<sub>4</sub> 0,4mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,4mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,3mM, pH 7,4). Sau đó, dung dịch đệm muối cân bằng của Hank chứa BCECF-AM 0,25μM (Dojindo Laboratories) được bổ sung vào các tế bào, sau đó được ủ ở 37°C trong 30 phút. Dung dịch được đẩy bật khỏi mỗi lỗ, và dung dịch đệm NH<sub>4</sub>Cl (NH<sub>4</sub>Cl 20mM, colin clorua 115mM, HEPES 20mM, glucoza 5mM, KCl 4,7mM, CaCl<sub>2</sub> 1,25mM, MgCl<sub>2</sub> 1,25mM, pH 7,4) được bổ sung vào các tế bào, mà sau đó được ủ ở 37°C trong 10 phút. Các tế bào được ủ như vậy trong dung dịch đệm NH<sub>4</sub>Cl được rửa bằng dung dịch đệm không có NH<sub>4</sub>Cl (colin clorua 133,8mM, HEPES 10mM, glucoza 5mM, KCl 4,7mM, CaCl<sub>2</sub> 1,25mM, MgCl<sub>2</sub> 1,25mM, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,97mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,23mM, pH 7,4) để làm giảm độ pH nội bào. Sau bước rửa, 70μL dung dịch hợp chất thử nghiệm được điều chế bằng dung dịch đệm không có NH<sub>4</sub>Cl được bổ sung vào các tế bào, và 70μL dung dịch đệm chứa ion natri (NaCl 133,8mM, HEPES 10mM, glucoza 5mM, KCl 4,7mM, CaCl<sub>2</sub> 1,25mM, MgCl<sub>2</sub> 1,25mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,97mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,23mM, pH 7,4) được bổ sung vào đó trong hệ thống đo FDSS6000 (Hamamatsu Photonics K.K.) để bắt đầu phục hồi độ pH. Sự phục hồi pH nội bào được giám sát sử dụng huỳnh quang BCECF (bước sóng kích thích: 480 nm, bước sóng huỳnh quang: 520 đến 560 nm), và tỷ lệ khởi đầu của sự phục hồi pH được vẽ biểu đồ. Sự phục hồi pH mà không có liên quan đến hợp chất thử nghiệm được xác định là sự phục hồi lớn nhất, và nồng độ hợp chất thử nghiệm cần để ức chế 50% sự phục hồi lớn nhất được tính là giá trị IC<sub>50</sub>.

#### (4) Các kết quả

Hoạt tính ức chế NHE3 ở người (nM) của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 7-1 dưới đây.

[Bảng 7-1]

| Ví dụ số | IC <sub>50</sub> (nM) | Ví dụ số | IC <sub>50</sub> (nM) | Ví dụ số | IC <sub>50</sub> (nM) | Ví dụ số | IC <sub>50</sub> (nM) |
|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|
| 1-1      | 217                   | 6-3      | 301                   | 7-19     | 17,7                  | 8-2      | 10,7                  |
| 1-2      | 217                   | 6-4      | 97,6                  | 7-20     | 7,5                   | 8-3      | 13,2                  |
| 1-3      | 392                   | 6-5      | 9,5                   | 7-21     | 3,8                   | 8-4      | 115                   |
| 1-4      | 257                   | 6-6      | 75,0                  | 7-22     | 5,7                   | 8-5      | 2,8                   |
| 1-5      | 58,1                  | 6-7      | 1,1                   | 7-23     | 5,5                   | 8-6      | 15,5                  |
| 1-6      | 373                   | 6-8      | 0,8                   | 7-24     | 5,6                   | 8-7      | 41,7                  |
| 1-7      | 626                   | 6-9      | 4,1                   | 7-25     | 13,6                  | 8-8      | 6,2                   |
| 1-8      | 126                   | 6-10     | 6,2                   | 7-26     | 5,2                   | 8-9      | 3,6                   |
| 1-9      | 561                   | 6-11     | 1,4                   | 7-27     | 11,3                  | 8-10     | 3,2                   |
| 1-10     | 169                   | 6-12     | 2,3                   | 7-28     | 7,3                   | 8-11     | 7,5                   |
| 1-11     | 1604                  | 6-13     | 2,1                   | 7-29     | 6,9                   | 8-12     | 6,2                   |
| 1-12     | 650                   | 7-1      | 2,2                   | 7-30     | 2,8                   | 8-13     | 10,6                  |
| 1-13     | 271                   | 7-2      | 9,4                   | 7-31     | 12,4                  | 8-14     | 9,1                   |
| 1-14     | 173                   | 7-3      | 11,0                  | 7-32     | 18,1                  | 8-15     | 1,9                   |
| 1-15     | 117                   | 7-4      | 8,4                   | 7-33     | 8,6                   | 8-16     | 7,6                   |
| 1-16     | 184                   | 7-5      | 4,5                   | 7-34     | 3,3                   | 8-17     | 2,5                   |
| 1-17     | 109                   | 7-6      | 10,0                  | 7-35     | 4,4                   | 8-18     | 10,7                  |
| 1-18     | 95,7                  | 7-7      | 6,8                   | 7-36     | 21,4                  | 8-19     | 6,8                   |
| 1-19     | 856                   | 7-8      | 1084                  | 7-37     | 6,6                   | 8-20     | 3,3                   |
| 1-20     | 208                   | 7-9      | 7,3                   | 7-38     | 3,8                   | 8-21     | 3,2                   |
| 1-21     | 1171                  | 7-10     | 13,7                  | 7-39     | 3,2                   | 8-22     | 10,5                  |
| 1-22     | 306                   | 7-11     | 33,5                  | 7-40     | 11,0                  | 8-23     | 4,7                   |
| 1-23     | 3220                  | 7-12     | 7,5                   | 7-41     | 5518                  | 8-24     | 3,4                   |
| 2-1      | 89,3                  | 7-13     | 12,0                  | 7-42     | 5,5                   | 8-25     | 0,2                   |
| 3-1      | 49,1                  | 7-14     | 13,9                  | 7-43     | 8,5                   | 8-26     | 2,2                   |
| 4-1      | 554                   | 7-15     | 8,1                   | 7-44     | 7,6                   | 9-1      | 13,1                  |
| 5-1      | 760                   | 7-16     | 16,6                  | 7-45     | 5,7                   |          |                       |
| 6-1      | 2,4                   | 7-17     | 4,4                   | 7-46     | 10,9                  |          |                       |
| 6-2      | 5,7                   | 7-18     | 5,6                   | 8-1      | 14,9                  |          |                       |

Hợp chất của sáng chế có thể được đánh giá về hiệu quả ức chế hấp thụ phospho theo cách đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn, phương pháp được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 2.

Hiệu quả ức chế hấp thụ phospho của hợp chất của sáng chế được đo bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả dưới đây trong Ví dụ thử nghiệm 2.

#### Ví dụ thử nghiệm 2

Hiệu quả ức chế hấp thụ phospho của hợp chất của sáng chế trong thử nghiệm tải nạp qua đường miệng <sup>32</sup>P-phosphat sử dụng chuột SD

Các con chuột đực SD 8 tuần tuổi (Japan SLC, Inc.) được sử dụng làm các động vật dùng trong phòng thí nghiệm. Mỗi hợp chất thử nghiệm được tạo huyền phù hoặc được hòa tan ở nồng độ 0,2mg/mL hoặc 0,6mg/mL trong nước theo Dược điển Nhật Bản để truyền (được sản xuất bởi Hikari Pharmaceutical Co., Ltd.) và được cho dùng qua đường miệng cho mỗi con chuột ở liều lượng 5 ml/kg trọng lượng cơ thể. Nước theo Dược điển Nhật Bản để truyền được cho dùng ở cùng liều lượng như trên cho nhóm đối chứng. 5 phút sau khi cho dùng hợp chất thử nghiệm hoặc nước để truyền, dung dịch phosphat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1,3 mM) chứa  $^{32}\text{P}$ -phosphat (PerkinElmer Inc.) được cho dùng ở liều lượng 5ml/kg. 30 phút sau khi cho dùng dung dịch phosphat, máu được thu gom từ ven đuôi, và mẫu máu được trộn ngay với EDTA-2K (được sản xuất bởi Dojindo Laboratories). Sau đó, hỗn hợp được ly tâm ở 3000 rpm ở 4°C trong 10 phút để thu hồi huyết tương.

Tính phóng xạ trong 100 $\mu\text{L}$  của huyết tương được đo sử dụng máy đếm nhấp nháy chất lỏng và được sử dụng là số hấp thụ phosphat. Tính phóng xạ trong huyết tương của nhóm đối chứng được sử dụng là đối chứng, và tỷ lệ ức chế hấp thụ phosphat được xác định theo biểu thức dưới đây:

Tỷ lệ ức chế hấp thụ phosphat (%) =  $(1 - \text{số hấp thụ phosphat của nhóm cho dùng hợp chất thử nghiệm} / \text{số hấp thụ phosphat của nhóm đối chứng}) \times 100$

## (2) Các kết quả

Tỷ lệ ức chế hấp thụ phosphat (%: liều lượng: 1mg/kg hoặc 3mg/kg) của mỗi hợp chất được thể hiện trong bảng 8-1 dưới đây. Liều lượng hiệu quả tối thiểu (MED) cũng có thể được tính toán bằng cách đo tỷ lệ ức chế ở nhiều liều lượng.

Bảng 8-1

| Ví dụ số | Liều lượng (mg/kg) | Tỷ lệ ức chế (%) | Ví dụ số | Liều lượng (mg/kg) | Tỷ lệ ức chế (%) | Ví dụ số | Liều lượng (mg/kg) | Tỷ lệ ức chế (%) |
|----------|--------------------|------------------|----------|--------------------|------------------|----------|--------------------|------------------|
| 6- 2     | 1                  | 47               | 7- 9     | 3                  | 22               | 7-42     | 3                  | 29               |
| 6- 4     | 3                  | -5               | 7-10     | 3                  | 35               | 7-43     | 3                  | 37               |
| 6- 5     | 3                  | 46               | 7-15     | 3                  | 36               | 7-45     | 3                  | 29               |
| 6- 8     | 3                  | 34               | 7-16     | 3                  | 34               | 7-46     | 3                  | 23               |
| 6- 9     | 3                  | 53               | 7-18     | 3                  | 49               | 8- 6     | 3                  | 26               |
| 6-10     | 3                  | 38               | 7-19     | 3                  | 19               | 8- 8     | 3                  | 39               |
| 6-11     | 3                  | 33               | 7-24     | 3                  | 31               | 8-12     | 3                  | 6                |
| 6-12     | 3                  | 37               | 7-29     | 3                  | 10               | 8-14     | 1                  | 46               |
| 7- 2     | 3                  | 23               | 7-30     | 3                  | 28               | 8-16     | 3                  | 31               |
| 7- 4     | 3                  | 27               | 7-33     | 3                  | -1               | 8-17     | 3                  | 18               |
| 7- 5     | 3                  | 23               | 7-39     | 1                  | 38               | 8-18     | 3                  | 27               |
| 7- 6     | 3                  | 24               | 7-40     | 3                  | 28               | 8-20     | 3                  | 37               |

### Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất của sáng chế có hiệu quả ức chế NHE3 và có thể tạo ra sản phẩm được có hiệu quả phòng ngừa hoặc điều trị chứng táo bón, huyết áp cao, bệnh thận, ứ dịch thể có nguồn gốc từ suy thận, và ứ dịch thể gây ra bởi suy tim, xơ gan, hoặc các thuốc. Hợp chất của sáng chế cũng có hiệu quả ức chế hấp thụ phospho và có thể tạo ra sản phẩm được có hiệu quả phòng ngừa hoặc điều trị CKD-MBD điển hình bởi tăng phosphat huyết. Sáng chế được mong muốn làm giảm bớt gánh nặng ở các bệnh nhân và góp phần vào sự phát triển công nghiệp dược.



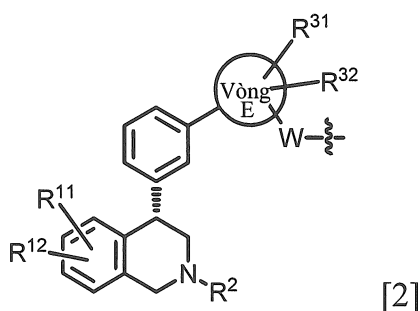
## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bởi công thức [1] dưới đây hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

A là cấu tạo được thể hiện bởi công thức [2] dưới đây:



trong đó:

$R^{11}$  và  $R^{12}$  là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen,

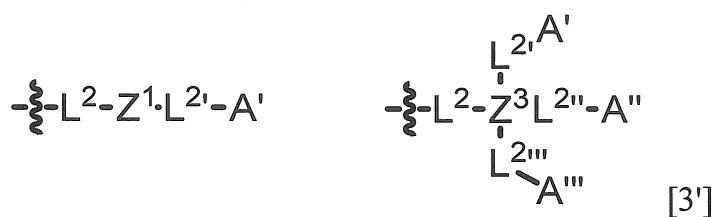
$R^2$  là nguyên tử hydro hoặc  $C_{1-6}$  alkyl,

vòng E là pyrol, furan, pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, triazol, oxadiazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, hoặc pyrazin,

$R^{31}$  và  $R^{32}$  là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro, xyano,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{1-6}$  alkoxy, hoặc mono- $C_{1-6}$  alkylamino, và

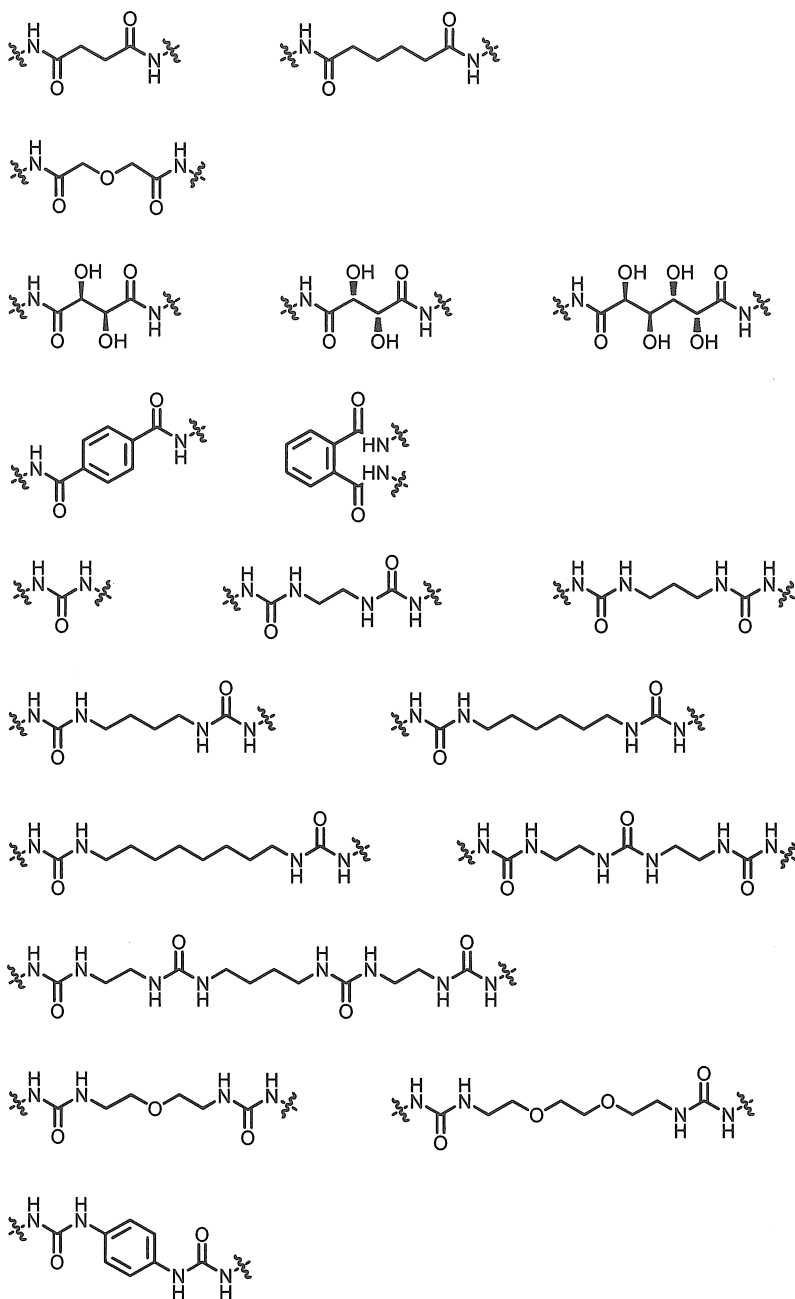
W là liên kết đơn, công thức  $-NH-$ , công thức  $-O-$ , hoặc công thức  $-CONH-$ , và

Y là nguyên tử hydro hoặc cấu trúc bất kỳ trong số các công thức [3'] dưới đây:



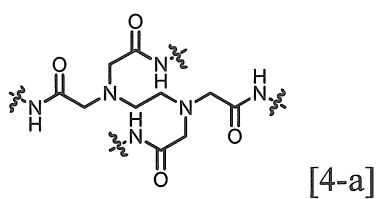
trong đó:

$Z^1$  là cấu trúc bất kỳ trong số nhóm công thức [4'] dưới đây:

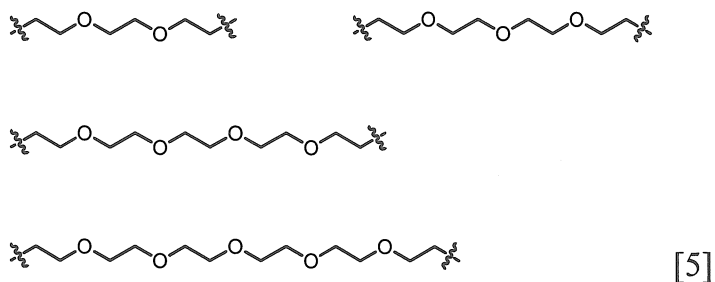


[4']

$Z^3$  là cấu trúc có công thức dưới đây [4-a]:



$L^2, L^{2'}, L^{2''}$ , và  $L^{2'''}$  là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là cấu trúc bất kỳ trong số nhóm công thức [5] dưới đây:

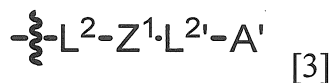


và

A', A'', và A''' mỗi nhóm là cấu trúc giống như cấu trúc được thể hiện bởi A.

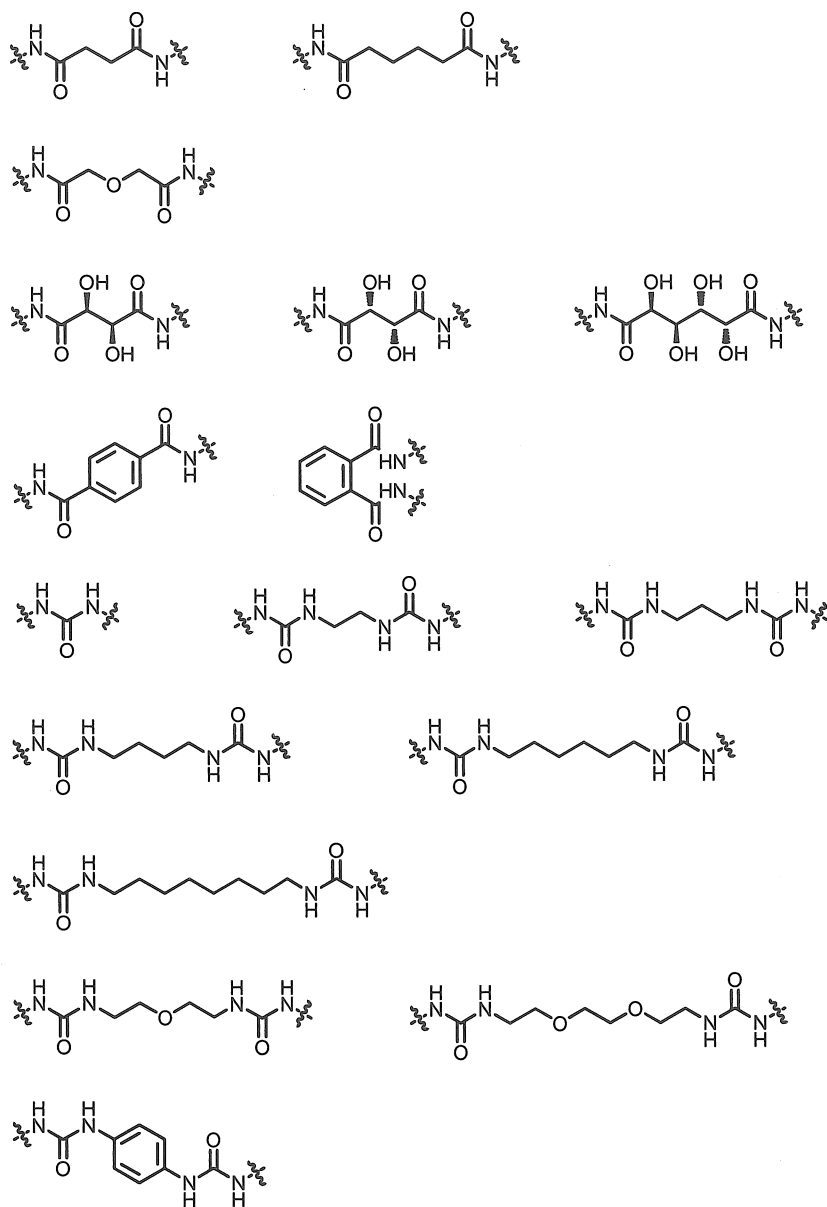
2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

Y là nguyên tử hydro hoặc cấu tạo được thể hiện bởi công thức [3] dưới đây:



trong đó:

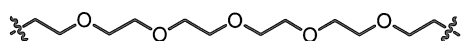
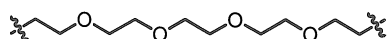
$Z^1$  là bất kỳ cấu tạo nào trong số nhóm công thức dưới đây [4]:



[4]

và

$L^2$  và  $L^{2'}$  là giống nhau và là cấu trúc bất kỳ trong số nhóm công thức [5] dưới đây:



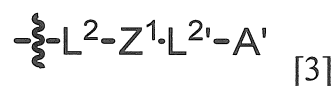
[5]

và

A' là cấu trúc giống như cấu trúc được thể hiện bởi A.

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

Y là cấu trúc được thể hiện bởi công thức [3] dưới đây:

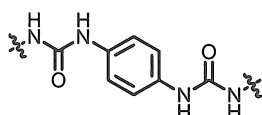
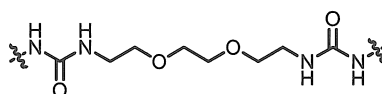
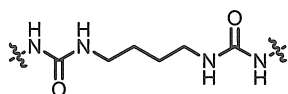
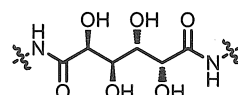
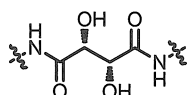
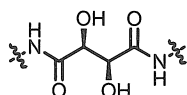


trong đó

$\text{L}^2$ ,  $\text{L}^{2'}$ ,  $\text{Z}^1$ , và  $\text{A}'$  là như được định nghĩa ở trên.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

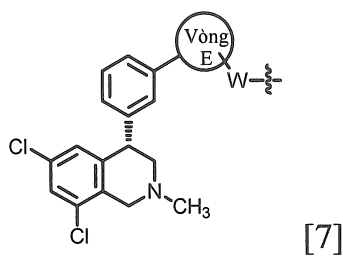
$\text{Z}^1$  là cấu trúc bất kỳ trong số nhóm công thức [6] dưới đây:



[6]

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

cấu trúc được thể hiện bởi công thức [2] là cấu trúc có công thức [7] dưới đây:

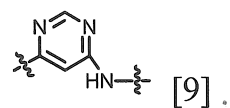
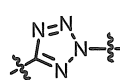
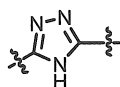
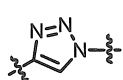
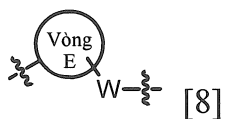


trong đó

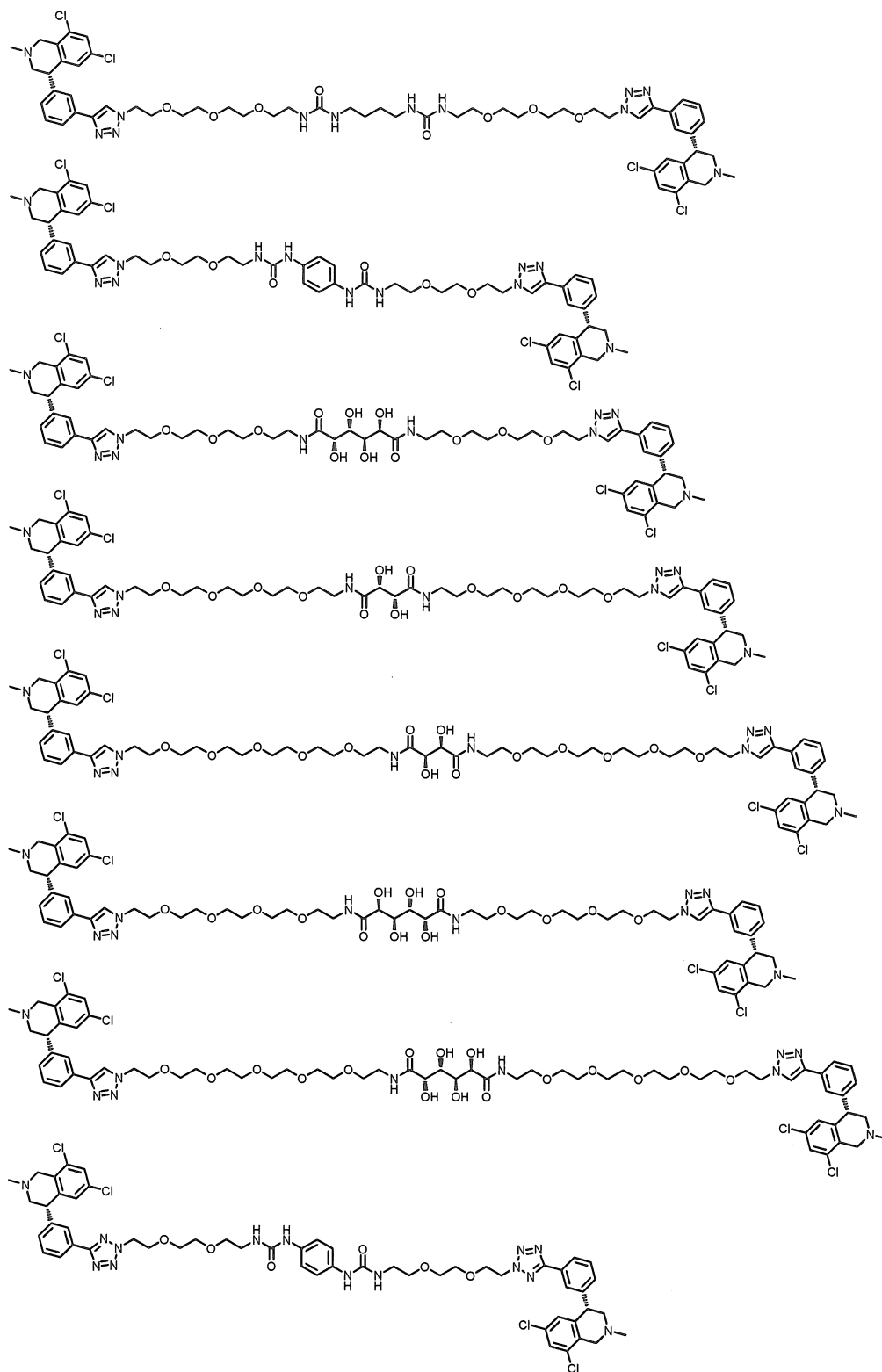
vòng E và W là như được định nghĩa ở trên.

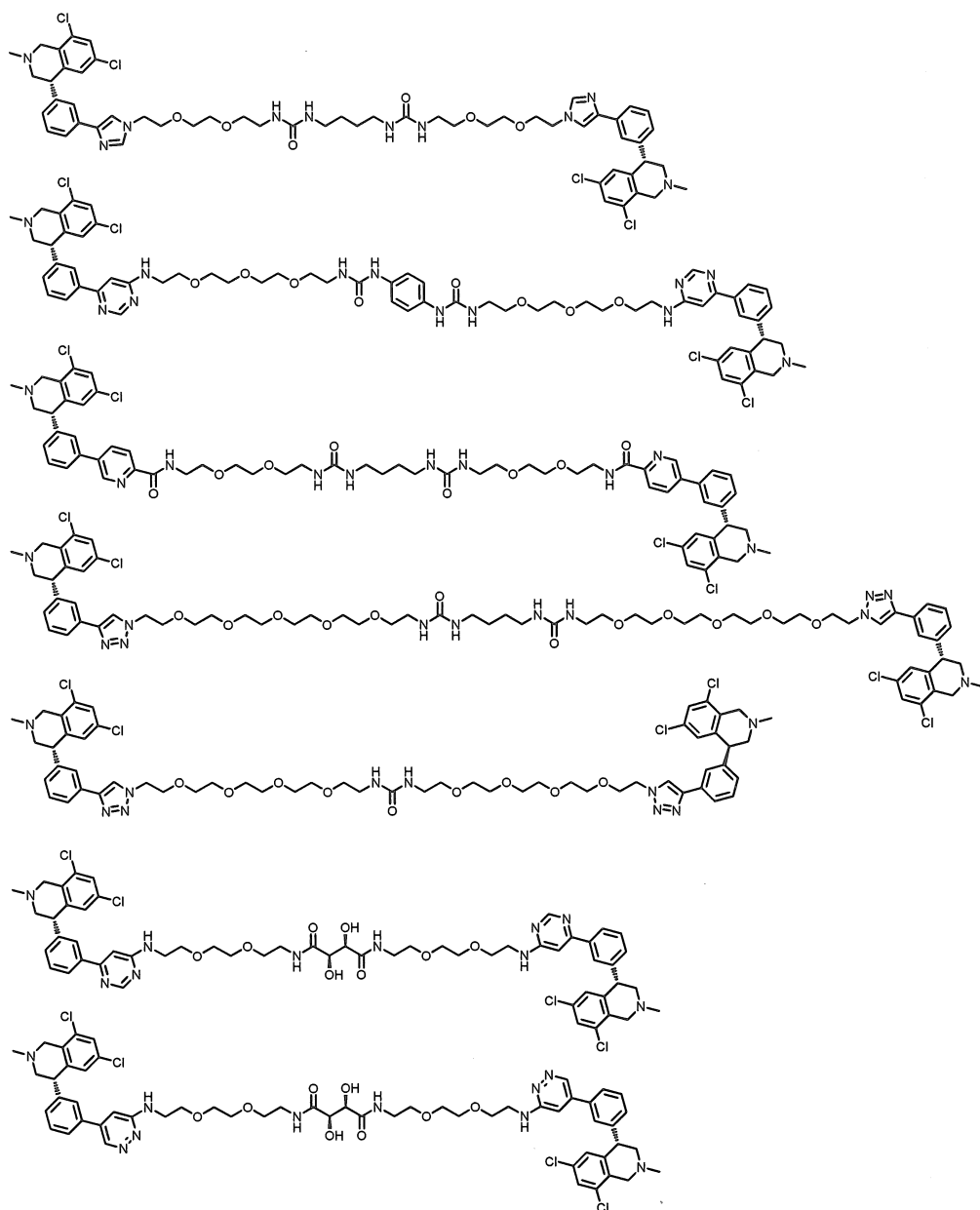
6. Hợp chất theo điểm 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

trong công thức [7], cấu trúc được thể hiện bởi công thức [8] dưới đây là cấu trúc bất kỳ trong số nhóm công thức [9] dưới đây:

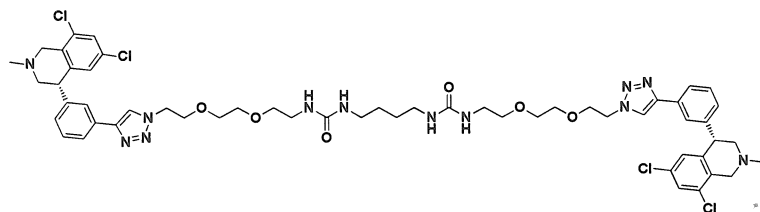


7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:



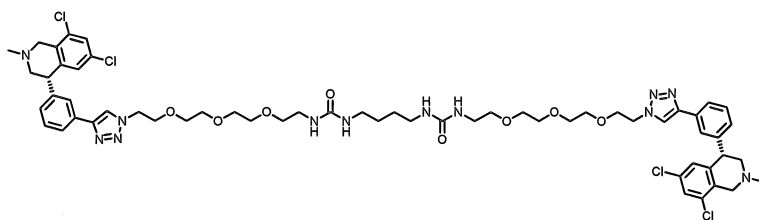


8. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này công thức:

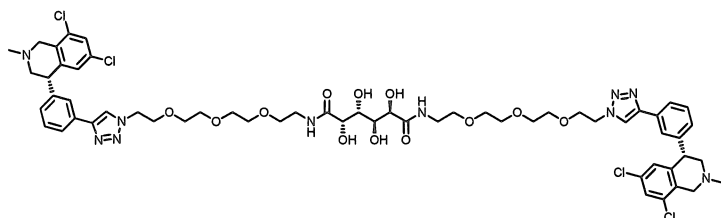


9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của , trong đó hợp chất này công thức:





10. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó , trong đó hợp chất này công thức:



11. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

12. Thuốc ức chế chất trao đổi natri hydro 3 chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

13. Chế phẩm thúc đẩy bài tiết nước trong ruột chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

14. Thuốc phòng ngừa hoặc điều trị chứng táo bón chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

15. Thuốc ức chế hấp thụ natri chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

16. Thuốc phòng ngừa hoặc điều trị chứng huyết áp cao chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

17. Thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thận chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

18. Thuốc phòng ngừa hoặc điều trị chứng ứ dịch thể chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

19. Thuốc ức chế hấp thụ phospho chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.
20. Thuốc phòng ngừa hoặc điều trị chứng tăng phosphat huyết chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.
21. Thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh thận mạn tính-rối loạn xương và khoáng chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.